輸入藥品案件審查重點與常見缺失

技術性變更

衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration
http://www.fda.gov.tw/

上市後變更審查依據


USFDA
TFDA
EMA
安定性試驗
基準
Guidance for
Industry Changes…
中華藥典
藥典
EDQM
ICH
Guidance
安全
品質
藥品查驗登
記審查準則
十大醫藥國
先進國藥典

上市後技術性資料變更



衛生福利部
食品藥物管理署
FDA Food and Drug Administration

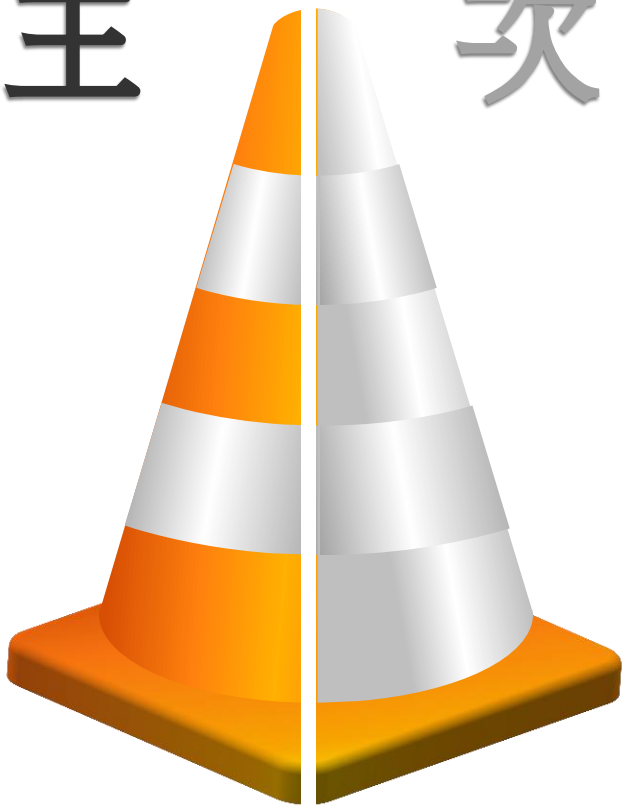
原料藥技術性資料變更

49-1條 已有許可證之原料藥及製劑之原料藥變更

附件十二：主次要變更

- 新舊內容差異&科學依據
- API GMP證明文件
- **同一品質管制系統**
- **至少連續兩批變更前後分析結果**
- 安定性試驗
- 具安定性：變更前後一批先導規模以上三個月加速試驗報告；不具安定性：變更前後三批先導規模以上六個月加速試驗報告
- 直接包材變更，應檢附至少兩批先導規模以上三個月加速試驗報告
- 原廠變更通知函

主 次



- 新舊內容差異&科學依據
- API GMP證明文件
- 至少一批次變更前後分析結果
- 製造廠、製程批量、安定性儲存條件等變更，應檢附至少一批次三個月加速試驗或達再驗期或達宣稱效期之長期安定性試驗結果
- 容器封蓋系統分析方法、檢驗規格變更，無須提供安定性試驗結果
- 原廠變更通知函

原料藥製造廠變更

49-1條 申請製劑新增或變更原料藥來源

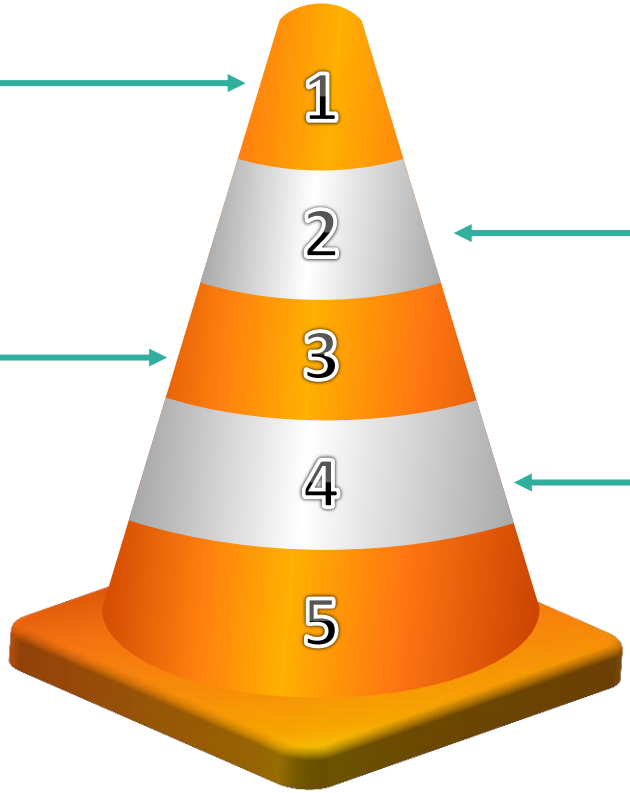
1. 藥品許可證正本

3. DMF核備函

經中央衛生主管機關公告得以其他資料替代之藥品，不在此限

5. 新舊成品檢驗結果

比對評估不一致者，應執行溶離率曲線比對，若比對結果不相似者（f2 < 50），應另檢送藥品生體相等性試驗報告。



2. API GMP證明文件

4. 新舊API規格比較

衛生福利部 食品藥物管理署 FDA Food and Drug Administration

原料藥製造廠變更

DMF核備方式

處方藥

- 100年6月21日署授食字第1001403285號公告(精實審查)
- 102年2月21日署授食字第1021401257號 公告(全套審查)
- 104年2月24日部授食字第1031413560號函(CEP審查)

OTC

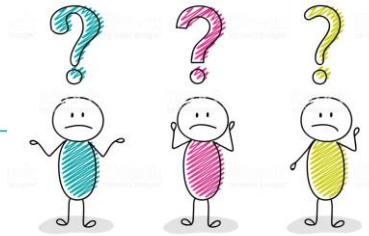
- 107年5月9日衛授食字第1071404052號函
  - 非新成分、非監視藥品
  - 符合API GMP
  - 原料藥反應步驟及流程圖
  - 原料藥檢驗規格、方法及成績書





衛生福利部 食品藥物管理署 FDA Food and Drug Administration

常見問題&缺失



- **Q. 製劑新增/變更原料藥製造廠收費多少?**
  A. 依據藥事法第6條，原料藥屬藥品，因此藥品製造廠遷廠或產地變更者，應繳納新台幣三萬元整。如果需要進行DMF審查，應另繳新台幣六萬元整。
- **Q. 非處方藥新增/變更原料藥來源是否都適用107年5月9日衛授食字第1071404052號函的簡化內容?**
  A. 該函文僅適用非新成分新藥及非監視藥品之OTC或成藥，因此並非只要是OTC或成藥都可以適用。有些OTC主成分仍列為監視藥品。
- 申請書未敘明清楚製造廠資訊，且檢附文件之間製造廠資訊不一致
- 未檢附新舊製造流程圖、製程管制、反應參數的差異說明
- 未檢附新舊API檢驗成績書或成品檢驗成績書

製造廠變更

62條

輸入製劑

1. 藥品變更登記申請書
2. 藥品許可證
3. 委託書、原廠變更通知函、CPP
4. GMP證明文件
5. **製造管制標準書**或與成品同批次之**批次製造紀錄***
6. **原料與成品**檢驗規格、方法及檢驗成績書
7. 安定性試驗資料

輸入原料藥

1. 藥品變更登記申請書
2. 藥品許可證
3. 委託書、原廠變更通知函
4. API GMP證明文件
5. 附件十二相關資料

*無法檢送同一批次或無須送驗者，得以查驗登記或變更登記申請日前二年內之任一批批次製造紀錄替代

製造廠變更

46條及衛署藥字第0900018043號公告

- 申請變更登記，其查驗登記時已執行生體可用率及生體相等性試驗者
  - **製造變更**
    - 主要改變，應檢附生體相等性試驗報告。
    - 次要改變，應檢附溶離率曲線比對報告。
  - **製造場所變更**
    - 配方與製程比對，包括原料來源、規格及製造設備。
    - 溶離率曲線比對資料。
    - 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。
  - **控釋製劑涉及製造與其場所變更**
    - 應檢送生體相等性報告。
    - 但變更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，得以溶離率曲線比對報告取代。

附件 主要改變及次要改變之定義

項目 ＼ 改變程度			次要改變 (Miner Change)	主要改變 (Major Change)
成分及組成	填充劑(Filler)		>5% 且 ≦10%	>10%
	崩散劑 (disintegrant)	Starch	>3% 且 ≦6%	>6%
		Other	>1% 且 ≦2%	>2%
	結合劑(Binder)		>0.5% 且 ≦1%	>1%
	潤滑劑 (Lubricant)	Ca or Mg Stearate	>0.25% 且 ≦0.5%	>0.5%
		Other	>1% 且 ≦2%	>2%
	滑動劑 (Glidant)	Talc	>1% 且 ≦2%	>2%
		Other	>0.1% 且 ≦0.2%	>0.2%
	膜衣(Film Coat)		>1% 且 ≦2%	>2%
	其他(others)：如防腐劑(Preservative)、色素(Color)、矯味劑(Flavor)等		視個案而定 但下述情形者不屬次要或主要改變： 只去除或減少某一色素或矯味劑	
	註：(1)變更百分率(%)係指該成分變更前後於配方總量百分率差之絕對值。 (2)若各項變更百分率總和超過百分之五且不超過百分之十，則屬次要改變。 (3)若各項變更百分率總和超過百分之十，則屬主要改變。 (4)若新增或刪除一賦形劑(包括：填充劑、崩散劑、結合劑、潤滑劑、滑動劑、膜衣)，則屬主要改變。			
批量(Batch Size)			>10 倍	否
製程機器(Manufacturing Equipment)			改用不同設計及不同原理之設備	否
製程(Manufacturing Process)			1.已執行確效者，其製程改變超過確效範圍。 2.其餘，視個案而定	製程步驟改變如：由濕式造粒法改由乾粉直接壓製

常見問題&缺失

- 處方組成種類及含量、製程與管控是否變更?主成分或賦形劑含量偶爾會有不一致的情況出現。
- 原料藥及成品檢驗規格、方法是否變更?經常會合併規格或方法變更，或是變更前後允收標準不一致。
- 未提供**變更前後製程比對**。
- 未說明新製造廠使用的**主成分、賦形劑、直接包裝材質、膠囊、墨水等規格是否與原核准一致**。
- 須提供BA/BE或溶離率曲線比對資料，以評估變更對藥品的影響。
- 批次製造紀錄要檢附至少變更申請日兩年內的任一批次製造紀錄。
- **注射劑應檢附滅菌確效資料**。
- 須提供至少一批次至少三個月的加速安定性試驗結果。



檢驗規格&方法變更

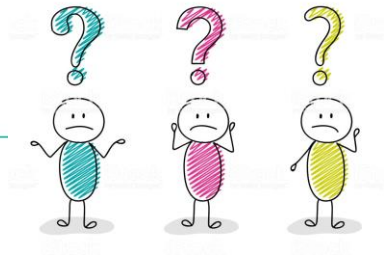
57條&附件十二

一般變更	依藥典變更
1. 藥品查驗登記準則第57條及附件十二 2. 規費新台幣10,000元 3. 變更前後檢驗規格、方法及成績書 4. 若變更方法，視狀況檢附方法確效報告 **5. 變更的科學性、合理性說明**	1. 103年4月30日FDA藥字第1031404475號函 2. 中華藥典、十大醫藥先進國家藥典或其他中央衛生主管機關採用藥典 3. 出版日起五年內 4. 免付變更後檢驗規格、方法及成績書 5. 規費新台幣1,500元 **6. 不適用生物製劑**





常見問題&缺失



- **Q. 依藥典刪除重金屬檢驗規格，需檢附什麼?**
  A. 依據EMA官網(https://reurl.cc/pbnZx)的Q&A說明，應依照ICH Q3D的規範評估風險，所以須提供**移除的科學性說明**及相關重金屬的**風險評估**說明。

Removal of heavy metals tests from a specification - Substances with a Ph. Eur. monograph in existing marketed products

Expand section | Collapse section

1. Is it necessary to submit a variation when removing a general test for heavy metals (Ph. Eur.) from the specification of a substance with a Ph. Eur. monograph in a medicinal product for human use? (H+V) March 2017

No. Reference to the general Heavy metals test (2.4.8) has been deleted in the Ph. Eur. 9.0 from all individual monographs for substances for pharmaceutical use (except those for veterinary use **only**). Instead the Ph. Eur. General Monograph *Substances for Pharmaceutical Use* will require that elemental impurities are considered in a risk assessment and the Ph. Eur. General Monograph *Pharmaceutical Preparations* will make ICH Q3D mandatory for all medicines within the scope of the guideline. Compliance with the revised monographs is an expectation and therefore the deletion of the general Heavy metals test from the specification would not require a variation.

- **Q. 新增或變更檢驗方法需檢附什麼資料?**
  A. 須提供擬新增或變更方法的完整確效或驗證報告。

賦形劑變更

46條、56條及衛署藥字第0900018043號公告

- 藥品變更登記申請書。
- **變更足以影響藥品特性**，應將藥品送驗並附檢驗規格、方法及檢驗成績書各二份、安全性之資料、生體相等性試驗資料及安定性試驗資料。
- 藥品許可證影本
- 原廠變更通知函及**出產國許可製售證明**
- 如藥品之有效成分、劑型、劑量、用途均相同，其不具任何藥理作用香料、色素、矯味劑之外觀或形狀變更，不影響藥品品質及民眾用藥安全者，得以賦形劑變更方式，檢送資料增加上述組成。

賦形劑變更

46條、56條及衛署藥字第0900018043號公告

- 申請變更登記，其查驗登記時已執行生體可用率及生體相等性試驗者
  - **製造變更**
    - 主要改變，應檢附生體相等性試驗報告。
    - 次要改變，應檢附溶離率曲線比對報告。
  - **控釋製劑涉及製造與其場所變更**
    - 應檢送生體相等性報告
    - 但變更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，得以溶離率曲線比對報告取代。

附件 主要改變及次要改變之定義

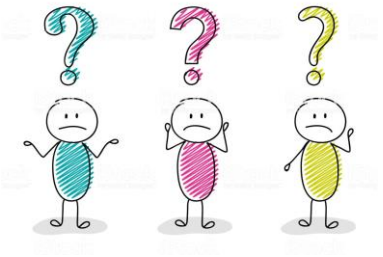
項目 ＼ 改變程度			次要改變 (Miner Change)	主要改變 (Major Change)
成分及組成	填充劑(Filler)		>5% 且 ≦10%	>10%
	崩散劑 (disintegrant)	Starch	>3% 且 ≦6%	>6%
		Other	>1% 且 ≦2%	>2%
	結合劑(Binder)		>0.5% 且 ≦1%	>1%
	潤滑劑 (Lubricant)	Ca or Mg Stearate	>0.25% 且 ≦0.5%	>0.5%
		Other	>1% 且 ≦2%	>2%
	滑動劑 (Glidant)	Talc	>1% 且 ≦2%	>2%
		Other	>0.1% 且 ≦0.2%	>0.2%
	膜衣(Film Coat)		>1% 且 ≦2%	>2%
	其他(others)：如防腐劑(Preservative)、色素(Color)、矯味劑(Flavor)等		視個案而定 但下述情形者不屬次要或主要改變： 只去除或減少某一色素或矯味劑	
	註：(1)變更百分率(%)係指該成分變更前後於配方總量百分率差之絕對值。 (2)若各項變更百分率總和超過百分之五且不超過百分之十，則屬次要改變。 (3)若各項變更百分率總和超過百分之十，則屬主要改變。 (4)若新增或刪除一賦形劑(包括：填充劑、崩散劑、結合劑、潤滑劑、滑動劑、膜衣)，則屬主要改變。			
批量(Batch Size)			>10 倍	否
製程機器(Manufacturing Equipment)			改用不同設計及不同原理之設備	否
製程(Manufacturing Process)			1.已執行確效者，其製程改變超過確效範圍。 2.其餘，視個案而定	製程步驟改變如：由濕式造粒法改由乾粉直接壓製

1. 範圍內
2. 個別都不超過次要改變限制，但總變更超過規範

衛生福利部 食品藥物管理署 FDA Food and Drug Administration

常見問題&缺失

- CPP內容不符藥品查驗登記準則第6條，未在所在國家上市或販售。
- **CPP上刊載的賦形劑名稱、含量與原核准或擬變更不一致**。
- 未提供新增/取代的賦形劑的檢驗規格、方法與成績書。
- 新增/取代的賦形劑涉及放行檢驗規格，須提供訂定依據。
- 變更**色素或膜衣，未說明組成**。



直接包裝材質變更

58條

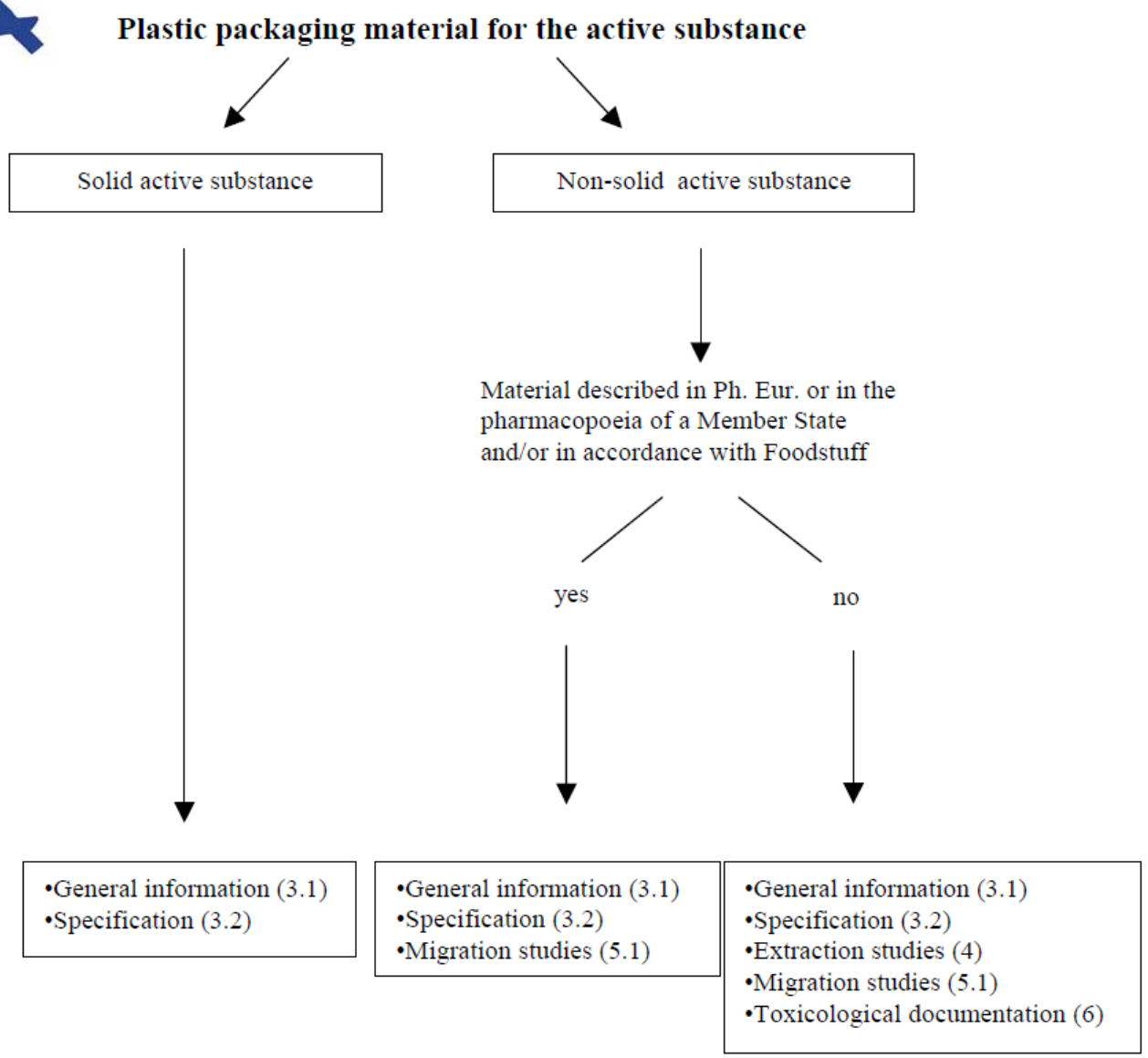
- 非注射劑
  - 安定性試驗報告
- 注射劑
  - 成品檢驗規格、方法&檢驗成績書
  - 注射針筒或塑膠軟袋: 成品及容器的檢驗規格、方法&檢驗成績書
- 注射劑新增軟袋包裝
  - 另附製造管制標準書或與成品同批次之批次製造紀錄

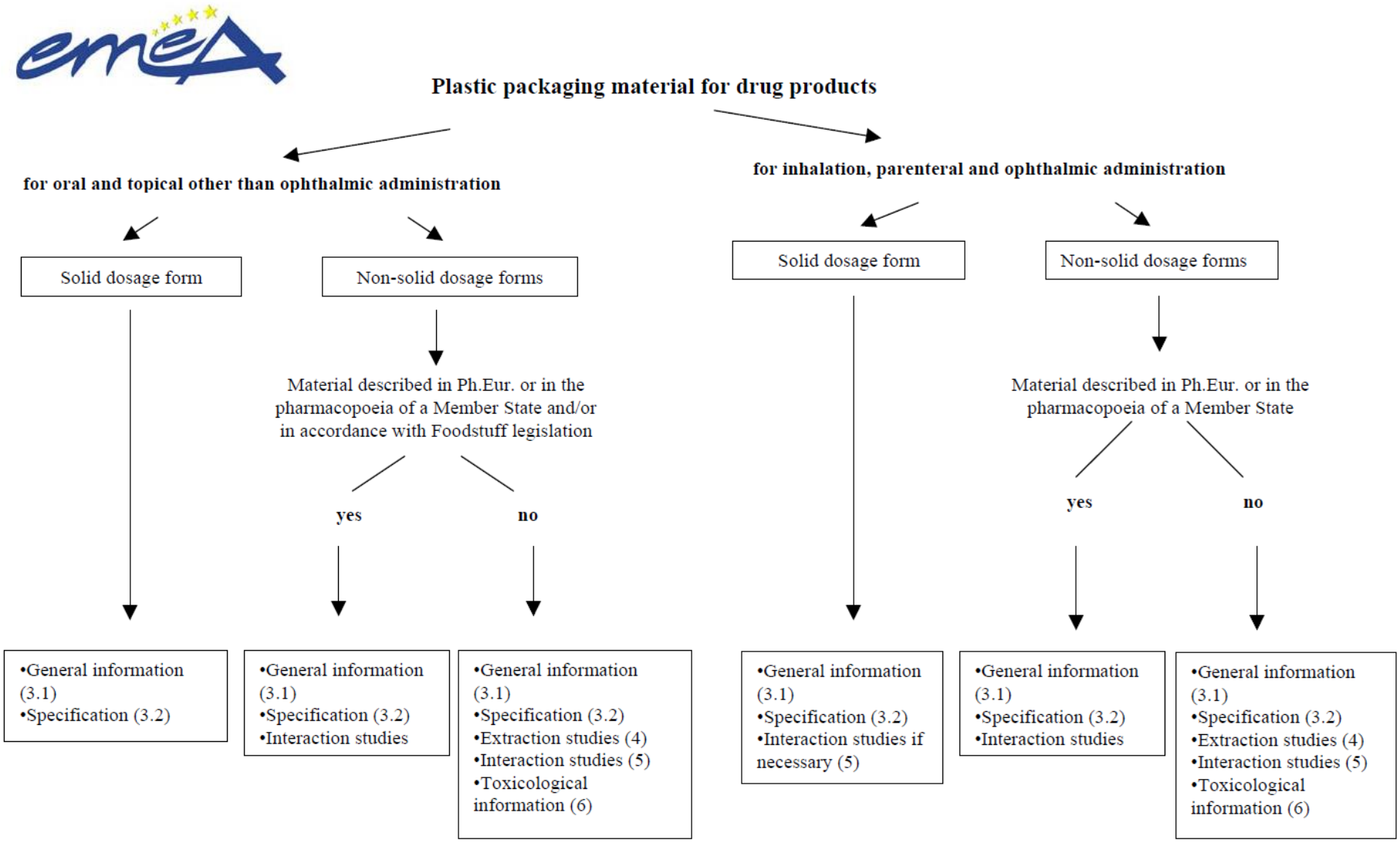








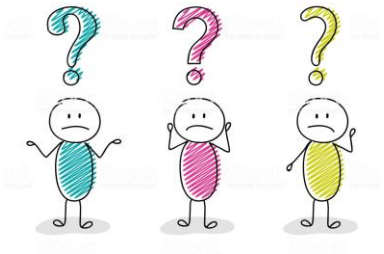

Plastic packaging material for the active substance
Solid active substance
Non-solid active substance
Material described in Ph. Eur. or in the pharmacopoeia of a Member State and/or in accordance with Foodstuff
yes
no
•General information (3.1)
•Specification (3.2)
•General information (3.1)
•Specification (3.2)
•Migration studies (5.1)
•General information (3.1)
•Specification (3.2)
•Extraction studies (4)
•Migration studies (5.1)
•Toxicological documentation (6)



衛生福利部 食品藥物管理署 FDA Food and Drug Administration

常見問題&缺失

- 直接包材變更未提供**新包材與藥品的相容性試驗**(萃取物與滲出物試驗)
- 未提供直接包材材質和規格的說明。
- 未說明執行安定性試驗時的直接包材。
- 安定性試驗結果來自非新包材執行的數據。



貯存條件&有效期間變更

45條 & 68條

有效期間

- 市售品三批執行包括達有效期間之長期試驗，並經統計分析。
- 民國九十年一月一日前提出藥品查驗登記申請者，得自行決定依藥品安定性試驗基準執行儲存試驗或長期試驗。
- 歷年安定性試驗之書面作業資料與實驗數據及其他相關資料應**留廠商備查**，**無需再申請變更登記**

貯存條件

- 安定性試驗報告
  - 變更後之藥品一批
  - 完成六個月加速試驗 & 達宣稱效期的長期試驗結果
  - **至少三個月的加速試驗結果**

Thank you