

行政院衛生署 公告

受文者：如正副本行文單位

發文日期：中華民國98年9月30日

發文字號：衛署藥字第0980363183號

附件：「原料藥主檔案（DMF）技術資料審查表」、「申請原料藥主檔案（DMF）審查注意事項」

主旨：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」，並自九十八年十月一日起實施。

公告事項：

- 一、廠商得依據全民健康保險藥價基準暨中央健康保險局98年7月16日健保審字第0980095220號公告之「全民健康保險第6次年度藥品支付價格調整作業原則」主動申請原料藥主檔案(DMF)技術資料審查及藥品製劑使用具DMF之原料藥證明文件。
- 二、詳細申請規定及應檢附資料請參照本次公告之「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」，詳如附件。

副本：中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、中華民國藥品行銷暨管理協會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣區製藥工業同業公會、社團法人中華民國學名藥協會、社團法人中華無菌製劑協會、社團法人台灣藥物品質協會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、中央健康保險局、本署全民健康保險小組、行政院衛生署藥物食品檢驗局、本署藥政處第三科(均含附件)

申請原料藥主檔案(DMF)審查注意事項

廠商依據全民健康保險藥價基準暨中央健康保險局 98 年 7 月 16 日健保審字第 0980095220 號公告之「全民健康保險第 6 次年度藥品支付價格調整作業原則」主動申請原料藥主檔案(DMF)技術資料審查者及藥品製劑使用具 DMF 之原料藥證明文件者，請依下列事項辦理：

一、廠商申請原料藥主檔案(DMF)審查者，得依「原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表」檢齊資料（持有之國產原料藥許可證且尚在有效期間內者，可免檢附），若另檢附以下資料之一，有助加速審查時效：

- (1) 國產原料藥許可證影本（需於有效期間內）。
- (2) 檢附相關文件證明該原料藥已經美國 FDA、歐洲 EDQM、歐盟各會員國衛生主管機關、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，且已有上市之製劑產品使用該原料藥。

二、製劑廠商申請藥品製劑使用具 DMF 之原料藥證明文件者得檢附下列資料：

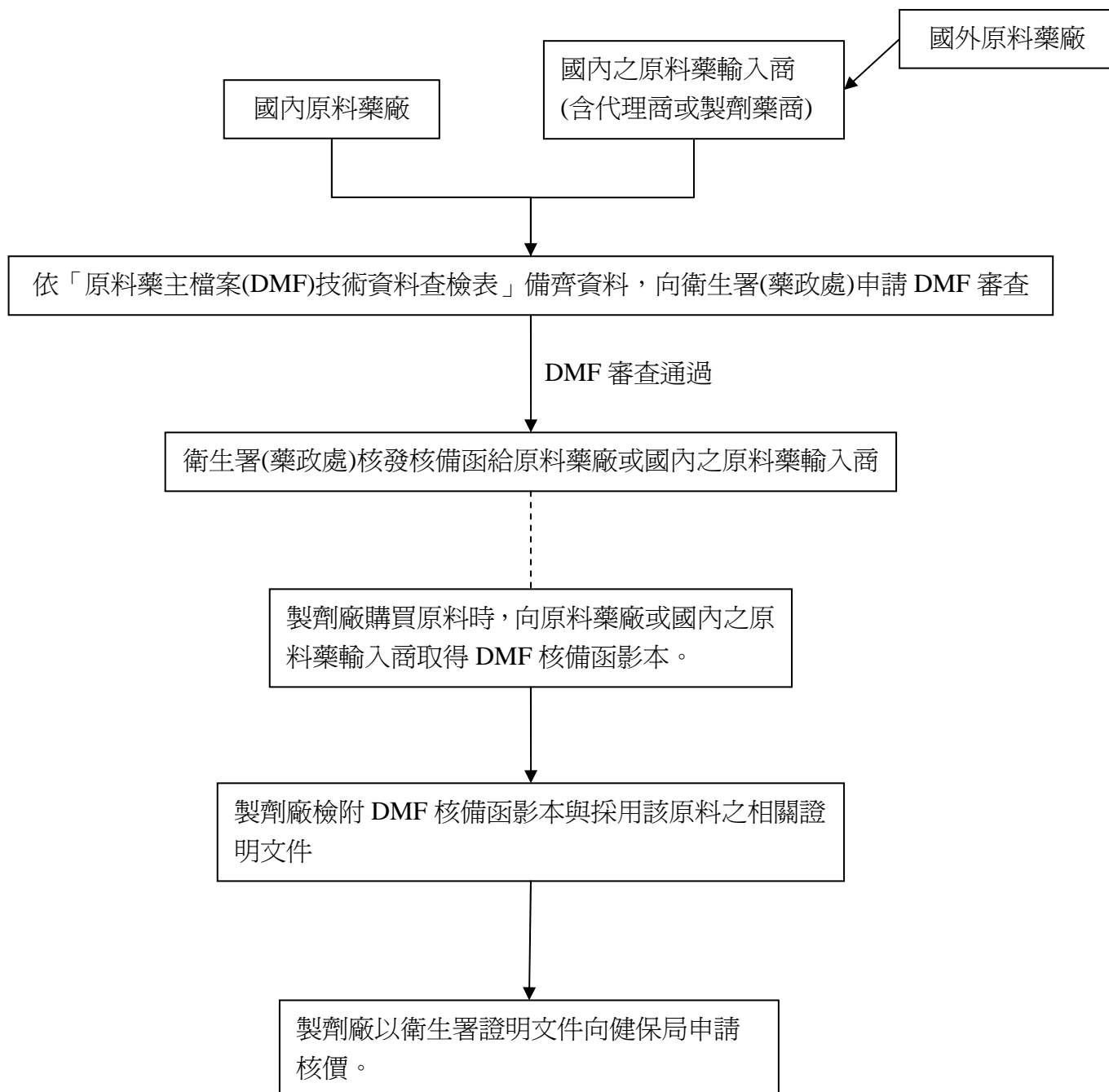
- (1) 本署核發之 DMF 核備函影本。
- (2) 採用該原料之相關證明文件：
 1. 證明藥品製劑至少持續使用該同一來源之原料藥 1 年以上，並檢送至少一批次之製造紀錄，其餘批次製造紀錄須留廠備查（由製劑廠出具）。
 2. 該原料藥之 COA（由原料藥廠出具）。

三、製劑廠變更原料藥供應商得向衛生署申請變更登記，並檢附下列資料，俾供變更申請之評估：

- (1) 說明更換原來的主成份原料供應商之理由。
- (2) 改變供應來源後的主成分。
- (3) 重新檢附變更後原料藥主檔案(DMF)核備函及採用該原料之相關證明文件。
- (4) 溶離曲線比對資料。
- (5) 檢附資料證明得以免除藥品生體相等性試驗。

四、申請原料藥主檔案(DMF)及藥品製劑使用具 DMF 之原料藥證明文件之審查流程（如附件）。

申請原料藥主檔案 (DMF) 及藥品製劑使用具 DMF 之原料藥證明文件之審查流程





原料藥廠商

(檢送原料藥主檔案(DMF)資料)

國內原料藥廠

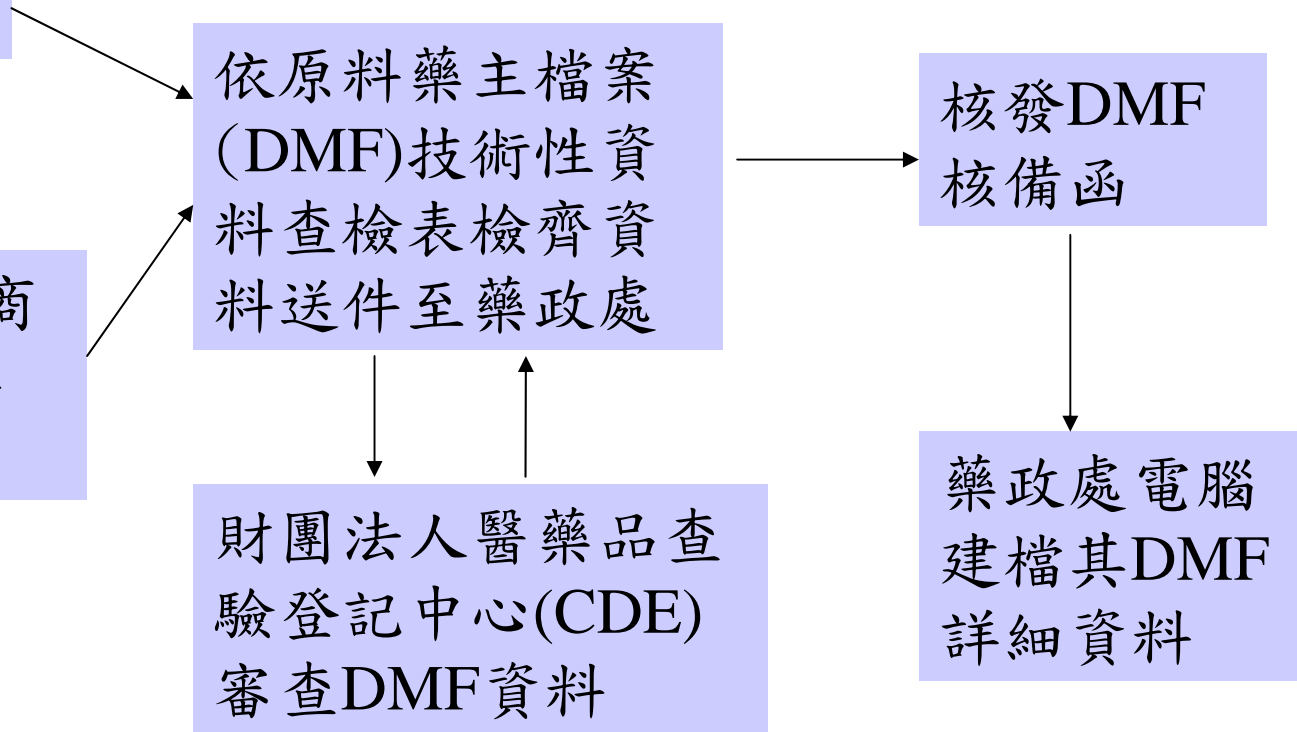
國內之原料藥輸入商
(含代理商或製劑藥商)

依原料藥主檔案
(DMF)技術性資
料查檢表檢齊資
料送件至藥政處

財團法人醫藥品查
驗登記中心(CDE)
審查DMF資料

核發DMF
核備函

藥政處電腦
建檔其DMF
詳細資料





持有製劑許可證藥商

(檢送DMF備查函及採用該原料之相關證明文件)

持有製劑許可證之藥商

檢送DMF核備函影本及採用該原料之相關證明文件送件至藥政處

核發藥品製劑使用具DMF之原料藥證明文件

- (1) 證明藥品製劑至少持續使用該同一來源之原料藥1年以上，並檢送至少一批次之製造紀錄，其餘批次製造紀錄須留廠備查。(由製劑廠出具)
- (2) 該原料藥之COA。(由原料藥廠出具)

藥政處將許可證正本註記並將其DMF資料登錄藥證業務管理系統

原料藥主檔案(DMF)技術資料查檢表

編號 No.	項目 Items	說明 Note	資料頁碼 Page
一 I.	封面 Cover page	送審資料封面應繕寫：申請公司名、原料藥主檔案(DMF)資料、藥品名稱(含中英文)、送審日期、若委託製造應註明製造廠名。 The following should be included: Name and address of corporate headquarters and the manufacturer, identification of submission: DMF Technical Document for Active Principle Ingredient, name of subject API, date of submission, and name of original equipment manufacturer, if any.	
二 II.	目錄 Table of contents		
三 III.	縮寫對照表 Abbreviation		
四 IV.	摘要 Abstract		
1.	主成分 Active substance		
	化學結構(包括立體結構) Chemical structure including stereochemistry	若化合物具光學活性者須明確標示其立體結構 Identifying chiral centers, cis-trans isomerism, etc	
	化學名 Chemical name	學名、原廠名、別名、CAS 編碼、廠內代碼等 Generic name, proprietary name, chemical name, code number, and Chemical Abstracts Service (CAS) number, if available	
	分子式 Molecular formula		
	分子量 Molecular weight		
	外觀性狀 Description	外觀、顏色及物理化學性質等 Appearance, color, physico-chemical properties, etc.	
2	原料藥簡介		

	Brief description of subject API		
3	藥理作用機轉及臨床用途 Mechanisms of pharmacological action and clinical uses		
4	製造方法依據 Referenced methods supporting the manufacture	(1) 專利、文獻來源。 (2) 全文參考文獻影本列為本表第十四項資料併送。 Patents and literature references. Photocopies of full text attached for Item XIV	
五 V.	製造說明 Description of manufacturing processes		
1	原料及試劑名稱 Names of starting materials, solvents, reagents, auxiliary materials and other ingredients		
2 B.	反應方程式 Synthetic or manufacturing route	反應方程式需涵蓋反應條件、實際下料量、莫耳數及產率(含計算式)等。 Includes chemical structures of reactants (i.e., starting materials and intermediates, and also molecules incorporated into the structure) and products, stereochemical configurations, where applicable, intermediates (either in situ or isolated), and solvents, catalysts, reagents, with written statement of reaction conditions (temperature, pH, time, pressure, etc.), actual quantity (weight and moles) used, and yields (crude and/or purified; weight and percent, shown by calculation)	
3	製造流程圖 Diagrammatic flow chart of manufacturing process		
六 VI.	原料藥之檢驗規格及成績書 Analytical specifications and certificate of analysis of the subject API	原料藥規格之依據：藥典收載之規格不得任意刪減，且應註明其版次。 Specifications for the pharmacopeia API should specify the edition of the official compendium and not be changed by haphazard.	
七 VII.	安定性試驗結果 Stability (summary and conclusion)	至少 6 個月(依安定性試驗基準含加速試驗及長期試驗) At least six-month data including accelerated and long-term tests	
八 VIII.	製造工廠名稱、地址、位置 Manufacturing site, name, and operational layout		
九 IX.	工廠相關單位及人員 Units and personnel involved	其中技術人員以實際參與此一原料相關製程及品管人員為主。資料內容應包括人名、職稱、所屬部門、參與工作之性質、相關學經歷、員工簽名對照表等。 Only technical personnel involved in the manufacture and quality control to be listed. The list should	

		contain name, title, affiliated unit, job description, educational background and experiences, and typewritten name and signature.	
十 X.	製造場所、設備規格與配置圖 Manufacturing site, equipment capabilities, and operational layout	列出本產品製程相關設備之清單及配置圖(包含儀器廠牌、型號、代號) Provides a list of relevant facilities and equipments, and their layout, including their manufacturers, makes, and models.	
十一 XI.	批次製造紀錄 Record of batch manufacture	*若無法提供批次製造紀錄，可以「製程確效計畫書及報告書」替代。 Process Validation Protocol and Record can be a substitute for this item.	
1	製造日期 Date of manufacture		
2	批次生產量 Quantity of batch production		
3	實際下料量 Actual amount of materials used	含原料使用項目、下料量和管制紀錄 Includes name and amount of material used, and records of control	
4	批次紀錄結果討論 Results and discussion of batch record	與所訂規格有偏差之結果應予說明，並提供其預防校正措施。 Out of specifications should be addressed and description of the corrective actions and preventive actions to be provided.	
5	使用溶劑、溶劑回收設備及回收率 Solvents used and facilities for their recycle and recovery	包括溶劑使用之濃度及數量、回收之數量、是否再利用及處理方式 Includes the concentrations and amount of solvents used, amount of recycled solvent, weather re-used, and disposal approaches.	
6	廢棄物之處理及設備 Waste disposal and its facilities	委託處理時應檢附委託廠之證照及合約書影本等相關資料 In the case of contract proposal, copies of licenses of the contract organization and the contract should be provided.	
7	包裝容器之性質規格及檢驗方法 Specifications and analytical methods for the Containers		
十二 XII.	原料、中間體之檢驗規格、方法、紀錄、成績書及原料藥之檢驗方法與記錄 Specifications, analytical methods and record, certificates of analysis of starting materials and intermediates. Analytical methods and record of the API.	含檢驗設備、檢驗方法與檢驗紀錄、成績書 Includes analytical instruments, methods, records, and certificates of analysis.	

1	標準品之分析報告 Analytical reports of the standards	包括來源、檢驗規格、方法及成績書 Includes sources, analytical specifications, methods, and certificates of analysis	
2	本案有關實驗室儀器設備清單 List of instruments and facilities used	包含廠牌、型號、代號 Major equipments (described in terms of capabilities, application, and location), their make and model.	
3	起始原料 Starting materials	含來源、檢驗依據、規格、方法、紀錄及成績書 Source, acceptance specifications, tests (methods should be briefly described) defining identity, quality, and purity, and certificate of analysis.	
4	中間體 (含關鍵中間體及最終中間體) Intermediates (including key intermediates and final intermediates)	含檢驗依據、規格、方法、紀錄及成績書 Includes specifications, referenced analytical methods, analytical methods employed, and certificates of analysis.	
5	原料藥之檢驗方法、結果及原始紀錄(包括成品不純物資料) Analytical methods, results, and original records of the API (including the impurity profile of the product) *若無法提供成品檢驗方法及結果之「原始紀錄」, 可以「分析方法確效計畫書及報告書」替代。 Analytical methods Validation Protocol and Record can be a substitute for this item.	(1) 含標準品及成品實測圖譜、化學結構鑑定、熔點及標準品出處, 實測圖譜應載明品名、批號、試驗條件、檢測日期及操作者簽名, 化學結構鑑定應包含儀器分析資料例如: 紫外光譜(UV)、紅外光譜(IR)、質譜(MS)、核磁共振譜(NMR)、元素分析(Elemental analysis)等。 (2) 含實際稱量結果及配製紀錄, 有效數字之選取應統一且有意義, 檢驗結果有數據者應填寫其數據, 避免以合格、符合、陰性反應等字眼帶過。 (3) 成品不純物資料須含名稱、含量及處理方式, 必要時須提供不純物之結構、檢驗方法及數據和圖譜。 (1) Spectra of the API, with those of the standards for comparison, structure elucidation (UV, IR, NMR, MS, and elemental analysis, etc.), melting point, and sources of the standards. Name, batch number, test condition, analysis date, and signature of the operator should be given. (2) Includes actual amount to weigh and record of preparation, with meaningful significant figures. Avoid using the terms such as pass, conform, or negative response, etc. (3) Impurity profile of the API should contain names, assay, and analytical methods. The structures, analytical methods, data, and spectra of the impurities should be given when necessary.	
十三 XIII.	安定性試驗細部資料 Detailed information on stability testing	含試驗方法、試驗條件、分析條件(安定性指標分析方法)、試驗數據、推估有效期限等資料 Includes batches tested, general test methodology (normal, accelerated, and/or stress test conditions), validated test procedures (stability-indicating), results of tests and conclusions (definition of storage conditions & retest period)	

十四 XIV.	參考資料 References	含製造方法依據、規格依據等參考資料，應註明文件之參考項目、目的等，並於本文適當處註明引用文獻，所附文件影本應註明其出處及版次頁數。 All the relevant references for the referenced methods and specifications supporting the manufacture, cited where appropriate. All the photocopies should be marked out their sources.	
------------	--------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--