

臺灣原料藥管理制度之發展進程

廖瓊禾¹ 李小鳳² 李安榮² 潘香櫻¹ 陳惠芳¹

¹食品藥物管理署藥品組 ²臺灣藥物品質協會

摘 要

為了維持藥品之安全及品質，國際間各國不論是在審查標準或GMP查核甚至後續查廠相關安全警訊的發布，皆不斷提升強化對藥品品質的管理，其中，原料藥的品質管控是重要的一環，我國在維護民眾用藥安全及精進國內製藥品質，持續追蹤並分析國內製劑之主成分來源採用狀況，並依其強化管理策略，如針對進口量最大的印度、中國大陸原料藥要求品質證明文件，至2016年推動製劑用原料藥全面符合藥品優良製造規範並登錄來源，使原料藥品質要求與國際標準一致，並於2017年度修訂藥品查驗登記審查準則，要求製劑查驗登記或變更原料藥來源應檢附原料藥技術性資料，並訂定技術性資料變更管理規範，使我國在管理不同來源之原料藥制度趨於統一，管理制度達到與國際接軌。

關鍵詞：原料藥、技術性資料

前 言

原料藥(Active pharmaceutical ingredients)是製造藥品之必要成分，藥品品質要求應自源頭開始，其中即包含對於原料藥品質的管理，由於原料藥的製造屬高污染、高技術及高成本工業，供應地逐漸集中到中國大陸、印度等國家，近年來我國製藥產業已全面實施PIC/S GMP，產品逐漸打開國際市場，對原料藥需求量日益增加，但由於我國對於原料藥來源多數仰賴進口，考量製劑品質有一大部分來自對原料藥的管理，如針對原料藥製造過程可能產生的不純物(包含具致癌性、基因毒性等成分)的含量管控，對於製造過程可能添加的重金屬催化劑、有機溶劑等的殘留管控，皆為影響製劑產品品質的重要因素，各國對於原料藥管理亦以製劑品質需求為主，我國為強化對原料藥

之管理與國際管理規範一致，自2009年起推動原料藥主檔案(Drug Master File, DMF)審查制度，鼓勵製劑使用原料藥之技術性資料依通用技術文件(Common technical document, CTD)格式送件審查，後續逐步依循製劑實施PIC/S GMP的腳步，2016年1月1日起實施全面登錄製劑使用符合藥品優良製造規範之原料藥，以加強把關製劑所使用原料藥的品質，完備我國原料藥管理制度。

原料藥之製備與一般西藥製劑常有許多不同之處，且其中牽涉許多機密，使得在取得資訊上較為不易，過去的研究也顯示原料藥中經過製備過程所殘留之不純物，更是製劑品質管理上關鍵要件，故以DMF進行原料藥審查管理已被許多先進國家所採用。根據蒐集之各國管理制度顯示，包含美國⁽¹⁾、歐盟⁽²⁾、日本⁽³⁾甚至韓國⁽⁴⁾皆採用DMF之制度，其中，韓國與我

國管理模式最為相近，自2002年起開始分年分階段回溯審查製劑使用原料藥之技術性資料，中國大陸則於2014年起對於輸入原料藥採行DMF審查制度，其國產原料藥與製劑則以類似我國註冊方式管理；印度屬原料藥主要輸出國，對藥品的管理制度上，與歐美等先進國家有所不同，印度原料藥廠所提供關於品質證明文件呈現多樣格式，亦可能該原料藥經外銷國核可存在不同規格，標示呈現外銷專用，屬外銷導向的管理模式。惟各國管理方式仍可說異中有同，過去研究分析報告指出，各國在審查流程上或許不完全相同，但對於文件的要求皆包括製造管理訊息、製程、規格、檢驗方法及產品安定性等內容，以CTD格式呈現原料藥生產及品質管理之完整技術資料，為藥品完整資訊中品質管制資料重要的一部分⁽⁵⁾。我國推動原料藥DMF審查制度以來，至2018年3月底已有約3,590件完成審查，其中原料藥廠來自58個國家，審查標準已具國際協和性。

除了品質文件的審查，原料藥廠製造原料藥的管理也是重要的一部分，國際間原料藥廠的查核多與製劑產品上市前稽查併同管理，除官方GMP稽查外，亦採行由經認證之品質管理人員(Qualified person, QP)原料藥製造符合藥品優良製造規範，為我國自2013年成為國際「醫藥品稽查協約組織」(The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)正式會員，推動藥品全面符合PIC/S GMP標準；對於製劑使用之原料藥管理，除國內藥廠製造及代理進口之來源外，最大宗者為自用原料藥，亦即藥廠因製造藥品需要而申請輸入自用，為全面精進原料藥品質管理，要求自2016年1月1日起製劑使用之原料藥應符合藥品優良製造規範並登錄來源⁽⁶⁾，並參考國際藥品風險管理概念，對於不同管理類別藥品，接受不同的製造管理規範證明文件，如以醫療器材管理類別者，採認國外官方認可之醫療器材使用之原料證明文件等。統計目前製劑登錄原料藥來源超

過64,500筆資料，被登錄符合藥品優良製造規範的原料藥廠近2,800家，原料藥來自55個國家，其中仍以中國大陸及印度來源之原料藥為主。

前述對於採行原料藥DMF審查的建立、原料藥GMP查核等管理模式，主要在完善我國藥政管理制度，對於品質管理的要求涵蓋審查與稽查管理，提升審查標準與國際一致，稽查採目前國際間採行率最高的PIC/S GMP標準，法規管理面與國際接軌，期能全面帶動製藥產業升級。

材料與方法

蒐集國際原料藥管理法規模式，包括歐盟、美國、日本等國家或地區對於製劑使用之原料藥管理法規或指引，比較國際間DMF審查制度與我國原料藥DMF審查制度差異性，同時依據我國對原料藥管理政策，針對DMF資料庫、製劑使用之原料藥來源資料庫、自用原料藥資料庫，並以Microsoft Excel 2013版進行統計及分析比較。

結果與討論

一、比較國際間對於原料藥管理模式

國際間不論是各醫藥先進國家或區域，亦或是現今原料藥主要生產國，例如中國大陸、印度等，對原料藥品質之管理不外乎與生產製造相關之GMP查核及原料藥品質管控資料審查，其中，原料藥的製造過程涉及太多專有技術及智慧財產(know-how)，文件包括原料藥製程、規格、檢驗方法及安定性等，是一套原料藥製造到品質管制之完整資料，因而品質管控資料多採DMF審查模式，是以，不論美國、歐盟及日本、韓國、加拿大等，各國或地區都有其自訂之法規或指引，以達到其對於製劑使

用之原料藥管理需求。

(一)美國：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，原料藥DMF 之遞送者由DMF持有者決定之，此外，美國於1989年推動DMF審查制度，除原料藥外，賦形劑、包材等皆能以DMF送件審查，至2012年推動Generic Drug User Fee Act (GDUFA)，將原料藥技術文件管理進一步與製劑管理同步，文件的審查、維持與變更等皆須持續與使用該原料藥之製劑動態管理一致，使品質管制技術文件更具完整性⁽⁷⁾。

(二)歐盟：歐盟於2012 年修訂Directive 2001/83/EC (ref2)及Directive2011/62/EC (ref3)，明文規定自2013 年7 月2 日起，任何輸入歐盟之人用原料藥須隨貨檢附輸出國衛生主管機關出具的「證明文件(Written Confirmation)」，以茲證明該原料藥之品質。另外，有關歐盟的DMF 有兩種申請方式：

1. 若原料藥品項有收錄於歐洲藥典，則生產廠可以自行申請，經由歐洲醫藥品質審查委員會(EDQM)核准後，發予歐洲藥典適用性證書(Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia, CEP)⁽⁸⁾。
2. 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)，ASMF只能在製劑藥品上市許可申請時遞交，並且只有歐盟成員國內的藥品製造業者及其授權代表(例如當地之進口商)可以提出。

(三)日本：於2005 年實施新版藥事法⁽⁹⁾，並引進MF(即DMF)登錄制度來管理原料藥，

原料藥製造業者可向PMDA(獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構)進行MF 登錄，原料藥登錄資料視為製劑申請附加資料的一部份，或是製劑申請書的一部份，因而待製劑產品進行上市申請時，即併審原料藥品質管控技術文件，並依風險性進行GMP查核。

(四)加拿大：加拿大在2008 年時更新其1994 之DMF 指引⁽¹⁰⁾，然而如同多數之歐美國家，其原料藥幾乎為進口，為更能確保原料藥品質，於2013年將藥品GMP 全面延伸至原料藥製造標準，品質管控技術文件同樣以DMF模式送審，取得CEP之原料藥簡化審查。

(五)韓國：始於2002年啟用API註冊系統，採用DMF審查模式，並分年分階段公告應回溯申請審查的品項⁽⁴⁾，至2011 年已超過208個原料藥品項；經過多年逐品項逐步實行，韓國於2012年修訂法規將原料藥品質管控資料審查改變為事先註冊制度。

(六)中國大陸：中國大陸國內原料藥亦採註冊管理，並於2011 年6 月歐盟議會和歐盟委員會頒布了2011/62/EU 號令後，推動中國大陸國內原料藥自2014年起全面實施GMP 制度。對於輸入中國大陸之原料藥，管理模式類似歐美之DMF，以CTD 格式送件，惟其國內產製原料藥仍以註冊取得藥證方式管理。

綜上，國際間原料藥管理模式、文件格式要求與審查標準已漸趨一致，多數國家或地區皆採認取得CEP之原料藥，原料藥品質管控技術文件以DMF遞送後，須配合製劑藥品上市申請時才進行審查等。惟原料藥製造技術常隨著科技演進或製劑品質管理需求而變動，原料藥相關變更亦是製劑產品上市後變更管理重要的一環，依據各國家或地區訂定的變更法規或指引(比較如表一)，原料藥技術文件的變更依其對品質影響程度大致可分為主要變更、次要

表一：各國原料藥技術性資料製劑使用後管理模式

主管機關	美國	歐盟各國主管機關	EDQM	日本	臺灣
文件名稱	DMF	ASMF (原 EDMF)	CEP	MF	DMF/原料藥技術性資料
週期(年)	3 ^a	5 ^b	5	5	5
費用	\$ 60,367/每廠/years ^c	£ 257 ^d	€1000 以上 ^e	no	NT8,000以上 ^f
持有者之責任	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Annual report ➢ major/minor change 各有詳細規定 ➢ 變更時有義務通知使用API之製造廠 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 跟隨著藥品之 change，如原料藥有變動時，與藥品之 change 一起送件 ➢ major/minor change 各有詳細規定 ➢ 變更時有義務通知使用API之製造廠 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ major/minor change 各有詳細規定 ➢ 如無變更則依五年之效期更新 ➢ 變更時有義務通知使用API之製造廠 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Annual report 或視變更程度而定 (30 天內送件)，非 minor change者可能須以整份申請再送入，可事前與PFSB 溝通 ➢ 變更時有義務通知使用API之製造廠 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 變更時應申請 (major/minor change)
法規依據	21 CFR 314.420(C)	D2001/83/EC	歐洲藥典	藥事法	藥品查驗登記審查準則

^a USFDA變更管理分為PAS、CBE30及Annual reporting管理，惟倘超過36個月未更新，USFDA將函知業者如90天內未回應，DMF將被關閉

^b EU之ASMF週期係隨著製劑產品，ASMF不單獨送件，但EU之ASMF內容有變動應通知所有使用該原料藥之製劑產品業者，製劑產品5年更新時，ASMF持有者亦須知所有使用該原料藥之製劑產品業者無變更

^c USFDA對於DMF之annual report或變更雖不收費，但實施GDUFA後每年以廠為單位收費，且金額依每年年初FDA之公告而定。

^d EU之製劑產品renew費用

^e 收費依不同申請項目而異

^f 變更與展延收費不同

變更及年報等管理模式，變更管理週期約3-5年，應檢附評估資料與管理強度不同，也提供製藥業者調整製造品質的空間。

在藥政管理之發展歷程，各國都有其獨特進展歷史，法規與國際接軌之過程中，我國原料藥管理同樣也面臨各種挑戰，不論是新興生技醫藥發展引起多樣性原料藥製造品質管理，或者是非典型原料藥的特殊管理問題，種種國際間須面對的難題，我國也都無法避免，了解國際間對原料藥品質管理的模式，對製劑品質管理具極大助益。

二、我國原料藥管理進展

我國製劑使用原料藥來源可分為(-)原料藥許可證及(二)自用原料藥兩種管理模式，但對於原料藥品質管理要求具一致性，除製造須符合藥品優良製造規範，品質管控文件須依CTD格式，審查標準主要依循國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation, ICH)所訂的指引⁽¹¹⁾，並採DMF模式送件申請，另製劑廠對於原料藥之管理應訂定檢驗項目與規格，並對於每一批之每一桶原料藥進行相關檢驗，合格並留紀錄後方能製造藥品。

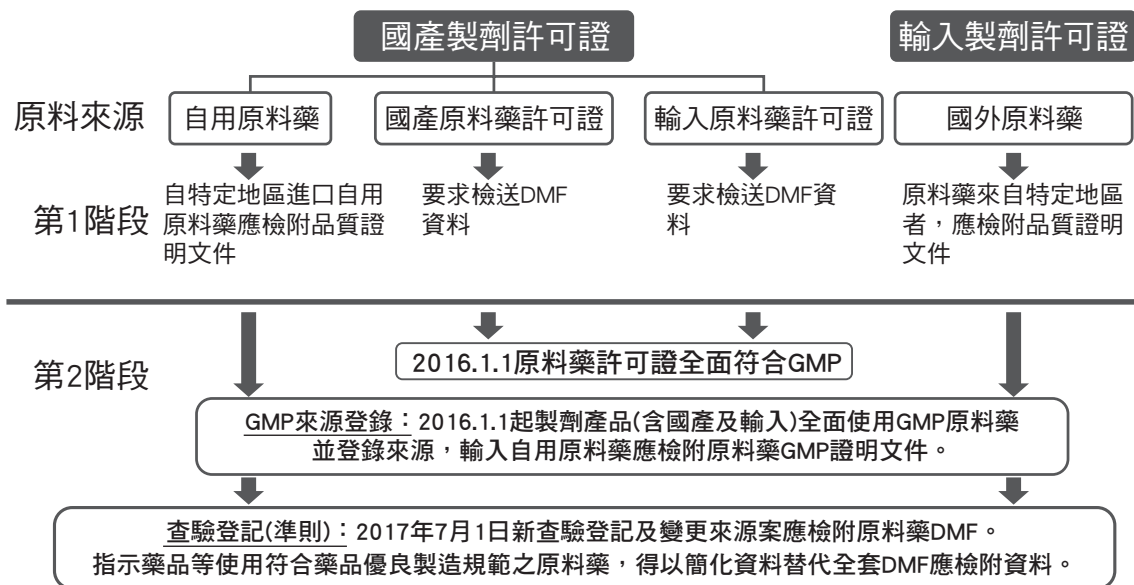
(一)原料藥許可證

依據我國藥事法第39條，原料藥的製造與輸入採應事先取得許可證模式，另於2013年公告要求原料藥技術性資料應採CTD格式，並經由參與國際間對於原料藥審查的討論，審查原則及標準與國際一致化，到2017年底，我國原料藥許可證共核准2,617張，國產原料藥577張，輸入原料藥2,040張。

(二)自用原料藥

我國在推動藥品符合GMP規範初期，為鼓勵製劑廠進行確效作業以符合GMP標準及提升國內藥品研究與發展，開放製造業者輸入自用原料，採逐批申請輸入方式管理，以解決部分因原料使用量少，不易取得國外原料藥廠代理權的問題，此項措施大大促進了國內製藥產業發展。另為使製劑用原料藥品質要求達一致性標準，於2016年7月30日公告要求製劑之主成分應符合藥品優良製造規範並登錄來源，截至

2017年底，有效之藥品許可證共16,413張，其原料藥來源登錄高達6萬4千多筆。我國原料藥管理進展上，可分為製造管理與品質管控技術文件審查管理與國際管理規範接軌的推進，推動與規畫策略如圖一，原料藥的製造管理與我國實施GMP的進程息息相關，自2002年4月22日公告「藥品優良製造規範-原料藥製造基準(含生物製劑)」及階段性鼓勵措施以因應生物科技發展及國內產業趨勢，同時保障民眾用藥安全，於2013年5月22日公告原料藥PIC/S GMP規範，要求自2016年1月1日起原料藥應符合PIC/S GMP，全面提升原料藥製造標準。技術文件的審查源於1994年公布原料藥審查流程，而後參考國際間送審文件格式，2007年完成原料藥技術性資料查檢表，要求製造業者依查檢表檢附原料藥技術性資料，並於2013年2月21日公告原料藥技術性資料採行CTD格式⁽¹²⁾，另於審查制度沿革上，自2009年實施

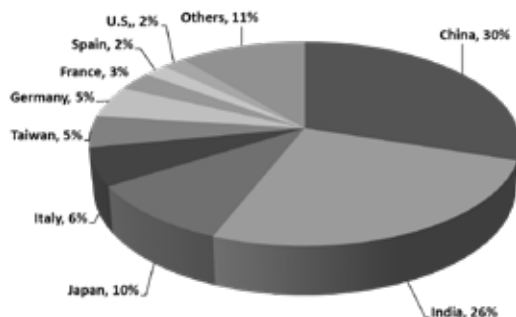


圖一：我國原料藥管理實施規劃歷程

DMF，鼓勵製劑使用之原料藥完成原料藥技術性資料審查，經分階段推動強制審查措施後，已於2017年12月5日完成修訂藥品查驗登記審查準則，要求藥品查驗登記及製劑採用新原料藥來源時，應同時完成原料藥審查，或使用已有DMF審查備查之原料藥，審查標準參考ICH指引，其中Q11為原料藥的生產與開發指引，以風險管理角度提供原料藥開發評估策略及原料藥管件品質因素的管控建議，確保原料藥在藥品生命週期內的品質，也提供相關文件審查標準之建議¹³。至此，我國對於製劑之主成分的製造管理已達到符合藥品優良製造規範，品質管理符合ICH規範與國際一致。

三、我國製劑之原料藥使用現況

依現行藥品管理制度，製劑在評估使用之原料藥時，除已取得原料藥許可證，另可評估選擇輸入符合規定之自用原料藥，依據目前登錄之原料藥來源國別統計結果如圖二，部分原料藥來源高達10個以上(表二)，主要來源仍以中國大陸與印度為主，登載率前十名之原料藥廠，亦以印度或中國大陸佔多數，此外，日本、義大利、德國、法國等，甚至是我國原料藥皆為製劑主要選擇之原料藥來源，究其原因應是這些來源國家對於原料藥管理上，確實執行GMP查核並核發證明文件，另分析2017年

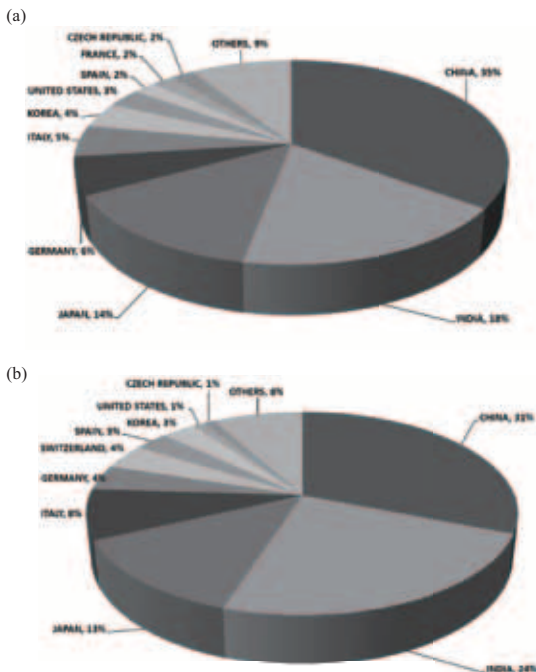


圖二：製劑產品登錄使用之原料藥來源國別分析

表二：製劑產品登錄使用之原料藥來源數前20大品項

成份名稱	次數
1 DEXTROSE MONOHYDRATE	65
2 Sodium Bicarbonate	44
3 POTASSIUM CHLORIDE	32
4 CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE	29
5 MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE	23
6 ZONISAMIDE	20
7 GELATINE	19
8 ACETIC ACID 99/100%	18
9 PRILOCAINE	16
10 SODIUM CHLORIDE	16
11 CEFMETAZOLE SODIUM	15
12 PIPERACILLIN MONOHYDRATE	15
13 PIRACETAM	15
14 NYSTATIN	13
15 TAURINE	13
16 CAMPHOR	12
17 ANYCOAT-C(HYPROMELLOSE)	11
18 CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE	11
19 GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	11
20 ROSUVASTATIN CALCIUM	11

輸入之自用原料藥來源國別如圖三(a)，主要來源國別大致與登錄數據統計結果相符，輸入次數以輸注液產品之主成分為大宗，應是原料藥使用量較大，另分析2010年以前自用原料藥輸入來源國別現況如圖三(b)，全面實施原料藥符合藥品優良製造規範及DMF審查制度前到現今制度已完備情形下，由圖三製劑使用之原料藥來源國別於2010年到2017年實施登錄製劑使用之原料藥來源登錄後無明顯差異，惟依據IT IS資料，我國產製之原料藥逐年提升產值，主要應是我國原料藥廠專攻特定品項且產品重疊性不高，加上國產原料藥自2009年即開始全面推動DMF審查並逐步完成GMP查核，讓我



圖三：(a)2017年輸入自用原料藥資料庫國別及成分統計分析，(b) 2010年輸入自用原料藥資料庫來源國別統計分析

國產製之原料藥品質升級，國際競爭力提升進而帶動原料藥產業發展。

結 論

我國原料藥管理看似多元複雜，然而在多年的推動實施品質提升政策下，不論是原料藥許可證或者輸入自用原料藥，皆已達到一定的要求標準，管理策略逐漸與國際接軌，由圖一我們可以清晰地看出管理發展之進程，從對於品質管控文件製備的要求，採行以CTD格式，參考ICH規範最為品質管控審查標準，經過多年之努力推動，也歷經許多困難甚或痛苦，直至今日製劑皆需使用符合藥品優良製造規範之原料藥，並全面登錄使用之來源，且須完成原料藥品質管控資料審查。初步參考我國已取得DMF之資料庫與輸入自用原料藥資料庫比

對，可得約38%的重疊性，可以說我國製劑採用之原料藥已達一定的品質管控，源頭管理的完備，相信對我國製劑產品品質亦有一定的提升作用，對於民眾用藥安全上更有保障。

參考文獻

1. U.S. FDA. 1989. Guideline for Drug Master Files. [<https://www.fda.gov/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122886.htm>].
2. European Medicines Agency (EMA). 2015. Guideline on Active Substance Master File Procedure. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf].
3. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). 2016 Master File System for Drug Substances, etc. [<http://www.pmda.go.jp/files/000153373.pdf>].
4. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). 2016 Pharmaceutical Affairs Act. [<http://www.mfds.go.kr/eng/eng/index.do?nMenuCode=128&page=1&mode=view&boardSeq=71344>].
5. Maki Matsuhama, Tomoko Takishita, Ryosuke Kuribayashi, Kazunori Takagi and *et al.* 2016 Similarities and Differences of International Practices and Procedures for the Regulation for Active Substance Master Files/Drug Master Files of Human Use: Moving Toward Regulatory Convergence. *J Pharm Pharm Sci* 19(2) 290 - 300.
6. 衛生福利部。2015。製劑使用之原料藥符合藥品優良製造規範之實施方法及時程。104.07.30 部授食字第1041401254號公告。
7. U.S. FDA CDER and CBER. 2012. Guidance for Industry Initial Completeness Assessments

- for Type II API DMFs Under GDUFA. [<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM321884.pdf>].
8. EDQM. 2015. Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality. [[https://www.edqm.eu/sites/default/files/ cep_content_of_the_dossier_for_chemical_purity_microbiological_quality_september_2015.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/cep_content_of_the_dossier_for_chemical_purity_microbiological_quality_september_2015.pdf)].
 9. MHLW. 2016. Guideline on Utilization of Master File for Drug Substances. [<https://www.pmda.go.jp/files/000153843.pdf>].
 10. Health Canada. 2015. Draft Guidance Document - Drug Master Files (DMFs). [[https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/drug-medic/draft-guide-mf-fm-ld-ebauche-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/drug-medic/draft-guide-mf-fm-ld-ebauche-eng.pdf)].
 11. ICH. 2002. ICH harmonised tripartite guideline: the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use. quality - M4Q(R1). [http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf].
 12. 食品藥物管理署。2013。原料藥查驗登記審查技術性資料查檢表。102.02.21署授食字第1021400426號公告。
 13. ICH. 2012. ICH harmonised tripartite guideline: the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use. quality - Q11. [[http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf)].

The Historical Development of the Management of Active Pharmaceutical Ingredients in Taiwan

CHIUNG-HO LIAO¹ HSIAO-FENG LEE² AN-RONG LEE²
SIANG-YING PAN¹ AND HUI-FANG CHENG¹

¹Division of Medicinal Products, TFDA, ²Taiwan Product Quality Research Institute

ABSTRACT

To maintain the safety and quality of medicines, countries in the globe have continuously improved and strengthened the management of quality control, including the review of post-marketing authorization and the inspection of manufacturer. Active pharmaceutical ingredients (APIs) also play critical roles in both domestic manufactured and imported medicine. To increase the management of APIs supplies and enhance relevant managing strategies, continuous tracking and analyzing of the sources are necessary. For instance, APIs imported from India and China was asked to provided quality certification documents, as these two countries are the top two imported sources. Since the year of 2016, it become mandatory for Taiwan APIs' manufactured and imported sources to comply with GMP and the source data should be registered electronically, which correspond with international standards. In 2017, the guidelines for the application of drug registration were revised to request for technical document in the process of registering and/or changing the sources of APIs, as well as to establish the standard of control for changes in technical document. The management of APIs from different sources has been unified, and the management system in Taiwan has reached the international standards.

Key words: active pharmaceutical ingredients, technical document