



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

原料藥查驗登記與原料藥主檔案常見不准缺失與建議

楊庭軒、王俊超¹

前言

財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)自民國 98 年起，協助進行原料藥技術性資料評估已逾十年。本中心曾於民國 105 年針對常見不准缺失進行探討，並發表在當代醫藥法規月刊第 59 期「臺灣原料藥主檔案技術性資料十大缺失項目」^[1]，針對各項不准缺失提出評估及建議；然而，隨著國內外法規演進及國內實施退件機制(民國 108 年 7 月 1 日起實施「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件及部分退費機制」^[2](以下簡稱 RTF))，原料藥技術性資料不准缺失項目亦有所改變。本文整理分析民國 106 至 109 年間完成審查之原料藥案件常見不准缺失項目，並就前五大類分別提出建議，以期提升送件品質及增加核准率。

五大缺失項目

根據本中心民國 106 至 109 年之統計數據，自民國 107 年起，不准率已逐年下降(圖一)。核准率雖逐年上升，但民國 106 至 109 年各年度之前五大不准缺失項目仍相同，僅排名順位略有不同(圖二)，包含：(1) 物料及中間體的管控缺失；(2) 原料藥規格與批次分析缺失；(3) 起始物缺失；(4) 原料藥分析方法與確效缺失；(5) 製程確效或批次製造紀錄缺失。顯示此五項缺失為近年原料藥查驗登記及原料藥主檔案之技術性資料審查不准的主要議題，以下分別針對各項缺失提供建議。

一、物料及中間體的管控缺失

由統計圖表(圖二)可知，民國 109 年不准案件中，本缺失所佔之比例最高，主要包含：(1) 未說明由關鍵物料(key material)帶入之不純物；(2) 致突變性不純物(mutagenicity impurity)；(3) 未討論製程使用溶劑中殘留之第一級溶劑(class 1 solvent)。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

關鍵物料所帶入之不純物：原料藥製程中使用之起始物或所生成的中間體，皆被視為是關鍵物料。關鍵物料中殘存之不純物，將會直接引入至原料藥製程中。因此，原料藥製造廠須整體評估所有潛在不純物(含關鍵物料、關鍵物料中不純物，或原料藥製程中生成的副產物(by-product))於原料藥製程中之流向(fate)、清除(purge)與殘留量，並藉由科學性驗證資料，建立適當管控策略。

常見缺失：原料藥製造廠提交之技術性資料中，未提供不純物相關評估內容。

建議：應參考相關指引(如：ICH Q3A^[3])建立不純物之允收標準，並提供分析方法描述、分析方法確效資料及檢測結果。

致突變性不純物：因致突變性不純物對人體之潛在危害，故原料藥製造廠須評估起始物及原料藥製程中，是否有生成致突變性不純物之風險；若有生成之風險，亦須評估原料藥製程中，清除致突變性不純物之可能性，並建立適當之允收標準與管控策略。

常見缺失：原料藥製造廠未參考 ICH M7^[4]對致突變性不純物建立適當之允收標準，或所提供之分析方法與分析方法確效資料未能支持其數據。

建議：應參考相關指引建立致突變性不純物之允收標準，並提供分析方法描述、分析方法確效資料及檢測結果。若未參考相關指引建立允收標準，除應提供相關評估資料，亦應提供具科學性之說明(如：已公開發表的毒理學數據)。

製程中使用溶劑殘留之第一級溶劑：某些常見有機溶劑(如：甲醇、乙醇或丙酮)含有第一級溶劑的汙染(如：苯)，故原料藥製造廠亦應對溶劑中含第一級溶劑汙染，建立適當管控策略，以降低原料藥中殘留第一級溶劑之風險。

常見缺失：原料藥製造廠雖已於製程中使用溶劑，建立第一級溶劑之允收標準，但未提出具科學性之評估資料，亦未說明原料藥中可能之殘留量。

建議：應參考相關指引(如：ICH Q3C^[5])評估原料藥中殘留第一級溶劑之可能性，並提供分析方法描述、分析方法確效資料及檢測結果。若必要，應於原料藥規格中增列第一級溶劑之管控。

二、原料藥規格與批次分析缺失



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

如統計圖表(圖二)所示,此部分缺失比例近三年(107至109年)來在14%~18%之間,缺失細項包括:1) 原料藥規格;2) 藥典未收載的不純物,廠方所訂規格未符合ICH與藥典通則之要求;及3) 藥典個論中收載的不純物,所訂規格未符合藥典之規定。

原料藥規格:近幾年來,美國藥典、歐洲藥典及日本藥典之原料藥個論中,皆陸續刪除重金屬(heavy metals)檢測項目。原料藥製造廠常參考最新版之官方藥典個論,直接刪除原料藥規格中之重金屬檢測,未提供元素不純物(elemental impurity)之風險評估報告。由於製備原料藥過程中使用之金屬試劑或催化劑,對人體具有一定之毒性或潛在的危害性,因此,原料藥製造廠應評估元素不純物殘留於原料藥中之風險。另,殘餘溶劑(residual solvents)部分,因ICH Q3C已根據殘餘溶劑對人體之毒害性,將部分有機溶劑進行分類,並提供建議殘餘量之允收標準。

常見缺失:原料藥製造廠在制定原料藥規格時,未考慮重金屬或殘餘溶劑之規格,或未提出可免除常規管控之合理性說明。

建議:應參考藥典通論(如:歐洲藥典通論2.4.8)或ICH Q3C/Q3D^[6]制定允收標準,並提供分析方法描述、分析方法確效資料及檢測結果。若欲免除殘餘溶劑與元素不純物之常規管控,應提出允收標準、分析方法描述、分析方法確效資料及檢測結果,且檢測結果亦應符合相關指引中之要求。

藥典未收載之不純物,廠方所訂規格未符合ICH與藥典通則之要求:以化學合成之原料藥為例,因原料藥製造廠採用之製程原理、物料種類、製程中管制及中間體,不一定與藥典個論所引據之製程相同,故各廠製造之原料藥不純物概況(impurity profile),不必然與藥典個論中管控之不純物相同。原料藥製造廠應評估原料藥製程中可能生成之不純物,並依據不純物安全性資料,建立適當之允收標準。

常見缺失:化學合成來源之原料藥,製造廠雖已根據原料藥製程,評估製程中可能生成之不純物,並對這些不純物設定允收標準,但所設定之允收標準高於ICH Q3A的規範,且未提出合理性說明。

建議:應參考相關指引,提出具科學性之評估資料(如:不純物安全性資料等)。

藥典個論收載之不純物,規格未符合藥典之規範:原料藥製造廠若宣稱不純物之允收標準符合藥典個論,應參考該藥典個論中管控之不純物品項及允收標準,建立與藥典



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

個論一致之管控品項及允收標準。

常見缺失：原料藥製造廠提出之不純物品項或允收標準，與藥典個論中相關敘述不同，且未提出合理性說明。

建議：應提出具科學性之評估資料，支持允收標準之適用性。

另，原料藥製造廠可能有商業上的考量，原料藥製程中使用不同供應商生產之起始物。而每家供應商提供之起始物的不純物概況不盡相同，故在製程中能否有效清除這些不純物，會影響最終原料藥之品質。因此，原料藥製造廠應提供不同來源起始物生產之原料藥批次的分析結果，以支持最終原料藥品質不受多來源起始物的影響。

三、起始物相關缺失

起始物為原料藥製程重要之關鍵物料，本項缺失常見類型有二：(1) 起始物規格資料不足；(2) 未提供供應商資料、供應商或廠內起始物之分析結果。

起始物規格資料不足：在製備原料藥之過程中，起始物之不純物，會帶入原料藥製程中，而可能影響最終原料藥之品質。因此，當定義起始物後(起始物定義請參考 ICH Q11^[7])，應依據起始物製程，評估起始物之潛在不純物(包括有機不純物、元素不純物、殘餘溶劑及基因毒性不純物)；或評估製程清除不純物殘留之能力；或提供合適之科學依據(如：歷史批次檢測結果等)，以支持起始物規格之合理性。此外，各起始物供應商採用之製備方式及物料不盡相同，故應分別提供不同來源起始物之合成路徑、使用的原物料及不純物概況評估。

常見缺失：未提供起始物規格合理性之說明。

建議：應依據起始物製程評估潛在不純物(包括有機不純物、元素不純物、殘餘溶劑及基因毒性不純物)，並依據其管控策略訂定起始物規格。

未提供供應商資料、供應商或廠內起始物之批次分析：原料藥製造廠為避免發生起始物短缺，近年來，原料藥起始物通常為多來源，但因為每家起始物之製程與使用物料不盡相同，故供應商所訂之起始物規格不盡相同，原料藥製造廠應檢附全部會用到之起始物供應來源資料。此外，為製備符合規格之原料藥，原料藥製造廠通常會依據原料藥製程開發資料，而設定適當之起始物規格，其規格可能與供應商所訂規格不盡相同，因



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

此應檢附起始物之供應商檢驗成績書及原料藥製造廠廠內檢測結果，以利審查評估。

常見缺失：未提供起始物供應商來源之規格或未提供廠內的起始物規格；未提供供應商之廠名、廠址及檢驗成績書，或未提供原料藥製造廠之廠內檢測結果。

建議：應提供所有起始物供應來源之廠名，廠址及檢驗成績書，與原料藥製造廠的廠內檢測結果。

四、原料藥分析方法與確效相關缺失

近年來本項不準缺失比例有逐年攀升趨勢，並以分析方法確效缺失為主。分析方法確效主要目的，在於確認該方法是否確實達到適用於期望檢測之目的。一般採用的分析方法分為：(1) 依據我國認可之藥典分析方法；(2) 廠內開發分析方法，因此應配合提供適當之分析方法確效資料。

藥典分析方法：

常見缺失：技術性資料中僅說明分析方法依據藥典，未提供分析方法驗證(verification)資料。

建議：應參考<USP 1226>提供分析方法驗證資料，如：系統適用性(system suitability)、專一性(specificity)、最低定量濃度(quantitation limit)、最低檢測濃度(detection limit)及精密度(precision)。

廠內開發方法：

常見缺失：(1) 線性及適用範圍錯誤；(2) 未使用相對濃度；(3) 未提供代表性圖譜。

建議：

- (1) 依據分析方法確效作業指導手冊^[8]，線性或範圍應自不純物之應報告量(reporting threshold)至其規格值的 120%。若訂定之規格值小於或等於應報告量，線性或範圍訂為規格值之 50%至 120%。
- (2) 配製標準品時，應考量與樣品溶液之相對濃度(如：樣品濃度為 0.100 g/mL，標準品濃度為 300 µg/mL，標準品相對於樣品之濃度為 3000 ppm (µg/g))。此外，



配製殘餘溶劑標準品時，應考量各溶劑之密度，並使用單位體積之溶劑重量作為計算。

- (3) 應提供分析方法確效之代表性圖譜。

五、製程確效或批次製造紀錄相關缺失

製程確效目的為確認產品之製造程序及其管制條件，具有良好之有效性與再現性。

常見缺失：(1) 未提供分段製程之製程確效計畫書及/或報告書；(2) 批次製造紀錄缺漏；(3) 製程確效計畫書及/或報告書之確效參數與 CTD 原料藥資料 3.2.S.2 不一致；(4) 滅菌確效資料未提供挑戰試驗結果。

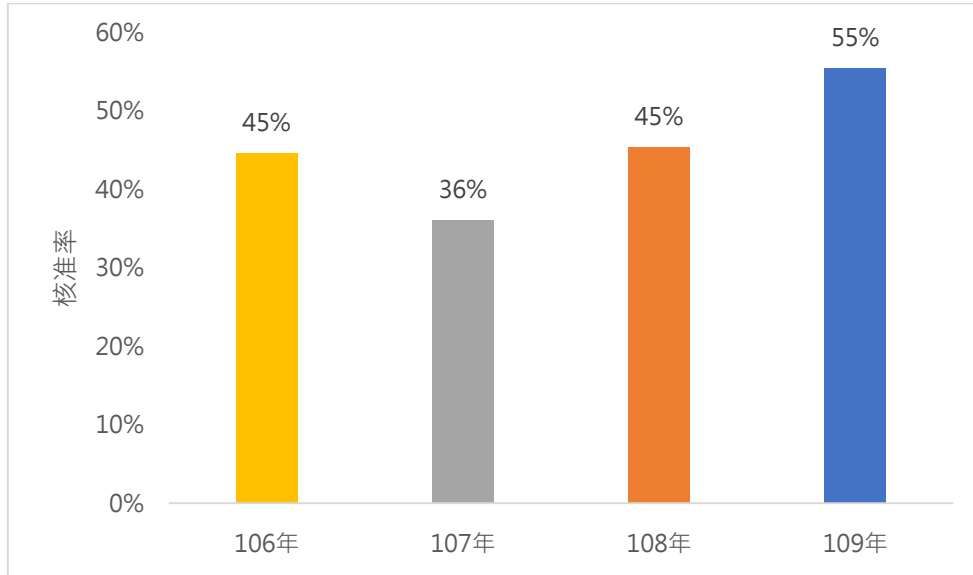
建議：

- (1) 應提供分段製程之製程確效計畫書及/或報告書，以確認製程具有良好之有效性與再現性。
- (2) 應提供完整且具代表性之批次製造紀錄，包含起始物、製程中管控、關鍵參數、中間體及原料藥檢測結果。
- (3) 製程確效計畫書及/或報告書參數與 CTD 原料藥資料 3.2.S.2 之製程參數應一致。若製程參數已變更，應提供適當之合理性說明。
- (4) 滅菌確效資料未提供挑戰試驗結果：僅提供三批原料藥無菌檢測結果，不能代表製程滅菌的能力與確效，應依據「最終滅菌作業指導手冊」提供其滅菌確效資料^[9]。以常見過濾器移除微生物為例，應提供微生物挑戰試驗之結果，以驗證過濾器之微生物滯留能力(滅菌薄膜用 *B. diminuta* ATCC19146 或原有負荷菌的有效挑戰)，確保無菌原料藥之無菌性。

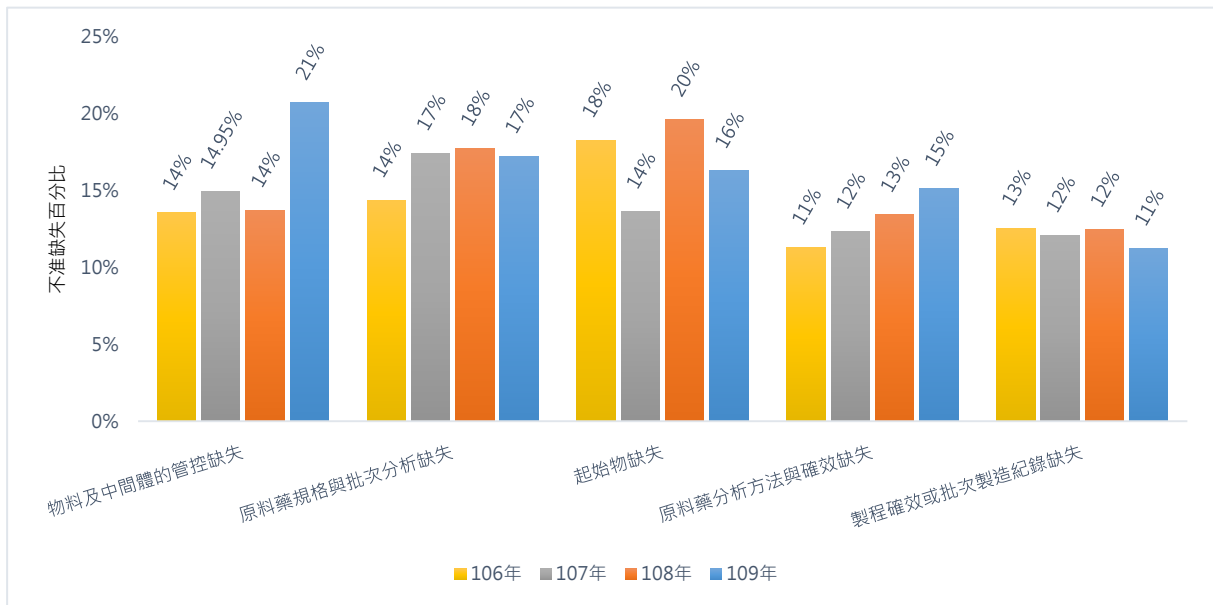


致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life



圖一、民國 106 至 109 年原料藥查驗登記暨原料藥主檔案核准率^{註 1}



圖二、民國 106 至 109 年原料藥完成審查案件前五大不准缺失比例

^{註 1} 106 年至 109 年總結案件數分別為 505 件；369 件；291 件；319 件



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

結語

隨著國內外法規演進以及我國 RTF 制度實施，資料不齊全之案件數量已逐步下降，不准案件之技術性資料缺失項目亦有所改變，主要包含物料管控、原料藥規格、起始物、分析方法確效及製程確效等項目。將我國原料藥審查之常見不准缺失項目，與 EDQM 發布之公開文獻^[10]所述申請歐洲藥典適用性證書常見十大缺失做比較，兩者大致相同，顯現我國對技術性資料之整體品質要求與國外法規單位要求的重點，相當一致。希望藉由本文之整理及分析，能讓原料藥業者了解我國對於原料藥查驗登記及原料藥主檔案之技術性資料的審查重點，期能有助提升業者原料藥技術性資料之送件品質，減少補件往來之時間，進而提升整體審查效率及核准率。

參考文獻

1. 陳怡伶。臺灣原料藥主檔案技術性資料十大缺失項目。當代醫藥法規月刊，2015；59: 1-4。
2. 原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件及部分退費機制。衛生福利部公告-衛授食字第 1081404003 號。
3. ICH, Impurities in New Drug Substance Q3A (R2).
4. ICH, Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7 (R1).
5. ICH, Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C (R6).
6. ICH, Guideline for Elemental Impurities Q3D (R1).
7. ICH, Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11.
8. 現行藥品優良製造規範-分析確效作業指導手冊。行政院衛生署。
9. 最終滅菌作業指導手冊。行政院衛生署公告-署授食字第 0961400209 號。
10. EDQM, Top Ten Deficiencies: New Applications for Certificates of Suitability for Chemical Purity (2015-2016), PA/PH/CEP (16) 58.