

原料藥主檔案 DMF 審查重點與考量

孫懿真¹

前言

為確保藥物的品質，評估原料藥主檔案(DMF, Drug Master File)技術資料在國際上已成為趨勢，世界醫藥先進國家如美國、日本與歐盟均已建立類似制度。我國則始於民國 98 年衛生署中央健康保險局之健保政策，連結學名藥的品質與藥價，使學名藥使用經中央主管機關審查通過之原料藥，可取得同成分、同核價劑型與劑量之藥品最高價 0.5 倍的調整，衛生署藥政處遂於民國 98 年 9 月 30 日公告衛署藥字第 0980363183 號「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」及「申請原料藥主檔案(DMF)審查注意事項」，自同年 10 月 1 日起接受廠商 DMF 審查之申請，並委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）審查，藉由此業務之技術性資料評估，確保原料藥品質能達安全與有效，並提升我國藥品管理制度與國際接軌。

「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」是依據「國產原料藥查驗登記審查技術資料查檢表」所制定的，對部分資料因廠商取得困難亦有所彈性，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，這兩項資料於「國產原料藥查驗登記查檢表」並未要求，但國際的法規如 ICH 與 EMA 等，這兩項資料均必須檢送，因此「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」更符合國際之需要。

審查重點與考量

針對送審時所須提供的資料，審查重點與考量可分為下列要點並逐一敘述之。

1. 摘要

原料藥的摘要包括結構式、化學名、物化性質、藥理作用機轉及臨床用途、與製造方法依據等。由前兩項資料得知原料藥的類別，並且可由結構初步了解該

¹財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組

化合物的安定性；檢送資料應說明化合物的物化性質，如物理狀態、溶解度(如在水、有機溶劑、酸性或鹼性溶液之溶解度等)、吸溼性、分配係數、解離常數(pKa)、等電點(pI)、熱力學分析(如 TGA、DSC)、熔點或沸點、比旋光度等，因目前送審之成分非屬新成分，在公開資訊可取得上述物化性質，然製造廠為迴避原開發廠之專利布局，可能開發出不同晶型之產品，其物化性質則可能稍有不同，因此製造廠需檢送以該公司所製得原料藥所測得之物化性質；由藥理作用機轉及臨床用途，了解該產品之藥理與用途；若製造方法特殊，由專利與文獻資料得知其製造方法依據，並製程中應管控之關鍵處，有助於評估製程與製程管制項目與參數之適當性。

2. 製造說明

為掌控原料藥的品質，製造廠、製造方法、批量大小、反應物、反應試劑、催化劑與溶劑之用量、製程中起始物與中間產物的品質管制、及關鍵步驟的管控為非常關鍵資料，上述項目若有變動，可能會產生新不純物或不純物含量增加；若欲回收溶劑，溶劑回收之設備、回收溶劑之規格及回收率亦應提供。審查時依科學知識、專利與文獻資料，判斷製程的合理性、物料管控與製程管控的適當性、回收溶劑規格之適當性、推測製程可能產生的不純物、並依 ICH Q7A Guideline 起始物的定義(起始物應為原料藥結構的片段)評估所宣稱起始物之適當性；若非適當，仍應向前提供數個合成步驟、反應試劑與溶劑、中間產物的管控、及關鍵步驟的管控等資料。

藉由批次製造紀錄可實際以一批代表產品核對其起始物與中間產物的下料量與管控、及關鍵步驟的管控是否確實執行，執行結果是否予以接受。若使用回收溶劑，回收溶劑之檢測結果是否符合規格。上述資料可接受以製程確效取代，目前多數廠商檢送製程確效的資料，此項可說明該製程是否生產一致性的產品。

3. 工廠資料

工廠資料包括工廠名稱、地址、製程相關之清單及配置圖、參與製程及品管人員之學經歷、工作性質及簽名對照，由此可知該製造廠是否具製造該原料藥之相關設備與分析所需之儀器，並且參與人員的學經歷是否足以擔任相關工作等，因設備、儀器與工作人員將間接影響原料藥的品質。

4. 結構鑑定

結構鑑定是以光譜分析結果確認原料藥的結構正確無誤。光譜分析一般提供

紫外光譜(UV)、紅外光譜(IR)、氫與碳核磁共振光譜(^1H - and ^{13}C -NMR)、質譜(Mass)與元素分析(Elemental Analysis)等，除提供原始圖譜判定，亦須提供結構鑑定之解釋。

5. 原料藥管制

原料藥管制須包括檢驗規格、分析方法、檢驗成績書與批次分析。檢驗規格乃針對原料藥的外觀、鑑定、含量、純度、與品質等特性制定可接受基準，審查時將依前項提供之製程與製程管制，評估檢驗規格與分析方法的適當性，而適當性判斷的依據為參考我國與十大先進國(即查驗登記審查準則所指十大先進國)的藥典、ICH、FDA 與 EMA 法規。

關於規格中鑑定一項，必須以足夠區別結構類似的方法為之；含量必須使用具專一性的指標分析方法；不純物或/與分解產物之規格若為 ICH Q3A 所定須執行毒性試驗之範圍，廠商須提供毒性試驗的資料以支持該不純物或/與分解產物規格訂定之合理性。

6. 分析方法確效

分析方法之確效，主要目的是在確認該方法確實能適合於所期望達到之目的，無論鑑別試驗、原料藥與不純物之定量試驗，應依方法之本質執行確效。如鑑別試驗之確效，一般以專一性為主；含量試驗須針對線性、準確度、精密度(可重複性與中間精密度)與專一性確效；不純物之定量試驗，除包括含量試驗執行的項目外，應包括最低定量濃度之確效，其他如各特性之要求與標準可參考分析確效作業指導手冊。

7. 標準品

標準品應為高純度的原料，藉著較廣泛的檢驗項目標訂純度，作為其他批次之鑑定、標訂含量或純度的標準。與一般原料藥品管之不同處，Primary reference standard 之要求在於鑑定的項目較一般品質管制為多，必須確認原料藥之結構正確無誤。可以接受的標準品來源有四；一、來自官方公認的來源，如由 USP 購買；二、以現有的製程所取得高純度的物質；三、與現有製程不同，為另一合成路徑所取得的物質；四、由現有的生產取得並經過純化。

依藥品查驗登記審查準則第十條，對於檢驗所需之標準品要求如下，應註明為 Primary Standard 或 Working Standard。如為 Primary Standard 者，應註明來源；

如為 Working Standard 者，應註明來源、批號及標示含量、檢驗規格、檢驗成績書、標定程序。上述之資料可確認標準品的鑑定、含量與純度是否經適當的標定，是否適當作為其他批次之標準。

8. 包裝容器

包裝容器影響原料藥之安定性與再驗期，此部分應說明原料藥所儲存的包裝系統其規格及檢驗方法，包括主要包裝與次要包裝。審查時將核對原料藥在安定性試驗所使用的容器封裝系統是否相同，並評估此包裝系統對於原料藥之儲藏是否適宜。

9. 安定性試驗

應提供原料藥儲存於前項之容器封裝系統，遵循 ICH Q1A 之儲存條件與間隔，應提供至少三批先導批次、由相同的合成方法並可代表生產批次、於預定之儲存條件執行長期與加速試驗的安定性試驗資料，以建立原料藥之再驗期(re-test period)，並分析原料藥儲存過程中，可能產生的降解產物。

此項應包括安定性試驗批次、安定性試驗計劃書、報告、結論及宣稱的再驗期。安定性試驗之分析方法，必須具指標性的，在執行安定性試驗以前，需經過確效。安定性試驗應執行的項目包括物理、化學與微生物之屬性。

總結

基於健保價格之誘因，廠商自 98 年 10 月起紛紛主動申請 DMF 技術資料之審查，現階段此類案件多屬學名藥，衛生署委託本中心協助技術性資料之評估，中心 DMF 的審查是以現今科學發展為基礎，在風險考量之原則下，原料藥的鑑定、含量、純度及品質特性上，評估是否具適宜的管控與確保，因原料藥的品質關係到藥品的安全性與有效性，近年來因許多原料藥品質不佳如 heparin 事件，造成安全疑慮或死亡事件，品質的要求不斷提高，對品質系統的研究，更加瞭解品質無法以最終產品之檢驗結果論斷，是製造出來的而不是檢驗出來的，品質、安全性與有效性必須加以設計並建構於產品中。

參考資料：

1. 衛生署衛署藥字第 0980363183 號公告
2. ICH Q1A Stability Testing of New Drug Substances and Products
3. ICH Q3A Impurities in New Drug Substances
4. ICHQ3C Impurities: Guideline for Residual Solvents
5. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products
6. 分析確效作業指導手冊
7. 藥品安定性試驗基準