

學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)問答集

有關原料藥部分之問題，請參考「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制 (API, DMF Refuse to File, API, DMF RTF)-問答集」

一、行政部分

Q1： 原料藥資料屬案內送件是否再區分為「Closed part 由製劑廠送件」、「Closed part 由原廠或原廠授權廠商送件」。如 Closed part 由原廠或其授權廠商直接送 TFDA，製劑廠並不會知道其依何公告檢附資料，製劑廠是否仍須勾選查檢表「二、CMC」部分？

A： 衛福部已於108年5月20日衛授食字第1081404003號公告「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制」，可另案申請原料藥技術性資料審查。學名藥查驗登記申請案，倘案內檢送原料藥資料，為確保送件資料完整性，請製劑廠轉知代理商或原料藥廠協助確認本查檢表項目，因此申請者有義務洽詢原料藥廠和確認原料藥技術性資料內容，並勾選及檢附本查檢表。

Q2： 原料藥技術性資料。倘屬另案送件者，其學名藥查驗登記如何判定是否會被退件？

A： 原料藥技術性資料，倘屬另案送件者，其學名藥查驗登記送件時，則同步檢視該製劑申請之原料藥主檔案或原料藥查驗登記案，資料是否齊備。

Q3： 本查檢表顯示原料藥技術性資料得案內送件或另案送件擇一辦理，如選擇另案檢送，是否得於製劑查驗登記送件前辦理，而不須依104年11月6日 FDA 藥字第1041410505號函同步載明查驗登記案號？DMF 另案申請是否有 RTF 機制？

A： 依據衛福部108年5月20日衛授食字第1081401003號公告「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制」，另案申請原料藥技術性資料審查者，無須檢送申請製劑查驗登記案號或欲使用於製劑許可證號。

Q4： 原料藥技術性資料屬另案送件，是否僅製劑申請廠商自評符合查檢表之附件「原料藥主檔案技術資料查檢表」即可，毋須提供「查驗表格式呈現」的勾稽表？

A： 是的，申請學名藥查驗登記，依「學名藥查驗登記退件機制查檢表」「一、行政資料」第4項所寫之另案申請原料藥主檔案或原料藥查驗登記之案號，同步檢視該申請案，資料是否齊備，倘原料藥部分達退件標準，則學名藥查驗登記案會因原料藥資料不齊備，而予以 RTF。

Q5： 原料藥技術性資料倘為申請學名藥查驗登記案內送件，查檢表涵蓋 closed part，一般而言，closed part 由原料藥廠商自行寄送，如此，是否還是視為符合查檢表附件一至五原料藥主檔案相關表單？

A： 是的，為確保送件資料完整性，申請者有義務洽詢和確認原料藥廠資料內容（含 closed part），因此申請者仍須勾選並檢附本查檢表。

Q6： 查檢表「一、行政資料」第4項，案內檢送效期內之 DMF 備查函或原料藥許可證，是否填寫 DMF no.或原料藥許可證資料及證號？

A： 檢送 DMF 備查函者，需填寫 DMF No.；檢送原料藥許可證者，其藥品許可證需有註明 DMF No.，並填寫許可證證號及 DMF No.。

Q7： 如原料藥主檔案技術性資料與製劑查驗登記文件，案內送件並繳交規費，製劑查驗登記倘於收文日後14日內判定達退件標準者，部分退還查驗登記規費，則相應之原料藥技術性資料是否亦有退件及退費配套措施？

A： 學名藥查驗登記案內檢送原料藥技術性資料，則視為一案，惟須繳納學名藥查驗登記及原料藥技術性資料2項規費。倘製劑及原料藥部分任一達退件標準者，皆僅以製劑查驗登記規費為部分退費，原料藥主檔案規費為全額退費。

Q8： 查檢表「一、行政資料」第6項，聲明表是否為西藥專利連結施行辦法之附件二？輸入學名藥廠作為申請者時，藥品專利狀態聲明表是否得由集團之 Global Patent Attorney 出具？

A： 藥品專利狀態之聲明表為西藥專利連結施行辦法之附件二，需填寫本署建置之「西藥專利連結登載系統」，需由申請商完成後列印，隨查驗登記案檢送。符合「指示藥品審查基準」之申請案，亦須檢送本查檢表及藥品專利狀態之聲明表。

Q9： 學名藥查驗登記申請案如選擇以案內檢送原料藥技術性資料，申請商可否於學名藥查驗登記案送件取得案號後，再由原料藥製造廠由國外寄送 closed part 至 TFDA 供本案審查？

A： 為配合藥事法第四章之一西藥之專利連結，第48-12條所稱學名藥藥品許可證申請之資料齊備通知，申請商應於送件時檢齊技術性資料，TFDA 不另以行政補件通知申請商，本案會直接進行 RTF 審查。

Q10： 查檢表「一、行政資料」第4項，案內檢送效期內之 DMF 備查函或原料藥許可證，如遇到 DMF 備查函已過效期，但該 DMF 已有申請展延，惟尚在審查階段，可否註明 DMF 展延的申請文號？

A： 學名藥查驗登記若該 DMF 展延尚在審查階段，可於 RTF 查檢表內註明 DMF 申請展延之案號，並於補件時，補齊 DMF 展延同意函。

二、CMC(一)原料藥部分

有關原料藥技術性資料問題，請參考「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制（API, DMF Refuse to File, API, DMF RTF）－問答集」

Q11： 原廠 Open part 與 CoA 時有新舊版檢驗規格不符，或是原廠說廠內做過多次研究，故有

不同檢驗規格的 COA，原廠不願更新，造成製劑廠被直接退件並不合理。

A： 此項主要是為了確認製劑廠使用之原料藥規格（例如：USP、EP、in-house、micronized、sterile）是否與原料藥技術資料之規格等級一致，並非針對於原料藥 CoA 試驗項目差異（例如：不純物允收標準）設定退件門檻。CoA 新舊版本規格之試驗項目不同不會是直接退件理由。

原料藥代理商需知道最終原料藥核可的規格或變更後的規格，現行狀況不論案內送件或另案送件，製劑廠皆需檢送原料藥 CoA 和原廠 CoA。

Q12： 屬 closed part (3.2.S.2)，如 Closed part 係由原廠直接送 TFDA 或是製劑廠引用 DMF 編號，基本上製劑廠送的 S part 沒有這些資料，如製劑廠勾不適用，是否會落入退件判定？

A： 學名藥查驗登記申請案，倘案內檢送原料藥資料者，請製劑廠將 RTF 查檢表項目轉知代理商或原料藥廠協助確認。

若製劑廠引用 DMF 編號，須依查檢表附件二檢附相關資料。

另外，衛福部於108年5月20日衛授食字第1081401003號公告「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制」，可另案申請原料藥技術性資料審查，惟學名藥申請查驗登記時，需依查檢表填寫申請原料藥技術性資料之案號。

Q13： 原料藥如另案送件，已取得 DMF 號碼或是已有國內藥證並出具授權書或聲明函，因為 CMC—原料藥的技術性資料已經通過審查，是否直接敘明引用資料即可？

A： 若學名藥查驗登記被授權並引用國內核備函之原料藥技術資料，可勾選查檢表「一、行政資料」第4項，另案申請之選項。

Q14： 附件一確認項目的4項，原料藥技術性資料案內送件，若為多原料來源，且有檢送相關資料，但依據此項目敘述，是否仍會被勾選“否”，屬判定退件？

A： 若購買不同來源原料藥，需分開填寫原料藥的 RTF 查檢表，但每個來源的原料藥仍需僅宣稱一種原料藥規格。

Q15： 制定二、CMC 之(一)原料藥的動機為何？

A： 依部授食字第1051400499號令修正「藥品查驗登記審查準則」部分條文中發布：自106年7月1日起實施製劑查驗登記時須檢送完整之原料藥技術性資料。

Q16： 已取得原料藥 DMF 核備者，製劑查登時不需檢附 open part，且製劑廠無得知 API 廠原核准之 DMF 資料，故無法比對案內檢附之 open part 資料是否與其相符，將此項列為退件標準並不合理，故擬請 TFDA 刪除此項，或改用原廠聲明函解釋製程、規格不變即可？

如若引用已核准之原料藥技術性資料進行申請，檢附國內 DMF 核備函持有者之授權應已足夠，重新檢附 open part 進行審查則失去引用之實質意義，懇請 TFDA 重新考量此

項目新增之適切性。

A： 若製劑廠已取得 DMF 核備函並被原廠授權引用，則不須檢附 open part。

若製劑廠無法取得 DMF 核備函，且為案內送件，則須依查檢表附件二檢附相關資料。

Q17：「學名藥查驗登記退件機制查檢表」附件二的適用範圍中，說明引用案件原依100年6月21日署授食字第1001403285號「原料藥主檔案精實送審文件」公告取得之 DMF 核備函，則須依據查檢表三送件與審查，請問是否可請原料藥廠出具製程無變更之聲明函後，引用該案原料藥製造廠所提供之 closed part 文件嗎？

A： 若依100年6月21日署授食字第1001403285號「原料藥主檔案精實送審文件」公告而取得的 DMF 核備函，應採用原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制查檢表三送件，若製程無變更，可接受出具製程無變更之聲明函後，引用該案原料藥製造廠所提供之 closed part 文件。

Q18：「學名藥查驗登記退件機制查檢表」附件二引用已取得之 DMF No.時，該代理商可能無法提供變更核備函或變更正在貴署辦理中，請問是否有建議的做法？

A： 一、若製程有變更，而代理商無法取得變更核備函，可接受提供變更案之案號，供署內資料查詢。

二、若變更目前在審查中，送件時已接近變更案回復時間，可接受提供變更案之案號，供署內資料查詢。若變更案剛送件，而代理商欲引用變更後之資料，建議待變更核備後再行送件。

Q19：關於引用「具 EDQM 之 CEP/COS」公告檢附簡化技術性資料申請者，若 CEP 未更新亦無變更，且申請查驗登記者為該 DMF 持有者，請問是否能簡化送審文件？

A： 若申請者為該 DMF 持有者，且 CEP 未變更的情況下，可接受提供查檢表四確認項目中的第1項即可，2-4 項文件無須檢附。但須在函文中註明為該 DMF 持有者。

Q20：附件四確認項目第1項，有關是否檢附 CEP/COS 證書、同意本部食品藥物管理署參考 CEP/COS 審查資料之授權書及無變更聲明書，然 CEP/COS 證書是否需為現行版次？

A： 是，有關 CEP/COS 案件應檢附資料及審查標準係參考澳洲 TGA 發布指引及新加坡 HSA 發布之查檢表，其中，無變更聲明書即要聲明「與 CEP 現行 or 最新版次核定內容一致無變更」，並須載明 CEP 號碼，故應檢附 EDQM 核可之現行 CEP/COS 證書(包含附件)。

二、CMC(二)製劑部分

Q21：(二)製劑確認項目第1項，有關代表性成品批次是否具代表性，除可提供查驗登記申請日前二年內所生產之批次，亦可提供符合具代表性定義之批次，然何謂具代表性批次？須於 RTF 階段提供何文件佐證具代表性？

A： 一、具代表性係指處方、製程、製程管制等均與查驗登記或變更登記申請案相同，或製程、製程管制之改變，經提出不影響品質之證明獲中央衛生主管機關同意者。

二、故若該具代表性批次之處方、製程、製程管制等均與查驗登記申請案相同，則可於 RTF 階段提供聲明書說明之；若該批次與查驗登記申請案具不相同處(如：製程、製程管制等)，則應於 RTF 階段提供新舊二文件及比較表說明不相同處，且須提供經中央衛生主管機關同意之相關證明函文。

三、倘無法提供前述資料證明該成品批次具代表性，則學名藥查驗登記案會因成品批次不具代表性而予以退件 (RTF)。

Q22：(二)製劑確認項目第3項，製劑廠依現行藥品優良製造標準對不同來源之原料藥供應商業已有 standard qualification procedures，並針對不同供應商之原料藥（除針對特殊製程相關項目外）皆訂有統一之檢驗規格及品質分析，是否仍須要提供以不同來源原料藥製得之成品安定性試驗結果？

A：原料藥來源不同即原料藥製造廠、設備、批量、製程、製程管控、使用之物料（包含起始物、溶劑、試劑、催化劑）、中間體等皆不相同，而這些不同將反映在原料藥的物理性質、不純物輪廓（impurity profile）、含量或效價的趨勢或範圍上，使原料藥之品質特性（quality characteristics）不同，這些差異不一定能呈現在“原料藥統一之檢驗規格”中，但皆可能會影響成品之品質及安定性。

為確保不同來源原料藥製得之成品品質一致且安全無虞，應提供成品安定性試驗結果佐證。若案件有特殊考量，可於“不適用”欄位敘明原因。

Q23：(二)製劑確認項目第4項，要求提供 M3紙本須有側標及分隔頁，可否電子檔送件？是否與行政資料確認項目第2項內容有所重複？

A：電子檔送件亦為現行送件方式之一，故查檢表增列電子檔送件之相關說明。行政資料確認項目第2項，內容係判定技術性資料是否依 CTD 格式編排，而本項目除確認模組三是否依 CTD 格式編排外，亦確認模組三成品章節之完整性。

三、PK (一) 案件技術性資料檢附狀況部分

Q24：查檢表「三、(一) 案件技術性資料檢附狀況」，基本上查登送件前會完成 BE 審查送件，是否可先進行查登送件，BE 案件後補？

A：另案檢送 BE 時程最遲必須與查驗登記案平行送件且須提供收文案號，以利製劑查登案件審查，並同步檢視該申請案，資料是否齊備。

Q25：查檢表「三、(一) 案件技術性資料檢附狀況」，若係監視藥品或公告應執行 BE 試驗品項，是否檢附藥品生體可用率/藥品生體相等性試驗或溶離比對試驗報告？

A：監視藥品或公告應執行 BE 試驗品項之學名藥，若劑型不符合生體相等性試驗準則第八條得免除生體相等性試驗時，應檢附藥動技術性資料（例如：生體可用率/生體相等性試驗或溶離比對試驗報告）。然一些特殊製劑，建議先行函詢本署後再申請學名藥查驗登記。

Q26：查檢表「三、(一) 案件技術性資料檢附狀況」第3項，可否於審查過程中補件 BE 免除核備函文？

A：若尚未取得免除 BE 核備函，應提供案號，同意可於補件時提供。

四、PK (二) BE 部分

Q27：確認項目第1項，由於「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」業已依104年3月6日部授食字第1031414366號函修正第18條條文，放寬百分之90信賴區間下之生體可用率參數為原則上0.8-1.25，並針對藥品具個體內高變異性且非屬療效濃度範圍狹窄者，C_{max}得放寬至0.75-1.33。本項目增加小數位數，是否有其代表性意義？

A：生體相等性試驗作業準則實際條文內容為90%信賴區間原則上應於零點八至一點二五之間，並未特別規範小數點位數，因此比照國際標準修改成完整之寫法為80.00-125.00%。

另外，若高變異性藥品在符合生體相等性試驗準則第18條前提下，有涉及 C_{max} 90%信賴區間放寬時，建議申請者勾選不適用。

Q28：確認項目第3項，確效試驗「所有」項目的層析圖譜及其相關資料是否可接受”以每個試驗類型用 one representative injection 來對應提供每一個層析圖譜(即 only provide chromatogram for one representative injection per type of test.)”？

A：分析方法確效所有項目的圖譜皆須提供，本項求是依據101年6月4日署授食字第1011403771號公告「生體相等性試驗報告申請表」設計，為既有之原則，惟先前文字描述未明確，申請者常誤解為確效報告的代表性圖譜即可，導致案件退件的情形，故明確表達須提供確效試驗”所有項目之”層析圖譜。倘實屬特殊狀況，可於送件時另外提供說明，將會再依案件個別狀況考量。

Q29：確認項目第5項，是否可提供英文譯本？

A：倘因原文件並非中文或英文而有翻譯之情形，廠商有責任確認文件翻譯之正確性，而所提供之翻譯文件則視為正式版本，故如查檢表所述，提供繁體中文或英文版本。

Q30：確認項目第7.1項之《註1》，此部分所指的溶離率曲線比對試驗是否為不同製造廠的對照藥品的比對試驗？對照藥品的 QC 溶媒條件若未公佈於藥典中，學名藥廠商無法得知。

A：此處的 QC 溶媒條件是指學名藥廠所定之 QC 條件。

Q31：確認項目第8項，是否可毋須提供 bio-batch 批次製造紀錄？應得以製劑廠提供比對表與聲明函說明 bio-batch 與查驗登記藥品代表性批次間於批量、原料藥來源、配方、製程設備、製造廠之一致性。

A：為釐清 bio-batch 是否能代表查驗登記產品，仍需要有 bio-batch 批次製造紀錄佐證，無法僅以比對表及聲明書取代。

另外，此項缺失為次要缺失，並非單一缺失即判定退件，若申請者於送件之初無法立即取得 bio-batch 之批次製造紀錄，亦可後續審查階段於補件時提供。

Q32： 確認項目第8.1項，本項目新增「依其變更程度」提供相關連結性資料，是否指稱《註2》所列連結性資料僅為參考之用，實質送件仍應依109年7月23日衛授食字第1091406292號公告之改變程度判定應檢送文件？

A： 請根據109年7月23日衛授食字第1091406292號公告判定變更程度及應檢附之文件，若經判定須提供溶離試驗者，該溶離試驗資料應依《註2》內容準備；若經判定應執行生體相等性試驗者，原案檢附的生體相等性試驗報告恐不適用於本查驗登記案。

Q33： 確認項目第9.1項，本項目針對不同原料來源製成之製劑成品要求於模擬腸胃道三個 pH 值下之溶離率曲線比對試驗結果。然根據現行查驗登記審查準則第四十九條之一附件十二，針對新增主成分來源，得先行進行變更前後品質比對評估，不一致者方進一步檢附體外溶離率比對試驗結果。學名藥查驗登記是否應本於相同標準？

A： 由於不同原料藥來源(change in source)可能涉及已知（或未知）多重變更，如：合成路徑、製程、溶媒、製造廠...等，申請者應比對不同來源之原料藥的特性差異（如：物化特性、impurity profile...等），依藥品及劑型特性評估對成品品質可能造成的影響，並提供足夠的溶離率曲線比對資料來支持使用不同原料藥來源。前述“足夠的溶離率曲線比對資料”說明如下：若藥品之原料藥符合 ICH M9 之高溶解度定義，原則上可提供 QC 媒液條件的溶離曲線比對結果；若原料藥不屬高溶解度且具有 pH dependent solubility 特性，應提供模擬腸胃道三個 pH 值條件（包含 QC 條件）之溶離比對。故 RTF 階段會先行評估是否至少提供 QC 媒液下溶離率曲線比對資料，實際資料要求則待實質審查時，將視案件實際狀況而定。

Q34： 確認項目第11項，應明確定義 quantitative summary result from analytical equipment 所需之資料與要項。

A： 所需的要項須包含分析方法確效及試驗檢品分析兩個項目的所有分析批次之數據摘要結果。

Q35： 確認項目第12項，依據藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則第17條：執行生體可用率及生體相等性試驗之數據，應包括各受試者之原始資料及得自不同評估標的所取得之重要生體可用率參數。其原始資料並不限於紙本或是電子檔。

A： 本項要求其目的為重新驗算數據，電子檔資料有助於提升審查效率，亦可避免紙本資料轉電子檔過程出現錯誤的可能。

五、PK (三)Dissolution 部分

Q36： 確認項目第6項，若為高低劑量或是製造廠、製程變更所需的溶離試驗，申請廠商可以提供相關資料。但若為 BCS Class I，取代 BE 的溶離試驗，學名藥廠商無法提供原廠產

品此類資訊。

A：針對 BCS biowaiver 申請案，此項目請勾選不適用，並加註原因為”BCS biowaiver 案件”。

有關 BCS biowaiver 申請案，請依 ICH M9規範並參考105年1051406824號公告（BCS biowaiver 指引）辦理，須備齊指引中自評表所需資料（如 solubility、permeability、formulation...等），於此項目勾選不適用，並加註原因為”BCS biowaiver 案件”；溶離曲線比對試驗相關資料的 RTF 評估原則與一般案件相同。

Q37：確認項目第6.1項，本項目新增「依其變更程度」提供相關連結性資料，是否指稱《註1》所列連結性資料僅為參考之用，實質送件仍應依109年7月23日衛授食字第1091406292號公告之改變程度判定應檢送文件？如需檢送體外溶離率比對試驗報告及相關 raw data，是否應考量 ICH Guidance M4E，置於 CTD 第5.3.1.3章節？

A：請根據109年7月23日衛授食字第1091406292號公告判定變更程度及應檢附之文件，若經判定須提供溶離試驗者，該溶離試驗資料應依註1內容準備。若製劑開發過程有發生變更之情形，應提供能支持該變更的連結資料，此屬 formulation development 的一環，相關連結資料應放置於3.2.P.2。

Q38：確認項目第8項之《註2》，若變異係數超過上述規範，是否可僅供合理的解釋評估未提供適當的統計方式。

A：由於變異係數超過規範已不適用 f2方法評估，僅提供相關說明而未另以適當統計方式評估時，無法確認溶離相似性。故仍需提供適當的統計方式評估溶離相似性。

Q39：確認項目第11項，請指明應提供何種列圖與列表，其原始數據可包含 PDF 或是 Excel 檔案格式嗎？

A：此項目與98年4月2日衛署藥字第0980316188號公告「溶離試驗報告書申請表」內容相同，送件原則不變：所指列表為溶離試驗與分析方法確效過程所產出的數據之列表，如各檢品分析數值、溶離率推算列表、各檢品溶離率、溶離率平均值、變異係數及 f2 計算...等；所指列圖（% vs. time）是指溶離百分率與時間作圖。另外，本項目並未限制檔案格式，廠商可依據該公司程式軟體提供原始檔案。

Q40：如果廠商依照部授食字第1051406824號公告「學名藥依藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗申請指引」併查驗登記案送審，ANDA RTF 查檢表要如何勾選？

A：有關 BCS biowaiver 申請案，請依 ICH M9規範並參考105年1051406824號公告（BCS biowaiver 指引）辦理，於本查檢表項目三勾選”是”；項目六對照藥品的選擇評估請勾選”不適用”，並加註原因為”BCS biowaiver 案件”；溶離曲線比對試驗相關資料的評估原則與一般案件相同。（亦可參考第 Q29）。

Q41：退件判定中，原累計退件總數為 ≥ 4 ，考量本次修改之確認項目增加幅度，是否維持原

標準？

- A：** 先前判定標準僅因次要缺失大於4項而退件的案例並不多見，惟續審案件最常因系統適用性、分析確效、對照藥品連結...等資訊不足而開列相當多的補件意見，無法於原案即有完善的評估意見，皆須待補件後才能再實質審查。由於溶離率比對試驗案件之RTF 評估項目不多，但皆為案件之主要架構，若有三項以上之缺失，已明顯影響審查之評估，故建議將原本5項中4項缺失退件，調整為6項中缺失3項成立時退件。