

112年第1次與藥業公、協會 溝通協商會議

112.7.7



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

<http://www.fda.gov.tw/>

112年第1次與藥業公協會溝通協商會議議程



- 01 主席致詞
- 02 報告案 (共4案)
- 03 討論案 (共12案)

➤ 報告案

報告案一

前次會議決議追蹤辦理情形

	決議事項	辦理情形
1	製劑新增原料藥來源之審查規費。	今年擬修訂「西藥查驗登記審查費收費標準」，列入製劑新增原料來源之收費項目。
2	研議規劃新成分新藥審查報告公開試辦方案。	本署已於112年5月8日FDA藥字第1121403610號函知各公協會「新成分新藥審查報告公開試辦方案」。

報告案二

提案單位：藥品組

預防矯正措施倘涉及製程關鍵步驟、直接包裝材質及批量等應辦理變更登記事項者，應依藥品查驗登記審查準則第57-1及58條規定，申請變更並經核准後，始得製造、輸入。

說明：

- 一. 依據藥事法第46條第1項規定，經核准製造、輸入之藥物，非經中央衛生主管機關之核准，不得變更原登記事項。

報告案二(續)

- 二. 邇來本署審核廠商提交之藥品不良品調查報告時，發現有多起廠商所提預防矯正措施，屬涉及藥品查驗登記審查準則第57-1、58條規定之製程關鍵步驟、直接包裝材質及批量等應辦理變更登記事項，惟其於尚未經核准變更登記前，即自行以新製程、包材或批量製造及放行出貨，因已涉違反上開規定，本署均已移請所轄衛生局進行裁處在案。
- 三. 為確保藥品生產品質及民眾用藥安全，請協助轉知及輔導所屬會員，預防矯正措施倘涉及製程關鍵步驟、直接包裝材質及批量等應辦理變更登記事項者，應申請變更並經核准後，始得製造、輸入。

報告案三

提案單位：藥品組

有關藥品安全監視管理辦法重要宣達事項， 請各公、協會轉知並輔導會員。

說明：

- 一. 藥品安全監視管理辦法自112年1月1日修正施行，明定持有藥品製劑許可證之藥商應訂定藥品安全性監視計畫。
- 二. 為輔導業者訂定藥品安全性監視計畫，本署已辦理多場教育訓練，相關影片及教材已公布於本署網站供業者參考，並已製作藥品安全性監視計畫架構範本供業者參考。
- 三. 請各業者於**112年7月31日前**提供藥品安全性監視計畫至本署。
- 四. 未完成藥品安全性監視計畫訂定者，將依行政執行法相關規定處以怠金(最高得處新台幣30萬元)，並得連續處分。



報告案四

提案單位：藥品組

有關「藥品許可證上市後變更案」、「藥品查驗登記類函詢案」自112年9月1日起採全面線上申請，紙本送件不予受理。

說明：

- 一. 本署業於108年10月2日FDA藥字第1081407569A號函知自109年7月1日起，藥品許可證之「展延案」、「自請註銷案」及「藥品上市後行政變更案」採全面線上申請。

報告案四(續)

- 二. 為進一步擴大藥品查驗登記類電子化送件項目，本署已於112年3月22日FDA藥字第1121402412號函知各公協會，自112年9月1日起，「藥品許可證上市後變更案」、「藥品查驗登記類函詢案」採全面線上申請，紙本送件不予受理，前述所稱藥品許可證適用於所有類型之藥品許可證。
- 三. 目前藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台(ExPRESS)已受理12項申請項目可於平台申請，其中4項已全面實施線上申請、2項將於112年9月1日起全面實施線上申請，另外6項全面線上申請期程規劃中，詳如表格，請各公協會協助轉知會員提早準備(實際實施日期將於實施前以公文函知各公協會)。

➤ 討論案

討論案一

提案單位：臺灣製藥工業同業公會

非監視藥品主次要變更比對基準問題。

說明：

依據「112年2月17日召開「藥品查驗登記審查準則」及「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」修正(草案)討論會之會議紀錄。」，非監視藥品主次要變更比對基準為「公告日前最後一次核准登記之處方」，是否能理解為是只要是在公告日前送件，即使是在公告日後才核准，仍然是以公告日後核准的處方為基準。

建議：

非監視藥品主次要變更比對基準為「公告日前最後一次送件申請變更登記之處方」。

討論案二

提案單位：中華民國西藥代理商商業同業公會

藥品查驗登記精簡審查之檢附資料有關銜接性試驗評估可於查驗登記案同時送審。

說明：

- 一. 藥品查驗登記精簡審查之檢附資料有關銜接性試驗評估可於查驗登記案同時送審。
- 二. 現行「藥品查驗登記審查準則」第22-1條規定：銜接性試驗評估，得於查驗登記前提出申請、或與查驗登記申請案同時申請。

建議：

以精簡審查送審時，銜接性試驗評估案可同時送件，不必先有免除銜接性試驗評估之結果，以真正達到精簡程序及新藥能快速上市，使病人早日獲得治療並保障病人的權益。

討論案三

提案單位：中華民國西藥代理商商業同業公會

印度電子版製售證明(eCPP)文書驗證問題。

說明：

印度之CPP一向由地方衛生主管機關核發，現某些印度地方核發之CPP已電子化(eCPP)不再核發紙本，但因其非印度最高衛生主管機關(CDSCO)核發，且無法於官網上查詢，TFDA仍要求印出eCPP並送文書驗證。疫情後文件電子化已是世界趨勢，在上述情況中，是否有印出紙本送文書驗證之外的做法來驗證印度eCPP之真實性？以節省紙張以及文書驗證過程耗費的人力時間與金錢。

討論案四

提案單位：中華民國西藥代理商商業同業公會

針對輸入原料藥查驗登記之案內DMF技術性資料已審查完畢但尚未取得GMP核備函的案件，可另外申請DMF核備函。

說明：

因國外製造廠無法提供GMP核備函申請的補件資料，因此查驗登記案會被結案或是彌封辦理，但因技術性資料已審查完畢，建議TFDA可接受案內申請核發DMF核備函供國內製劑廠評估使用。

討論案五

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

建議小分子製劑（含化學製劑）成品開放登記多重製造廠，以強化藥品供應鏈彈性及穩定性，減少缺藥情事，以保障民眾用藥權益。

說明：

一. 目前在台灣，小分子製劑（含化學製劑）成品僅得登記單一製造廠，惟大部分ICH及PIC/S GMP會員國皆接受單一許可證登記多重製造廠，台灣因缺乏接受不同成品製造廠來源的彈性，在與其他國家爭取輸入藥品供應量能時相當困難。食藥署雖接受有缺藥紀錄品項得個案申請登記成品多重製造廠，仍有部分申請案例遭到拒絕，且不同製造廠來源皆須早期納入規劃並完成相關工廠登記及產品變更，

討論案五(續)

待缺藥發生才個案申請實緩不濟急，亦不利防患未然降低各類藥品缺藥發生機率。另如擬依現行法規不同成品製造廠申請第二張藥證，也會因無法在醫院及藥局並列進藥而無助於解決缺藥問題，徒增廠商申請門檻及食藥署管理藥品複雜度，與國際趨勢背離。

- 二. 食藥署自2015年起已開放生物製劑成品登記多重製造廠，對於一證多廠已有完善的變更管理及品質管控經驗，是以建議應進一步擴大開放小分子製劑（含化學製劑）成品登記多重製造廠，以協助廠商增進藥品供應鏈彈性，減少缺藥情事。

討論案六

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

有鑑於原料藥技術性資料變更或新增原料藥來源之審查標準嚴苛、超出國際標準，導致案件審查時間冗長且不准率高，以致缺藥問題嚴重，建議審查標準應與ICH指引及先進國規範一致。

說明：

在原料藥主檔案變更及新增來源案中，即使廠商已提供符合ICH指引之技術性資料或不純物分析方法之合理性說明，且該原料藥於十大醫藥先進國已取得核准，CDE仍提出額外之不合理要求，導致案件審查時間延宕且不准率甚高，列舉超出國際規範之要求如下：

討論案六(續)

- 一. 要求提出元素不純物、有機不純物或殘餘溶劑之檢測數據。然而，先進國接受製程開發階段依據風險評估結果，而非依賴檢驗數據佐證，才得以免除常規檢測。
- 二. 起始物供應商出具之CoA：因部分來源屬備用廠商，尚未有實際採購行為，DMF申請時無法提出CoA。先進國並未有CoA文件之要求。
- 三. 若有多個中間體廠/多個原料藥廠，CDE要求應提供各種排列組合製成之原料藥與成品CoA，與國際常規不符。且DMF申請時已檢附原料藥廠GMP，應足夠做為原料藥廠對供應商有適當監管、確保物料品質無虞之證明。

討論案七

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

建請同意核定全中文包裝與加貼中文標籤 原廠包裝並存。

說明：

- 一. 目前藥品查驗登記所核定的包裝為非中文化包裝或中文化包裝其中之一，考量維持藥品順利供應，減少藥品短缺的需求，建請同意廠商申請加貼中文標籤原廠包裝並存。
- 二. 處方藥品包裝轉換，耗時甚久，且可能因繁複的作業流程，造成藥品供應不及而短缺：例如從非中文化包裝轉換為中文，從準備、送件審查到核准、工廠準備包材、排程生產、出貨到台灣，若為了順利銜接其間有多重關卡要溝通聯繫，其中任一環節均可能使藥品無法順利供應。

討論案七(續)

- 三. 中文化包裝的藥品，製造廠有時會出現生產排程不及，尤其目前全球藥品供應皆不穩定，中文化包裝的生產可能因為量不大，僅供單一國家使用，非為英文之主要包裝，生產排程可能被影響，若可以核准加貼中文標籤原廠包裝並存，因應市場狀況或需求調度，對提升藥品供應的穩定性將有助益。
- 四. 擬並存之加貼中文標籤原廠包裝均應檢送符合藥品查驗登記審查準則第20條規範之內容提出申請。
- 五. 核定之包裝會登錄於TFDA網站供民眾及醫療專業人員辨識，對藥品包裝有疑慮的人員可洽詢廠商，或是查詢網站確認。

討論案八

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

有關查驗登記審查準則第20條第18款有效期間標示「...但有效期間在二年以上者，其製造日期或保存期限得僅標示年、月」乙節，請同意刪除此「二年以上」之限制。

說明：

- 一. 原條文：依前款規定刊載製造日期、保存期限時，應以阿拉伯數字標示，年份以西元四碼標示。藥品保存期限僅標示年、月者，其標示順序不受限制；藥品製造日期或保存期限以年、月、日標示者，應按年月、日之順序，由左至右排列。無法依前述原則標示者，應於外盒標示製造日期或保存期限之格式（例如：dd / mm / yyyy、日 / 月 / 西元年等）。但有效期間在二年以上者，其製造日期或保存期限得僅標示年、月，其僅標示年月者，以當月最後一日為到期日。

討論案八(續)

- 二. 有關有效期間標示「有效期間在二年以上者」方得僅標示年、月之規定，鑒於其他先進國家並無此有效期間需二年以上始得標示年、月之要求，尚請貴署說明訂定此限制條件之理由為何？
- 三. 由於國外製造廠多依循國際規範，無論有效期間在是否為二年以上，皆可僅標示年、月，部分製造廠因設備與技術上的限制，對於有效期間在二年以下者，並無法標示符合台灣須標示年、月、日之相關規定，再者因僅台灣有此需求，製造廠亦無法配合另增產線或設備以符合台灣之要求。
- 四. 為免因台灣之特殊標示規定，導致國外製造廠無法配合而缺藥，請貴署同意刪除「但有效期間在二年以上者」之限制，同意有效期間在二年以下之藥品亦得適用標示年、月之規定，對於有效期間在二年以下者，可考量將其保存期限標示之月份提前至前一個月最後一日為到期日(例如：2023年11月20日到期，保存期限標示為10/2023或2023/10)。

討論案九

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

建請在NDA的安定性試驗資料審查，依照國內「安定性試驗基準」（係參照ICH Q1A(R2)和Q1E），藥品有效期間的評估得以「代表性批次」(primary batch)外推取得，期與國際接軌，否則將導致有些較早申請的NDA，藥品有效期間比同樣是Zone II國家的短，或者延遲NDA時程。

討論案九(續)

說明：

- 一. 「安定性試驗基準」在基本規範章節中，有下列之規範，然依照ICH guideline，其所指的「長期試驗資料」是可以從「代表性批次」(primary batch) 所得，且在該基準中，亦無條文要求一定需為查驗登記之製造廠製造之批次 (production batch) 。

(2) 申請時應檢附在規定條件下，實施加速試驗⁴及長期試驗⁵各達六個月之資料；
在核准領證前，須檢附達十二個月之長期試驗資料，據此推算可暫取得最多兩年之有效期間。申請時如送審資料已包含達再驗期或有效期間之長期試驗資料，可免除加速試驗。

討論案九(續)

二. 該基準所規定之「批次」詳如下，「代表性批次」不一定需與申請查驗登記之製造廠相同，只要符合所列出之要求即可。

(3) 「代表性批次」如非來自申請查驗登記之製造廠，其製造須與申請查驗登記之製造廠具相同配方、相同原理之設備與關鍵製造方法，且執行安定性試驗之藥品批次品質可代表將來上市之藥品品質。查驗登記時，除檢附該「代表性批次」安定性試驗結果外，應提供申請查驗登記製造廠之安定性試驗計畫書，及該廠所製造之產品至少三個月長期與加速安定性試驗結果；核准後之製造廠須持續進行連續三個量產批次之長期安定性試驗，相關資料留廠商備查。

討論案十

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

藥事法第74條—生物藥品封緘作業免除。

說明：

生物藥品之進口管理作業，目前依生物藥品檢驗封緘作業辦法逐批檢驗發證，且須於藥品最小包裝上查訖封緘(即逐一貼上藥品檢查證)。此類藥品將為未來趨勢，進口數量亦較過去增加不少。此作業除不利公務單位人力分配及行政管理耗時外，其他國家如歐盟、美國、日本及南韓等國均無加貼封條規定，為加速與國際接軌且維護國人之用藥權益，故，建議參考民國106年1月13日衛授食字第1061900110號函，修正此法條。

討論案十一

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

有關藥品查驗登記審準則第24-1條樣品留樣備查程序乙節，擬請准予人類基因治療製劑，免予檢送備查樣品至署，得留廠備查。

說明：

- 一. 依110年9月14日衛授食字第1101407694號令與110年9月28日FDA研字第1101902332號函，除放射性藥品、細胞製劑及需經查驗登記檢驗之生物藥品外，...(略) 藥品上市前，提供樣品予中央衛生主管機關留樣備查。
- 二. 前述除外項目當中，未包含人類基因治療製劑，然而，歐美法規對於基因治療藥品，係與細胞製劑共用規範，並未排除基因治療藥品，例如FDA-2008-D-0520：Guidance for Cellular and Gene Therapy Products (CGT)。

討論案十一(續)

三、另，基因治療製劑係利用重組DNA技術衍生而出，使用病毒殼體蛋白或非病毒複合體 (Lipoplexes, polyplexes)等，作為DNA之載體，涉及創新技術與多種專利，難以仿冒，相較於一般化學或生物製劑新成分新藥之製程更加繁複且耗時，產品彌足珍貴，再者，其儲存條件亦較為嚴格，例如 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 或 -120°C 等，其運送和保存不易，須置於特殊低溫冷凍冰箱，以確保品質無虞。故敬請考量品質製造管制文件均已由貴署審查完畢，符合國內與歐美法規要求而核准上市，懇請同意人類基因治療製劑比照細胞製劑等，得留廠備查，免予檢送備查樣品至署，深感德便。

討論案十二

提案單位：中華民國開發性製藥研究協會

風險管理計畫衛教單張(如醫療人員安全指引或病人用藥須知)整合於食藥署數位平台(如現行風險管理計畫專區或電子仿單查詢平台)。

說明：

- 一. 因應疫情、全球數位化、衛教之普及與便利性，國外採取將風險管控計畫衛教單張整合於衛生主管機關網站較為常見，以此相關人員可查詢產品相關訊息並了解其相對應風險。

討論案十二(續)

二. 此提案旨在提供整合產品相關訊息以便利醫護人員熟悉產品風險，非完全取代針對個別產品應該採取之風險管控措施及產品相關風險溝通方式。

建議：

建議將風險管理計畫衛教單張仿照仿單更新及查詢模式建置於食藥署官方平台以達數位化、衛教單張可近性及提供醫護人員病人衛教便利性。



謝謝

.....



衛 生 福 利 部
食 品 藥 物 管 理 署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

112年第1次與藥業公、協會 溝通協商會議 討論案第六案

CDE

2023/07/07



財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation

第六案議題與提案說明

- 有鑑於原料藥技術性資料變更或新增原料藥來源之審查標準嚴苛、**超出國際標準**，導致案件審查時間冗長且不准率高，以致缺藥問題嚴重，建議**審查標準**應與**ICH指引及先進國**規範一致。
- 說明：在原料藥主檔案變更及新增來源案中，即使廠商已提供符合**ICH**指引之技術性資料或不純物分析方法之合理性說明，且該原料藥於十大醫藥先進國已取得核准，**CDE**仍提出**額外之不合理要求**，導致案件審查時間延宕且不准率甚高

CDE說明

原料藥審查原則

- 原料藥查驗登記或原料藥主檔案申請案(包含一般案及依署授食字第1001403285號公告之精實送審案)，應分別依據署授食字第1021400426號及署授食字第1021401257號函之查檢表檢附技術資料。
- 審查原則係參照中華藥典、我國公告之指引、中華藥典認可之藥典及ICH指引等，如前述未規範之技術議題且有影響原料藥品質之虞者，則會參考中華藥典所稱之十大醫藥先進國所發表之指引。

公協會提問一

要求提出檢測數據：

- 要求提出元素不純物、有機不純物或殘餘溶劑之檢測數據。然而，先進國接受製程開發階段依據**風險評估結果**，而非依賴檢驗數據佐證，才得以免除常規檢測。

CDE說明

- 我國對於原料藥之管理，係通過原料藥主檔案審查或原料藥查驗登記審查後，該原料藥可用於任何製劑，因此，在原料藥審查時，須考量其應用於我國已上市產品各種給藥途徑下之風險；此與美國FDA與歐盟EMA制度不相同。
- 對於不純物，如申請者可提供其完整製程風險評估資料，確保不純物可符合法規要求時，通常可接受無須提供檢驗數據，來免除常規檢測。
- 以下舉兩種無法評估不純物管制具適當性之案例：

案例一

- 有些申請者申請單獨之原料藥主檔案或查驗登記案，其檢附之不純物評估資料係以申請者自有之製劑配方組成做為評估基礎，例如：某製劑之賦形劑不會使用某特定元素物料或有機溶劑，欲以此放寬該元素不純物或殘餘溶劑之允收標準；
- 但對於單獨申請之原料藥案，由於該原料藥可能適用於其他製劑產品，僅有此評估資料可能無法支持相關管制具適當性。

案例二

- 申請者僅提供非常粗略之不純物評估資料，例如：評估資料中僅說明某一不純物在製程中之清除因子(purge factor)非常高，但未提供該清除因子之評估過程；
- 或者，申請者僅提供部分不純物之評估資料，例如：評估資料中僅含元素不純物Pb、Ni、Pd、Cu、Fe及Zn之來源及評估數據，元素不純物As僅說明其來源並管制於某些特定物料之供應商規格，而Cd、Hg、Co及V僅說明未刻意添加；

案例二(續)

- 然而，根據**ICH Q3D指引第5節元素不純物之風險評估與管制**，風險評估可包含三個步驟，分別為確認藥品中已知及潛在之元素不純物來源、經由檢測或預測評估藥品中特定元素不純物之汙染情形並與其每日允許暴露值(PDE)比較、總結並記錄風險評估確認製程管控是否充分或者需建立額外之管制措施。
- 元素不純物Cd、Hg、Co及V屬於Class 1及2A，不管是否在原料藥製程中刻意添加，都應提供其風險評估資料。

公協會提問二

要求起始物供應商出具之CoA：

- 因部分來源屬備用廠商，尚未有實際採購行為，DMF申請時無法提出CoA。先進國並未有CoA文件之要求。

CDE說明

- 不同來源起始物可能採用不同起始物製程，導致帶入或生成不同之不純物，而不同之不純物其在原料藥製程中之流向亦可能不同。因此，原料藥製造廠應針對不同來源起始物所帶入或生成之不純物進行風險評估，如這些不純物有帶入原料藥製程之風險，應在起始物規格、原料藥製程或原料藥規格中管制這些不純物或其衍生物。
- 起始物除須提供其來源，應提供供應廠之CoA，惟若已提供完整不純物評估與管制資料，可取代之。如起始物來源尚未完成風險評估，建議申請者可暫不列入申請範圍。
- 以下藉由兩個案例說明起始物供應廠CoA，在審查過程中具有其重要性。

案例

- 案例一：申請案中提供之起始物合成路徑僅包含一個反應步驟，審查員無法釐清可能生成之不純物概況。在審查時發現，起始物供應廠CoA中管制某一金屬催化劑，此資訊將有助於與申請者/製造廠溝通。
- 案例二：在原料藥廠之起始物規格中，未揭露適當之不純物資訊，但在起始物供應廠CoA中管制某一潛在致突變性不純物，此資訊將有助於判斷起始物製程、不純物清除能力及與申請者/製造廠溝通。

有關“先進國並未有CoA文件要求”之確認

- 根據美國FDA發布之業界指引(Completeness Assessments for Type II API DMFs Under GDUFA)，其中包含起始物供應廠CoA之查檢項目。

3.2.S.2.3 Contains information on the <u>Control of Materials</u>, as follows: <u>Starting Material:</u> 20. Starting material, clearly designated, with appropriate justification. ☐ Yes ☐ No 21. Name of each manufacturer. ☐ Yes ☐ No 22. Specification. ☐ Yes ☐ No 23. Analytical method. ☐ Yes ☐ No		For #20: <u>Justification for designation of each starting material should be in agreement with the general principle outlined in International Conference on Harmonisation (ICH) Q11. This can include information, if applicable, on:</u> - Name, address, and contact information of the manufacturer(s) of each proposed starting material. - A flow diagram and description outlining the synthetic route and conditions of each proposed starting material. - Discussion of the impurities (including residual solvents and inorganic impurities) arising from	24. <u>Certificate of Analysis (CoA) from manufacturer.</u> 25. CoAs from the DMF holder. ☐ Yes ☐ No Reagents/Solvents: ☐ Yes ☐ No 26. Specifications. ☐ Yes ☐ No 27. Representative CoAs. 3.2.S.2.4 Contains information for <u>Controls of Critical Steps and Intermediates</u>, as follows: 28. In-process controls and tests, described for each critical step. ☐ Yes ☐ No		the manufacturing process of each proposed starting material. - The ability of analytical procedures to detect impurities in the starting material. - The fate and purge of those impurities and their derivatives in subsequent processing steps. - How the proposed specification for each starting material will contribute to the control strategy. For #26: Specifications should clearly identify the test methods. For non-compendial methods, the method description should be provided.
--	--	---	---	--	--

有關”先進國並未有**CoA**文件要求”之確認(續)

- 另，同一指引也明列須提供起始物選擇**符合ICH Q11**之合理性說明，包含：
 - 每個起始物之製造廠廠名及廠址，及其連絡資訊
 - 每個起始物之製造流程圖、合成路徑及條件簡述
 - 不純物討論
 - 分析方法檢測不純物之能力
 - 製程不純物及其衍生物之添加清除試驗
 - 每個起始物規格如何有效管制其品質
- 中心透過**IPRP Quality Working Group**詢問**美國FDA**與會審查員，其明確指出在審查時，會要求起始物供應廠**CoA**。

公協會提問三

- 若有多個中間體廠/多個原料藥廠，CDE要求應提供**各種排列組合**製成之原料藥與成品CoA，與**國際常規不符**。
- 且DMF申請時已檢附**原料藥廠GMP**，應足夠做為原料藥廠對供應商有適當監管、確保物料品質無虞之證明。

CDE說明

當原料藥具多來源起始物/中間體：

- 國際藥品法規計畫 (IPRP) 品質工作小組 (QWG) 發表之
Guidance for Quality Assessors – Drug Substance

Points to be considered during assessment:

- Batches used in nonclinical, clinical, comparative bioavailability, comparative in vitro, and stability studies should be provided, If the scale of the batch is less than 1/10th commercial scale, a justification of why the smaller scale is representative should be provided
- Batch analyses data on several batches should be included.
- Numeric values for the data where possible ('complies' should be avoided).
- Where there is more than one starting material manufacturer/supplier declared in the dossier, batch analysis results of the final drug substance obtained from all declared suppliers should be provided to confirm that the impurity profiles are similar.

CDE說明(續)

當製劑具多來源原料藥：

- 國際藥品法規計畫 (IPRP) 品質工作小組 (QWG) 發表之
Guidance for Quality Assessors – Drug Product

Points to be considered during assessment:

- The description of the batches provided in the dossier should include the batch number, strength, manufacturing site, batch size, date of manufacture, API batch number and use of the batch.
- Suitability of the presented batch sizes should be assessed considering whether the process is standard or non-standard.
- **Batch analysis data should be provided** and demonstrate that the product meeting the required quality can be consistently manufactured at each of the proposed commercial manufacturing sites.
If there are multiple sources of an API, batches will preferably include API from each supplier.

CDE說明(續)

- 若有多個中間體廠/多個原料藥廠，在審查時**僅要求原料藥與成品檢驗結果需涵蓋所有來源**，無須提供各種排列組合製成之檢驗結果。
- 原料藥**GMP證明文件無法作為物料品質無虞之證明**，如具多個中間體廠或多個原料藥廠，仍應提供以**不同來源中間體或原料藥**所製得之**原料藥或成品**檢驗結果，以支持原料藥、成品品質具一致性。
- 如有因特殊考量而被要求之案件，請提供具體案例，以分析其原因。
- 以下舉例說明：

若有多個中間體廠/多個原料藥廠

- 例如：成品製造廠壹使用兩個來源之原料藥廠(甲、乙)，且這兩個來源原料藥分別有兩家(A、B)及三家(C、D、E)中間體廠，其關聯如下表所示。

中間體廠	原料藥廠	成品廠
A	甲	壹
B		
C	乙	
D		
E		

若有多個中間體廠/多個原料藥廠(續)

其申請時，應提供：(以下僅聚焦在原料藥及成品檢驗結果之要求，不包含其他比對資料)

- 以「**中間體廠A和B**」之中間體在「**原料藥廠甲**」製得之原料藥批次檢驗結果；
- 以「**中間體廠C、D和E**」之中間體在「**原料藥廠乙**」製得之原料藥批次檢驗結果；
- 以「**原料藥廠甲和乙**」之原料藥在「**成品廠壹**」製得之成品批次檢驗結果。

感謝聆聽