



藥品查驗登記審查準則 預告修正之相關法規

衛生福利部食品藥物管理署

藥品及新興生技藥品組

張惠萍 科長

102年7月23日

報告大綱

- 法源依據
- 預告修正緣由及後續規劃
 - 第10條
 - 第22條
 - 第46條
 - 第70條

法源依據

■ 藥事法第39條（製造與輸入藥品之文件與核可）

製造、輸入藥品，應將其成分、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，連同原文和中文標籤、原文和中文仿單及樣品，並繳納費用，申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入。

向中央衛生主管機關申請藥品試製經核准輸入原料藥者，不適用前項規定；其申請條件及應繳費用，由中央衛生主管機關定之。

第一項輸入藥品，應由藥品許可證所有人及其授權者輸入。

申請第一項藥品查驗登記、依第四十六條規定辦理藥品許可證變更、移轉登記及依第四十七條規定辦理藥品許可證展延登記、換發及補發，其申請條件、審查程序、核准基準及其他應遵行之事項，由中央衛生主管機關以藥品查驗登記審查準則定之。



藥品查驗登記審查準則

- 行政院衛生署94年1月7日以衛署藥字第0930339211號令訂定發布施行
- 前後歷經12次修正

日期	修正條文
94年2月25日	第91、109條
94年9月15日	第74、78、104條
97年5月13日	第40條之附件四
97年2月24日	第24、28條及第42條之附件八、九
97年9月12日	第86條
98年2月13日	第22-1條
98年7月20日	第15條
98年9月03日	第38-1條
98年9月14日	第12條
99年12月9日	第6、7、9~11、14、17、20、24、27、28、30、37、44、45、47、48、50、52~55、57、58、60~68、70、73條及第39條之附件二及附件三、第40條之附件四、第41條之附件六及附件七、第42條之附件八、第43條之附件十及附件十一
101年5月8日	第6、7、38、38-1條條文；並增訂第38-2~38-4條
101年7月30日	第72條



藥品查驗登記審查準則(續)

■ 部分條文修正草案公告：102.5.6

- 署授食字第1021401457號公告
- 修正條文：
 - ◆ 第10條 新增熱原試驗規定
 - ◆ 第22條 修正說明臨床試驗報告核備函非為取得新藥核准函唯一依據
 - ◆ 第46條 放寬控釋製劑上市後變更規定
 - ◆ 第70條 酌修文字

第10條條文修正

修正條文	現行條文
本章所稱成品檢驗規格、方法及檢驗成績書，係指藥品製劑之檢驗規格、方法及檢驗成績書。 成品檢驗規格、方法及檢驗成績書，規定如下： 一、申請查驗登記之藥品如屬藥典藥品者，應於申請書及所附檢驗規格中記明所依據藥典之名稱、年次、版次及頁數；其藥典並以中華藥典、十大醫藥先進國家出版之藥典或其他經中央衛生主管機關採用之藥典為限，且版本限出版日起五年內。於同一品名下有二種以上酯或鹽類、或含結晶水及無水物之成分者，均應明確記載申請案件係採用何種。<u>熱原試驗應以非活體動物替代方式優先。</u>	本章所稱成品檢驗規格、方法及檢驗成績書，係指藥品製劑之檢驗規格、方法及檢驗成績書。 成品檢驗規格、方法及檢驗成績書，規定如下： 一、申請查驗登記之藥品如屬藥典藥品者，應於申請書及所附檢驗規格中記明所依據藥典之名稱、年次、版次及頁數；其藥典並以中華藥典、十大醫藥先進國家出版之藥典或其他經中央衛生主管機關採用之藥典為限，且版本限出版日起五年內。於同一品名下有二種以上酯或鹽類、或含結晶水及無水物之成分者，均應明確記載申請案件係採用何種。



第10條修正緣由及後續規劃

- 根據台灣動物社會研究會調查，近7年內國內針劑藥廠檢驗熱源約有72%採鸞血試驗、28%部分使用兔子試驗。
- 為順應國內及國際法令規範，擬制定相關鼓勵及管理措施，避免國內藥廠進行非必要性的家兔熱原試驗。
 - 歐洲藥典已新增可取代家兔熱原試驗之檢驗方法—人類全血試劑 (Monocyte Activation Test, MAT)
 - 我國動物保護法第15條—使用動物進行科學應用，應儘量避免使用活體動物，有使用之必要時，應以最少數目為之，並以使動物產生最少痛苦及傷害之方式為之。



第10條修正緣由及後續規劃(續)

■ 修訂相關規範：

- 增加非活體動物熱原試驗方法(如MAT)
 - ◆ 修訂**中華藥典**之通則
- 納入「**熱原試驗應以非活體動物替代方式優先**」之規定
 - ◆ 修訂**藥品查驗登記審查準則**、**藥物優良製造準則(GMP)**及**藥物製造工廠設廠標準**等相關規範。

■ 擬定鼓勵措施：

- 以LAL(Limulus Amebocyte Lysate)或MAT等藥典通則方法取代藥典中個別品項所規定之家兔熱源試驗者，亦屬藥典之檢驗規格、方法變更，廠商得以備查方式報備且審查費為1500元。
 - ◆ 102年2月20日FDA藥字第1021400939號函

第22條條文修正

修正條文	現行條文
申請藥品查驗登記或變更登記執行之國內臨床試驗及應檢附資料，規定如下： 一. 廠商執行國內臨床試驗，應符合藥品優良臨床試驗準則之規定，並依中央衛生主管機關公告之臨床試驗申請須知及銜接性試驗基準辦理。 二. 廠商進行臨床試驗前，應提出藥品臨床試驗計畫，詳實填載臨床試驗內容摘要表及藥品臨床試驗申請書，送交中央衛生主管機關審查。 三. 俟中央衛生主管機關審查同意並發給同意試驗進行函後，廠商應依審查意見所載事項，進行臨床試驗，並於試驗完成後，將試驗報告結果送交備查。	申請藥品查驗登記或變更登記執行之國內臨床試驗及應檢附資料，規定如下： 一. 廠商執行國內臨床試驗，應符合藥品優良臨床試驗準則之規定，並依中央衛生主管機關公告之臨床試驗申請須知及銜接性試驗基準辦理。 二. 廠商進行臨床試驗前，應提出藥品臨床試驗計畫，詳實填載臨床試驗內容摘要表及藥品臨床試驗申請書，送交中央衛生主管機關審查。 三. 俟中央衛生主管機關審查同意並發給同意試驗進行函後，廠商應依審查意見所載事項，進行臨床試驗，並於試驗完成後，將試驗報告結果送交備查。 四. <u>前款試驗報告結果未經中央衛生主管機關審查並發給同意報告備查函之前，其查驗登記或變更登記申請案不予核准。</u>



第22條修正緣由及後續規劃

- 藥品查驗登記或變更登記之核准與否乃依據廠商所檢附之國內、外臨床試驗資料**整體審查評估**後決定，**非僅視國內臨床試驗報告結果**而定。
- GCP查核制度轉型規劃(草擬中)：
 - 改革現行GCP查核制度，建立與國際接軌的查核制度
 - ◆ 參考國際間GCP查核制度，於國內執行的藥品臨床試驗毋須單獨檢送報告備查，所有資料於NDA一併審查。
 - ◆ 由NDA package所附之臨床試驗報告中選擇需查核的試驗案。
 - 強化無預警(for cause)查核及查核後之監督管理
 - ◆ 加強臨床試驗機構之無預警查核。
 - ◆ 增加CRO公司之無預警查核。
 - ◆ 加重查核後處置(違失分級及其罰則規劃)。



第22條修正緣由及後續規劃(續)

- 草案預告陳述意見期間，對於**第22條第4款規定之刪除**，曾接獲數通民眾及廠商來電表示，該條文修正後，**易誤解**為供查驗登記或變更登記用之臨床試驗報告，在中央衛生主管機關審查並核發同意報告備查函之前，查驗登記及變更登記申請案即可核准。
 - 本項條文刪除易造成錯誤解讀。
 - 擬配合GCP查核制度轉型規劃制定相關配套措施後，再全盤檢視及修訂相關規定。
- **本條文暫不修訂。**

第46條條文修正

修正條文	現行條文
申請<u>變更登記之藥品，如其查驗登記時已</u>執行生體可用率及生體相等性試驗者，<u>其後辦理變更登記之規定如下</u>： 一. 主要改變及次要改變之定義，依中央衛生主管機關公告事項規定認定之。 二. 製劑如涉及製造變更者，應檢附資料如下： (一)屬主要改變者，應檢附生體相等性試驗報告。 (二)屬次要改變者，應檢附溶離率曲線比對報告。 三. 製劑如涉及製造場所變更者，應檢附資料如下： (一) 配方與製程比對，包括原料來源、規格及製造設備。 (二) 溶離率曲線比對資料。 (三) 如經判定屬主要改變或資料不足者，應另檢送生體相等性試驗報告。 四. 申請變更之藥品，如涉及配方與製程之多重改變者，依其各別之變更範圍辦理。	申請藥品登記事項變更須執行生體可用率及生體相等性試驗之規定如下： 一. 主要改變及次要改變之定義，依中央衛生主管機關公告事項規定認定之。 二. 速放製劑如涉及製造變更者，應檢附資料如下： (一) 屬主要改變者，應檢附生體相等性試驗報告。 (二) 屬次要改變者，應檢附溶離率曲線比對報告。 三. 速放製劑如涉及製造場所變更者，應檢附資料如下： (一) 配方與製程比對，包括原料來源、規格及製造設備。 (二) 溶離率曲線比對資料。 (三) 如經判定屬主要改變或資料不足者，應另檢送生體相等性試驗報告。 四. 控釋製劑如涉及製造與其場所之變更者，應檢送生體相等性試驗報告。但其場所變更如未涉及包括原料來源、規格、製造設備或其他配方製程之改變者，得以溶離率曲線比對報告替代之。 五. 申請變更之藥品，如涉及配方與製程之多重改變者，依其各別之變更範圍辦理。

第46條條文修正

修正條文	現行條文
五. 所有生體相等性試驗，均得以生體可用率連同臨床試驗報告替代之。 六. 執行之生體可用率及生體相等性試驗應符合藥品生體可用率及生體相等性試驗<u>準則</u>之規定。 已核准上市之藥品，廠商自行申請執行生體相等性試驗並其報告經中央衛生主管機關審核通過，如其後涉及製造與其場所之變更者，準用前項規定。 供生體可用率或生體相等性試驗之藥品批量，以最低不得少於一萬顆為原則，如有特殊情況，不在此限。但仍不得低於生產批量之十分之一。	六. 所有生體相等性試驗，均得以生體可用率連同臨床試驗報告替代之。 七. 執行之生體可用率及生體相等性試驗應符合藥品生體可用率及生體相等性試驗<u>基準</u>之規定。 已核准上市之藥品，廠商自行申請執行生體相等性試驗並其報告經中央衛生主管機關審核通過，如其後涉及製造與其場所之變更者，準用前項規定。 供生體可用率或生體相等性試驗之藥品批量，以最低不得少於一萬顆為原則，如有特殊情況，不在此限。但仍不得低於生產批量之十分之一。



第46條修正緣由及後續規劃

- 為符合國際管理趨勢及國內外業界藥品研發實際需求，擬參考美國FDA之SUPAC-IR及SUPAC-MR規範，使口服固體速放製劑與控釋製劑，申請藥品變更登記時，得依其變更程度(主要改變或次要改變)，判定是否需檢附生體相等性試驗資料，或得以溶離率曲線比對試驗取代
 - 修正條文內容中「速放製劑」文字為「製劑」，使其可涵括速放製劑與控釋製劑
- 同時研擬修訂速放與控釋製劑之主要與次要改變相關公告



主要與次要改變相關公告修正重點

■ 相關公告

● 90.3.19衛署藥字第0900018043號公告

- ◆ 藥品變更需檢送生體可用率與生體相等性試驗資料相關之規定

■ 修正方向

● 參考美國FDA之SUPAC-IR與SUPAC-MR規範

■ 修正重點

- **速放製劑**：研擬可採用同廠規/藥典規格之溶離液進行溶離曲線比對試驗之變更類型(例如製造廠所變更、批量變更、...等)
- **控釋製劑**：研擬屬次要改變者，得檢送溶離曲線比對試驗報告

第70條條文修正

修正條文	現行條文
申請國產藥品許可證移轉登記，如移轉藥品許可證之品名有加冠廠名且未經被加冠廠名之廠商授權者，應同時辦理藥品品名變更登記；已執行生體相等性試驗之藥品，並應依藥品生體可用率及生體相等性試驗 <u>準則</u> 辦理。	申請國產藥品許可證移轉登記，如移轉藥品許可證之品名有加冠廠名且未經被加冠廠名之廠商授權者，應同時辦理藥品品名變更登記；已執行生體相等性試驗之藥品，並應依藥品生體可用率及生體相等性試驗 <u>基準</u> 辦理。



謝謝聆聽
敬請指教