



原料藥主檔案(Drug Master File, DMF)檢附技術性資料 的法規演進

林耀正¹

前言

把關藥品品質與保障民眾用藥安全，防止劣質或偽藥於市面上流竄，是世界各國衛生主管機關所追求的目標。細數過去國際間發生因藥品品質異常而造成的死亡事件，部分原因即為廉價劣質原料藥，直接影響製劑的有效性及安全性所致，如何有效地管控原料藥品質，防止上述的情形發生至關重要。歐美日等先進國家是以赴廠實地查核(Good Manufacturing Practice, GMP)，並藉由提升文件審查規格，如原料藥主檔案(Drug Master File, DMF)、通用技術文件(The Common Technical Document, CTD)等方式，嚴格管控原料藥來源，並確保其品質。台灣藥品製造廠之原料藥來源多仰賴進口，為此我國衛生主管機關也參考國際法規規範，透過制訂原料藥主檔案(DMF)等相關藥品管理政策，來強化及健全藥品品質管理(圖一)。本文將簡介我國原料藥主檔案之法規演進歷程，探究台灣衛生主管機關如何藉由推動法規協合化，積極與國際接軌，致力於民眾用藥品質與安全的守護。

我國原料藥主檔案管理緣起

台灣藥品品質提升從推動製劑 GMP、cGMP 到今天符合國際上最高要求之 PIC/S GMP，已達到與國際水準並駕齊驅。不過在往原料藥部分推動時，卻一直未有好的切入點。原料藥主檔案之管理，源起民國 97 年 12 月 31 日之全國藥品政策會議，各方學者專家建議衛生署制定政策，藉由調整藥價機制鼓勵製劑商使用經品質審查的原料藥為目標，來提升民眾健保用藥品質，故衛生署遂以調整全民健康保險藥品支付價格(98.07.16 健保審字第 0980095220 號)^[1]與推動全民健康保險提升民眾用藥品質方案(98.10.01 健保審字第 0980095575 號)^[2]，將原料藥的品質與藥價連結，若藥品成分使用取得我國衛生主管機關核發證明文件之原料藥來源，其健保藥價得以同成分、同核價劑型、及同規格量之最高藥價之 0.5 倍調整。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心專案管理組



同時，前行政院衛生署於 98 年 9 月 30 日公告「原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表」及「申請原料藥主檔案 DMF 審查注意事項」(衛署藥字第 0980363183 號公告^[3])，亦於同年 10 月 1 日起，開始受理廠商 DMF 審查申請，並委託財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱 CDE)辦理相關事宜。原料藥主檔案為反映原料藥生產與品質管制的完整資料，包含生產廠、製程、規格、檢驗方法及安定性。其審查重點，在於評估原料藥的製造過程及最終產品，包括鑑定、含量純度及品質特性等，是否有合宜的管控與品質系統，以確保藥品之品質、安全與療效。

「原料藥主檔案技術資料審查表」係依據「國產原料藥查驗登記審查技術資料查檢表」來修訂，惟對於部分取得困難之資料，保留些許彈性的空間，例如批次製造紀錄與原料藥分析之原始紀錄，可分別以製程確效與分析方法確效的資料替代。這兩項資料並未列於「國產原料藥查驗登記查檢表」中，惟國際醫藥法規協和會(International Council on Harmonization, ICH)與歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)，皆將此兩項資料列為必須檢送的文件^[4]，相形之下，98 年所公告的「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」，應較符合國際的規範與趨勢。

為全面落實政策的施行，避免廠商僅為取得藥價的調整，而實際生產製造時，卻未採用取得 DMF 核備之原料藥，於「原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表」公告施行的隔年(99 年 11 月 26 日)衛生署藥署授食字 0991414779 號^[5] 公告補充說明，廠商申請製劑使用具 DMF 原料藥之證明文件時，應提供藥品製劑至少持續使用同一來源原料藥 1 年以上之證明文件，如未能出具該項文件，則須提供製劑使用具 DMF 之原料藥證明文件以及完成並通過三批之製程確效資料。同時亦規定凡申請藥品製劑使用具 DMF 原料藥之藥品，自核准日起，應於每滿 12 個月之 1 個月內提出該原料藥使用情形報告至署備查，進一步為民眾用藥品質把關。

精實審查

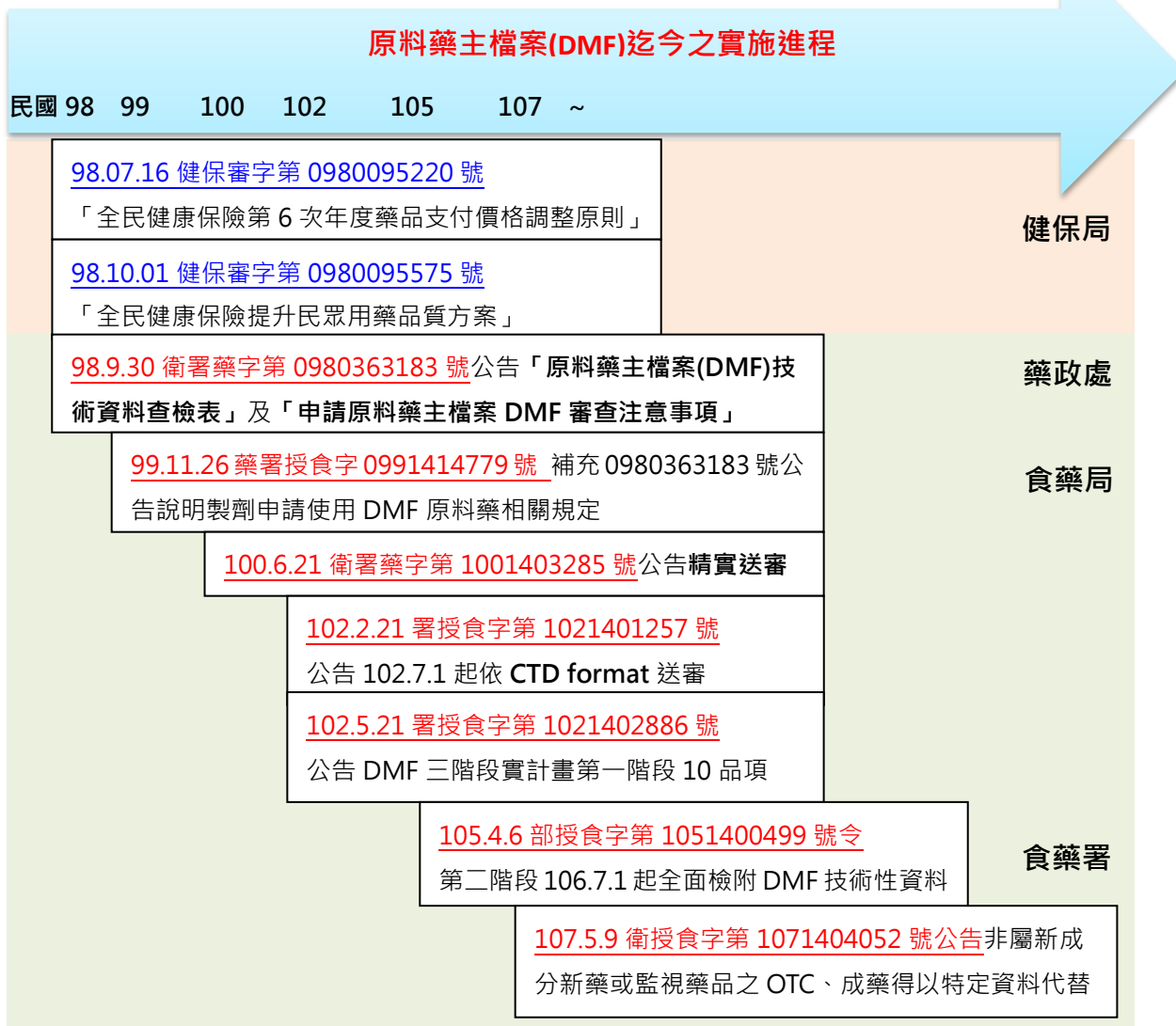
對於許多已在十大先進國取得證明文件之原料藥，考量其已經他國官方單位之審查，同時為有效運用國內審查的能量，衛生署於 100 年 6 月 21 日(署授食字第 1001403285 號^[6])公告有關原料藥精實審查所需資料。廠商若能提供原料藥經美國 FDA、歐洲 EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare)、歐盟 EMA、日本 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)或其他藥品查驗登記審



查準則所稱之十大先進國家核准之官方證明文件，或已有十大先進國家上市製劑產品使用該原料藥之證明，得以檢附特定資料(精實技術文件)送審，將能縮短審查流程，使得高品質藥品能儘早上市，以提升民眾用藥的福祉。

精實技術文件資料應包括以下內容：

1. 起始物質資料(來源、規格及檢驗成績書等)
2. 反應步驟及流程圖 (產率及下料量等)。
3. 反應途徑中所使用之各種有機溶劑、催化劑、試劑等參與物。
4. 原料藥(成品)及中間體之檢驗規格、方法(可列方法依據)及成績書。
5. 安定性試驗條件及試驗結果。



圖一、原料藥主檔案(DMF)相關法規公告時程



原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表及 CTD 格式送件

自 98 年公告「原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表」以來，隨著科學的發展，原先公佈的「原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表」已不符需求。為與國際法規接軌，並符合世界的潮流，衛生署於 102 年 2 月 21 日署授食字第 1021401257 號^[7]公告修正「原料藥主檔案技術資料查檢表」，此次修正的重點，以 ICH 訂定之通用技術文件格式(CTD)為藍本，規定廠商送件的技術性資料應以 CTD 格式呈現。透過 CTD 的標準格式，不僅有助於審查效率之提升，亦使全球法規單位得以在共通架構下交流，促成國際法規整合。且 CTD 格式的全球化與普及化，對後續原料藥主檔案的展延或變更，亦提供了更便利的交流平台。

原料藥主檔案(DMF)兩階段實施品項與實施方式

前衛生署食品藥物管理局(食藥局)參考先進國家實施時程，以風險管理之角度，規劃階段性、特定品項之 DMF 管理制度，來加強我國原料藥的品質管理。於 102 年 5 月 21 日署授食字第 1021402886 號^[8]公告第一階段原料藥主檔案(DMF)實施品項及實施方式，本階段納入的品項包含新成分新藥、Acetaminophen (Paracetamol)、Cefaclor、Cefazolin (Sodium)、Dextromethorphan HBr、Diclofenac Sodium、Gliclazide、Metformin HCl、Risperidone、Tamsulosin HCl 及 Valproic acid 等 10 個成分品項，並規定自 102 年 7 月 1 日起，含前述品項之新查驗登記案件均應檢送 DMF 資料，既有之藥品許可證須於一年內(103.6.30 前)提出 DMF 核備申請。從最早以健保核價鼓勵廠商自主申請原料藥主檔案核備之方式，轉變成強制特定品項必須檢送原料藥主檔案審查，顯見我國主管機關積極推動原料藥主檔案(DMF)的管理制度，及加強原料藥品質管理的決心。

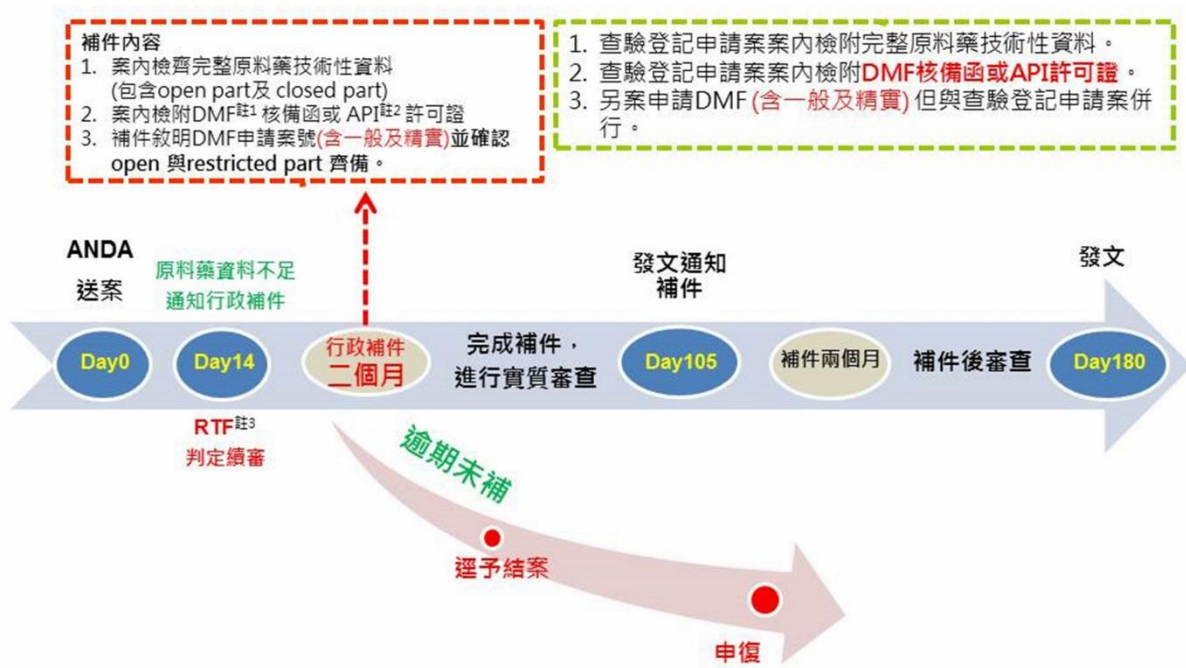
為加強新藥及學名藥品質的審查，接續於 105 年 4 月 6 日(部授食字第 1051400499 號令^[9])公告第二階段原料藥主檔案(DMF)實施品項及方式，修正藥品查驗登記審查準則附件二、新藥及新劑型、新使用劑量、新單位含量製劑查驗登記應檢附資料以及附件四、及學名藥查驗登記應檢附資料表，由原僅要求檢附有效成分檢驗規格、方法及成績書，修訂為應檢送完整之原料藥技術性資料，並自 106 年 7 月 1 日起開始實施。

配合此項政策的施行，申請者在申請藥品查驗登記時，對於原料藥技術性資料的提



交方式，可依下列方式擇一辦理：

1. 藥品查驗登記案內檢附原料藥主檔案(DMF)核備函或原料藥許可證。
2. 藥品查驗登記案內檢附完整原料藥技術性資料，含 open part 及 closed part (restricted part)。
3. 另案申請原料藥主檔案審查(含一般審查或精實審查)，須與查驗登記申請案併行。



註¹：DMF 精實函文需敘明該原料藥之廠名與廠址。

註²：API: Active Pharmaceutical ingredient，原料藥。

註³：RTF: Refuse to File, 退件及部分退費作業機制。

圖二、學名藥查驗登記審查流程

以圖二學名藥查驗登記(ANDA)審查流程^[10]說明，若申請者未依上述三種方式檢送原料藥技術性資料，認定為資料不完整，CDE 將會發文通知申請者於時限內補齊 DMF 核備函或原料藥技術性資料。若廠商另案申請 DMF 審查，應待該申請案原料藥技術性資料(含 open part 及 closed part (restricted part))完整齊備後，提供案號以利審查。申請者於完成補件後，始能進入學名藥查驗登記實質審查。在此提醒，原料藥技術性資料的完整為藥品查驗登記不可或缺之環節，其資料只有在完整且核備之情況下，方能核發學名藥核准函。倘若學名藥查驗登記審查已至尾聲，但另案申請原料藥主檔案部分尚



未核備者，則該學名藥查驗登記案會以不准登記結案。因此，建議申請者於案內一併檢送 DMF 核備函或原料藥技術性資料，此為最佳的送件方式。

以其他資料替代原料藥技術性資料

衛生福利部食品藥物管理署於 106 年 12 月 5 日公告修正「藥品查驗登記審查準則部分條文」，製劑使用的原料藥相關查驗登記及變更案件，得另依公告檢附的資料替代原料藥技術性資料。

參考國際間依藥品的安全性，採用不同的管理模式，且考量我國已全面實施製劑須使用符合藥品優良製造規範之原料藥，故衛生福利部於 107 年 5 月 9 日(衛授食字第 1071404052 號^[11])公告，非屬新成分新藥或監視藥品成分之指示藥品或成藥，符合藥品優良製造規範者，可檢附**原料藥反應步驟及流程圖、檢驗規格、方法及成績書等資料**，取代原料藥技術性資料，提供業者以替代資料送件的法規依據。

結語

我國中央衛生主管機關為提高國內藥品的品質與安全，先藉由調整健保價格的利多，鼓勵業者主動申請 DMF 技術性資料之審查。現今則追隨國際法規的趨勢，規定藥品查驗登記時，必須檢附原料藥技術性資料送審，以確保製劑的品質。透過推行原料藥主檔案 DMF 審查，在保障民眾用藥品質安全的同時，也提升國外藥廠對我國原料藥的信心，將有利於國內原料藥的出口。此外，食品藥物管理署赴原料藥製造廠從事實地 GMP 查核，將能落實源頭管理，而要求後續的原料藥技術性資料變動，也須檢附相關文件向衛生主管機關申請變更作業，種種措施皆是為了保障原料藥的品質，進而確保製劑的有效性與安全性。

參考文獻

1. 98.07.16 健保審字第 0980095220 號公告修訂「全民健康保險第 6 次年度藥品支付價格調整原則」。
2. 98.10.01 健保審字第 0980095575 號公告「全民健康保險提升民眾用藥品質方案」。
3. 98.9.30 衛署藥字第 0980363183 號公告「原料藥主檔案 DMF 技術資料查檢表」及



「申請原料藥主檔案 DMF 審查注意事項」。

4. 原料藥主檔案 DMF 審查重點與考量。財團法人醫藥品查驗中心當代醫藥法規月刊 RegMed 2011 Vol.4。
5. 99.11.26 署授食字 0991414779 號補充說明本局 98 年 9 月 30 日衛署藥字第 0980363183 號公告。
6. 100.6.21 署授食字第 1001403285 號公告原料藥主檔案(DMF)核備及國產原料藥查驗登記精實送審文件資料。
7. 102.2.21 署授食字第 1021401257 號公告修訂「原料藥主檔案(DMF)技術性資料查檢表」。
8. 102.5.21 署授食字第 1021402886 號公告第一階段原料藥主檔案(DMF)實施品項與實施方式，並自即日生效。
9. 105.4.6 部授食字第 1051400499 號令修正「藥品查驗登記審查準則」部分條文。
10. 學名藥查驗登記案須檢送原料藥技術性資料相關說明。
http://www.cde.org.tw/news/news_more?id=116。
11. 107.5.9 衛授食字第 1071404052 號訂定「藥品查驗登記審查準則第四十九條之一、第三十九條附件二、第四十條附件四所定經中央衛生主管機關公告得以其他資料替代原料藥技術性資料之藥品」，並自即日生效。