

各國藥品賦形劑管理法規研析

鄧書芳 連恆榮 林建良 戴雪詠 劉麗玲

食品藥物管理署藥品組

摘 要

藥品賦形劑，可謂影響藥品品質之重要因素之一，須以嚴謹及有效的管理方式，以確保用藥安全，在健全我國管理制度及品質規範的要求下，研究歐盟、美國、日本、東協、中國等國家之賦形劑管理，以研擬適合我國賦形劑品質政策推動之管理措施，並逐步與國際接軌，提升我國製藥管理及國產藥製藥之國際競爭力。

關鍵詞：賦形劑、品質規範

前 言

賦形劑(Excipients)係指藥品製造過程中，為了特定的目的，而添加的化學物質，其功能例如為可增加製劑的溶解度、安定性，增加藥物的穿透性，或對藥物在體內的作用機制調控有效成分的釋放速率、影響藥物的溶離度、吸收及生體可用率等之物質，包括有黏合劑(Binders)、包衣劑(Coating)、崩散劑(Disintegrants)、填充劑(Fillers)、色素(colouring matters)、矯味劑(flavouring agents)、潤滑劑(Glidants and Lubricants)、防腐劑(Preservatives)、抗氧化劑(antioxidants)、經皮促進劑(permeation enhancers)、佐劑(adjuvants)等。

賦形劑並非藥品之有效成分，本身無直接療效，故在藥品中其有效成分僅佔少量，其他大部分均為賦形劑。各種製劑需各種不同之賦形劑，才可製成最終的藥品劑型。一般而言，藥品亦是根據處方，依序將有效成分加入賦形劑製成適合使用之劑型，以完成藥品終製劑。

雖藥品賦形劑不具療效，但有可能造成過敏情形，例如，缺乏乳糖分解酶之患者，服

用含有乳糖賦形劑，有可能引發腹痛、腹脹等症狀。在我國相關準則亦已根據劑型及賦形劑的功能訂定規範，例如，藥品查驗登記審查準則⁽¹⁾第17條第1項第4款「注射劑之處方所用溶劑、溶解輔助劑、安定劑或其他賦形劑，均應詳細記載，並均應適於注射用…」；第5款「香料應記載品名及分量；著色劑應詳細記載英文品名及分量；防腐劑或其他賦形劑，均應詳細記載其品名及分量」；第6款「人工甘味劑如經認定於醫療上有須使用者，得准使用。但不得使用於營養液劑」，相較於與國際上主要醫藥法規單位所公告之指引及相關法規文件，我國對於賦形劑規範亦逐步與國際管理趨於一致。

基於藥品賦形劑對於藥品的品質及安全具有相當的影響力，建立相關的管理，勢在必行。藉由透過蒐集及研究各國管理規定，更能深入瞭解我國現行賦形劑與國際上相關規範之差異，以利未來建立更完善之賦形劑管理機制。

材料與方法

為提升國內藥品賦形劑之品質及安

全，食藥署自101年起委託財團法人醫藥品查驗中心蒐集各國對藥品賦形劑之法規及管理⁽²⁻⁴⁾，即蒐集美國USFDA Guidance for industry-nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients⁽⁵⁾、歐盟之指引[Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product⁽⁶⁾，日本各項法令⁽⁷⁾，東協ACTD指引(The ASEAN common technical dossier, ACTD)⁽⁸⁾，中國國家食品藥品監督管理總局(CFDA)⁽⁹⁾，以了解賦形劑相關品質所須遵循之規範。

結果與討論

由於新一代的製劑愈來愈倚賴各式各樣具功能性的賦形劑，例如可增加製劑的溶解度及安定性、增加藥物的穿透性、針對藥物在體內的作用機制調控有效成分的釋放速率等，進而影響藥物的溶離度、吸收、及生體可用率等，賦形劑所扮演的角色不再僅是非活性成分。為此，各國對於賦形劑之管控漸趨完備。

以下為對於各國賦形劑管理規範詳細分述：

一、賦形劑之定義

(一)美國

為擬添加至治療與診斷用藥物中之無活性成分，包括填充劑、膨脹劑、稀釋劑、潤濕劑、溶劑、乳化劑、防腐劑、矯味劑、吸收促進劑、緩釋基質及色素，亦包括藥物與生物製劑所使用之大分子物質，例如：白蛋白、胺基酸及醣類等物質。但並不包括於製程中或藥物相關之不純物(例如：降解產物、滲出液與殘留溶劑)或外來汙染物。

(二)歐盟

賦形劑為製劑中原料藥以外之物質，包括填充劑、崩散劑、潤滑劑、色素、抗氧化劑、防腐劑、佐劑、安定劑、增稠劑、乳化劑、助溶劑、滲透促進劑、矯味劑及香

料等，亦包括製劑之外殼，例如明膠膠囊。

(三)日本

賦形劑為製劑中有效成分以外的物質，目的為提升有效成分及製劑的效能，方便製成製劑成品，安定製劑品質，及增加使用便利性。製劑中添加之賦形劑，用量不得有藥理作用，必須對人體無害，亦不得妨礙有效成分的治療效果。

(四)中國

賦形劑稱為輔料，包括生產藥品和調配處方時所用的賦形劑和附加劑。輔料包括填充劑、增溶劑、稀釋劑、潤濕劑、溶劑、乳化劑、防腐劑、矯味劑、吸收促進劑、緩釋基質和著色劑等，也包括在藥品和生物製品中使用的大分子物質，如白蛋白、氨基酸和醣類等物質，但不包括製程或者產品相關的雜質(例如降解產物、浸出液、殘留溶劑)或者外來汙染物。

(五)東協

新加坡及馬來西亞查驗登記法規，對賦形劑之定義，係指生產藥品劑型時，所使用之任何物質，如錠劑中使用的小麥澱粉與硬脂酸鎂，或膠囊殼與膜衣錠之使用成分。另外新加坡定義則多包含了香料、色素等未直接影響功效之物質，馬來西亞則未詳細規定。

二、新賦形劑之定義

歐盟、日本、中國及東協將新賦形劑定義為首次使用於藥物之賦形劑，或係新使用途徑之賦形劑，日本與中國亦將用量較前例更高的賦形劑定義為新賦形劑。

(一)美國

擬添加至治療與診斷用藥物中之無活性成分，倘此賦形劑可能會改善藥物傳輸(例：增加原料藥之吸收或控制原料藥之釋放)，但須在擬用劑量下不能產生治療作用；或就現有擬用之劑量下、暴露持續時間或給藥方式，於現有安全性資料尚未

能提供該賦形劑之完整評估。

(二) 歐盟

首次使用於藥物之賦形劑，或係新使用途徑之賦形劑。

(三) 日本

在已承認醫藥品中，沒有使用前例的賦形劑，或投予途徑不同、或用量較前例更高的賦形劑，應提出該賦形劑的品質與安全性相關資料。

(四) 中國

是指在中國已上市藥品製劑中首次使用的賦形劑和附加劑，或已有輔料首次改變給藥途徑、提高應用量時，均依新輔料管理。

(五) 東協

第一次使用於藥品中，或為新的給藥途徑，均稱為新賦形劑。

三、賦形劑之管理

(一) 美國

1. 如glycerin、gelatin、lipids等之賦形劑，在美國核准使用於食品的應用上，即不會區分用於食品或藥品，而兩者的賦形劑審核標準一致。然美國於2000年開始，其賦形劑除了符合美國標準外，也需符合歐洲及亞洲主要地區的標準，才可核准。
2. 美國重視賦形劑之功能性及安全性，但其核准使用並不需特別的審查，亦不會出現食品不能用而藥品可用之情況。
3. 所有製劑使用之賦形劑，須提供證明安全性的數據，此產品才符合申請查驗登記之的必要標準，且賦形劑製造必須遵照GMP標準。

(二) 歐盟

1. 屬色素之賦形劑，應符合Directives 78/25/EEC、94/36/EC及Directive 95/45/EC之要求。
2. 關於賦形劑之殘留溶劑應符合CPMP/ICH/283/95。

3. 賦形劑之規格可依據歐洲藥典、歐盟會員國之藥典及第三國藥典(美國藥典與日本藥典)，若未依據上述藥典，應提供適當之規格(其檢驗項目應包括物理特性、鑑別、純度、含量及其他可能會影響劑型之功能)。

4. 具有病毒安全性考量及傳染性海綿狀腦病(transmissible spongiform encephalopathies, TSE)風險，應依據相關指引(歐洲藥典5.1.7與5.2.8)

5. 歐盟要求依ICH通用技術文件格式檢附相關章節內容，包括賦形劑之敘述需提及其一般名稱、含量、功能、所依據之標準。若一般名稱不足以顯示其功能特性時，應註明商品名和等級。若賦形劑以混合物方式存在，應描述其定性與定量之組成，但對於香料(flavouring agents)，可僅說明其定性組成。

(三) 日本

1. 確認賦形劑有使用前例。
2. 確認賦形劑用途與製造方法的描述沒有衝突。
3. 有效成分作為賦形劑時，原則上用量應在每日常用量下限的1/5，且提出合理解釋。
4. 賦形劑的規格原則上以日本國內公定書，如日本藥局方以及醫藥品添加物事典為規格依據，若規格不在國內公定書中，應檢附詳細規格。
5. 香料類賦形劑得以微量等字眼描述含量，但濃度應小於0.1%。
6. 使用色素應在日本色素省令規定範圍內。

(四) 中國

1. 輔料分新藥用輔料、進口藥用輔料、已有國家標準藥用輔料、已有國家標準空心膠囊、膠囊用明膠和藥用明膠等六個大項進行規範。
2. 對安全風險較高的藥用輔料實行許可證管理，即輔料生產者應提交相關資料，

並經管理部門依《藥用輔料生產質量管理規範》的要求進行現場檢查與動態抽樣檢驗，且審核合格後予以註冊；對其他輔料實行備案管理，即生產企業及其產品進行備案。實行許可管理的品種目錄由國家食品藥品監督管理總局組織制定，分批公布。

(五)東協

依據新成分新藥(NCE)、生物科技(Biotech)、主要變更(major variations, MaV)、次要變更(minor variations, Miv)及學名藥(generics, G)等申請項目，賦形劑之資料要求不同。

四、新賦形劑之管理

(一)美國

美國使用兩種方式管理新賦形劑，其一為將新賦形劑資料直接置於申請之新藥(New Drug Application, NDA)或生物製劑(Biologics License Application, BLA)或學名藥(Abbreviated New Drug Application, ANDA)文件中，另一種方式為於申請之NDA、BLA或ANDA文件中載明新賦形劑DMF號碼。

(二)歐盟

新賦形劑須依指引(Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form, CPMP/QWP/130/90)提供文件說明，亦當成新化學成分評估。

(三)日本

1. 新賦形劑不提供單獨審查，由不同單位分別進行評估(MHW/NHS/CPAC)。
2. 食品或化粧品有使用前例的賦形劑，初次使用於醫藥品中仍屬於新賦形劑。
3. 國外有使用前例但國內沒有時，仍以新賦形劑處理。
4. 治療HIV感染用醫藥品，由於需要迅速審查，基本上不評估賦形劑內容。
5. 新賦形劑也得以登錄於日本之「原藥等登錄原簿」(日本簡稱為“MF”制度)

中，但並不強制。

(四)中國

新的藥用輔料與安全風險較高的藥用輔料實行許可證管理，即輔料生產者應提交相關資料，並經管理部門依《藥用輔料生產質量管理規範》的要求進行現場檢查與動態抽樣檢驗，且審核合格後予以註冊。其中，輔料註冊申請的審核應與相對應的藥物製劑同時進行。實行許可證管理之種類將分批公佈。新的藥用輔料註冊申報資料要求包含綜述資料、藥學研究資料、藥理毒理研究資料及臨床研究資料。

五、常用賦形劑規格各國收載

(一)美國

1. FDA “Inactive Ingredient Database” (IIG) 提供FDA批准某個藥品劑型之賦形劑最大使用劑量。
2. Handbook of pharmaceutical excipients(提供藥品賦形劑之物理性質、安全性、功能、化學名稱等資訊)。

(二)歐盟

European pharmacopeia(歐洲藥典)；ABPI Compendium of Data Sheets

(三)日本

1. 賦形劑規格用量參考，主要為日本藥局方(為官方出版書籍)、醫藥品添加物規格(為官方出版書籍)以及醫藥品添加物事典(Japanese Pharmaceutical excipients, JPE)。
2. 日本醫藥品添加物協會編撰之醫藥品添加物事典(Japanese Pharmaceutical excipients, JPE)是目前國際最完整的藥品賦形劑資料庫，提供評估的賦形劑安全性資料及最大建議使用量。

(四)中國

於中國國家食品藥品監督管理總局藥品審評中心(CFDA CDE)建立常用輔料數據庫。

六、賦形劑標示(各國規定詳見表一)

(一)美國

在藥品包裝(package)及仿單(labeling)，其注射針劑需列出所有使用之賦形劑品名與含量(調整pH或tonicity者可僅註明名稱及用途)；其他劑型需列出所有使用之賦形劑品名。

(二)歐盟

注射劑、局部用藥(外用、吸入)及眼用製劑，在標籤上需列出所有使用賦形劑之品名，其他劑型僅需針對會產生作用或效果之賦形劑進行品名標示。包裝仿單(package leaflet)則為所有產品需列出所有使用之賦形劑品名。

(三)日本

1. 一般用醫藥品應在外盒標示指定記載成分，若標示空間不夠，可在外盒註記「其他賦形劑成分請看仿單」，再將賦形劑成分標示於仿單中。
2. 醫療用醫藥品無外盒標示要求，但仿單中應盡量提供賦形劑資訊。注射劑應記載全成分及含量，pH調整劑得免除含量記載；內服劑與外用劑得基於商業機

密理由，免除記載成分名稱，但仍須標明共有幾種成分。

3. 香料在0.1%以下，以及pH調整劑和等張化劑等賦形劑，得直接以用途名稱記載。

(四)中國

處方中含有可能引起嚴重不良反應的輔料的，應當於說明書成分中列出該輔料名稱。注射劑應當列出全部輔料名稱。

七、審查機制

(一)美國

利用通用技術文件(Common Technical Document, CTD)方式呈現送件資料內容，與歐盟之檢送內容相似。然而，美國將其所核准之賦形劑品項及含量收載於Inactive Ingredient Database中供查詢。另外針對新賦形劑(New excipient)之使用方式須提出毒理評估之相關考量。可納入新藥查驗申請(NDA)的一部分。

(二)歐盟

1. 依ICH通用技術文件格式檢附相關章節之內容送審，例如於3.2.P.1成品性狀及配方組成(Description and Composition

表一、各國對藥品賦形劑標示之規定

國家或地區	需標示賦形劑處	需標示之產品	需標示之內容
美國	包裝、仿單	注射劑	品名、含量百分比
		其他劑型(仿單必標)	1.所有使用的賦形劑品名 2.另安定劑、防腐劑、溶劑須標示品名及含量
歐盟	仿單	注射劑、眼用製劑及局部用藥	賦形劑品名
		其他劑型	1.會產生作用或效果的賦形劑標示品名 2.有安全疑慮如安定劑、防腐劑、溶劑須標示品名及含量，另須加註警語
日本	包裝、仿單	所有產品	有安全性疑慮的賦形劑品名
		注射劑	使用的賦形劑品名
中國	包裝、仿單	其他劑型	有安全疑慮如安定劑、防腐劑、溶劑須標示品名及含量
		注射劑、OTC	賦形劑品名
		其他劑型	有安全疑慮如安定劑、防腐劑、溶劑須標示品名

of the Drug Product)中，其敘述須提及其一般名稱、含量、功能、所依據之標準。於3.2.P.2藥劑開發/起源發現經過(Pharmaceutical Development)章節內，則須描述有關賦形劑之選擇依據、賦形劑與原料藥及其他賦形劑之相容性。3.2.P.4.1規格(Specifications)，色素應參照相關食品法規。用以製造無菌藥品之賦形劑，須說明其負荷菌、內毒素限量。如為歐洲藥典或歐盟會員國藥典收載之賦形劑，申請案中應說明其所引用之藥典版本依據。

2. 若該賦形劑未於歐洲藥典或歐盟會員國藥典中收載，但收載於其他國家之藥典，須依據歐洲藥典通則Substances for Pharmaceutical use之原則評估引用之合適性。

(三)日本

1. 檢送資料之考量類似上述，對於新賦形劑之定義，則為已承認醫藥品之中沒有使用前例的賦形劑，或有使用前例但投予途徑不同或用量較前例更高的賦形劑，亦應提出該賦形劑的品質與安全性相關資料。
2. 在日本藥廠使用之賦形劑需列於日本藥典(JP)或日本藥物成分標準(JSPI)，由製造商提交經非正式的專著修訂草案給JP或JPSI委員會審查。

(四)東協

亦應用通用技術文件之格式要求相關資料。

(五)中國

輔料，根據《藥品管理法》第十一條規定：生產藥品所需的原料、輔料，必須符合藥用要求。

八、各國於賦形劑及新賦形劑之差異

美國、歐盟、日本、中國及東協對於賦形劑及新賦形劑之定義，大致相同，而管理方面，日本有明確的條列其管理方式。在新賦形

劑的要求上，歐盟對於化學製造管制之資料有詳細條列於指引中。美國及日本規定注射針劑之賦形劑品名與含量須標示於仿單中。

我國亦尚未有相關指引說明新賦形劑之應檢送之資料，使得藥品審查過程中往往需要請廠商提供進一步的說明以確保藥品品質與安全。因此，須進一步訂定新賦形劑之品質管理規範。

結 論

目前我國賦形劑品質管理規範，根據藥品查驗登記審查準要求記載名稱及分量，輸入及國產產品，廠商須提供賦形劑檢驗規格與方法及成績書供審。因隨著製藥技術之進步，許多新賦形劑應運而生，故於藥品審查過程中往往需要請廠商提供進一步的說明以確保藥品品質與安全。

我們對於賦形劑的管理，不應和具有藥理活性的主要成分混為一談。從國際標準來看，各國對於賦形劑的管理制度，在其相對風險低的原則下，是著重於賦形劑品質的要求。以美國、日本及歐盟等先進國家為例，衛生主管機關對於賦形劑皆要求須符合該國藥典的規範，並沒有以許可證管理，賦形劑的生產廠也不以製藥廠管理方式來管理。雖然目前賦形劑不強制要求符合GMP規範，但近年來，國際間討論賦形劑的製造場所是否需要符合GMP，該議題至今仍未達成任何共識。

藥品生產端方面，各國衛生主管機關因查核人力有限，故交由藥廠要求依GMP精神自己把關，除了藥典有收藏者應符合藥典規範外，藥典未收藏者，會依國際規範訂定檢驗標準，就是俗稱「廠規」，一般廠規是優於，至少不劣於藥典規範。每批賦形劑入廠前，皆須確認已符合藥典或廠規規範，才可進入生產線，製藥廠另應將所有的檢驗資料留廠備查。

檢視我國賦形劑管理現況，與上述先進國家的做法可說是一致的，除了要求符合中華藥典或十大先進國藥典，製藥廠也訂有廠規作為檢驗的依據，目的就是讓每一種出廠的藥品，

都能達到醫療所要求的安全性與有效性。我國衛生主管機關致力確保藥品之品質，保障民眾用藥安全，並朝向法規管理國際化，方能提升我國製藥產業的國際競爭力，達到雙贏的局面。

隨著我國於102年1月1日正式成為國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)的會員，提升我國藥品品質及安全，加強管理藥品賦形劑，已為國際藥品管理之趨勢。期使國內及輸入藥品皆具一定之品質水準，俾保障國人的用藥安全，並促進產業提升，進一步帶動經濟繁榮。

誌 謝

本內容感謝財團法人醫藥品查驗中心及張琳巧博士提供之資料，謹誌謝忱。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2005。藥品查驗登記審查準則。94.01.07衛署藥字第0930339211號令訂定。
2. 汪徽五。2012。各國對藥品賦形劑法規之研究。財團法人醫藥品查驗中心。食品藥物管理署101年委託研究成果報告。
3. 張琳巧。2013。建立藥品賦形劑與包裝材料之管理機制研究。財團法人醫藥品查驗中心。食品藥物管理署102年委託研究成果報告。
4. 張琳巧。2014。建構藥品賦形劑與包裝材料品質管理機制研究。財團法人醫藥品查驗中心。食品藥物管理署103年委託研究成果報告。
5. USFDA. 2005. Guidance for industry, nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients (May 2005).
6. EMEA. 2007. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 EMA 19 June 2007).
7. 日本厚生省。1966。醫藥品等に使用することができるタール色素を定める省令(訂定醫藥品等允許使用的焦油色素省令)，厚生省令第30號。
8. ASEAN. 2003. The ASEAN common technical dossier (ACTD) for the registration of pharmaceuticals for human use, part II: quality, ACCSQ.
9. 中國國家食品藥品監督管理總局。2012。新藥用輔料非臨床安全性評價指導原則(2012年5月15日)。

Overview of Regulatory Framework for Pharmaceutical Excipients

SHU-FANG TENG, HENG-JUNG LIEN, CHIEN-LIANG LIN,
HSUEH-YUNG TAI AND LI-LING LIU

Division of Medicinal Products, TFDA

Pharmaceutical excipients is one of the important factors which affect the quality of medicines. It is necessary to implement strict and efficient management system to ensure drug safety. In order to improve the management systems and the regulatory requirements, management standards implemented in Europe, the United States of America, Japan, Association of Southeast Asian Nations and China were investigated so as to draft the management standards suitable for our country. Harmonization with international standards shall be promoted to enhance the quality management system of our country and to make domestic drug products more internationally competitive.

Key words: excipients, quality control management standard