



各國 DMF 制度管理介紹

藥劑科技組 盧可禎

Drug Master File(簡稱 DMF)為原料藥主檔案，是一套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、檢驗方法及安定性等方面的內容。不同國家及地區對申請方式與 DMF 的編寫要求不同，以下就美國 FDA、歐盟(歐洲共同體國家)、日本與韓國的 DMF 制度作介紹。

(一)、US FDA DMF 制度介紹

簡介:

根據美國的聯邦管理法(Code of Federal Regulation ; CFR)第 210 及第 211 條之規定，任何進入美國市場的藥品(包括原料藥)都須向美國 FDA 申請註冊並遞交相關資料檔案，以便於 FDA 對藥物或藥品有全面的瞭解原料藥資料可與藥品查驗登記申請案之資料一併檢送，或可遞交一份 DMF 檔案給 FDA，此由生產廠提供原料藥生產過程包括生產、加工、包裝與儲存的資料，以確定原料藥的生產過程是符合美國 cGMP 的要求，是為成品製劑取得核准之基礎。但美國法律並不強制要求企業遞交 DMF 檔案，遞交 DMF 檔案與否為 DMF 持有者的決定。一般準備 DMF 檔案可由 DMF 持有者以外的企業/公司於新藥臨床試驗申請(IND)、新藥申請(NDA)與學名藥申請(ANDA)時，直接引用這些資料，但這些企業/公司無法得知 DMF 實際內容。

申請過程:

對於原料藥廠商來說，通過 FDA 批准主要有兩個階段：一是 DMF 檔案的登記，即向 FDA 進行 DMF 的備案，遞交 DMF 資料，經由 FDA 的藥品查驗及研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)審核，初審合格後發通知函給申請人，函中會發一個 DMF 登記號與說明 DMF 持有人的責任與義務。二是當 DMF 檔案登記完成後，原料藥之使用者，即製劑藥廠於提出新藥臨床試驗申請(IND)、新藥申請(NDA)、學名藥申請(ANDA)或出口申請時，其原料藥的資料可直接引用該原料藥 DMF 檔案之登記號，FDA 才會對 DMF 技術性資料進行審查，必要時且對原料藥的生產廠進行 GMP 現場查核，確認原料藥生產現場與提交的 DMF 檔案內容一致。在 FDA 批准製劑申請之前，原料藥生產廠須先經 FDA 的現場檢查，通過對藥品整個生產過程的管理與品質管制的查核，確保原料藥生產廠的生產與品質管制能生產出品質一致且符合 GMP 的藥品，最終 FDA 會基於現場查核的結果，做出是否批准該原料藥在美國市場上市的決定。

分類:

DMF 分為 5 類型，其中 Type I (有關於製造場所、廠房設施、操作程序與人員的資



訊) 已於 2000 年 7 月 12 日取消, 除了在第 V 型中有關無菌製造過程或生技合約製程的設備須說明此項內容外, 其於各類型皆不需說明。僅針對原料藥 Type II 類型內容詳細說明, 其他類型之內容可參考文獻。

a. Type II: 原料藥(drug substance)、原料藥中間體、生產前述物質使用的原材料, 或藥品(drug product)。

通常, 一個第二種類型的 DMF 檔案內容應僅限於一個原料藥、原料藥中間體、藥品或用於這些物質製備的原材料中的一種。

(1) 原料藥、原料藥中間體與製備這些物質的原材料: 概述原料藥與原料藥中間體生產與管制的的所有重要步驟。對於第二種類型的 DMF 檔案中, 原料藥與原料藥中間體應包含的資料, 可詳見以下 Guidelines:

Guidance for Industry M4Q: The CTD-Quality

Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances.

Draft Guidance for Industry Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format —General Considerations.

Q11 Development and Manufacture of Drug Substances.

(2) 藥品: 通常, 在遞交的新藥臨床試驗申請(IND)、新藥申請(NDA)、學名藥(ANDA)或出口申請中, 應有藥物劑型的生產與管制的步驟, 如果廠商在新藥臨床試驗申請(IND)、新藥申請(NDA)、學名藥(ANDA)或出口申請中, 尚無法提供前述資料, 則可採用 DMF 檔案的形式遞交。當在藥品的申請案係遞交 Type II DMF 檔案時, 申請者或生產商應遵循以下 Guidelines:

Guidance for Industry M4Q: The CTD-Quality

Draft Guidance for Industry Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format —General Considerations.

Guideline for Submitting Documentation for the Manufacture of and Controls for Drug Products

Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation

授權的信件(Letter of Authorization):

在 FDA 獲得授權可以查看支持某藥品申請的 DMF 檔案之前, DMF 檔案持有者必須在 DMF 檔案中遞交雙份授權信件, 授權 FDA 查看這些 DMF 檔案。

處理政策:

FDA 收到 DMF 檔案申請表與須提供之資料後, 會進行初步審查, 判斷其是否符合應提供之格式(format followed M4Q:CTD-Quality)與內容的最低要求, 處理時間大約 2-3 週。如果申請資料符合要求, FDA 將回執申請者說明已收到申請資料, 並給該申請資料一個 DMF 檔案編號。如果申請資料不完整或不充分, DMF 檔案工作人員將寄回該申請



資料並附上一封不接收理由的信件，對該申請資料，FDA 不會給予編號。

審查政策：

DMF 檔案無批准與不批准，只有當新藥臨床試驗申請(IND)、新藥申請(NDA)、學名藥(ANDA)或出口申請的申請者或其他 DMF 檔案的持有者通過引用，將 DMF 檔案彙編到其它申請案之資料後，FDA 才會審查 DMF 檔案的內容。要通過引用來彙編 DMF 檔案到其他申請案，DMF 檔案持有者必須檢附一份授權信件的副本於 DMF 檔案資料中。

如果 FDA 審查後發現 DMF 檔案中缺乏提供某些資料時，會寄一封說明缺失的信件給 DMF 檔案持有者。同時，FDA 也會通知引用這份 DMF 檔案來支持其藥品申請案的廠商，告知總結的缺失，但是關於缺失的細節只會告訴 DMF 檔案持有者。當 DMF 檔案持有者回應 FDA 提供相關缺失的信件時，必須同時寄一份信件副本給引用這份 DMF 檔案且可能受本申請影響的廠商與發現缺失的 FDA 審查部門。

登錄證書號管理辦法：

美國 DMF 檔案號碼的管理，可以接受在同一個 DMF 號碼中含有一個以上的合成路徑、不同粒徑或晶型，只要在製劑申請的資料裡面詳細說明，該製劑申請是使用哪一個合成路徑、粒徑或晶型即可。

DMF 變更所需要的通知：

DMF 檔案持有者必須通知每個引用該 DMF 檔案的相關申請者與開發商，請他們注意 DMF 檔案中的相關變更(21 of Code of Federal Regulation 314. 420(c))。且該通知應在執行變更之前發出，以便開發商或申請者能據以對相關申請案進行補充與修正。

授權允許查閱 DMF 檔案名單

DMF 檔案中要求包括一份授權允許查閱 DMF 檔案的全部人員的詳細資料名單(21 of Code of Federal Regulation 314. 420(c))。持有者在年度更新中必須對該名單進行更新。最新名單中應包括持有者姓名、DMF 檔案數量與更新日期。更新每位通過確定允許查閱的姓名或代碼資訊，以及資訊的日期、卷數與頁碼。在上一年中，任何已收回的授權名單都應該在合適標題下予以明確說明。如果一年時間後，該授權名單沒有變更，DMF 檔案持有者也應該提交一份關於該名單是最新的聲明。

年度報告(annual report)：

首次申報後期滿一年，持有者應提供一份年度報告。該報告應包括一份授權允許查閱 DMF 檔案的全部人員的詳細資料名單，同時也應說明自前一個年度報告以來關於該 DMF 檔案主旨的所有併入變更和補充資訊。如果 DMF 檔案主旨沒有變更，DMF 檔案持有者應提交關於 DMF 檔案主旨是最新的聲明。



如果持有者沒有每年作年度更新或向 FDA 確認沒有變更，而導致 FDA 延遲對未決的新藥臨床試驗申請(IND)、新藥申請(NDA)、學名藥(ANDA)、出口申請或關於這些申請的任何修正和補充的審查時，FDA 可以啟動終止 DMF 檔案。

DMF 檔案的終止：

希望終止 DMF 檔案的持有者應向 DMF 檔案工作人員提交申請，陳述終止的理由。

FDA 可以終止沒有提供授權查閱 DMF 檔案人員的年度更新報告的 DMF 檔案，也可以終止自上一年度報告以來沒有變更列表的 DMF 檔案。FDA 若決定終止一個 DMF 檔案，會通知該 DMF 檔案的持有者。

(二)、EU DMF 制度介紹

簡介：

歐盟的 DMF 檔案有兩種申請方式：(一)、若原料藥(包含賦形劑)品項有收錄於歐洲藥典，則生產廠可以自行申請歐洲藥典適用性證書(COS, 即 Certificate of Suitability 又稱 CEP)，經歐洲醫藥品品質審查委員會(EDQM)核准後，證明原料藥的品質是按照歐洲藥典相關專論(relevant monographs of the European Pharmacopoeia)描述的方法嚴格管控，使其產品品質符合歐洲藥典標準的一種證書；(二)、若原料藥品項未收錄於歐洲藥典中，則原料藥廠須配合製劑廠遞送歐盟各國的 ASMF(Active Substance Master File, 原名為 EDMF)。

歐洲 CEP 證書申請檔案較注重原料藥本身的性質，包括化學結構及結構解析、化學性質、雜質及其限量、品質管制、穩定性與安全性的研究等。要取得此證書，生產廠需要遞交一份詳細的檔案(All in one)，其中可能含有機密資料，同時生產廠必須要承諾該產品生產的品質管制嚴格地遵循 GMP 標準，且須通過檔案的審查與現場查核才可獲得證書。擁有此證書之用戶說明其產品通過應用歐洲藥典相關專論，及證書上所列出的必要方法，能夠檢驗原料藥是否適用於藥品的生產，此即表示從這一特定方法生產的原料藥中所有可能的雜質與污染物都能夠藉由歐洲藥典相關專論的要求完全控制。

歐洲藥物管理檔案(EDMF, 即 European Drug Master File)是藥品製劑的製造商為取得上市許可，而必須向註冊當局提交有關在製劑產品中所使用的原料藥之基本情況的支持性技術檔案。EDMF 的申請必須與使用該原料藥的製劑之上市許可申請同時進行。當原料藥的生產廠(ASM, Active Substance Manufacturer)不是藥品製劑上市許可證的申請人時，為了保護原料藥的生產與品質管制相關的技術性資料，是由原料藥的生產廠直接提交檔案給歐洲官方機構。檔案分為公開部分(Open part)與保密部分(Close part)。EDMF 的主要內容含原料藥及其相關雜質的化學性質，包括化學結構及結構解析、化學性質、雜質及其限量、雜質檢驗等等。EDMF 還包括生產廠的廠房、設施、人員、GMP 管理、機構與職責等方面的內容。



申請過程:

- a. **CEP:** 生產廠或申請代理機構透過銀行匯出證書申請的費用至認證秘書處，並將完成的CTD格式之DMF檔案與品質總結(QOS, Quality Overall Summary)，一式兩份用英文或者法文，與填好的申請表格一併遞交給歐洲醫藥品品質審查委員會(EDQM)的認證秘書處。認證秘書處收到申請資料後，在一定期限內會安排審查。審查是由認證秘書處指定的審查委員小組(必要時也可由相關的技術顧問委員會)完成，以決定是否頒發CEP證書。最終，認證秘書處會將審查結果及是否獲頒發CEP證書告知申請人。自1999年開始，原料藥生產廠在申請CEP證書的技術檔案後面，必須要附加兩封承諾信，一封承諾說明產品是按照GMP規範進行生產，另一封信要承諾同意歐盟的相關審查機構進行現場查核。
- b. **EDMF¹:** 在歐盟，申請新藥上市依其central procedure者都由歐洲醫藥品管理局(EMA)統一受理與審查。但是EMA不受理學名藥的註冊申請，所以當廠商申請非新藥製劑之註冊時，原料藥EDMF檔案則由歐盟某個成員國的藥品審查機構進行審核。根據EDMF註冊的要求，EDMF只能在製劑藥品上市許可證申請時遞交，並且只有歐盟成員國內的製劑廠及其授權的代表(如進口商)可以提出申請遞交EDMF的註冊申請。遞交CTD格式的EDMF應包括兩個部分：1. EDMF的申請人部分(即公開部分)；2. 原料藥生產廠(ASM)的部分(即保密部分)。兩個部分要分開遞交，因為藥品上市許可證的申請人不可以看到EDMF保密部分的資料。其中EDMF的公開部分與保密部分組成一個完整的副本由原料藥生產廠直接寄給歐洲相關的審查機構。公開部分的副本由原料藥生產廠提前寄給製劑許可申請人，並由申請人將此部分包括在上市許可證的申請檔案中。因此，EDMF註冊僅適用於當原料藥的生產廠家(ASM)不是藥品上市許可證申請人的情況。
如果歐洲的藥品審查機構經審查後，證明遞交的EDMF申請文件是真實有效的，則給予藥品上市許可證的申請人一個EDMF登記號(Reference No.)。因此原料藥產品即可出口到歐洲，用於該製劑廠的藥品生產上。

處理與審查:

- a. **CEP:** 經審查送審文件後，若申報之產品品質能以歐洲藥典收載之專論控管，以及符合該藥典專論之標準，即授予CEP證書。在某些特殊情況下，如一原料藥因不同藥廠之製程不同，產生不同於歐洲藥典收載專所列之不純物，此時未收載於歐洲藥典的不純物，必須在CEP證書中標出其規格標準，這些不同於歐洲藥典之不純物若經原料藥廠同意，則可在藥典修訂版(增補版)中收載這些不純物之規格。在進行現場GMP檢查時，歐盟的GMP檢查是依據ICH Q7A的指引，生產廠應遵循此指引並做到下列3點：第一、參照指引進行自我檢查；第二、所有的品質管制檔案、操作規範

¹ EDMF 現稱為 ASMF(Active Substance Manufacturer File)



(SOP)與各種生產管理表格、標牌、標籤及生產紀錄，都應當具備英文對照，使國外的查核官員能看懂；第三，對員工進行 GMP 培訓，瞭解並適應國外檢查的特點。現場檢查的主要目的是檢查工廠的實際生產與日常品質管制是否與所提供的資料所述相符、藥品的生產過程是否按照國際的 GMP 要求進行、對生產過程的管控是否可以生產出符合要求的產品，以及是否可以有效地控制產品中雜質的含量等等。

- b. **EDMF:**當 EDMF 檔案被遞交後，歐洲各國的主管當局或歐洲醫藥品管理局(EMA)會對 EDMF 的公開部分與保密部分進行評估與提問。對 EDMF 公開部分的提問，會寫進整個評估報告並轉給申請人。對 EDMF 保密部分的提問，則被包含在評估報告的保密附件內直接轉給 EDMF 持有人，但主管當局或 EMA 會將上述情況連同所提問題的性質通知申請人。申請人須負責要求 EDMF 持有人及時回答這些問題。一旦因為這些針對保密部分的提問與回答，使得公開部分內容發生變動時，EDMF 持有人有責任向申請人提供更新的公開部分的檔案，並由申請人提供給審查機構。

CEP 證書號管理辦法:

CEP 證書管理有下列情況: (1)若原料藥有不同的合成路徑但不影響原料藥品質，且可以用相同規格管制時，則可以包含在同一張 CEP 證書裡面；(2)若不同合成路徑會影響原料藥本身品質，例如使用不同溶劑，有不同的不純物含量，則同一個 CEP 持有者之同一項原料藥會獲得不同的 CEP 證書，如 CEP process A 及 CEP process B；(3)有關原料藥等級，如果歐洲藥典沒有指明原料藥等級(如晶型、粒徑、無菌等)，通常不會特別註明原料藥等級，但 CEP 持有者可以有不同等級的原料藥，但當 CEP 持有者要求在 CEP 證書中註明原料藥等級時，是可以特別註明的，但因原料藥等級並不在 CEP 認證範圍內，所以較不要求。但是當使用有多種等級的原料藥 CEP 證書進行製劑申請時，就必須說明實際使用的原料藥等級。

EDMF 與 CEP 區別:

關於歐洲藥典適用性證書(CEP)與 EDMF 的異同，如下列各點說明:

1. EDMF 只被接受的歐洲國家所認可；CEP 被所有歐洲藥典簽約國接受，包括歐盟及其成員國與歐洲藥典大會觀察員國家。
2. CEP 是送交 EDQM 進行評估；EDMF 則是由相關歐洲國家藥品審查機構進行評估，如在英國申請是由英國藥品評估局(MHRA)負責。
3. EDMF 與藥品製劑的批准有關，應與藥品註冊檔案同時遞交到每一個相關國家，通過則給一個 EDMF 登記號；CEP 是一個獨立的過程，在任何時候只要提交檔案通過審查與通過現場查核，就可以獲得一張獨立的證書。
4. EDMF 申請過程適用於所有的原料藥，只要是原料藥，無論是否已收載於歐洲藥典，都可以以通過 EDMF 的方式進入歐洲市場；CEP 證書只能接受歐洲藥典已收載的原料藥。



5. EDMF 包括兩個部分-公開部分與保密部分，且須包含藥物的安定性(stability)研究資料。

CEP 則是將所有資料放在同一個檔案中，且較不強求藥物安定性研究的資料。

兩者都是用於證明製劑產品中所使用的原料藥品質的檔案，是原料藥進入歐洲市場必需提交的文件，可任選其中一種申請。CEP 這種註冊途徑的優點是不依賴於最終使用者，可以由原料藥生產廠獨立地提出申請。CEP 不僅被所有歐盟成員國所承認，而且被很多承認歐洲藥典地位的國家所認可，CEP 證書能夠替代 EDMF 文件用於藥品上市申請與原料藥來源的變更申請。

獲得 CEP 證書之後所需的工作：

即使已經獲得 CEP 證書的企業，如發現所報資料與實際情況不符或是產品的生產與品質管制不符合 GMP 要求，EDQM 的認證秘書處有權隨時收回 CEP 證書。因此，證書持有者應依下列各點定時申報資料給主管機構以維持證書之有效性：

1. 取得 CEP 證書後，若證書持有人或生產廠未能達到以下要求，證書將會失效：
 - (a) 當發生可能影響產品品質、安全性或有效性的明顯改變時，必須向歐洲認證的官方機構報告，以便重新評估或更新 CEP 證書；
 - (b) 如果沒有發生任何可能影響產品品質、安全性或有效性的變化，每五年也需要更新一次與 CEP 證書相關的產品檔案。
2. 無論是否會影響到產品的品質，申請人對於任何行政管理方面的改變均需報告。
3. 如果歐洲藥典委員會對某一 CEP 證書參考的歐洲藥典中的專論進行修訂，申請人要按照修訂過的專論對藥品檔案進行更新。

(三)、Japan MF 制度介紹

簡介：

日本於 2005 年 4 月實施新版之藥事法，新增與進口相關的制度，主要包括：(1)外國製造商認定制度；(2)PMDA(獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構)對製造商的藥品生產品質管制規範(GMP)適合性調查；(3)原料藥(API)的主檔案(MF)登錄制度；(4)日本製造銷售業者與海外 API 生產廠簽署良好品質規範(GQP)協定。這些新增制度主要是改革藥品製劑生產與上市許可的體系，其中與原料藥有關的是引入 MF(即 Drug Master Files System)登錄制度來管理藥用原料藥。

根據 MF 登錄制度的規定，原料藥等製造商向 PMDA 進行 MF 登錄是一種自願行為，對於規定類型的藥用原料藥(指某些特殊之原料藥)，日本政府建議製造商進行 MF 登錄但不強制。基本上，原料藥的資料是作為製劑申請附加資料的一部分或是製劑申請書的一部分，因此原料藥要通過 PMDA 的核可有兩種方式：(1) PMDA 對原料藥廠所提交的 MF 登錄申請只是進行形式上的審查，符合要求即可發給 MF 登錄證書，而技術審查必須等到藥品製劑申請上市許可時，審查引用該登錄之 MF 時，審查人員才會根據上市申請人



所提交的 MF 註冊證書複本，以及申請人與 MF 註冊人之間的協議調閱 MF 檔案的合約書，審查 MF 檔案的技術性資料，此方法除了可以保護原料藥廠之技術性資料不洩漏，也提高了註冊行為與審查效率的目的；(2)如果藥品上市許可申請中可以提供充分的原料藥生產及品質管制的詳細訊息，足以使審查人員對原料藥品質及與藥品製劑的適用性做出判斷時，原料藥也可以不進行單獨 MF 登錄制度。

MF 登錄項目：

MF 登錄的項目有下列幾種：(1)原料藥、中間體與藥劑產品之原料(具有特別劑型之藥劑產品的原物料)；(2)新賦形劑，以及與既有賦形劑之不同組成比例的預混合之賦形劑；(3)醫療器材原物料；(4)容器/包裝材料。註冊項目須包含製造方法、製造過程管制、品質管制與檢測、規格與檢驗方法、安定性試驗與非臨床研究資料(主要針對新賦形劑)。

申請過程：

日本以外的製造商要取得日本藥政官方登錄 MF 證書，必須選擇一個在日本有住所的人，委託其作為日本管理人，辦理 MF 登錄申請相關的事務，通過管理人進行申請，且此人須需具備一定的化學與日本藥事法知識，以及有製作日文申請資料的能力，因 MF 登錄申請相關的資料都必須用日文。此外，MF 登錄者只能選擇 1 人(或 1 家)作為國內管理人。

MF 登錄的 application form 與 QOS(CTD 2.3)，都須翻譯成日文，但作為附件提出的 CTD Module III 文件可以英文撰寫，並可直接提出。

管理方式：

日本為了因應於 2005 年 4 月實施的新藥事法，將 MF 制度的管理辦法分三類：

- 一、MF 登記與藥品上市許可申請提交的協調：當藥品上市許可申請引用到有關 MF 時，包含兩種情況：第一種情況，當提交藥品上市許可申請時，如果 MF 登記已經完成(已獲正式 MF 登記號)，上市許可申請表中可直接填寫 MF 登記號，同時將 MF 登記證書影本及與原料藥等製造商之間的合約作為附件進行提交，審查人員在審查上市申請的過程中憑藉以上訊息來調閱 MF 檔案。第二種情況，如果 MF 登記未完成，但登記申請已提交(已獲得系統指示的接受編號)，可憑系統指定的接受編號提交上市許可申請，並在上市許可申請表中註明“MF 登記正在進行中”。當 MF 登記完成後，應立即聯絡 PMDA 審查管理辦公室申請替換上市申請中的 MF 登記號。只有 MF 登記訊息替換為正式的註冊號後，藥品上市申請的技術審查才會開始。
- 二、與藥品上市許可申請資料審查的協調：MF 登記可以看做藥品製劑上市許可申請的一部分，對 MF 登記訊息的審查還是要以有關藥品上市許可申請的審查為主，必須基於藥品上市許可的需要進行審查。
- 三、過渡期管理：日本原料藥等重要原物料 MF 登記制度的全面實施花了 5 年時間，過



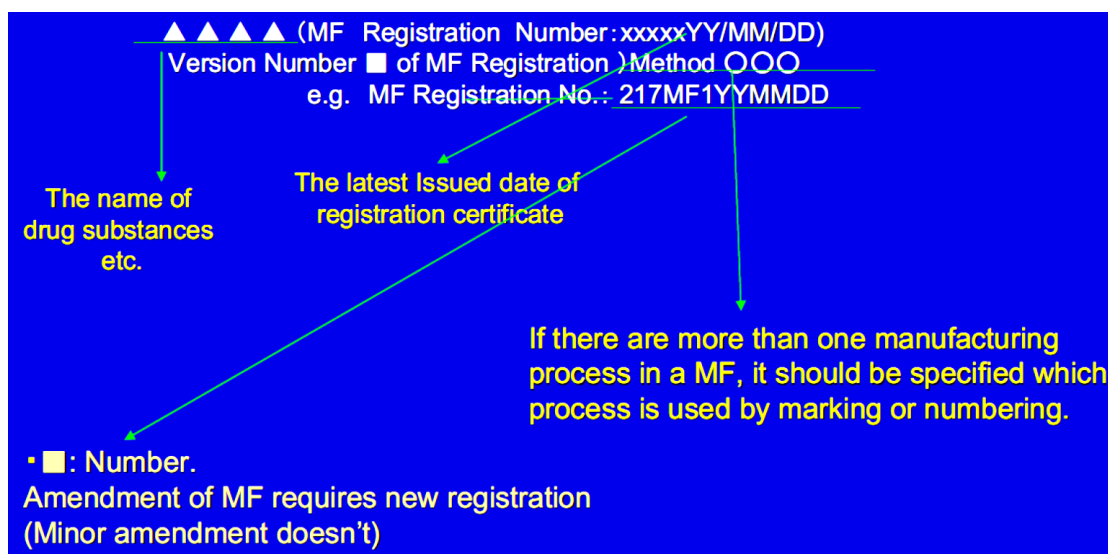
渡期間具體實施的措施如下:2005年4月1日起,原料藥等進行MF註冊需要提交正式的“MF登記申請”;2005年3月31日前批准的藥品及醫療設備所使用的原料藥等可進行“臨時MF登記”;所有“臨時MF登記”必須在2010年3月31日前通過提交“MF變更申請”改為正式的MF登記,否則MF登記號將會失效。如此可保證在較短時間內有較多的原料藥等獲得“臨時MF登記證書”,結束原本的許可管理而進入MF登記管理的過渡階段。

MF 登錄證書號管理辦法

如果有多種製造過程在同一個MF的登錄中,必須特別指明該MF登錄號碼使用的是哪一個製造過程。

當第一個日本客戶幫助外國製造商取得認證後,其他日本客戶要求與相同的外國製造商合作時,外國製造商原取得之認證無需再次接受審查,但是必須再次接受與該產品相關的GMP符合性調查。

日本為了能以一個相同的批准文號來管理同一個製造商的相同原料藥,在批准文號上做了一些特別的設計,以方便管理,其設計舉例如下圖所示:



審查政策：

MF 登錄申請只是進行形式上的審查,只要提供之資料符合要求,即可發給MF登錄證書。當有製劑申請引用該MF時,技術審查才可以啟動,主要是根據申請製劑的特性(劑型、用藥方式等),對MF登錄的內容進行審查,若MF登錄內容沒有變更,但技術有大的提高,或是申請製劑的劑型、用藥方式發生變化,登錄的MF內容也須重新接受審查。當製劑獲得批准,同時也代表MF登錄內容通過PMDA的核可。

此外,還須通過日本藥政官方現場查核,GMP查核分兩種情況,一種是到現場實施查核,即實地查核,另一種是將必要的材料提交給PMDA,即為書面審查。PMDA會視



情況選擇一種方式來進行查核。尚有另一種每五年更新一次的定期 GMP 查核，這些現場查核都須遵守日本 GMP 省令的基礎上實施。

若利用 MF 登記的原料藥製程的製劑獲得批准，使用該原料藥製程的相同劑型、相同用途的其他製劑進行註冊申請時，可以簡略有關原料藥方面的審查。如果製程不同的劑型或者不同用途的製劑，對 MF 登記的原料藥須重新進行審查。

MF 變更:

如果已登記之 MF 內容有變更，可以提出 MF 變更申請或者 MF 輕微變更報告。但是，如果這種變更可能造成已登記的原料藥本質發生改變，則需要按新申請之方式重新進行登記申請。在進行 MF 變更登記申請時，對於獲批准的生產商，因此變化，必須提出一份變更註冊申請或者輕微變更報告。在提出 MF 輕微變更報告時，獲批准的生產商，不必提出一份變更申請或者輕微變更報告。但 MF 的登記申請者一定要通知獲批准的製劑生產者相關的變更事項。外國製造業認定證有效期限是 5 年，因此每 5 年一次須準備相同的資料，接受更新審查。中途如有設備、管理人員變更的話，必須接受內容變更的審查。

(四)、韓國 KDMF 制度介紹

簡介:

韓國食品藥品管理局(KFDA)，為了不使用到低品質原料藥，以及對原料藥做品質管制，於 2002 開始將原料藥逐步引入 KDMF 系統管理。依據韓國「藥事法(Pharmaceutical Affair Act)」說明，任何韓國生產或進口韓國之藥品(含原料藥)，須獲得主管當局許可，才能生產或進口，KFDA 依「藥事法」之規定，於 2004 年三月頒布「原料藥註冊指南」公告說明，所有供韓國製劑使用的原料藥都須在 KFDA 註冊，且原料藥供應商須承諾接受 KFDA 的 GMP 現場查核，註冊批准後方可進入市場。因此韓國是少數原料藥單獨實行註冊並簽發註冊證書的國家。

KDMF 系統的管理範圍，一開始先從新化學物質之原料藥開始管理，之後分階段將其他種類之原料藥慢慢引入系統內管理，管理進行時間點如下:

2002-用於新化學物質的原料藥

2005-增加 gliclazide 等 77 品項

2006-增加人類胎盤品項

2007-增加 domperidone 等 22 品項

2008-增加 norfloxacin 等 14 品項

申請說明:

原料藥註冊分兩部分:(1)提供註冊資料；(2)承諾接受 GMP 查核。由 KFDA 決定是否

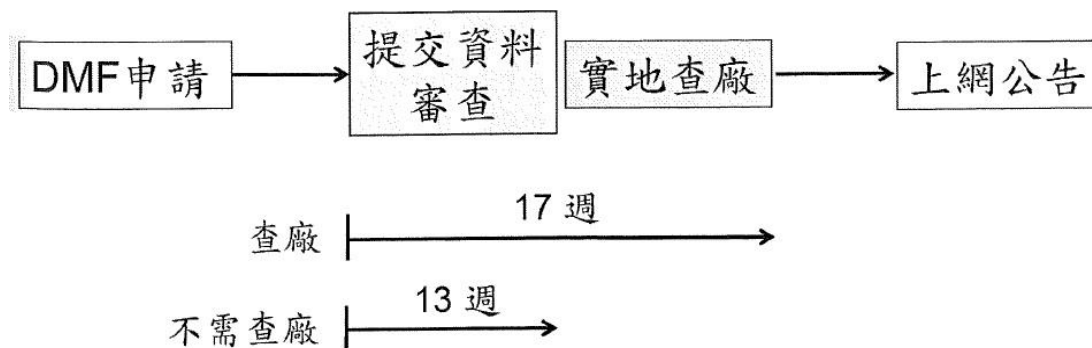


進行現場查核，而其查核目的為：(1)確認符合註冊文件；(2)確認符合 GMP。GMP 的符合標準是依韓國原料藥 GMP。當製藥廠曾接受 KFDA 的 DMF 查廠或是提交 GMP 證明(FDA EIR/EDQM 等)包括 ICH 國家之原料藥名稱，可免查廠。

提供的資料包含製造廠設備資料、物化性質與安定性資料、製程、分/包裝、容器與注意事項等；GMP 證明或申請 GMP 所需文件證明、批次紀錄、分析方法與使用溶劑資料；用於物質測試的標準樣品等。一般來說，以上須要提供之資料都必須提供詳細的數據給 KFDA，但是當有下列情況時，可以免除部分或全部資料之提交，但仍須提交聲明書說明：(1)如果生產廠意在進口任何其生產藥品所需的半成品；(2)如果申請已經提交至 KFDA 並且產品級別一樣，即有同樣的生產方法(合成、發酵、或者是萃取)以及同樣的生產地址；(3)如果申請已獲得原料藥 GMP 針對原料藥的評估-原料藥目前在市場上是可行的；(4)如果同樣的數據已經提交針對安全與有效驗證的審查，CMC 的審查，或者是新產品的申請審查。

如果資料是用英文撰寫，至少須要提交原文文件及韓文摘要，但是當文件非英文與韓文時，KFDA 會要求全部翻譯成韓文。

審查程序：



DMF 變更：

不論註冊原料藥的細節改變與否，註冊原料藥的持有人都必須於每年 1 月底前向 KDMF 委員會報告。

若有要變更註冊內容，須將製造廠的證書、聲明、變更原因及相關的文件遞交給 KFDA 審查。

(五)、對我國 DMF 制度的建議

目前我國原料藥管理，有多重制度在實行，如國產原料藥、自用原料藥、原料藥的 DMF 制度，這樣多重制度的實行下，易造成我國對原料藥管理的不一致性，且可能會造成標準不一與資料重複審查的情況，而使原料藥的管理效率降低。不過，我國目前已經



在努力改善此情況，預期將所有原料藥都納入 DMF 制度管理，參考韓國分階段管理原料藥品項措施，將逐步要求國內生產或進口原料藥須進行原料藥 DMF 核備，使藥品於申請查驗登記時，皆能追溯其原料藥是否已獲得核准，藉此以管理藥品之源頭的品質。藉此建立原料藥的管理系統，以及如何設計與管理核備函文號的方式就非常重要。

目前國內 DMF 註冊制度，一個 DMF 核備函僅針對一個製造廠廠址給予核准，因此常常造成，當某藥業集團申請某原料藥時，有多家製造廠廠址(其製程、規格皆相同)，或是多家製造廠合成路徑不同都必須重新申請新案號審查，製造廠為了因應國際化的趨勢，製造廠會編寫各種符合各國藥典原料藥規格的版本，以及因應客戶要求，設計各種不同原料藥規格，但事實上他們都來自同一個製程與擁有相同品質的原料藥，但仍須重新申請新案號才能給予不同規格原料藥核備函，這樣的管理辦法非常浪費審查時間。因此建議批准文號可以參考日本批准文號之設計加以修改以符合我國之需求，讓同一個批准文號就可以管理上述多重情況。

此外，綜合以上各國 DMF 制度，可以發現國外施行多年的 DMF 備案制度，可以通過在藥品製劑註冊審查過程中對原料藥的來源進行管控而實現對原料藥的管理，此不但可以減少了行政審查時間，也促進審查資源的有效利用。因原料藥只能用於藥品製劑生產，如果沒有製劑，患者不可能使用原料藥，從這個意義上而言，藥品註冊管理環節只需對藥品製劑進行嚴格管控，確保上市藥品的安全性、有效性與品質可控制即可。在備案的 DMF 管理制度下，原料藥備案資訊的審查與藥品製劑的註冊審查緊密相連，原料藥廠與製劑廠在提交各自檔案前，已就技術要求與商業合作進行充分的溝通與準備，所以當藥品製劑註冊申請獲得批准，該原料藥就可以很快投入生產與銷售。此制度也可以防止單一原料藥註冊審查制度時，有一些原料藥廠申請獲得批准文號後，常常與製劑客戶在技術或商業方面不能協調一致而難以實現商業化生產，也可防止製劑廠經常更換原料藥供應商。因此建議我國也可以考慮引入此制度，原料藥的核准可以採單獨註冊或是與製劑廠一起申請，當製劑通過時，該原料藥也可以給予一個批准文號，在這樣雙重制度的實行下，我國對原料藥的管理應可以有效率的管理。

(六)、參考文獻

[1] US DMF :

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/DrugMasterFilesDMFs/default.htm>
2. Guideline for Drug Master Files (September 1989), US FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/DrugMasterFilesDMFs/ucm073164.htm>)
3. FDA Small Business Webinar. ppt for DMFs (Nov. 14, 2011)

[2] EU DMF



1. <http://www.edqm.eu/en/certification-164.html>
2. Certification of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (revised version)2007, 2, 21 by EDQM
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000081.jsp&mid=WC0b01ac0580027546
4. European Drug Master Files Procedure for Active Substance (May 1993), EMA
5. Guideline on Active Substance Master File Procedure (April. 15, 2005), EMA
6. Guideline on Active Substance Master File Procedure Draft (January. 17, 2012), EMA
7. DMF Procedures and Communication between API, FP Manufacturers and Regulatory Authorities. ppt (March 30, 2010)

[3] Japan DMF

1. http://www.pmda.go.jp/english/service/master_file.html
2. Guideline on Utilization of Master File for Drug Substances, etc.(February 10, 2005), JPMDA
3. Pharmaceutical company and (Drug) Master File in Japan (April 29th 2011).ppt

[4] Korea DMF

1. <http://www.kfda.go.kr/eng/index.do>
2. Explanatory Notes for Industry on “Guideline to Registration of Drug Substance”(March 2004), KFDA
3. Latest Trend of Drug Quality in Korea(2008.4.14).ppt
4. Wat’s New in the Drug Regulatory System and KFDA(July 1, 2010).ppt
- 5 100 年度原料藥 DMF 申請實務說明會