

# 2020-2021年輸入藥品許可證新增或變更原料藥製造廠案件分析

詹美玲 黃玟甄 林意筑 吳明美 祁若鳳 林建良

食品藥物管理署藥品組

## 摘要

COVID-19疫情以來，由於全球原料藥最大來源國中國及印度陸續執行封城或限制藥物出口等政策，引起全球藥品供應鏈對於藥品短缺之恐慌。本報告分析2020-2021年輸入藥品許可證新增或變更原料藥製造廠申請案件共237件，其中原核准原料藥製造廠在中國及印度者分別占申請案13%及14%，新增或變更之原料藥製造廠所在國以中國(40%)為最多，其次為印度(8%)，由此可知，2020-2021年期間，我國輸入藥品變更後原料藥來源仍以中國及印度為主要來源國，並未受國外疫情影響。有關藥品查驗登記審查準則第49-1條第2項第6款規定，應檢附「依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料」之要求，本報告分析結果顯示，各廠商所檢附之技術文件資料並不一致，以檢附變更前後成品檢驗成績書及評估報告者占最多數(63%)，申請時檢附變更前後成品溶離率比對資料者佔13%，未來或可考慮酌修相關法規，使申請者於檢送相關資料能有更明確依據。

**關鍵詞：**原料藥來源、藥品供應鏈、COVID-19

## 前言

歐盟及美國藥品銷售總量占全世界藥品銷售總量的70%<sup>(1)</sup>，且依EMA及美國FDA所公布資料，輸入歐盟國家之原料藥中，有37%源自印度、24%源自中國；另一方面，美國上市製劑之原料藥來源亦近40%來自中國及印度<sup>(2)</sup>。因此，中國及印度被稱為“The pharmacy of the world”，於全球藥品供應鏈扮演關鍵角色。2019年底以來，中國及印度陸續爆發COVID-19疫情，也牽動全球藥品供應穩定性。

2019年底，中國因COVID-19疫情大爆發而封城，隔年2月，美國FDA發布新聞稿說明

COVID-19疫情爆發恐危及藥品供應鏈，造成藥品短缺，並調查發現該國有20項藥品之原料藥或製劑來源係唯一來自中國，因此，美國FDA要求廠商持續監控因疫情爆發而造成藥品短缺風險，俾利及時啟動應變措施<sup>(3)</sup>。緊接著，3月印度政府宣布共計26項包括原料藥及製劑的藥品出口限制令<sup>(4)</sup>，造成全球藥品短缺恐慌。為避疫情衝擊我國藥品供應鏈，食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)於2020年3月訂定「嚴重特殊傳染性肺炎防疫期間藥品供應管理原則」，以防止疫情期間發生藥品市場囤貨、供貨不均等情事。同時，亦與藥業公協會合作，盤點防疫期間恐有短缺疑慮之原料藥，並持續追蹤原料藥供應情形。針對有原料

短缺疑慮之藥品，食藥署亦加速原料藥相關案件之審查，以維護疫情期間藥品穩定供應。本報告將分析2020至2021年輸入藥品許可證之原料藥製造廠新增或變更申請案，藉以了解COVID-19疫情是否對我國輸入藥品許可證原料藥來源造成影響。

另，依據藥品查驗登記審查準則第49-1條第2項第6款規定，「依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料」為廠商申請藥品許可證原料藥製造廠新增或變更之應檢附資料之一。然，過往常被廠商誤解僅需評估變更前後成品檢驗成績書，且各廠商對於本項要求所檢附之資料亦不完全相同。惟，依美國FDA於2018年公布之「Guidance for industry: postapproval changes to drug substances」草案建議<sup>(5)</sup>，製劑廠進行原料藥來源新增或變更，除應評估變更前後原料藥不純物概況(Impurity profile)及其物理特性是否仍具一致性，倘其原料藥不純物概況或其物理特性不具一致性，或其原料藥物理特性恐影響成品製程或其生體可用率時，廠商應評估變更前後成品檢驗成績書、變更後成品之長期及加速安定性試驗結果，檢視變更前後成品品質是否具可比性；此外，亦應根據成品劑型、投藥途徑、原料藥溶解度以及原料藥溶解度是否受pH值影響等面向，評估是否須執行成品溶離率比對試驗及其執行條件。爰，本報告將同時研析2020至2021年輸入藥品許可證申請原料藥製造廠新增或變更案件中，廠商「依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料」所檢附之技術性文件，藉此了解廠商對於原料藥製造廠變更所進行成品品質一致性評估之情形，作為未來藥品查驗登記審查準則第49-1條修訂之參考。

## 材料與方法

### 一、分析對象及期間

本報告彙整2020年1月至2021年12月我國

輸入藥品許可證之原料藥製造廠新增或變更申請案，共計237件，進行案件基本資料或廠商檢附申請資料分析與統計。

## 二、分析項目及內容

### (一)藥品主成分及其藥理治療分類:

依據藥品變更登記申請書中所填具變更或新增之原料藥製造廠所生產之主成分，並依據ATC編碼系統(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)予以分類統計。

### (二)分析各廠商依據藥品查驗登記審查準則第49-1條第2項第6款「依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料」所檢附技術性資料或審查報告。

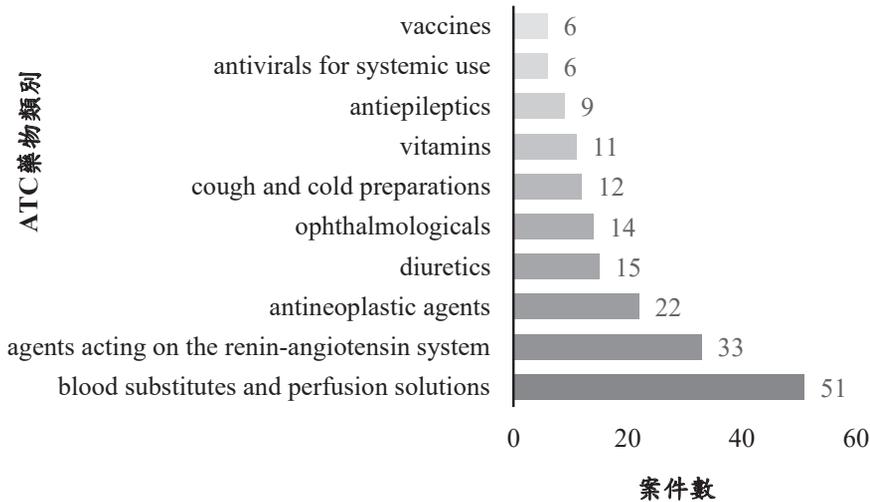
### (三)變更前後之原料藥製造廠資訊:

原核准原料藥製造廠數量及所在國家係依據藥品變更登記申請書中所填具申請變更之藥品許可證字號，再以「西藥、醫療器材及化粧品許可證管理系統」確認該許可證之該主成分原核准原料藥製造廠數量及其所在國家。變更後原料藥製造廠所在國家係依據變更核准函或藥品變更登記申請書所登載變更後原料藥製造廠地址。

## 結果與討論

### 一、2020-2021年度案件基本資料統計

2020-2021年廠商依據藥品查驗登記審查準則第49-1條，申請輸入藥品新增或變更原料藥來源之案件共計237件，申請之原料藥依據ATC編碼系統分類，前十名藥物類別如圖一，以Blood substitutes and perfusion solutions類藥物占第一位，共計51件(21.5%)，其藥物以靜脈營養輸注液為主，由於此類藥物經常包含多項主成分，倘一張藥品許可證涉及原料藥製造廠變更，常為該藥品所有原料藥之製造廠均同時變更，因此，在原料藥製造廠新增或變更案



圖一、2020-2021年度申請製劑變更原料藥來源之原料藥依ATC藥物類別統計圖

件中，此類藥物申請案件數最多。藥品類別為Agents acting on the renin-angiotensin system及Antineoplastic agents分別排名第二(14%)及第三位(9.2%)，其中藥品類別Agents acting on the renin-angiotensin system為治療高血壓及心臟衰竭等心血管疾病用藥，而藥品類別Antineoplastic agents屬癌症治療用藥，兩者均屬長期使用藥物，藥物銷售量大，此類藥品許可證通常同時保持多個原料藥製造廠，因此，其原料藥製造廠新增或變更之申請亦較頻繁。

截至2022年3月底，2020-2021年製劑新增或變更原料藥製造廠237件申請案中，已辦畢案件計有216件，其中有42件(19.4%)申請案因廠商檢附資料尚有缺失，因此，食藥署無法同意該申請案。依據藥品查驗登記審查準則第49-1條規定，申請製劑新增或變更原料藥來源，應檢附藥品變更登記申請書、藥品許可證正本、新增或變更之有效成分符合藥品優良製造規範證明文件、該原料藥技術性資料經中央衛生主管機關核准之證明文件、新舊主成分規格差異之說明及其佐證以及依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料。倘製劑成品檢驗結果比對評估不一致者，應執行

溶離率曲線比對，若比對結果不相似者( $f_2 < 50$ )，應另檢送藥品生體相等性試驗報告。2020-2021年度42件不同意申請案之未能同意原因，經分析如圖二，其中經補件後，仍未能檢附該原料藥技術性資料經中央衛生主管機關核准之證明文件者占最多數(49%)，其比例接近所有不同意申請案之半數；其次是未能檢附新增或變更之主成分符合藥品優良製造規範證明文件(27%)，以及未能檢附依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料(20%)。值得一提的是，有4%(2件)之申請案經食藥署審查評估後，認為該原料藥製造廠變更需檢附成品溶離率曲線比對資料以證明其成品一致性，然而，因廠商未能及時提出而未獲同意。此2件因未能檢附成品溶離率曲線比對資料而不予同意之申請案，其變更之原料藥均為Dabrafenib mesylate，藥品類別屬Antineoplastic agents，由於Dabrafenib mesylate屬生物藥劑學分類系統(Biopharmaceutics Classification System (BCS)) class II藥品，且本次變更未涉及處方變更，經食藥署審查評估後，認為得以3個足以模擬胃腸道pH值(包括成品規格Quality control之溶離條件)的溶離率比對試驗取代生體相等

性試驗。

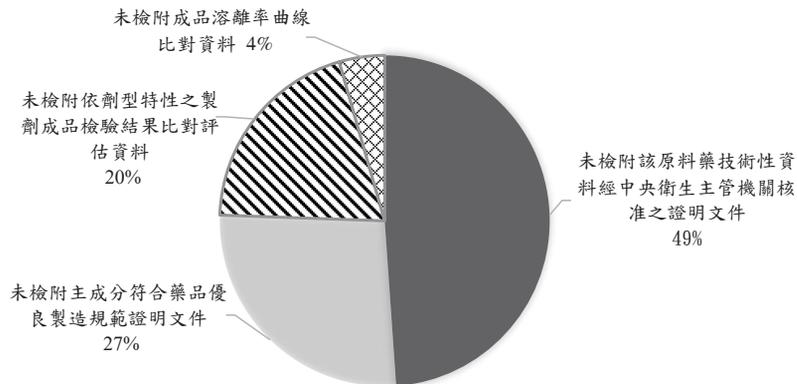
## 二、廠商檢送之製劑成品檢驗結果比對評估資料分析

依據藥品查驗登記審查準則第49-1條規定，廠商申請製劑之原料藥來源新增或變更，應依劑型特性檢附製劑成品檢驗結果比對評估資料，經分析2020-2021年度申請製劑之原料藥來源新增或變更案件(共計237件)(圖三)，多數廠商檢附「變更前後成品檢驗成績書及評估報告」(占63%)，其次變更前後成品檢驗成績書、變更後成品安定性試驗結果及評估報告(占19%)，檢附變更前後成品檢驗成績書、變更後成品溶離率比對資料及評估報告(占9%)。

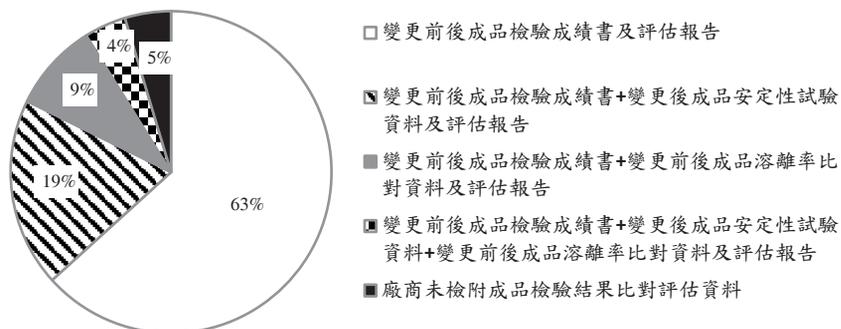
然而，有5%案件未檢附成品檢驗結果比對評估資料。2020-2021年申請製劑之原料藥來源新增或變更案中，有檢附變更前後成品溶離率比對資料之31件案件中，其中有19件(61.2%)之原料藥屬於生物藥劑學分類系統BCS class II或class IV之低溶解度藥品。

## 三、2020-2021年案件變更前後原料藥製造廠所在國分析

為瞭解COVID-19疫情期間，國外封城或限制藥品出口等政策對我國輸入藥品許可證之原料藥來源是否有影響，本報告對2020-2021年製劑新增或變更原料藥製造廠237件申請案之原核准原料藥製造廠數量(圖四)及變更前後



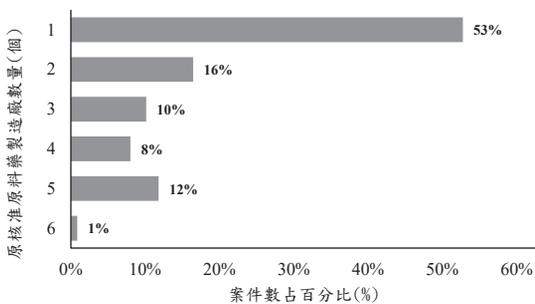
圖二、未能同意原料藥製造廠變更原因分析



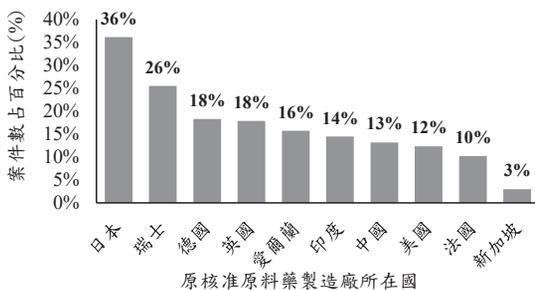
圖三、廠商提供依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料分析圖

原料藥製造廠所在國家進行分析。申請案之原核准原料藥製造廠數量僅有1個者占53%，為最多數，其次為原核准原料藥製造廠數量有2個之案件占16%，此外，原核准原料藥製造廠數量最多達6個，其案件數占1%。2020-2021年原核准原料藥製造廠數量為5個之案件共計28件，其中有24件藥品類別屬Agents acting on the renin-angiotensin system，其原核准原料藥所在國包括瑞士、英國、愛爾蘭、印度、中國等國家，其中新增之原料藥製造廠位於中國或印度者分別有21件(91.6%)及2件(8.4%)。

有關2020-2021年原料藥製造廠變更申請案之變更前後原料藥製造廠所在國家分布，原核准原料藥製造廠所在國排名前三者為日本(36%)、瑞士(26%)及德國(18%)，印度及中國分別占第六(14%)及第七位(13%)，如圖五。變更或新增之原料藥製造廠所國分析(圖六)，其中中國占最多數，高達40%，其餘國家有印



圖四、原核准原料藥製造廠數量分析圖



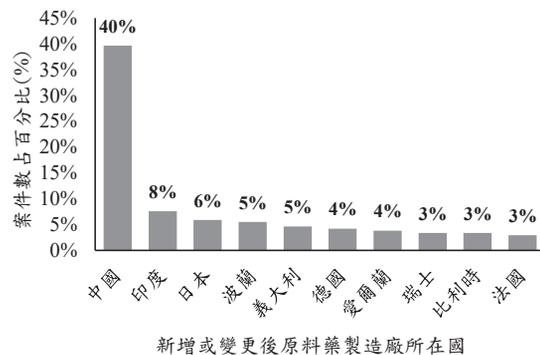
圖五、原核准原料藥製造廠所在國分析

度、日本、波蘭、義大利等，分別占約8-5%左右，無明顯差異。

## 結 論

由2020-2021年輸入藥品許可證新增或變更原料藥來源案件分析結果顯示，廠商依據藥品查驗登記審查準則第49-1條第2項第6款規定，所檢附「依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料」之技術性資料，以變更前後成品檢驗成績書及評估報告為最大宗；在廠商自評後，於申請時即已檢附變更前後成品溶離率比對資料者，絕大多數原料藥屬BCS class II及class IV之難溶性藥品。因此，提供成品溶離率比對結果以支持原料藥製造廠變更後成品仍具可比性。然而，由於藥品查驗登記審查準則第49-1條應檢附之成品比對資料由廠商自評決定，部分廠商對於該項要求所檢附之成品檢驗比對資料誤解，未來或可考慮酌修該項規定內容，提供更明確的判斷標準，俾利廠商申請製劑之原料藥來源變更時有所依循。

有關COVID-19疫情是否影響原料藥來源，本報告分析結果顯示，受疫情影響而封城或限制藥品出口之中國及印度僅占2020-2021年輸入藥品許可證原料藥製造廠新增或變更案件之原核准製造廠所在國之第六及第七位，且本次分析案件中，變更後原料藥製造廠所在國



圖六、變更或新增原料藥製造廠所在國分析

前二名為中國及印度，顯見我國輸入藥品原料藥來源並未受此二國家因應疫情之政策影響。

### 參考文獻

1. Francas, D., R. Müßig, and A. Gmür. 2016. Creating value with regional logistics hubs. *Pharm. Ind.* 78: 1270-1275.
2. David Francas. 2021. Global Pharmaceutical Supply Chains and Resilience Strategies: Overview and Implications of the Covid-19 Pandemic. [[https://www.researchgate.net/publication/348994292\\_Global\\_Pharmaceutical\\_Supply\\_Chains\\_and\\_Resilience\\_Strategies\\_Overview\\_and\\_Implications\\_of\\_the\\_Covid-19\\_Pandemic](https://www.researchgate.net/publication/348994292_Global_Pharmaceutical_Supply_Chains_and_Resilience_Strategies_Overview_and_Implications_of_the_Covid-19_Pandemic)].
3. US Food and Drug Administration (FDA). 2020. Coronavirus (COVID-19) Supply Chain Update. [<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-supply-chain-update>].
4. Press Information Bureau. 2020. Government amends Export Policy of APIs and formulations made from these APIs. [<https://pib.gov.in/newsite/PrintRelease.aspx?relid=199758>]
5. US Food and Drug Administration (FDA). 2018. Guidance for Industry: Postapproval Changes to Drug Substances. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-changes-drug-substances-guidance-industry>]

# Survey on the Applications for Addition or Change of the Source of Active Pharmaceutical Ingredients of the Imported Drug Products in 2020 and 2021

MEI-LING CHAN, MEI-CHEN HUANG, YI-CHU LIN, MING-MEI WU,  
JO-FENG CHI AND CHIEN-LIANG LIN

Division of Medicinal Products, TFDA

## ABSTRACT

China and India, the global main sources of active pharmaceutical ingredients (API), announced policies that enacted a lockdown or restricted medicine exports due to the outbreak of the COVID-19 pandemic, which caused a panic caused by the drug shortage in the global drug supply chain. This study investigated a total of 237 applications for the addition or change of the sources of API of imported drug products in Taiwan from 2020 to 2021. The result showed that the current API manufacturers out of 13% and 14% of the applications are located in China and India, respectively. Moreover, the site of the highest number of cases involving the addition or change of the source of API is China (40%), followed by the second-highest ones from India (8%). Consequently, China and India are the main countries for the applications of the addition or change of the API sources of imported drug products in Taiwan in the 2020 to 2021, regardless of COVID pandemic. Besides, the required documents, concerning “comparison and evaluation of the finished preparations according to the characteristics of the dosage forms”, according to the regulations in the article 49-1 of Regulations for Registration of Medicinal Products, provided by applicants were not consistent while 63%, the highest proportion, applicants provided the certificates of analysis with currently approved and proposed API manufacturers and 13% applications provided a dissolution test of drug products. Therefore, it could be considered to revise the related regulation in the future to provide a more precise basis.

Key words: the source of active pharmaceutical ingredient, drug supply chain, COVID-19