

美、歐、日與澳洲公開審查報告在化學製造管制部分之比較

孫懿真*

我國於 99 年 8 月 10 日署授食字第 0991409236 號函公告我國新成分新藥審查報告內容格式，其中針對中、英文版化學製造管制(CMC)評估之摘要，包括主成分與成品兩方面。化學製造管制在藥品研發與品質管制上，多處屬機密，因此在公開審查報告，應特別謹慎，目前在國際上對於藥品公開資訊之規範，歐盟提出對公告商業機密資料刪減之原則(Principles to be Applied for the Deletion of Commercially Confidential Information for the Disclosure of EMEA Documents)，澳洲對處方藥之公告報告亦提出一準則(TGA Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Prescription Medicines Guidance)，這些規範均有助於我國公告 CMC 審查報告時，作為尺度拿捏之參考。

歐盟對“商業機密資料”之認定原則

對“商業機密資料”一詞，歐盟認為包括兩方面：一為具機密性之智慧財產、實際經驗與商業機密，包括配方、製程、未公開之商標與專利等；另一為公司結構與開發計劃。據此定義，在品質部分可從三方面說明可公開與非公開之內容：

一、 藥品之組成與開發

藥物發展沿革為商業上之機密資料，此部分包括配方、製造、檢驗步驟與確效。除對於公共健康上之需要(如部分之生物製劑)，主成分與賦形劑之製造商或供應商均為機密資料，但藥品定性方面之配方(即組成)，則非屬機密。

二、 主成分

關於主成分的合成或製造之詳細資料具機密性，此部分亦包括其副產物與分解產物之定性與定量資料，及合成或製造之確效等詳細資料均屬商業機密。另，

*財團法人醫藥品查驗中心 基礎醫學組 CMC 小組組長

多晶型與顆粒大小之研究細節，亦均屬機密，然而描述多晶型與顆粒大小之研究結果，則非屬機密資料。此外，主成分結構其詳細鑑定之細節屬機密資料，而其作為結構鑑定之儀器等一般性資料非屬商業機密，主成分之結構亦非屬機密。

三、 成品

製造過程與管控之詳細描述與確效、成品管控之詳細檢驗方法及定量方面之接受基準、分解產物定性與定量之描述、及新穎包裝等資料均視為機密資料；檢驗方法之項目與規格適當性之描述非屬機密性資料，若檢驗方法依照藥典執行亦非屬機密資料。

澳洲法規單位對處方藥物公告內容之態度

澳洲法規單位對處方藥物公告之內容，採納與歐盟相同的態度，亦認為具機密性之智慧財產、實際經驗與商業機密均為機密文件，包括配方、產品製程、未公開之商標與專利、公司結構與開發計劃等，上述所認定為機密資料之部分，澳洲法規單位在公告審查報告時均應刪除，然而資料只要在公共領域(public domain)可查詢到的，將不認為具商業機密，但若公開資訊因違反法律之緣故，則不在此

表一、澳洲法規單位對處方藥物主成分相關之機密與非機密資料的區別⁽²⁾

項目	商業機密	非商業機密
結構		主成分之結構
合成	詳細描述合成步驟 特定不純物之名稱	
多晶型與顆粒大小	多晶型與顆粒大小研究之細部資料	多晶型與顆粒大小研究結果之一般性敘述
不純物與分解產物	不純物與分解產物定性與定量之描述(對公共健康之考量而須揭露者除外)	
檢驗方法、規格、接受基準	詳細之檢驗方法、規格及接受基準定量之描述(符合歐洲藥典之特定章節者除外)	檢驗方法之項目與規格之合理性
發酵與純化	操作參數與物質品管內容	一般性資料
製造	主成分製造過程之詳細確效資料	製程與管控已完成確效之敘述
結構鑑定	鑑定過程之細節	結構經鑑定之一般性敘述 結構經合適確認之敘述
生技產品		基本之結構特性，如胺基酸之數量、醱化位置、及所用於生產之細胞，如大腸桿菌、CHO 細胞
細胞庫		確立主細胞庫或工作細胞庫之一般敘述與細胞庫之安定性

限。一般而言，製造發展之資料是機密資料，包含主成分、配方、製程、檢驗步驟與確效，而成品之組成則不具商業機密。在化學製造管制部分，澳洲法規單位對具商業機密與不具商業機密之文件，分別針對主成分與成品提供表一、表二參考。

表二、澳洲法規單位對處方藥物成品相關之機密與非機密資料的區別⁽²⁾

項目	商業機密	非商業機密
分解產物	分解產物定性與定量之描述(對公共健康之考量而須揭露者除外)	
檢驗方法、規格、接受基準	詳細之檢驗方法、規格及接受基準 定量之描述(符合歐洲藥典之特定章節者除外)	檢驗方法之項目與規格之合理性
製造	製造過程之詳細確效資料、成品之製造與管控之詳細描述	
安定性試驗		安定性試驗之結果

表一與表二所述與前述歐盟之原則相同。另，關於新賦形劑之部分，成品中若含新賦形劑，其可公開之資料與藥品可公開之資料，具相同原則。

以 Agomelatine(商品名 Valdoxan)一案為例，歐盟與澳洲均有本品上市並公開之報告，查驗中心過去亦審查過此案，其比較可見表三，歐盟與澳洲所公開之內容，均依循歐盟對公告文件商業機密資料刪減之原則與澳洲對處方藥物公告報告之準則；查驗中心之報告僅作內部使用，欲對該案品質作適當之評估並作為未來相關案件之參考，需撰寫較完整之報告，置於比較表中為參考之用。

另表四以日本、美國所公開之同一審查案件與查驗中心內部審查報告作一比較，Ezetimibe 10 mg 錠劑(商品名 Ezetrol 或 Zetia)一案，廠商均曾向 PMDA、FDA 與我國申請，以此為例，因歐盟公開之報告無此藥品，故以最新幾個月歐盟所公告之 Ticagrelor (商品名 Brilique)為例。檢視日本、美國與歐盟所公開之內容，亦未超過歐盟對公告文件商業機密資料刪減之原則；整體來說，美國與日本所公開之內容，似乎較歐盟保守，歐盟之報告在製造發展沿革方面，揭露主成分因溶解度較低需考量粒徑大小、賦形劑之選擇、規格與功用、及製程以 ICH Q8 之原則設計等有所說明。

比較表三與表四 EMA 公開報告之內容，兩份報告均為新成分新藥之案件，表三 Agomelatine 於 2008 年 11 月公告，表四 Ticagrelor 於 2011 年 1 月公告，兩案公告之時間有兩年多之差異，其公告之內容也有差異，較晚公告者，所揭露之資料較為豐富，對於影響品質之因素，如晶型與顆粒大小之分佈，有所探討；所揭露之內容，並未超過歐盟公告文件商業機密資料刪減之原則，未來查驗中心在擬新成分新藥公開報告之細部內容，將參照歐盟與澳洲之規範及精神為之。

表三、以 Agomelatine 為例，比較 EMA 與 TGA 公開報告及 CDE 內部報告⁽⁷⁻⁹⁾

項目	EMA 公開報告	TGA 公開報告	CDE 內部報告
商品名	✓	✓	✓
非專屬名稱	✓	✓	✓
申請商	✓	✓	✓
申請日期	✓	✓	×
劑型	✓	✓	✓
有效成分			
化學結構	×	×	✓
化學名稱	✓	✓	✓
分子式	×	✓	✓
分子量	×	✓	✓
物化性質	×	×	✓
製造	揭露製程經適當管控，且完成確效之敘述	×	✓
結構鑑定	×	×	揭露作結構鑑定之光譜儀器
規格	揭露檢測項目	×	✓
容器封裝系統	×	×	✓
安定性	揭露執行長期、中間與加速試驗之條件、檢測時間、檢測項目與結果	×	✓
成品			
配方	揭露成品組成	揭露成品組成	✓
賦形劑、規格與功用	揭露所使用之賦形劑與規格	×	✓
製造發展沿革	揭露賦形劑選擇與成品製造原則	×	✓
製造	揭露製造過程之原則與完成確效之敘述	×	✓
規格	僅揭露檢測項目與分析之儀器	×	✓
容器封裝系統	揭露包裝容器與方式	揭露包裝容器與方式	✓
安定性	揭露安定性試驗測試項目且分析方法經確效	×	✓
審查評估	針對品質作整體評估	×	✓

✓: 資料揭露; ×: 無資料揭露; 揭露部分資料者，在表格中說明

表四、PMDA、FDA、EMA 公開報告與 CDE 內部報告之比較⁽³⁻⁶⁾

項目	PMDA 公開報告	FDA 公開報告	CDE 內部報告	EMA 公開報告
商品名	✓	✓	✓	✓
非專屬名稱	✓	✓	✓	✓
申請商	✓	✓	✓	✓
申請日期	✓	✓	×	✓
劑型	✓(內容包括用於臨床試驗之劑型)		✓	✓
有效成分				
化學結構	✓	✓	✓	✓
化學名稱	✓	✓	✓	✓
公司代號	×	×	✓	×
分子式	✓	✓	✓	✓
分子量	✓	✓	✓	✓
物化性質	×	✓(含外觀、熔點、pKa、溶解度)	✓(含外觀、熔點、溶解度)	✓(描述廠商針對物化性質所執行之項目)
製造	關鍵字均刪除，僅揭露製備經四步驟、蒸餾、加熱回流等字眼	×	製造流程包括溶劑、試劑等	揭露製造過程需注意之原則，製造過程不影響立體結構與晶型
結構鑑定	僅揭露作結構鑑定之光譜儀器	×	×	僅揭露作結構鑑定之光譜儀器
規格	僅揭露檢測項目	僅揭露檢測項目	揭露檢測項目與接受基準	僅揭露檢測項目與分析之儀器
容器封裝系統	×	×	×	×
安定性	僅揭露執行長期、中間、加速與虐性試驗之條件、時間與結果	僅揭露提供 8 批資料與再驗期	×	僅揭露執行長期、中間與加速試驗之條件、時間與結果
成品				
配方	×	×	✓	揭露成品組成
賦形劑、規格與功用	×	揭露所使用之賦形劑與規格	✓	揭露賦形劑之功用
製造發展沿革	×	×	×	揭露主成分需考量之部分、賦形劑之選擇方式、製程設計之原則
製造	僅揭露製造之步驟為混合、造粒、乾燥、過篩與打錠	僅揭露製造廠	✓	僅揭露製造過程之八項步驟
規格	僅揭露檢測項目	僅揭露部分檢測項目	✓	僅揭露檢測項目與分析之儀器
容器封裝系統	揭露包裝容器	揭露包裝容器與方式	✓	×

安定性	揭露安定性試驗測試條件、執行時間、測試項目、結果與架儲期	揭露架儲期	✓	揭露安定性試驗測試條件、執行時間、測試項目與結果
審查評估	針對主成分合成之管控與含水量規格, 及成品含量均一性與溶離率適當性之疑問與廠商回覆	針對主成分顆粒大小適當性之評估	✓	針對品質之整體評估
報告頁數	5 頁	3 頁	8 頁	5 頁

✓: 資料揭露; ✕: 無資料揭露; 揭露部分資料者, 在表格中說明

參考資料

1. Principles to be Applied for the Deletion of Commercially Confidential Information for the Disclosure of EMEA Documents April 15, 2007 Doc. Ref. EMEA/45422/2006.
2. TGA Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Prescription Medicines Guidance Document Version 1.1.
3. PMDA Report on the Deliberation Results on Zetia Tablets 10 mg.
4. FDA Chemistry Review for NDA 21-445 Zetia Tablets 10 mg.
5. CDE CMC Review Report for 92NDA02011 Ezetrol Tablets 10 mg.
6. EMA Assessment Report for Brilique Tablets Doc. Ref: EMA/7143/2011.
7. EMA Assessment Report for Valdoxan Tablets Doc. Ref: EMEA/655251/2008.
8. Australian Public Assessment Report for Agomelatine No: PM-2009-00483-3-1.
9. CDE CMC Review Report for 98NDA01006 Valdoxan Tablets 25 mg.