

## 我國與歐美日原料藥主檔案送件審查常見缺失之比較

黃克理<sup>1</sup>

### 前言

我國原料藥主檔案 ( Drug Master File , 以下簡稱DMF ) 審查 , 在政府逐步落實 ICH Q11、ICH Q3A、ICH Q3C、ICH Q3D與ICH M7等國際指引後 , 逐漸由傳統文件完整性導向 , 朝向風險管理與科學論述並重的方向發展。對於原料藥製程的理解以及不純物風險控制策略的要求 , 均顯著提升。

這種從書面文件符合走向科學實證的變革 , 正反映了全球核心醫藥主管機關的審查共識。長期以來 , 歐洲藥典品質認證制度 ( Certification of Suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia , 以下簡稱CEP ) 即建立在歐洲藥典符合性與嚴謹的製程科學基礎之上 ; 美國食品藥物管理局 ( FDA ) 在審查簡易新藥上市申請 ( ANDA ) 所引用的DMF時 , 更是極度注重關鍵製程參數與關鍵品質屬性等數據流向與因果連結 ; 而日本獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構 ( PMDA ) 則在新藥審查的原料藥主檔案中 , 對多晶型控制、分析方法驗證及不純物流向研究追根究柢。

因此 , 許多在臺灣DMF審查中反覆出現的技術性缺失 , 本質上並非區域性的特殊法規要求 , 而是與歐洲藥品品質與衛生保健局 ( European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare , 以下簡稱EDQM ) <sup>[1]</sup>、美國FDA<sup>[2]</sup>以及日本PMDA<sup>[3]</sup>在技術審查焦點一致。這些缺失皆直指整體化學製造管制 ( CMC ) 合理性的核心問題。本篇將橫向對比臺灣、歐洲、美國、日本各國審查實務 , 解析常見送件缺失與法規科學。

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組  
RegMed 2026 Vol.192

## 起始物與中間體

### 起始物 ( Starting Material ) 選擇不合理

【各國常見缺失】( 臺灣、歐洲、美國、日本 )

廠商常選擇「距離最終原料藥結構過近」的關鍵中間體作為起始物，企圖縮短法規監管的製程範圍，申報時僅以「具備原料藥結構片段」或「具明確化學特性」作為理由。

【法規科學解析】

起始物之前的步驟不受優良製造規範 ( GMP ) 監管。若將起始物定義得過於靠近最終產物，等於將關鍵反應 ( 如碳骨架形成、關鍵不純物生成或移除階段 ) 排除在 GMP 監管之外。主管機關將無法確認在非管制步驟中產生的不純物是否已被有效追溯與控制。關於起始物選擇的合理性可參考本刊於第 158 期所刊載的文章「原料藥起始物選擇合理性及審查重點與考量」<sup>[4]</sup>。

### 物料與中間體規格不足，缺乏源頭管理

【各國常見缺失】

- 【臺灣/歐洲】：對於起始物、關鍵試劑、溶劑或可分離中間體，未能建立適當的特定 ( Specified )、非特定 ( Unspecified ) 及總不純物允收標準；或後段物料規格訂定過於寬鬆。
- 【臺灣/美國】：多來源起始物缺乏所有供應商完整資料 ( 如 CoA、生產廠址 )，或未評估不同供應商製程帶來的不純物變異。

【法規科學解析】

過於寬鬆或模糊的規格無法有效管制潛在不純物，導致批次間品質不穩定。未評估不同供應商的製程差異，容易在供應商變更時引入新的未知不純物。

## 製程與控制策略

### 製程描述缺乏細節與數據前後矛盾

#### 【各國常見缺失】

- 【臺灣/歐洲】: 反應流程圖( Reaction Scheme )漏列中間體( EDQM 特別強調「未分離中間體」未依規範以方括弧標示 ); 各步驟物料用量與預期產率缺乏具體細節; 或 CTD S.2.2、S.2.4 兩節之間的數據互有出入。
- 【美國】: 製程參數說明模糊, 缺乏關鍵製程參數( CPP )對應關鍵品質屬性( CQA )的量化影響評估。

#### 【法規科學解析】

文件前後矛盾會直接影響主管機關對整體數據可信度的信心。若製程細節不透明, 主管機關便無法判斷控制策略的合理性, 亦無法保證商業化量產時的製程耐變性與重現性。

### 未充分說明特殊操作與回收流程

#### 【各國常見缺失】

- 【臺灣/歐洲/日本】: 針對重製 ( Reprocessing )、再製 ( Reworking ) 及混合 ( Blending ), 藥廠常以「重複已核准步驟」一筆帶過, 缺乏啟動指標、具體操作流程與不純物概況 ( Impurity Profile ) 的完整評估。
- 【臺灣/歐洲/日本】: 若涉及物料 ( 如溶劑、副產物 ) 回收再利用, 未詳細交代回收點、純化流程與對最終產品的品質影響評估。

#### 【法規科學解析】

未經嚴謹定義與評估的重製或回收操作, 可能導致降解物增加或不純物在製程中濃縮循環, 進而污染後續批次。

## 製程確效與變更資料不足

### 【各國常見缺失】

- **【臺灣】**：未檢附完整確效計畫、缺少至少三批商業量產數據，或參照的批次不具代表性。
- **【美國】**：發生製程變更（如變更生產場地、設備或工藝）時，廠商缺乏充分的同等性評估與科學佐證數據。

### 【法規科學解析】

製程確效的目的在於證明製程能在商業化生產條件下持續、穩定地製造符合品質要求的原料藥。若缺乏具代表性的確效批次或充分的變更評估，主管機關將無法確認製程變異是否仍受到控制，也難以判斷製程變更後是否引入新的品質風險、改變不純物概況或影響產品一致性。因此，所有重大變更均應建立以風險評估及科學數據為基礎的可比性（Comparability）論證，而非僅以歷史經驗推論。

## 不純物風險管理與評估

### 不純物管控未達法規規範要求

### 【各國常見缺失】

- **【臺灣/歐洲】**：廠商消極地「僅針對藥典所列品項」進行討論，忽略廠內製程所可能產生的特定不純物。
- **【臺灣/美國/日本】**：未知或已知不純物的規格限度高於 ICH Q3A/Q3C 規範上限（如驗證閾值），卻未能提供相符的毒理學或安全性評估資料佐證。

### 【法規科學解析】

ICH Q3A/Q3C 所建立的是不純物管制的基本架構，而非限制廠商僅須討論藥典已知不

純物。不同的製程、起始物來源、反應條件及純化方式皆可能產生特定製程不純物，因此，應依產品生命週期進行完整的風險辨識與控制。若規格超過 ICH 相關閾值卻缺乏毒理學資料支持，主管機關將無法確認其對病人安全性的影響是否可接受。

### 高毒性與潛在致突變性不純物評估嚴重不足

#### 【各國常見缺失】

- 致突變性不純物 ( ICH M7 ) : 未對起始物、副產物、降解物等進行 Class 1 至 Class 5 的全面風險分類。日本 PMDA 特別要求須提供兩種不同原理 ( 如基於專家規則與基於統計模型 ) 的定量構效關係 ( Quantitative Structure-Activity Relationships , 以下簡稱 QSAR ) 方法學預測結果。致突變性不純物相關規定可參考本刊於第 163 期所刊載的文章「藥品中 ( 潛在 ) 致突變性/致癌性不純物之分類、限量制定、管制策略與審查考量」<sup>[5]</sup>。
- 亞硝胺類 ( Nitrosamines ) : 未提供整體風險評估報告，或未綜合考量新鮮/回收溶劑、亞硝酸化試劑與胺類共存、包材與儲存條件等潛在污染源。
- 一級溶劑 ( ICH Q3C Class 1 Solvents ) : 【臺灣/歐洲】指出製程使用常見二級/三級溶劑時，常忽略其原料可能夾帶一級溶劑 ( 如苯、四氯化碳 ) 的微量污染風險。
- 元素不純物 ( ICH Q3D ) : 【臺灣/美國】發現廠商直接刪除藥典「重金屬」檢測，卻未依 ICH Q3D 針對原料、製程用水、催化劑、製程設備接觸及包裝容器系統進行完整的風險評估。

#### 【法規科學解析】

高毒性及潛在致突變性不純物的管理重點，在於證明製程已建立完整且具科學依據的風險控制策略，而非僅提供最終產品檢驗結果。主管機關要求廠商依 ICH M7、ICH Q3C 及 ICH Q3D 等指引，系統性評估各項潛在來源，包括起始物、試劑、溶劑、催化劑、設備接觸、回收流程、包材及儲存條件等，並提出充分的風險分析與必要的分析數據，

以證明相關不純物可持續控制於可接受限度內。若缺乏完整論證，即可能無法排除病人長期暴露風險，亦會降低主管機關對整體品質管理系統的信賴度。

### 質量平衡 ( Mass Balance ) 差異與流向研究缺失

#### 【各國常見缺失】

- 【歐洲/日本】：中間體或成品的含量與總不純物之和出現顯著質量不平衡時未予釐清。歐洲 EDQM 及日本 PMDA 強烈要求須提供不純物的「流向與清除 ( Fate and Purge )」科學論述，必要時須進行添加清除測試 ( Spiking Study )。

#### 【法規科學解析】

質量顯著不平衡暗示產品中含有未被檢測出的物質 ( 如高沸點溶劑、聚合物或未知降解物 )。若缺乏流向與清除的實證數據，「某步驟可有效清除不純物」的說法即缺乏科學支持力。

### 規格、分析方法與物化特性

#### 藥典方法缺乏廠內確認 ( Verification )

#### 【各國常見缺失】( 臺灣、歐洲、美國 )

誤以為直接套用官方藥典方法即無需執行實驗，未依 USP <1226> 等規範針對廠內環境、特定儀器與自家產品進行專一性、可重複性或系統適用性等試驗。

#### 【法規科學解析】

官方藥典方法雖已經過通則驗證，但並不代表可直接適用於所有產品、儀器及實驗室環境。廠內仍須透過 Verification 證明分析方法在自身操作條件下具備足夠的專一性、精密度、系統適用性及分析能力，以確保檢驗結果具有可靠性與再現性。若未完成適當確認，即可能因基質差異、儀器性能或操作條件不同而造成分析偏差。

## 廠內開發分析方法確效瑕疵

### 【各國常見缺失】( 臺灣、美國、日本 )

- 。 線性與範圍 ( Range ) 未涵蓋自報告閾值至規格值的 120% 。
- 。 不純物定量時未評估或未套用相對響應因子 ( RRF ) 。
- 。 參考標準品 ( Reference Standard ) 追溯性或純度標定數據不足 。

### 【法規科學解析】

分析方法確效的核心在於證明方法適合其預定用途。若線性範圍不足、未考量相對響應因子 ( RRF )，或參考標準品缺乏完整追溯性，將直接影響不純物定量及放行判定的準確性，甚至導致品質風險被低估。完整的方法確效應符合 ICH Q2 等相關指引，以確保分析結果足以支持產品品質管理及法規要求。

## 結構描述、鑑別與物化特性 ( Polymorphism ) 控制不足

### 【各國常見缺失】

- 。 【日本】：鑑別 ( Identification )：指出若單一鑑別試驗無法提供足夠專一性，須採用兩種以上不同原理之方法；若為鹽類原料藥，必須包含對抗衡離子 ( Counter-ion ) 的鑑別。
- 。 【美國/日本】：晶型與物理特性：常見對多晶型 ( Polymorphic form )、吸濕性或溶解度鑑定不足，且缺乏對「保存期間晶型轉變可能性」的科學評估。

### 【法規科學解析】

晶型轉變可能會直接改變原料藥的溶解度與溶出速率，進而影響終端製劑的生體可用率與臨床療效。

## 安定性試驗

### 光安定性試驗設計瑕疵

#### 【各國常見缺失】( 日本 )

執行光安定性試驗時若使用包覆膜 ( 如特定塑料 )，卻未提供數據證實該包材對特定波長 ( 如 UV ) 具穿透性，導致試驗無法反映藥物真實的光降解風險。

#### 【法規科學解析】

光安定性試驗的目的在於評估藥品於光照環境下的降解風險，因此試驗條件必須能真實反映樣品所接受的光照劑量。若使用具遮光效果的包覆材料卻未證明其透光特性，可能低估光降解程度，使試驗結果失去代表性，進而影響包裝設計、標示及儲存條件的合理性。

### 外推再驗期 ( Retest Period ) 缺乏合理論述

#### 【各國常見缺失】( 臺灣、歐洲、美國、日本 )

依據 ICH Q1E 進行數據外推時，未提供適當的統計回歸分析，或缺乏數據趨勢顯著變化的合理說明，即逕行外推過長的再驗期。

#### 【法規科學解析】

ICH Q1E 允許依據安定性數據進行有限度的有效期限或再驗期外推，但前提是安定性趨勢具有充分的統計支持，且未出現明顯品質變化。若缺乏適當的回歸分析、趨勢評估或風險論證，過度延長再驗期可能導致產品於實際使用期間已超出可接受品質範圍，因此主管機關通常要求廠商以完整的統計分析及長期安定性資料作為外推依據。

## 結語

本篇整理臺灣、美國、歐洲及日本各國主管機關對原料藥化學製造管制審查、送件資料常見缺失，可發現無論是起始物的合理性、製程控制、不純物風險管理、分析方法

確效，或安定性研究，主管機關皆要求申請人建立以品質風險管理（Quality Risk Management）與科學證據（Science-based Justification）為核心的控制策略。唯有完整掌握製程、建立可追溯的品質管理機制，並提供充分的數據支持，才能提升審查通過率，並確保原料藥於整個產品生命週期中持續維持一致的品質。

為協助廠商在送件前進行全面性的法規科學品質體檢，以下根據常見送件缺失整理的 DMF 送件自我查檢表（Self-Checklist），提供廠商於送審前逐項確認的參考。

| 檢核分類  | 關鍵自我查核項目（Checkpoints）                                   | 符合與否                     |
|-------|---------------------------------------------------------|--------------------------|
| 起始物源頭 | 1. 起始物界定是否具備足夠化學合成步驟（非僅 1-2 步）且合理涵蓋 GMP 範圍？             | <input type="checkbox"/> |
|       | 2. 是否已列出所有起始物供應商廠址，並針對不同來源評估不純物變異與建立完整規格？               | <input type="checkbox"/> |
| 製程控制  | 3. CTD S.2.2、S.2.4 之物料用量、產率及未分離中間體標示是否前後完全一致？           | <input type="checkbox"/> |
|       | 4. 重製（Reprocessing）、再製（Reworking）與溶劑回收是否訂有明確啟動指標與品質評估？  | <input type="checkbox"/> |
| 不純物風險 | 5. 是否已依 ICH M7 對所有潛在不純物執行 Class 1-5 分類？                 | <input type="checkbox"/> |
|       | 6. 是否已完成亞硝胺類、ICH Q3C Class 1 溶劑及 ICH Q3D 元素不純物之風險評估報告？  | <input type="checkbox"/> |
|       | 7. 是否提供高風險不純物之流向與清除（Fate and Purge）論述或添加清除試驗數據？         | <input type="checkbox"/> |
| 分析方法  | 8. 廠內引用藥典方法是否已完成方法確認？廠內開發方法是否評估過相對響應因子（RRF）？            | <input type="checkbox"/> |
|       | 9. 鹽類原料藥是否已包含抗衡離子（Counter-ion）鑑別？原料藥多晶型及保存期轉變風險是否已完成評估？ | <input type="checkbox"/> |
| 安定性   | 10. 光安定性試驗是否排除包裝遮蔽干擾？                                   | <input type="checkbox"/> |
|       | 11. 再驗期外推是否具備 ICH Q1E 統計數據支持？                           | <input type="checkbox"/> |



## 參考文獻

1. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Top Ten Deficiencies in New Applications for Certificates of Suitability for Chemical Purity, PA/PH/CEP (24) 10, 2024-02-07
2. U.S. Food & Drug Administration, Common Deficiencies in Drug Master Files (DMFs), SBIA Conference: Generic Drug Forum 2025, 2025-04-09
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構・新有効成分含有医薬品（化成品）の承認申請に際し留意すべき、頻度の高い照会事例に基づくチェックリストについて・2025-01-16
4. 《當代醫藥法規月刊》第 158 期・〈原料藥起始物選擇合理性及審查重點與考量〉・2023 年 12 月。
5. 《當代醫藥法規月刊》第 163 期・〈藥品中(潛在)致突變性/致癌性不純物之分類、限量制定、管制策略與審查考量〉・2024 年 5 月。