



原料藥主檔案精實審查重點與考量

黃克理¹

依據 TFDA 署授食字第 1001403285 號函文公告《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》，提供經美國 FDA、歐洲 EDQM、歐盟 EMA、日本 PMDA 或《藥品查驗登記審查準則》所稱之十大醫藥先進國家審查通過該原料藥之官方核准證明文件，或是已有十大醫藥先進國家上市製劑產品使用該原料藥之官方核准證明文件者，可以精實案件方式申請原料藥主檔案審查，所應檢送之技術文件資料可參考 TFDA 署授食字第 1021401257 號函文公告《原料藥主檔案技術資料查檢表》。

表一、原料藥主檔案一般案件與精實案件審查重點概要

一般案件	精實案件
依據 TFDA 署授食字第 1021401257 號函文公告《原料藥主檔案技術資料查檢表》，並以 CTD 格式檢送技術文件資料。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 起始物資料 (包含來源、規格、檢驗成績書等)。 2. 反應步驟及流程圖 (敘明產率、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。

針對送審時所應提供的資料，審查重點與考量可分為下列要點且逐一敘述之。

1. 由於目前申請精實審查所提供之證明文件除 CEP 外，仍無法取得該國之審查報告，故應提供下列原料藥資料以供確認其品質與一致性。
2. 摘要：

原料藥的摘要包括結構式、化學名、物化性質、與製造方法依據 (必要時) 等。由前兩項資料得知原料藥的類別、是否存在異構物、屬酸或鹼類、是否為鹽類或帶結晶水等，並且可由結構初步了解該化合物的安定性；若適用，檢送資料可說明化合物的物理狀態、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

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



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；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。

3. 製造說明：

為確認所提供之原料藥主檔案資料是否與所提供證明文件的原料藥為相同製造廠，應提供原料藥製造廠名與廠址資料。

為掌控原料藥的品質，原料藥製造方法、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，可能會造成新不純物的產生或不純物含量增加，故皆應提供；若有重製（re-process）或重做（re-work）步驟亦須說明；若為發酵/萃取再經合成所得，發酵/萃取與合成的步驟與製程管制的資料，均應提供；若欲回收溶劑，回收溶劑之規格亦應提供。

審查時依科學知識、專利與文獻資料，判斷製程的合理性、物料管控與製程管制的適當性、回收溶劑規格之適當性、推測製程可能產生的不純物、並評估所宣稱起始物之規格管控是否適當，起始物之定義可參考 ICH Q7 與 ICH Q11，若無法確認該起始物管控之適當性，則僅可認定該化合物為關鍵化合物，仍應提供該關鍵化合物之製程描述資料（包含所使用之反應試劑與溶劑及操作條件）、該製程起始物與中間產物的品質管制資料、及關鍵步驟的管控資料等。另，若起始物具不同來源者，應提供使用不同來源起始物所製得之原料藥檢測結果，以支持原料藥品質之一致性。

4. 原料藥管制：

原料藥管制一項須包括檢驗規格、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、鑑別、含量、純度、或其他可影響劑型或品質等特性制定允收標準，審查時將依前項提供之原料藥製程與製程管制，評估檢驗規格與分析方法的適當性，審查規格合理性判斷的依據，可參考我國與十大先進國的藥典、ICH、FDA 與 EMEA 法規；若檢送 CEP 為官方證明文件申請精實審查者，由於 EDQM 是以歐洲藥典為基準審查，原料藥規格應以歐洲藥典及 CEP 上增列之檢驗項目為主。另，不同製程但不影響純度者，可申請同一原料藥主檔案審查；影響純度者，則須個別申請，並提供不純物的評估資料。



未收載於藥典中之原料藥，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，含量也必須使用具專一性的指標分析方法。

若宣稱原料藥具特定晶型時，應提供至少三批連續量產批次原料藥之晶型分析結果，以及至少三批次原料藥於安定性試驗期間之晶型評估結果，以支持原料藥晶型之一致性與穩定性；若特別要求申請某晶型的原料藥時，應將晶型列入原料藥規格及安定性試驗項目中。另，由於原料藥之晶型可能會影響藥品的品質，如溶離率、生體可用率或安定性等，故若原料藥具晶型或非晶態時，應於申請藥品查驗登記審查時視該案需求提供相關資料。另，檢驗項目中有些檢驗以定期性的方式為之時，也應說明其合理性。

為評估原料藥規格中關於不純物之管控是否適當，廠商應依據原料藥之合成步驟提供不純物與分解產物的資料，包括有機物、無機物及殘餘溶劑。有機不純物的來源可包括起始物、反應試劑、催化劑、中間產物、分解產物等，或因反應不完全、反應過度或不相稱的反應所造成的；無機不純物的來源包括反應試劑、金屬催化劑、無機鹽、或其他（如過濾輔助劑、活性碳等）。若製程所使用之有機溶劑殘留量未列入例行性管控，可提供使用已經確效分析方法檢測之至少三批量產批次或連續六批先導批次的適當中間體或原料藥中該殘餘溶劑檢測結果，用以支持其合理性。

廠商應提供至少一批之依據原料藥規格之檢驗成績書，且定量分析項目之檢驗結果應以實際數字表示，用以核對分析之結果是否符合規格。

5. 安定性試驗：

此項應提供安定性試驗計畫書、報告、結論及所宣稱之再驗期（re-test period）。

安定性試驗之測試項目應選擇因儲存變化而對品質、安全或療效有影響的項目，包括物理、化學與微生物之屬性；而分析方法必須具指標性。

安定性試驗之設計應遵循 ICH Q1A 之儲存條件與間隔，且應提供至少三批先導批次於預定之儲存條件執行至少六個月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，再驗期之判定標準，可參考 ICH Q1E；若所提供之原料藥生產批量為先導性批量，其製程與管制應與量產批量相當；且原料藥之直接包裝應與上市品相同材質。

參考資料

1. TFDA 署授食字第 1001403285 號函文公告
2. TFDA 署授食字第 1021401257 號函文公告



3. ICH Q1A Stability Testing of New Drug Substances and Products
4. ICH Q1E Evaluation for Stability Data
5. ICH Q3A Impurities in New Drug Substances
6. ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents
7. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products
8. ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)
9. CPMP/QWP/450/03 Rev. 1: Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for Residual Solvents
10. 藥品安定性試驗基準