

社團法人台灣藥物品質協會 函

聯絡地址：114 台北市內湖區民權東路六段 161 號 9 樓 9330 室
聯絡人：吳美萱 小姐 (02)8792-8550
傳真：(02) 8792-8549
電子郵件信箱：Course@mail.tpqri.org.tw
網址：<http://www.tpqri.org.tw/>

受文者：如正本行文者

發文日期：中華民國 98 年 11 月 24 日

發文字號：台藥品字第 980136 號

速別：普通

密等及解密條件或保密期限：無

附件：原料藥 GMP 暨原料藥主檔案宣導說明會會議紀錄(北區)。

主旨：檢送本協會 98 年 11 月 5 日召開「原料藥 GMP 暨原料藥主檔案宣導說明會」北區會議紀錄。敬請查照。

正本：台灣區製藥工業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國製藥發展協會、社團法人中華無菌製劑協會、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人醫藥品查驗中心

理事長 **李安榮**

原料藥 GMP 暨原料藥主檔案宣導說明會(北區)

會議紀錄

- 一、開會日期：中華民國 98 年 11 月 5 日 星期四 上午十點
- 二、開會地點：台大集思會議中心（台北市羅斯福路四段 85 號 B1）
- 三、指導單位：行政院衛生署藥政處
- 四、執行單位：社團法人台灣藥物品質協會
- 五、主持人：社團法人台灣藥物品質協會 李安榮理事長
- 六、講師（敬稱略）：蕭振明、史又南、李安榮、吳炳賢
- 七、紀錄：吳美萱
- 八、出席人員（敬稱略）：【參加人數共計 149 人】
 - （一）、指導單位：行政院衛生署藥政處—戴雪詠、吳炳賢
 - （二）、原料藥 GMP 修訂委員：賴金星、王文炳、吳昭德
 - （三）、參加人員：原料藥業者/公協會/相關單位（計 139 人）
 - （四）、承辦單位：林聖文、王又芄、吳美萱、林偉弘、林珍如
- 九、主席及長官致詞：
 - （一）、李安榮理事長致詞：

首先，感謝各位藥界先進抽空參加，今日研討會為原料藥 GMP 及原料藥 DMF 之宣導說明會，研討會分為三部分，第一部分為「PIC/S GMP Part II」—原料藥之 GMP 條文解讀；第二部分

為「醫藥先進國家 DMF 制度簡介」；第三部分為「原料藥主檔案(DMF)審查流程與須知」。請到二位在業界服務多年的講師，為大家導讀 GMP 條文，並分享 GMP 實務經驗；由衛生署藥政處吳副審查員，說明申請原料藥主檔案的程序；最後，我本人也將向各位簡介各國 DMF 制度，管理制度與藥界未來的走向有關，掌握國際趨勢便能提早為未來發展鋪路，希望今日的研討會能使大家獲益良多。

(二)、戴雪詠科長致詞：

理事長、各位醫藥先進大家好，歡迎大家參加本研討會，健保局在今年藥價調整提出配套鼓勵措施，導入原料藥 DMF 制度，目前台灣原料藥的管理制度是一國三制：輸入、國產和自用原料藥，只有自用原料藥不需經過查驗登記，但保證藥品安全的觀念已從源頭管理開始，為了保障國人用藥安全，開始推行原料藥 DMF 制度，這也是世界潮流，若已有輸入許可證或其他證照，在申請 DMF 時可加速審查。

今天很高興有三位專家為我們講解國外的經驗和概念，還有藥政處的吳炳賢副審查員說明 DMF 的流程和注意事項，請大家有問題都可以在最後的 Q&A 時間提出。

十、 主題報告：(略，詳見講義)

十一、 問題與討論：

1. 請說明原料藥主檔案(DMF)資料查檢表中，第 11 點第 6 項「廢棄物之處理及設備」及第 12 點第 1 項「標準品之分析報告」所需繳附之資料為何？如果原料藥廠非本國公司，是否有必要要求繳附「廢棄物之處理及設備」資料。另，第 12 點第 1 項「標準品之分析報告」中之「標準品」是指『工作標準品』(working standard) 或是向 USP 購買之『對照標準品』(reference standard)？

A: 第 11 點第 6 項「廢棄物之處理及設備」資料是指說明原料藥廠製造原料藥過程所產生之相關廢棄物其如何處置，若以相關設備處理須說明其相關設備，敘述其處理過程方法(如無此項資料請說明原因或理由)。12 點第 1 項「標準品之分析報告」是指包括來源、檢驗規格、方法及成績書等相關資料。「標準品」是指一級標準品 (primary standard)。

2. 基於風險管理的概念，製品/藥品的主成分可能會有 2 家製造廠/來源，當申請 DMF 時，DOH 會同時受理同一 API 來自兩家製造廠嗎？

A: 原則上，一張製劑藥品許可證僅能有一種 API 來源，若需變更 API 來源須經審慎評估才能更換。

3. 製劑廠變更原料藥供應商如何向衛生署申請變更登記？變更登記的申請表格？採用該原料之相關證明文件是否亦須提供一年以上證明使用該來源之原料藥？因為經過變更後，剛開始採用無法提供一年以上之採用證明。

A: 原則上，衛生署不希望製劑廠任意變更原料藥來源以致影響藥品品質，如有必要變更原料藥來源必須經審慎評估後，依公告檢齊相關資料至署辦理變更登記，其變更登記表格可至本署網站下載，亦須切結日後使用該來源原料藥需持續一年以上，以證實貴公司持續使用同一來源原料藥，非任意變換而是經過審慎評估。

4. 製造廠的原料（尤其是主成分）可否比照原料藥廠的管理？

A: 未來將針對所有進出口原料藥加強管理，包含製劑廠及原料廠之原料藥。

5-1. 如果國外原料生產商必須直接寄 DMF（或 DMF Close Part）給衛生署，請問是否有明確窗口？哪一科？承辦人員？

5-2. DMF 分 close part 及 open part；請問送審是送哪一種？一起送件嗎？原料藥輸入商（含代理商或製劑藥商）是否可先送件 open part 至衛生署，後續國外再直接送件 close part 至衛生署？

A: 原料藥輸入商（含代理商或製劑藥商）可先送件 open part 至衛生署藥政處申請 DMF 審查，並在公文註明後續國外再直接送件 close part 資料，取得衛生署藥政處案號後，請繕打一份公文給國外原料生產商，連同 close part 資料一併檢送至衛生署（註明其原送件案號），以利審查。

6. 請問申請原料藥主檔案(DMF)，若是國內原料藥製造廠，是否只要提供許可證號即可？

A: 須檢附國產原料藥許可證影本(需於有效期間內)，並依 98.09.30 衛署藥字第 0980363183 號公告之規定申請。

7-1. 原開發廠（製劑）是否無需申請 DMF？

7-2. 已領有輸入 API 許可證之原料藥，是否要再提供資料並提請審查？

A: 只要符合 98.09.30 衛署藥字第 0980363183 號公告之規定可主動（自願性）申請。

8-1. 建議原料藥不要查驗登記，改為報備登記。

8-2. DMF 核備函對日後「輸入許可證」的查驗登記有無相關性？可否取代自用原料的貨物進口同意書，不用再申請貨物進口同意書。

A: 依藥事法第 39 條之規定，輸入、製造藥品，須向中央衛生主管機關辦理查驗登記，經核准發給藥品許可證，始得製造或輸入。（凡輸

入、輸出、製造以及販賣藥品均須有藥品許可證)

(1) 原料藥亦屬於藥品的一種，故依規定仍須辦理查驗登記。

(2) 只要有原料藥許可證即可以進出口原料藥，或是依藥事法第 16 條之規定，即可進口自用原料藥。DMF 核備函不取代查驗登記和貨物進口同意書。

9. DMF 三年後期滿的展延費為何？

A: 規費暫定為 1500 元。(未來將考慮其審查之人力成本以及其他成本加以調整)

10. 有關國外原料生產工廠表示：CEP/COS 證書已可代替 DMF，上述情況是否可行？

A: 出具 CEP/COS 證書，有助於加速審查時效，不可代替原料藥主檔案(DMF)技術資料，其相關資料仍須依公告檢送。

11. 衛生署之原料藥 DMF 技術資料查檢表是否能與 CTD 之目錄內容一致化？

A: 目前本署原料藥 DMF 技術資料查檢表與國產原料藥查驗登記技術資料查檢表一致，廠商可依照查檢表上之資料頁碼欄標示出國外原料藥 CTD 資料之頁碼，如無此項資料可說明其理由。

12. 衛生署提供的原料藥主檔案技術資料查檢表，請問是每一項都要附上，還是看國外願意提供哪幾項呢？因為就我們所知，有很多國外供應商只挑部份提供。

A: 須依所公告之「原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表」之所有項目檢齊資料，如國外無法提供某些資料，需敘明理由加以說明。

13. 國外原料廠一般不給原料代理商 DMF，而是直接給製劑藥廠，其原料之使用藥廠若有十家以上，那麼這十家藥廠都要去送件申請 DMF NO.嗎？一個原料藥會有許多版本的 DMF。若是由其中一家製劑廠去送件，取得 DMF 原料藥 DMF NO.核備函，但是這家藥廠並不會釋出

影本供其他使用此原料的同行使用，是否每家製劑廠都要自己送件 DMF 去取得 DMF NO.，如此 DMF NO.是否一藥有許多號碼？

A: 相同原料藥廠、相同品項之原料藥會有相同之 DMF NO.，需申請者（持有原料藥 DMF NO.核備函）授權使用。

14. 衛生署藥政處是否開放國外原料藥廠直接送件申請 TWDMF？

A: 目前不開放，國外原料藥廠須委託國內具藥商資格之代理商或製劑廠送件申請 DMF。

15. 如為國內製劑藥商直接送件申請 DMF，DMF 核備函核發後是否其他藥廠可使用該核備函？

A: 須經持有 DMF 核備函之申請者授權才可使用該核備函。

16-1. 申請 DMF 審查注意事項第一條(2)檢附相關文件證明該原料藥經十大先進國家審查通過且已有上市製劑產品使用該原料藥：其中已有上市製劑使用該原料藥的證明文件，是否接受原廠出具的聲明書證明？

16-2. 我們是進口原料代理商，若根據申請 DMF 審查資料，需檢附「相關文件」證明該原料藥已通過美國 FDA/歐洲 EDQM 或日本 PMDA 審查，請問這種文件是要由國外供應商自己發證明說明有通過？還是要由 FDA/EDQM/PMDA 發證明呢？還是哪種文件呢？

A: 須檢附國外之官方單位所出具之相關證明，並經我國駐外單位之簽證以證實此份文件之真確性，不接受原廠出具的聲明書證明。

17. 申請 DMF 審查注意事項第二條(2)第一點：製劑廠商申請藥品製劑使用具 DMF 的原料藥證明文件需檢附採用該原料藥之相關證明文件：證明藥品製劑至少使用該同一來源之原料藥一年以上，並檢送至少一批次的製造紀錄。一年以上是否指近期？或者更久之前但曾使用一年是否作為證明？

A: 須檢送至少一批次的製造紀錄（一年以前），並出具使用該同一來源之原料藥一年以上之切結書，其餘批次製造記錄留廠備查。

18. 有個產品，經過製程確效、且開始進行長期安定性試驗，但銷路不佳，經過兩年後，再評估也合格、長期安定性試驗數據也無明顯變化，若剛好客戶此時需要此產品，試問在 COA 上該如何表示？

A: 有關安定性試驗之相關規定請參照 94.4.1 衛署藥字第 0940310335 號公告之「藥品安定性試驗基準」及 ICH Q1A 和 Q1E 之規定。