



## 原料藥起始物選擇合理性、審查重點與考量

雲文沂<sup>1</sup>

### 前言

依據國際醫藥法規協和會(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 以下簡稱 ICH) Q7 指引<sup>[1]</sup>, 原料藥製程自起始物開始, 須符合藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, 以下簡稱 GMP)。因此, 原料藥合成步驟中, 何者可被認定為法規上的起始物, 即其起始物的選擇(selection of starting material), 可視為原料藥製程開發之關鍵步驟。在過去的審查經驗裡, 常有原料藥查驗登記或主檔案核備申請案, 因不適當的起始物選擇, 導致原料藥不純物無法於製程中適當管制, 因而被要求重新定義起始物, 甚至因此而無法獲得上市許可。此外, 美國 FDA 發表之「學名藥使用者付費修正案(Generic Drug User Fee Amendments, GDUFA), 對於第二類原料藥主檔案之完整性評估審查」<sup>[2]</sup>, 以及我國公告「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制查檢表」<sup>[3]</sup>, 皆將起始物選擇之合理性與起始物相關資料列為應檢附項目之一; 本刊於第 127 期「原料藥查驗登記與原料藥主檔案常見不准缺失與建議」一文<sup>[4]</sup>, 以及歐洲理事會藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM), 發布之「申請歐洲藥典適用性證書常見十大缺失」<sup>[5]</sup>, 皆有起始物相關缺失列於其中。由上述審查經驗與法規要求可知, 起始物為世界各國與我國中央衛生主管機關審查原料藥中, 常見之補件及/或缺失議題。本文將由起始物定義與選擇之法規演進的介紹, 說明現行法規對於原料藥製程中起始物選擇合理性的建議, 最後以化學合成原料藥為例, 說明法規單位對原料藥起始物的審查重點與考量。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組



## 起始物定義與選擇之法規演進

美國 FDA 於 1987 年發佈「Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Application for the Manufacture for Drug Substances」指引<sup>[6]</sup>，說明定義起始物可考量下列原則：(1)為原料藥重要結構元素；(2)為市售可得 (commercially available)；(3)為已刊載於文獻，並明確定義名稱、化學結構、物化性質與不純物概況 (impurity profile) 之化合物；及(4)由常見製程取得(主要適用於萃取自動物、植物與半合成抗生素之起始物)；上述原則無須全部符合，但若定義非市售可得化合物為起始物，應符合原則(3)，並且可能須要比市售可得化合物執行更多不純物檢測項目。然而，Margaret M. Faul 等人<sup>[7]</sup>認為，此指引試圖要求原料藥製程從簡單市售品開始，由於原料藥製程步驟長短不盡相同，此項建議可能導致原料藥製程須評估，或管控太多不影響原料藥品質之製程步驟，以及對於不影響原料藥品質之早期步驟變動缺乏靈活性。於 2001 年，ICH Q7 指引指出，起始物通常是具有明確之化學特性與結構，為用來生產原料藥之物料、中間體或原料藥，並且具有原料藥之重要結構片段。起始物可以是購自一個或多個供應商之商業產品，或者由廠內自製。然而，ICH Q7 指引僅說明業者應提供原料藥製程起始物之合理性，並未對合理選擇起始物須考量哪些因素作進一步說明。

2004 年，美國 FDA 發布「Guidance for Industry Drug Substance: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information」指引草案<sup>[8]</sup>，該草案說明建議的起始物 (proposed starting material)，若於市場上僅用來製造原料藥之用途，應考慮下列原則：(1)接近程度(propinquity)：起始物與最終中間體之間應有數個反應步驟，以降低起始物上游製程改變所導致對原料藥品質風險之影響；(2)起始物應為分離之純化物質；(3)帶入不純物(carryover of impurities)：所帶入之不純物不應明顯影響原料藥品質；及(4)結構複雜度：起始物應易與潛在異構物(isomer)或類似物區別，以利制定適當之起始物管控策略。該指引草案提供業者起始物選擇之方向，然而，美國 FDA 認為相關法規指引中某些原則不符合 cGMP 精神，因此於 2006 年撤回此指引草案<sup>[7, 9]</sup>。

於 2012 年，ICH 發布 ICH Q11 指引<sup>[10]</sup>，指引內容包含針對起始物選擇與起始物



應檢附資料，提供相關原則導引與建議。由於 ICH Q11 指引僅提供起始物選擇之框架與原則，而法規單位與業者，對於 ICH Q11 指引解讀常有不一致情況。例如，業者在過去常以「起始物已具備原料藥結構片段且具明確之化學特性與結構」作為合理說明，並常見有選擇接近原料藥結構之複雜中間體作為起始物，或原料藥製程並未有足夠之合成步驟與不純物管控策略，因而不被法規單位所接受。因此，ICH 於 2017 年發布 ICH Q11 Q&A<sup>[11]</sup>，旨在於對 ICH Q11 指引有關起始物選擇部分進行釐清與補充，以協助業者於原料藥製程開發時，能正確地選擇起始物，並幫助法規單位與業者在起始物認定上，更能減少分歧。

## ICH Q11 指引與 ICH Q11 Q&A 對於起始物選擇之建議

與美國 FDA 於 2004 年發布之草案相似，ICH Q11 指引與 ICH Q11 Q&A 對於起始物選擇之建議著重在不純物管制、足夠合成步驟、管控策略與風險間的關係。在選擇起始物前，應對原料藥製程與不純物概況充分瞭解，包含影響原料藥品質之不純物來源、清除情況、致突變性物料帶入或殘留於原料藥之風險評估、關鍵步驟製程操作條件對原料藥品質之影響等。

對於化學合成原料藥，ICH Q11 指引說明應依據原料藥製程之科學知識與管控策略，並考量六項原則來選擇適當起始物。對於半合成之原料藥，可以生物來源(微生物或植物)作為原料藥製程起始點，但若後續合成步驟之中間體能符合 ICH Q11 指引所列之六項原則，亦可接受此分離中間體作為起始物，然而，業者仍應評估由上游發酵、萃取製程或生物來源所帶入之不純物風險。

ICH Q11 指引所列之六項原則說明如下：(1) 發生於製程早期階段之物料屬性或操作條件改變，影響原料藥品質風險較低。風險與原料藥製程步驟之關聯，取決於兩因素：原料藥物理特性，及不純物生成、流向與清除。原料藥物理特性取決於製程後端之再結晶步驟，與隨後之物理性操作流程；製程早期生成或引入之不純物較易在經過幾個步驟後被移除，帶入原料藥之風險較製程後端引入之不純物低；(2) 提供充分之原料藥製程



描述，以幫助法規單位瞭解不純物形成、流向、清除，以及製程管控策略之適當性。起始物至原料藥製程描述一般應包含數個化學轉換步驟(chemical transformation steps)<sup>2</sup>；(3) 影響原料藥不純物概況之製程步驟，應包含在通用技術文件(common technical document，以下簡稱 CTD)章節 3.2.S.2.2 中；及(4) 由起始物開始之任何分支製程皆應結合適當管控策略，並於 GMP 規範下執行，可確保原料藥品質；(5) 起始物應具備明確之化學特性與結構。未分離之中間體一般不被接受作為起始物；及(6) 起始物為原料藥之重要結構片段。其中「重要結構片段」，並非意指起始物結構須與原料藥結構相近，而是為了將起始物與製程中使用之試劑、溶劑、催化劑或其他原物料進行區別。用於鹽化、酯化或其他簡易衍生化反應所使用之化學品應被認作為試劑。

ICH Q11 指引說明上述原則應全部被考量，而非僅應用單個或某些原則。若起始物選擇未符合全部原則，應提供合理性說明。以下進一步說明第二項與第三項原則。

### 充分之原料藥製程描述

ICH Q11 Q&A 就如何選擇起始物，以及提供充分資料於 CTD 章節 3.2.S.2.2，做了說明。首先，業者須評估哪些化學轉化步驟會影響原料藥不純物概況，以及這些步驟上游是否須特殊操作流程，以控制或清除影響原料藥不純物概況之特定不純物的生成，例如限制嚴謹之製程參數或增加額外純化步驟等。上述特殊操作之製程步驟皆應包含在 CTD 章節 3.2.S.2.2。若原料藥製程僅有少數化學轉化步驟，評估後，為了確保具有足夠製造步驟符合 GMP 管控，以降低來自起始物污染物、起始物供應商改變，或起始物合成路徑改變等所帶入之風險，ICH Q11 指引建議應重訂定起始物，增加一至數個化學轉化步驟於原料藥製程。業者可搭配其他降低風險之方法，來評估應增加多少步驟，例如，於起始物規格中，開發可偵測各種不純物之分析方法，並於起始物規格中制定適當之未知不純物允收標準。

<sup>2</sup> ICH Q11 指引解釋化學轉化步驟應涉及 C-X 與 C-C 共價鍵之生成或破壞，因此，原料藥製程後端之再結晶或成鹽步驟不應被視為化學轉化步驟。

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

## 影響原料藥不純物概況之製程步驟

不純物為影響原料藥關鍵品質屬性(critical quality attributes)之重要因子，關乎藥品之品質與安全性。由於起始物上游製程無須於 GMP 規範下執行，因此在選擇起始物時，應考慮其所帶入之不純物對原料藥品質之風險影響，且將之最小化。ICH Q11 Q&A 說明，可依 ICH Q3A 指引<sup>[12]</sup>所設定之鑑別閾值(identification threshold)，以及 ICH M7 指引<sup>[13]</sup>允收標準之 30%為基準，評估不純物生成或引入步驟是否影響原料藥之不純物概況。例如，若非致突變性(non-mutagenic)不純物於原料藥之殘餘量，高於 ICH Q3A 指引鑑別閾值，或致突變性不純物於原料藥之殘餘量，高於 ICH M7 指引允收標準之 30%，則生成該不純物之製程步驟，被視為會影響原料藥不純物概況，應包含在 CTD 章節 3.2.S.2.2 中。如果原料藥屬 ICH S9 指引<sup>[14]</sup>範疇之抗癌藥品(小分子及生物藥)，其致突變性不純物殘餘量，若高於 ICH Q3A 指引所設定之鑑別閾值，才須視為影響原料藥不純物概況。起始物製程中致突變性不純物之鑑定、評估與允收標準訂定依據可參考 ICH M7 指引。

綜觀上述，ICH Q11 指引對於起始物選擇，強調由起始物所帶入之不純物對原料藥品質影響，以及原料藥製程對上述不純物之清除能力。一般來說，建構原料藥立體位向之步驟，或者引入致突變性物料、不純物之步驟(例如，具警示結構不純物、亞硝酸類不純物生成步驟等)，往往被視為影響不純物概況之製程步驟，須被包含於 CTD 章節 3.2.S.2.2 中。然而，若上述不純物(例如，光學不純物、致突變性不純物等)生成步驟位於製程早期階段，且該步驟與所建議之起始物間，並未有影響原料藥不純物概況之製程步驟，則可接受將該類不純物管控於起始物規格中，並提供允收標準訂定依據。業者可依據對製程之瞭解、制定適當管控略策，並且搭配 ICH Q11 指引六項原則說明光學不純物、致突變性不純物等的生成，或引入步驟無須列入 CTD 章節 3.2.S.2.2 之合理性，以支持起始物選擇之適當性。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 起始物之審查重點與考量

ICH Q11 指引將化學合成原料藥之起始物，分成商業化可得化合物(commercially available chemical)，與客製化合成化合物(custom synthesized chemical)，其定義與須提供給法規單位之資料整理於表一。

表一、商業化可得化合物與客製化合成化合物之比較

	商業化可得化合物	客製化合成化合物
定義	除了作為起始物外，已廣泛存在於非藥品市場之商品。	特別製造給原料藥製造商，僅用於藥品製造。可以為原料藥製造廠內自製、委外製造或來自外購來源。
須檢附資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般無須提供作為起始物之合理性說明。</li> <li>2. 須提供基本資訊(包含化學名、分子式、分子量等)。</li> <li>3. 須參考已公開發表之文獻或相關科學知識，評估起始物中可能引入之不純物，並提供相關管控策略，以支持起始物規格訂定合理性。</li> <li>4. 若原料藥製造廠須對商業化起始物執行額外純化步驟，以確保起始物品質一致性。ICH Q11 建議將此純化步驟納入CTD 章節 3.2.S.2.2，並提供純化前後之規格。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 須提供符合 ICH Q11 原則之合理性說明。</li> <li>2. 須提供起始物之化學合成路徑圖或製造流程圖(包含所有使用之試劑、溶劑與催化劑)，以協助評估起始物管控具適當性。</li> <li>3. 須依據現行起始物製程，檢附起始物中所有可能引入之已存在，或潛在不純物評估資料。</li> </ol>

業者在申請原料藥查驗登記或主檔案核備時，若起始物為客製化化合物應提供起始物選擇符合 ICH Q11 原則之合理說明，合理說明可包含下列資訊：(1)分析方法檢測起始物中不純物之能力與適用性；(2)討論由起始物製程所帶入之不純物，及其衍生物於後續製程之流向、清除與殘留情況；及(3)起始物製造流程圖或合成路徑圖；(4)起始物規格、規格制定依據，與規格中相關不純物管控之合理性。若提交之資料無法符合 ICH Q11 原則，無法支持起始物選擇之適用性，則應重新訂定起始物。

起始物製造流程圖或合成路徑圖，應明確指出製程中所有使用之溶劑、試劑及/或催



化劑等製程物料，並應依該製造流程圖或合成路徑圖，提供不純物管控與討論資料。以化學合成起始物為例，不純物討論應包含有機不純物、無機不純物、殘餘溶劑、(潛在)致突變性不純物等。若評估後，不列入起始物規格或原料藥製程管控，應提供具科學性之合理說明(例如，提供具代表批次之檢測結果、分析方法與其方法確效資料，並提供檢測結果具代表性之合理說明，或者提供相關科學文獻、製程開發數據等)；上述不純物評估可參考 ICH Q3A、Q3C<sup>[15]</sup>、Q3D<sup>[16]</sup>與 M7 等指引。若相關不純物能以起始物、中間體、原料藥規格之未知不純物管控，應提供相關科學性依據，例如，分析方法可檢測不純物之能力、允收標準之訂定依據等。若起始物具多來源，由於不同來源起始物之製程不盡相同，應分別提供由不同來源起始物所帶入之不純物討論資料，以及提供以不同來源起始物所生產之原料藥批次分析結果或檢驗成績書，以支持原料藥品質具一致性。

一般而言，起始物規格應包含具專一性鑑別試驗(例如，IR 等)、含量(assay)與純度(purity)管制，在適用情況下純度管控應包含有機不純物(已知不純物、未知不純物、總不純物)、元素不純物、殘餘溶劑與(潛在)致突變性不純物。業者應依據對於原料藥製程與不純物流向之瞭解，提供起始物規格檢測項目與允收標準訂定依據，例如，某不純物允收標準訂定為 1%，業者可提供起始物歷史批次之檢測結果、添加及清除試驗(spiked and purge study)，或在後續原料藥製程中建立管控策略(例如，管控於中間體或原料藥規格等)，並說明合理性。除上述資料外，業者亦須提供起始物之來源(製造廠廠名、廠址)、製造廠檢驗成績書(如必要)與原料藥廠內分析報告<sup>[17][18]</sup>，以確認起始物之來源，並評估起始物之品質管控是否適當性。

## 結語

原料藥之起始物選擇與認定，一直是業者與法規單位間重要討論課題。ICH Q11 指引說明，選擇起始物時，應整體考量指引所列之六項原則，非僅應用單個或某些原則。在過去，業者常以原料藥製程後端之外購客製化化合物作為起始物，並僅以「起始物已具備原料藥結構片段且具明確之化學特性與結構」欲以此說明符合 ICH Q11 指引；然而，此說明僅考量 ICH Q11 指引其中兩項原則，且因未提供足夠之製程管控與不純物



討論資料，無法說明起始物選擇之適當性，而被法規單位要求重訂定起始物。本文介紹 ICH Q11 指引對於原料藥製程中起始物選擇之建議，並說明起始物之審查重點與考量，供業者參考，以期業者在原料藥製程開發時，可正確選擇適合之起始物，適當地管制來自起始物之不純物，提升案件核准率。此外，ICH Q11 指引並未說明起始物至原料藥製程須要多少製程步驟，業者應基於風險考量、搭配對製程科學知識、管控策略，以及對不純物概況之瞭解來選擇適當之起始物。

### 參考文獻

1. ICH Q7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients, 2001.
2. FDA, Guidance for Industry: Completeness Assessments for Type II API DMFs Under GDUFA, 2017.
3. 原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制，衛授食字第 1081404003 號，108 年 05 月 20 日。
4. 王俊超、楊庭軒。原料藥查驗登記與原料藥主檔案常見不准缺失與建議。當代醫藥法規月刊。2017; 127:1-8.
5. EDQM, Top Ten Deficiencies: New Application for Certificates of Suitability for Chemical Purity (2015-2016), PA/PH/CEP (16) 58.
6. FDA, Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Application for the Manufacture for Drug Substances, 1987.
7. Margaret M. Faul. Part 1: A Review and Perspective of the Regulatory Guidance to Support Designation and Justification of API Starting Material. *Org. Process Res. Dev* 2014, 18, 587-593.
8. FDA, Drift Guidance for Industry: Drug Substance: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, 2004 (withdrawal in 2006).
9. FDA, Guidance for Industry on Chemistry, Manufacturing, and Control Information; Withdrawal and Revision of Seven Guidances, 2006.
10. ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), 2011.





11. ICH Q11 Q&As Questions & Answers: Selection and justification of starting materials for the manufacture of drug substance, 2017.
12. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances, 2006.
13. ICH M7 (R2) Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, 2023.
14. ICH S9 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceutical, 2009.
15. ICH Q3C (R8) Impurities: Guideline for residual solvents, 2021.
16. ICH Q3D (R2) Guideline for elemental impurities, 2020.
17. 原料藥主檔案技術資料查檢表，署授食字第 1021401257 號，102 年 02 月 21 日。
18. 原料藥查驗登記審查技術資料查檢表，署授食字第 1021400426 號，102 年 02 月 21 日。