

原料藥查驗登記及技術性資料審查重 點及常見缺失

108.6.27 新藥科 莊佳穎



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

報告大綱



審查流程

審查重點

案例分享以及常見缺失



審查流程

藥求安全，食在安心



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

我國原料藥品質管控措施

國產製劑許可證

輸入製劑許可證

原料藥來源

自用原料藥

國產原料藥許可證

輸入原料藥許可證

國外原料藥

第1階段

自特定地區輸入自用原料藥應檢附品質證明文件

1995年起要求檢送DMF資料

2013起要求檢送DMF資料

原料藥來自特定地區者，應檢附品質證明文件。

第2階段

2016.1.1原料藥全面符合GMP

GMP來源登錄：2016.1.1起製劑產品(含國產及輸入)全面使用GMP原料藥並登錄來源，輸入自用原料藥應檢附原料藥GMP證明文件。

2017.7.1新增/變更原料藥全面符合DMF

查驗登記(準則)：2017年7月1日新查驗登記案，新增/變更原料藥來源應檢附原料藥DMF。原料藥上市後變更審查管理。



原料藥查驗登記

查驗登記審查準則第42條



- ✓ 藥品查驗登記審查準則第四十二條附件八
- ✓ 藥品查驗登記審查準則第四十二條附件九



工廠資料(GMP)

- ✓ 108年5月22日衛授食字第1081102639

技術性資料 (DMF)



- ✓ 100年6月21日FDA藥字第1001403285號
- ✓ 102年2月21日署授食字第1021401257號
- ✓ 104年2月24日部授食字第1031413543號
- ✓ 107年5月9日衛授食字第1071404052



原料藥主檔案(DMF)

98

原料藥主檔案(DMF) 迄今之實施歷程

101

98年7月16日健保審字第0980095220號公告之全民健康保險第6年度藥品支付價格調整方案，首次提出製劑使用具藥品主檔案DMF之原料藥可列入藥價調整依據。

98年10月01日健保審字第0980095575號公告之「全民健康保險提升民眾用藥品質方案」，提出使用具DMF原料藥之製劑的藥價調整原則。

98年09月30日衛署藥字第0980363183號公告「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」及「申請原料藥主檔案(DMF)審查注意事項」，開始實施DMF。

99年11月26日衛署藥字第0991414779號補充公告製劑申請使用DMF原料藥相關規定。

100年06月21日衛署藥字第1001403285號公告精實送審文件。

101年7月12日衛署藥字第1011404653號公告CTD送審文件(草案)。

101年8月27日衛署藥字第1011406880號函說明DMF核備效期修訂為5年。



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

原料藥主檔案(DMF)-續

102

原料藥主檔案(DMF) 迄今之實施進程

106

102年2月21日

1. 署授食字第1021400426號函：公告修正「國產原料藥查驗登記審查技術資料查檢表」；
2. 署授食字第1021401257號函：公告修正「原料藥主檔案技術資料查檢表」並自102年7月1日起實施；以國際醫藥法規協合組織 (ICH) 訂定之「通用技術文件格式CTD」為藍本

104年2月24日部授食字第1031413543號解釋令：檢附EDQM核發之CEP/COS證書，應檢附之技術性資料。

104年11月6日FDA藥字第1041410505號函：自104年12月1日起，新申請DMF核備案件者，須於案內載明同步申請製劑查驗登記之案號或欲將用此原料藥之製劑 其藥品許可證字號。

藥品查驗登記查準則

105年4月6日部授食字第1051400499號令修正

- 32 製劑API應符合GMP
- 39-附件2 (106/7/1)新藥查登檢附API技術性資料
- 40-附件4(106/7/1)學名藥查登檢附API技術性資料
- 49 (附件12) API及製劑許可證之API(主/次)變更應檢附資料
- 53 藥品API來源新增/變更應檢附資料(106/7/1)

原料藥主檔案(DMF)-續

查驗登記審查準則第42條、49-1條

108年5月20日衛授食字第
1081404003(RTF)



107年5月9日衛授食字第
1071404052 (OTC)

105年12月16日FDA藥字第
1050041363 (合併管理)



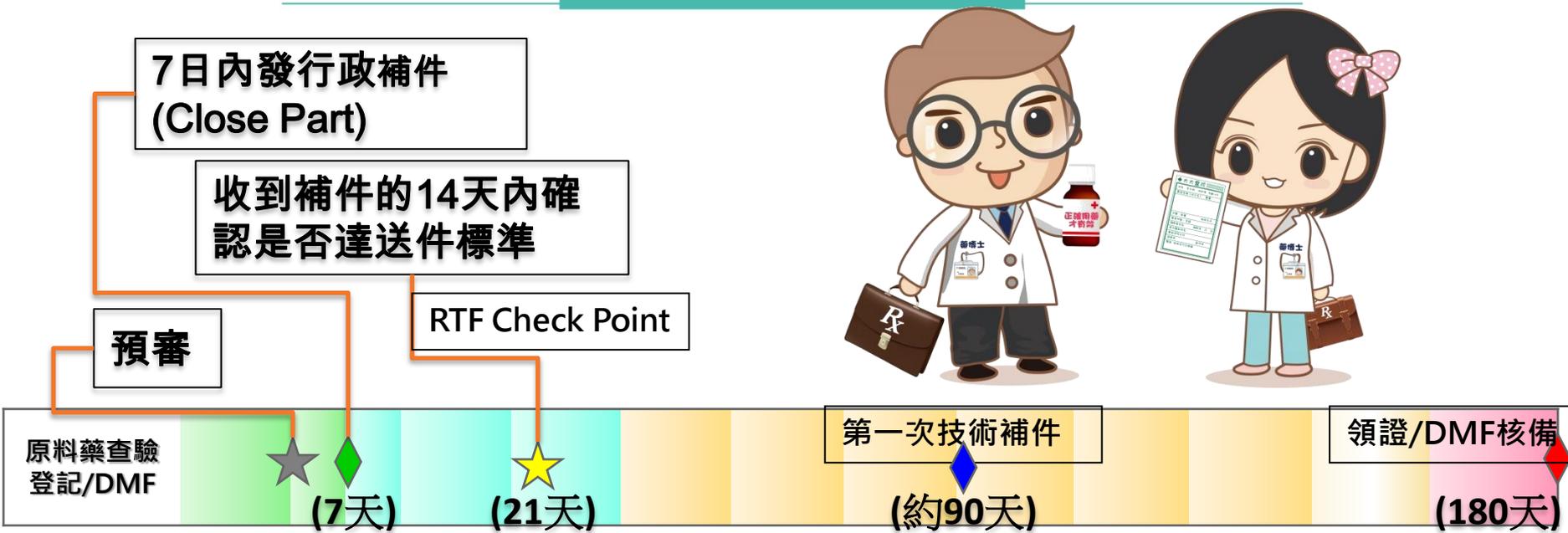
104年2月24日部授食字第
1031413543號 (精實)

102年2月21日署授食字第
1021401257號 (全套)



100年6月21日FDA藥字第
1001403285號 (精實)

審查流程



Note:

RTF依照108年5月20日衛授食字第1081404003號公告辦理 (108年7月1日起實施)

- ✓ 行政補件後30天內未回覆 (RTF)
- ✓ 收到補件14天內，經核仍未符送件標準 (RTF)

日數皆以日曆天計算，若時間於假日，申請商應提早送入本署



審查重點

藥求安全，食在安心



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

查驗登記審查 準則第42條

- 100年6月21日FDA藥字第1001403285號 (精實)
- 102年2月21日署授食字第1021401257號 (全套)
✓ 依照CTD格式全套檢送
- 104年2月24日部授食字第1031413543號 (精實)
- 107年5月9日衛授食字第1071404052 (OTC)

許可證核發



102年2月21日署授食字第1021401257號 (全套)

- ✓ 本案是否檢送「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制 (Refuse to File, RTF)查檢表」
- ✓ 是否依通用技術文件模組三 (CTD Module 3) 提供原料藥章節 (3.2.S Drug substance) 技術性資料？ (包含open part與closed part)
- ✓ 技術性資料是否提供繁體中文或英文版本？
- ✓ 是否僅宣稱一種原料藥規格
- ✓ 是否提供原料藥之規格、方法及檢驗成績書？
- ✓ 是否依藥品安定性試驗基準提供符合規定至少三批代表性先導性規模批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗資料？
- ✓ 是否提供資料描述製程及製程管制？
 - 製程描述包括合成步驟(化學合成者)與製程流程圖。
 - 製程管制包括製程中管制、關鍵步驟與關鍵參數，及量產批量。

102年2月21日署授食字第1021401257號 (全套)

- ✓ 是否提供起始物資料？
 - 參考ICH Q11 Section 5
 - 除檢驗規格方法成績書外，應包含如何選擇該起始物合理性之相關資料。
 - 起始物不接受僅經純化或鹽化製程取得之原料藥。
 - 非屬前項者，須提供或引用起始物之技術性資料。
- ✓ 是否提供可分離之中間體規格？
- ✓ 是否提供製程確效計畫書與報告書？
 - 可以具代表性之批次製造紀錄代替製程確效報告書。
 - 若製造過程含無菌操作或滅菌製程，應提供相關確效資料。
- ✓ 是否提供原料藥分析方法確效/確認？
 - 如非依據藥典，應提供原料藥分析方法確效報告書。
 - 如依據藥典，應提供原料藥分析方法確認報告書。

查驗登記審查 準則第42條

- 100年6月21日FDA藥字第1001403285號 (精實)
 - ✓ 十大醫藥先進國審查通過之證明文件
 - ✓ 起始物資料、檢驗規格等
 - ✓ 製程、反應條件、產率
 - ✓ 不純物資料
 - ✓ 檢驗規格、安定性試驗資料
 - ✓ 確效外之其他技術文件
- 102年2月21日署授食字第1021401257號 (全套)
- 104年2月24日部授食字第1031413543號 (精實)
- 107年5月9日衛授食字第1071404052 (OTC)

許可證核發



100年6月21日FDA藥字第1001403285號 (精實)

- ✓ 本案是否檢送「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制 (Refuse to File, RTF)查檢表」。
- ✓ 是否提供官方核准證明文件證明該原料藥已經美國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，或已有十大醫藥先進國家上市製劑產品使用該原料藥。
- ✓ 技術性資料是否提供繁體中文或英文版本
- ✓ 是否提供起始物質資料? (包含來源、規格、檢驗成績書等)
- ✓ 是否提供反應步驟及流程圖? (敘明產率、下料量等)
- ✓ 是否提供反應途徑中所使用之各種有機溶劑、催化劑、試劑等參與物?
- ✓ 是否提供原料藥 (成品) 及中間體之檢驗規格、方法 (可列方法依據) 及成績書?
- ✓ 是否提供安定性試驗條件及試驗結果?
- ✓ 規格應對應於提供的精實資料。
- ✓ 分段製造，則須要有兩份精實證明文件。

查驗登記審查 準則第42條

- 100年6月21日FDA藥字第1001403285號 (精實)
- 102年2月21日署授食字第1021401257號 (全套)
- 104年2月24日部授食字第1031413543號 (精實)
 - ✓ CEP/COS證書、授權書、無異動聲明書
 - ✓ 現行核准製程
 - ✓ 3批檢驗成績書
- 107年5月9日衛授食字第1071404052 (OTC)

許可證核發



104年2月24日部授食字第1031413543號(精實)

- ✓ 本案是否檢送「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表」。
- ✓ 是否檢附CEP/COS證書、同意本部食品藥物管理署參考CEP/COS審查資料之授權書及無變更聲明書。
 - TFDA全銜
 - 製程、物料管制、反應條件、放行規格皆無異動
- ✓ 技術性資料是否提供繁體中文或英文版本
- ✓ 是否提供檢驗成績書(至少三批次)(EP規格)
- ✓ 是否提供EDQM審查通過之現行合成步驟或製程
- ✓ 審查期間6個月製造廠更新版次

檢送之原料藥技術性資料為引用已核准之資料

- ✓ 本案是否檢送「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制 (Refuse to File, RTF)查檢表」。
- ✓ 是否檢附已核准之DMF NO.或核備函，及由原料藥製造廠出具之授權書、製程無變更聲明函，或變更核備函。
- ✓ 是否依通用技術文件模組三 (CTD Module 3) 提供原料藥章節 (3.2.S Drug substance) 技術性資料？ (open part)
- ✓ 技術性資料是否提供繁體中文或英文版本？
- ✓ 是否僅宣稱一種原料藥規格？
- ✓ 是否提供原料藥之規格、方法及檢驗成績書？
- ✓ 是否依藥品安定性試驗基準提供符合規定至少三批代表性先導性規模批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗資料
- ✓ 是否提供資料描述製程及製程管制？
 - 製程描述包括合成步驟(化學合成者)與製程流程圖。
 - 製程管制包括製程中管制、關鍵步驟與關鍵參數，及量產批量。

- 取得的號碼會是引用的編號序列
- EX: DMF(00) 0000-1 or -2 or -3

查驗登記審查 準則第42條

- 100年6月21日FDA藥字第1001403285號 (精實)
- 102年2月21日署授食字第1021401257號 (全套)
- 104年2月24日部授食字第1031413543號 (精實)
- 107年5月9日衛授食字第1071404052 (OTC，僅能跟著製劑)
 - ✓ 非屬新成分新藥或監視藥品之OTC原料藥
 - ✓ 反應步驟及流程圖 (含條件)
 - ✓ 檢驗規格、方法
 - ✓ 檢驗成績書

許可證核發





案例分享以及常見缺失

藥求安全，食在安心



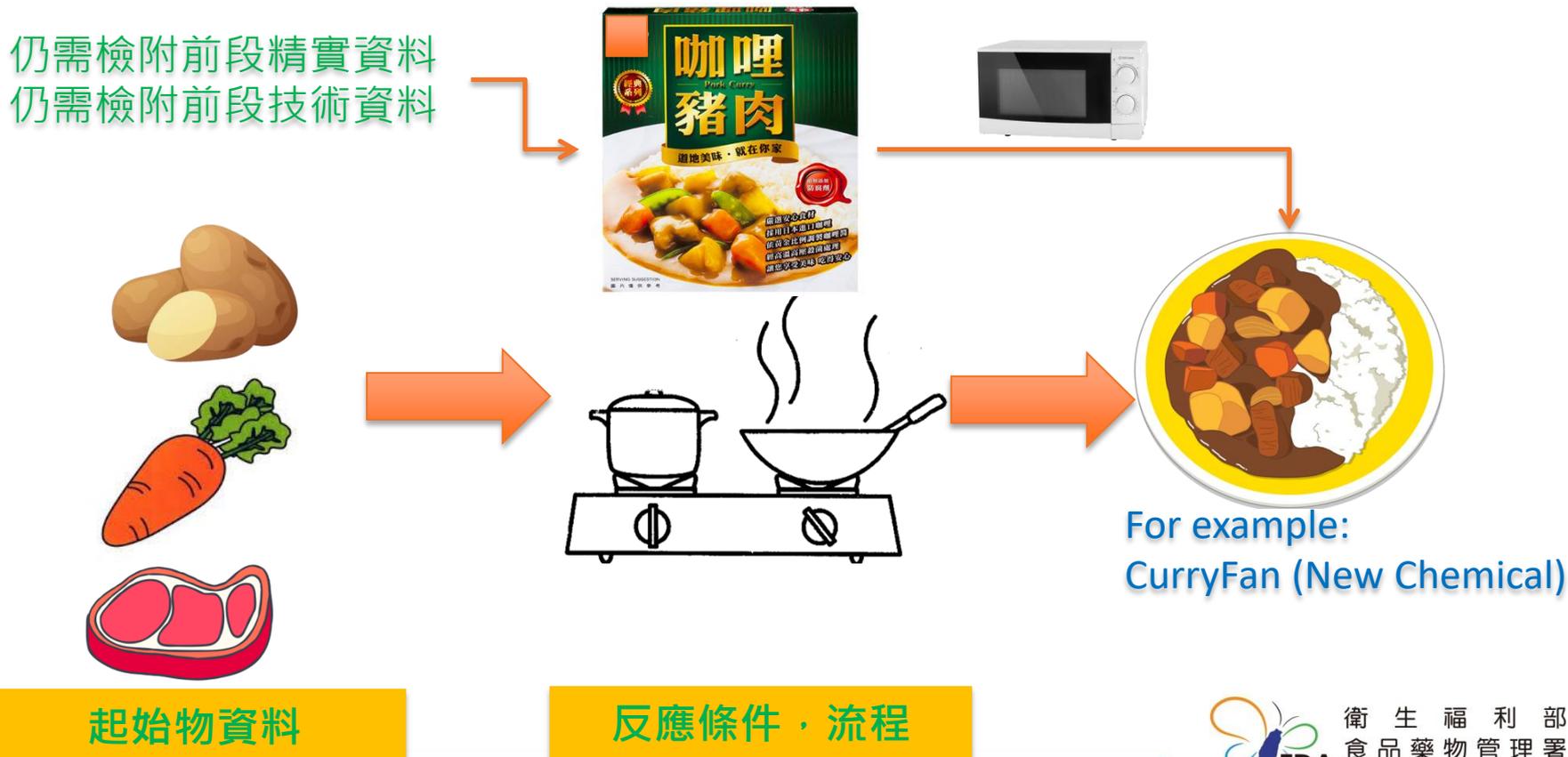
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

常見缺失，依100年6月21日署授食字第1001403285號「原料藥主檔案精實送審文件」號公告檢附資料

- ✓ 製程描述包括合成步驟(化學合成者)與製程流程圖。
- ✓ 製程管制包括製程中管制、關鍵步驟與關鍵參數，及量產批量。
- ✓ 未檢附反應條件
- ✓ 未檢附物料管制供應商，COA以及管制條件內容。
- ✓ 精實文件若僅含純化或鹽化製程，須提供或引用起始物之技術性資料

仍需檢附前段精實資料
仍需檢附前段技術資料



檢送之原料藥技術性資料為引用已核准資料常見缺失

- ✓ 授權函，需要明確授權引用的技術性資料
- ✓ 無異動聲明書至少要包含(製程、物料管制、反應條件、放行規格等皆無異動)
- ✓ 如有異動，需先請製造廠委託該核備函持有者辦理異動。
- ✓ 如果異動已核備，請製造廠要連同異動核備資訊一併授權。
- ✓ 核備後，規格依照已核備內容，不得再依其他藥典規格辦理變更。

製造廠



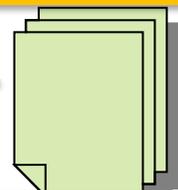
授權

A申請商



登記

CurryFan 核備函



- ✓ A申請商擁有核備函權利
- ✓ 製造廠擁有技術性資料權利

CurryFan 技術性資料

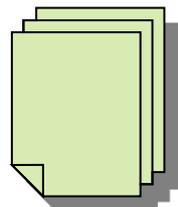
授權

B申請商



CurryFan 技術資料

授權



CurryFan 核備函-1

依104年2月24日部授食字第1031413543號「具EDQM之CEP/COS」公告檢附簡化技術性資料

常見問題:

- ✓ 規格需要與現行歐洲藥典一致 (EP8 vs EP9)
- ✓ 授權書對象寫成藥商、或者只寫FDA
- ✓ 證書未包含附件
- ✓ 6個月期間CEP已異動
- ✓ 已歸入通則的檢驗規格變更並非代表可以移除規格
- ✓ 本公告排除無菌、生物性、發酵、植物性之原料藥。

或提出合理說明:

- ✓ 例:提供之COA雖然未符合最新藥典，但係因尚未有製造需求，尚無法提供最新藥典規格之COA，製造廠出具廠內檢驗規格已經依照最新藥典異動或者提供測試批檢驗成績書。

有關DMF合併於許可證常見問題:

依105年12月16日FDA藥字第1050041363號函「DMF合併於許可證管理」



製劑辦理連結

原料藥辦理資料相符



A申請商持有的許可證

- ✓ 一個DMF只能合併一張原料藥許可證(許可證上只能有一個DMF)、
- ✓ 一個DMF只能也只能合併一張國產許可證，但一個DMF可合併於多張輸入許可證。(許可證有效，該DMF就有效)



DMF合併許可證管理

合併的好處:

管理方便: 只要展延許可證即可

資料同步: 只要變更許可證的原料藥技術性變更等同DMF也完成變更。

節省規費: 只收一案的費用

有關DMF合併於許可證常見問題:

依105年12月16日FDA藥字第1050041363號函「DMF合併於許可證管理」

什麼情況下不再需要辦理DMF核備函效期展延

原料藥許可證背後簽條態樣

- ✓ (DMF號碼+依照何公告辦理+有沒有合併) (適用於新案以及主動申請之合併管理案)
- ✓ 製劑許可證背後簽條態樣(DMF號碼+廠名+廠址+依照何公告辦理+有沒有合併)

製劑許可證

000年0月00日部授食字第(0000000000)號
DMF Number : DMF(OO)OOOO
成分名 : Pikachu
廠名(址) : 「PoKemon Go」【Poké Ball Industrial, 555-777
Kanto region, Japan】

本籤條僅代表本製劑
製劑使用具DMF原料藥

本案係依000年0月00日000字第0000000000
號公告審查通過；並依1050041363號函併入本製劑許可證
管理。

原料藥許可證

本品係依000年0月00日000字第0000000000號公告審查通過，核准編號
DMF(OO)OOOO；並依1050041363號函併入本製劑許可證管理。

DMF核備函資訊

用哪套公告審查通過的

已合併，許可證有效
DMF即有效

有關DMF合併於許可證常見問題:

依105年12月16日FDA藥字第1050041363號函「DMF合併於許可證管理」

如果要拆出DMF核備函獨立管理

- 合併後的許可證若移轉，該DMF亦同時移轉，需請申請商注意看是否要事先拆出
- 若要辦理將DMF自國產許可證拆出，效期以該許可證為主 (收1500元)
- 若要辦理將DMF自輸入許可證拆出(包含原料藥許可證)，須請該商自己合併之所有許可證全數拆出DMF，效期可由申請商任選一張許可證之有效期間為該拆出後的DMF之有效期間 (酌收規費1500元)



Thank You
for Your Attention