

# 藥品查驗登記審查準則修正之相關問答集 Q&A

## 一、 第五十七條之一「成品製程及批量之變更」：

### (一) 製程相關：

Q1：製程原採最終滅菌方法，改為無菌製備流程，是否需要申請變更？

A1：製程由最終滅菌改為無菌製備方式，涉及變更成品之滅菌方法，列屬附件十二之一製程第2項，應申請變更。

Q2：成品規格、方法皆未改變，僅改變製程或批量，依照附件十二之二第5項規定，是否可不用檢附此項成品檢驗規格、方法及成績書？

A2：仍應檢附成品之檢驗規格、方法及成績書，以資證明製程、批量變更未影響最終產品(成品)規格。

Q3：改變任何製程設備(如：非關鍵製程設備)是否都需要申請變更？若有多樣產品皆採用相同設備，且都需要改變該設備時，要如何申請？

A3：改變任何非關鍵製程設備，若對成品品質可能具顯著影響，則應申請變更。若有多樣產品皆採用相同設備，若不確定該製程設備變更對成品品質的影響，應審慎全面評估分析此項變更的影響性，並據以決定其他產品的此項變更是否須送審。

Q4：既有廠房擬增加產線，未來兩條產線都會生產同樣產品，新增產線製程不變，但設備由2000 L變為4000 L，且最後乾燥設備由熱空氣循環變更為加熱真空，是否須申請變更？

A4：原則上不建議兩種不同製造原理(影響最終產品特性)之產線生產相同產品。如為特殊情形，請檢具相關資料個案函詢。

Q5：有關附件十二之一製程第3項變更關鍵步驟，假設要刪除關鍵製程步驟的某台機器設備中的一個參數，是否須申請變更？

A5：若屬關鍵步驟，無論刪除或增加關鍵步驟參數皆應申請變更。

Q6：何屬複雜製程，考量點為何？

A6：成品之品質特性與其生體內藥效間之關係尚無法確立者，如奈

米藥品，或其成品之製程變更可能影響品質者，如微脂粒、經皮吸收、吸入性等製劑，即屬複雜製程之製劑；但仍須依產品認知、風險角度等各方考量判斷後，方可確認是否屬於複雜製程之製劑。

Q7：若3.2.P.3.3及3.2.P.3.4的In-Process Control(製程管制，IPC)部分改變，例如：改變loss on drying之允收標準，但原理不變，是否須依附件十二之一製程第3項變更關鍵步驟申請變更？

A7：變更製程中管制標準係涉及附件十二之一製程第6項，此變更可能會顯著影響成品的品質，應申請變更。

Q8：膜衣錠之劑型將噴上膜衣的重量訂為IPC，若僅改變噴上膜衣製程的轉速，是否無須申請變更？

A8：視個案而定，因改變噴上膜衣製程的轉速，可能會影響成品的總重量及膜衣厚度，亦須考量膜衣是否具功能性，應評估改變噴上膜衣製程的轉速，是否會影響成品的品質。

Q9：若為IPC的允收標準變更為限縮，是否亦須依第五十七條之一規定辦理？

A9：若限縮製程中管制標準，經評估未影響成品之品質，則可無須申請變更。

## (二) 批量相關：

Q1：一般學名藥申請批量放大(查驗登記批量為2萬單位，今欲放大為30萬單位)，安定性試驗該如何檢送？若當初未執行生體相等性試驗(BE)或溶離曲線比對試驗，要如何選擇試驗條件及對照藥品？若曾經有執行過BE試驗，對照藥品又該如何選擇？是否會公告對照藥品清單？

A1：變更案之安定性試驗，應依第45條規定辦理。無論查驗登記是否曾執行BE或是溶離曲線比對試驗，上市後變更之BE或溶離曲線比對試驗，皆是以該藥品變更前與變更後的產品進行比對，並非與原廠產品作比對，差別在於有執行BE試驗的品項，須另比較現行變更前後產品的溶離表現是否仍與biobatch相似。

Q2：新增第五十七條之一「成品製程與批量變更」相關條文內容，

是否不溯及既往？

A2：第五十七條之一自發布日起施行，施行後欲變更批量者，應與經本署核准之批量比較(生體相等性批次/製程確效批次/查驗登記批次)，變更超過十倍，則須辦理變更。

Q3：批量變更核准後，成品之有效期限/架儲期可否繼續沿用未變更前的有效期限/架儲期？

A3：若變更後與變更前的成品之品質具相等性且安定性試驗結果具可比較性，則原核定之成品的架儲期可沿用，但須繼續執行變更後成品之長期安定性試驗，若安定性試驗結果不符合規格時，應主動通知衛生主管機關，並限縮成品之架儲期。

Q4：生產指示藥類別之口服液劑設備為8000公升，但確效試驗批量為3000公升，今欲放大為6000公升是否須申請變更？成品之長期安定性是否應重新執行？

A4：口服液劑應參考附件十二之一批量第4項，當3000公升變為6000公升時，此批量變更為二倍，無須申請變更。為確保藥品之品質，應執行變更後的成品安定性試驗，並將成品之安定性試驗結果留廠備查。

Q5：輸入藥品倘若國外原廠有意進行批量變更，台灣分公司或代理商是否需要主動提交相關資料申請變更？是否會因「未依第五十七條之一辦理變更」而不准許可證展延？

A5：涉及第五十七條之一之變更事項，許可證持有者應主動辦理變更登記申請。藥品如未經核准變更原登記事項，將依違反藥事法第四十六條規定查處。

Q6：查驗登記時的設備已不存在，無法再以相同設備重製小批量，且因時空背景之故須增加參數，實務上應如何執行？

A6：原則上變更後產品應與查驗登記批次互相比對，但若執行上有困難，可接受以現行量產批次為對照藥品，同時應著手定義現行量產製程之關鍵參數，並建立品質管控。

## 二、其他條文：

Q1：哪些類型之查驗登記案，送件前得自行決定是否申請銜接性試

驗評估？(第二十二條之二)

A1：下列查驗登記業者得自行決定是否申請銜接性試驗評估，惟經審查認有必要者，仍應執行銜接性試驗。①除新成分新藥、屬新成分之生物藥品、經中央衛生主管機關公告應申請銜接性試驗評估外之藥品。②新成分新藥、屬新成分之生物藥品、經中央衛生主管機關公告應申請銜接性試驗評估之藥品，其已於我國進行對國人用藥安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且能提供東亞人種之藥物動力學資料。

Q2：如製造廠已核准膜衣錠，是否可直接申請內服顆粒劑之查驗登記？(第三十五條)

A2：依第三十五條修正條文，應取得本署核發之內服顆粒劑之藥物製造許可或核定文件，始得核發許可證，請先行向本署品質監督管理組申請增加劑型。

Q3：如僅依最新版藥典更新版次，檢驗項目、規格、方法均不變者，是否需申請變更？(第五十七條)

A3：新版藥典如僅版次更新，其內容均未變更者，依藥典變更版次得留廠(商)備查，並於展延時檢附相關說明。

Q4：藥典規格之藥品展延時，如正值新版藥典生效，或該成分新收載入藥典中，其依最新版藥典變更檢驗規格之規定，是否設有緩衝期？(第七十三條)

A4：藥典規格之藥品許可證申請展延時，如遇藥典更新版本或該成分新收載入藥典，申請日如於藥典公告後尚未施行之期間內，將逕予核准，如已達施行日，應依最新版藥典辦理變更事宜，或應切結不製造/輸入。

Q5：藥典規格之藥品展延應檢送最新版藥典之規格變更備查文件，如為製劑許可證，是否僅需檢送成品之規格變更資料？(第七十三條)

A5：藥典規格之藥品許可證展延，如屬製劑應檢送成品及主成分原料變更至最新版藥典之核准文件(變更備查函)，請併參考修正條文第九條第二項第一款之規定。

Q6：非屬藥典規格之藥品之許可證展延，如其廠規未變更者，應檢

附何種理由及評估說明？

A6：若產品特性未採用藥典檢規者(廠規)，成品及主成分原料得提供替代性資料，例如品質安全管控評估結果(如不純物管控等)等。

Q7：哪些藥品應符合處方藥之仿單格式？是否可以自行變更留廠(商)備查？如果仿單內容未變更，僅標題文字變更，是否應辦理仿單變更？(附件一之一)

A7：1. 所有處方藥申請仿單變更者、處方藥之新藥查驗登記，其仿單均應符合處方藥仿單格式。

2. 符合準則第四十八條規定者，得自行變更。

3. 如仿單文字內容未變更，僅標題依據附件一之一修改者，得自行修改，資料留廠(商)備查。

Q8：申請膠囊劑，針對硬空膠囊殼應檢送什麼資料?(附件二及四)

A8：申請查驗登記時，應依CTD格式檢送硬空膠囊之全套資料(如附件二、四)，查驗登記申請書處方欄則依第十七條第七款方式刊載。製售證明所載硬空膠囊資訊，則依第六條第一項第三款規定辦理。

Q9：新成分、新複方新藥及首家原料藥品查驗登記產品，應於何時提供留樣品?(第二十四條之一)

A9：於藥品上市前提供留樣品，係指取得藥品許可證後，第一批產品輸入後，於上市販售前將留樣品提供本署備查。

Q10：準則中多條提及資料需檢送二份，目前部分案件為電子送件，是否應修改條文為一份。

A10：目前案件申請採紙本與線上平台送件併行，準則中多條條文涉及類似情形，將暫維持原條文，嗣後於全面施行線上送件時，全數修正。