

# 108年度第三次產官學會議

108年10月07日  
食品藥物管理署C201會議室

# 議程

## ● 報告事項

近期法規資訊

銜接性試驗評估(BSE)申請：  
臨床送件資料準備與常見補件缺失

銜接性試驗評估(BSE)申請：  
藥動/藥效送件資料準備與常見補件缺失

學名藥查驗登記退件機制RTF查檢表:行政部分

學名藥查驗登記退件機制RTF查檢表:CMC部分

學名藥查驗登記退件機制RTF查檢表:藥動部分

## ● 綜合討論\_議題回復

## ● 臨時動議

# 近期法規資訊

公告日期108/07/1~108/9/30

專案經理 沈佩賢

# 近期法規資訊摘要

分類	日期	主旨
查驗登記	07月03日	檢送「衛生福利部食品藥物管理署藥品諮詢輔導作業流程」如附件，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。
	07月19日	衛生福利部於108年7月19日衛授食字第1081404238號公告修正「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表」，名稱並修正為「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表」，請貴公會轉知所屬會員，請查照。
	08月20日	「新藥及生物藥品(含生物相似性藥)查驗登記退件機制(Refuse to File; RTF)查檢表」，業經本部於108年8月20日衛授食字第1081408565 號公告，請貴會轉知所屬會員，請查照。
	07月29日	「外銷專用原料藥之製造應符合GMP之實施時程」業經本部於108年7月29日以衛授食字第1081103956號公告，請查照。
	08月28日	為增進民眾用藥可近性、加速新藥審查及有效運用審查資源，本署擬定「小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點(草案)」及修正「新藥查驗登記精簡審查機制(草案)」、「新藥查驗登記優先審查機制(草案)」、「新藥查驗登記加速核准機制(草案)」、「藥品突破性治療認定要點(草案)」惠請貴會協助轉知所屬會員，如有修正意見者，請於文到30日內來函陳述，請查照。
	09月26日	為配合藥事法第四章之一西藥之專利連結，檢送「物質之多形體試驗資料摘要表」1份，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。

# 近期法規資訊摘要

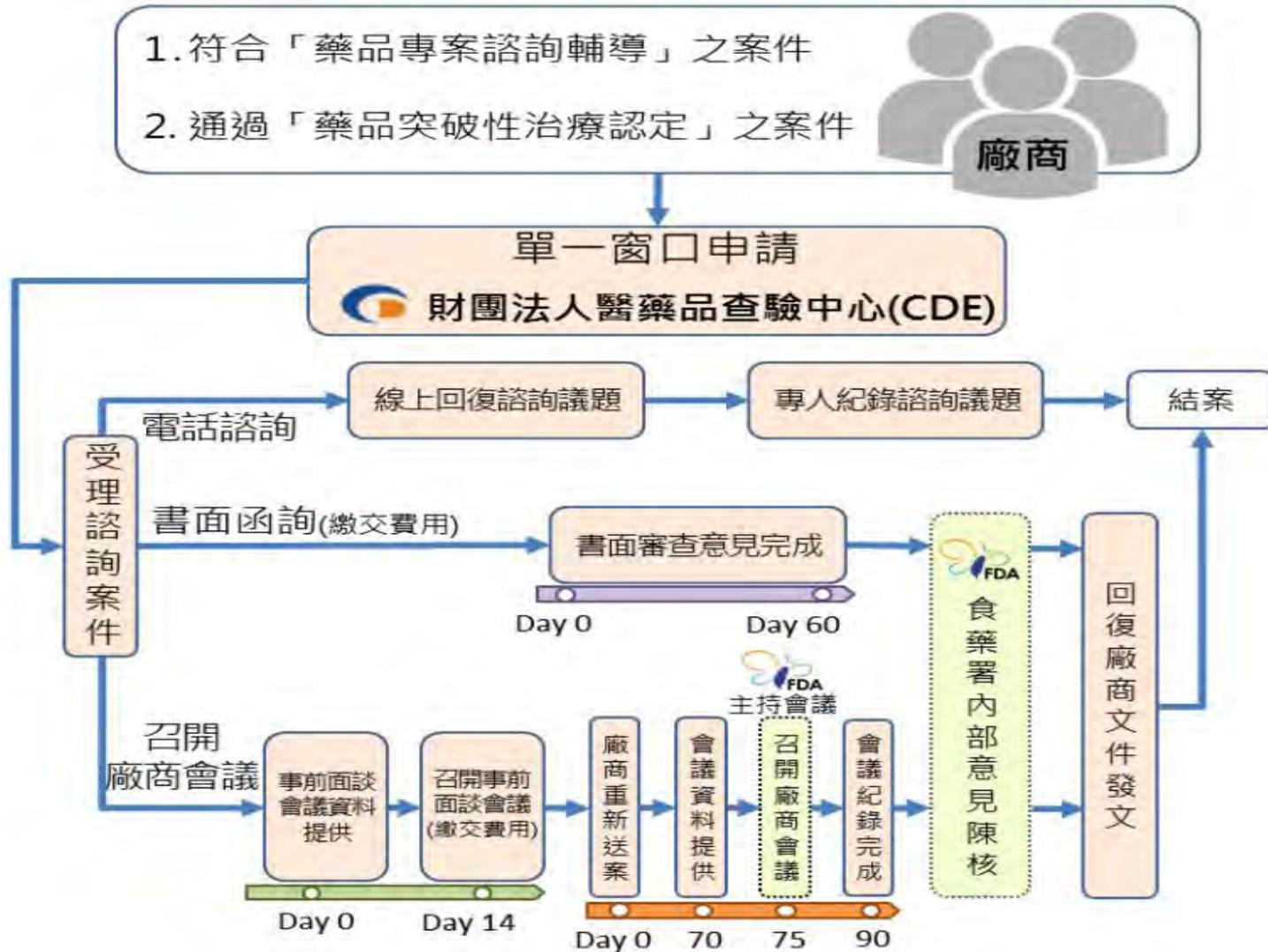
分類	日期	主旨
上市後管理	08月20日	「藥品上市後適應症及用法用量變更退件機制(Refuse to File; RTF)查檢表」，業經本部於108年8月20日衛授食字第1081408566 號公告，請貴會轉知所屬會員，請查照。
	07月03日	惠請貴公司及貴會轉知所屬會員，請依說明段辦理藥品許可證之適應症、仿單、標籤及包裝刊載含「老人癡(痴)呆」或「癡(痴)呆」之變更事宜。請查照。
	09月11日	本署同意非處方藥品可設計至多5種不同樣式之外盒包裝，並同時於市場流通，相關配套措施，詳如說明段，請貴公協會轉知會員，請查照。
	08月13日	為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含pasireotide成分藥品中文仿單變更，請查照。
		為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含febuxostat成分藥品中文仿單變更，請查照。
	09月03日	為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含polyphenon E成分藥品中文仿單變更，請查照。
		為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含metformin/repaglinide成分藥品中文仿單變更，請查照。
		為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含acarbose/metformin成分藥品中文仿單變更，請查照。

# 近期法規資訊摘要

分類	日期	主旨
罕見疾病藥品	07月18日	「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，業經本部於中華民國108年7月18日以衛授食字第1081406808號公告修正，並自即日生效，請查照。
	09月24日	「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，業經本部於中華民國108年9月24日以衛授食字第1081409142號公告修正，並自即日生效，請查照。
指示藥品	08月05日	修正「指示藥品審查基準」及其配合事項，業經本部於中華民國108年8月5日以衛授食字第1081406576號令及108年8月5日衛授食字第1081407126號公告發布，茲檢送發布令及公告影本，請查照，並轉知所屬會員。

分類	查驗登記
發文日期	108年07月03日
發佈文號	FDA藥字第1081401756號
主旨	檢送「衛生福利部食品藥物管理署藥品諮詢輔導作業流程」如附件，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。
說明	為整合現有藥品諮詢輔導機制，且統一藥品諮詢輔導申請窗口，針對符合「藥品專案諮詢輔導」、「藥品突破性治療認定」案件，特訂定旨揭作業流程，惠請貴會協助週知，並請所屬會員多加利用。

衛生福利部食品藥物管理署  
藥品諮詢輔導作業流程



※本表所示天數不包含補件時間，另審查時間將視人力及案件數彈性調整。

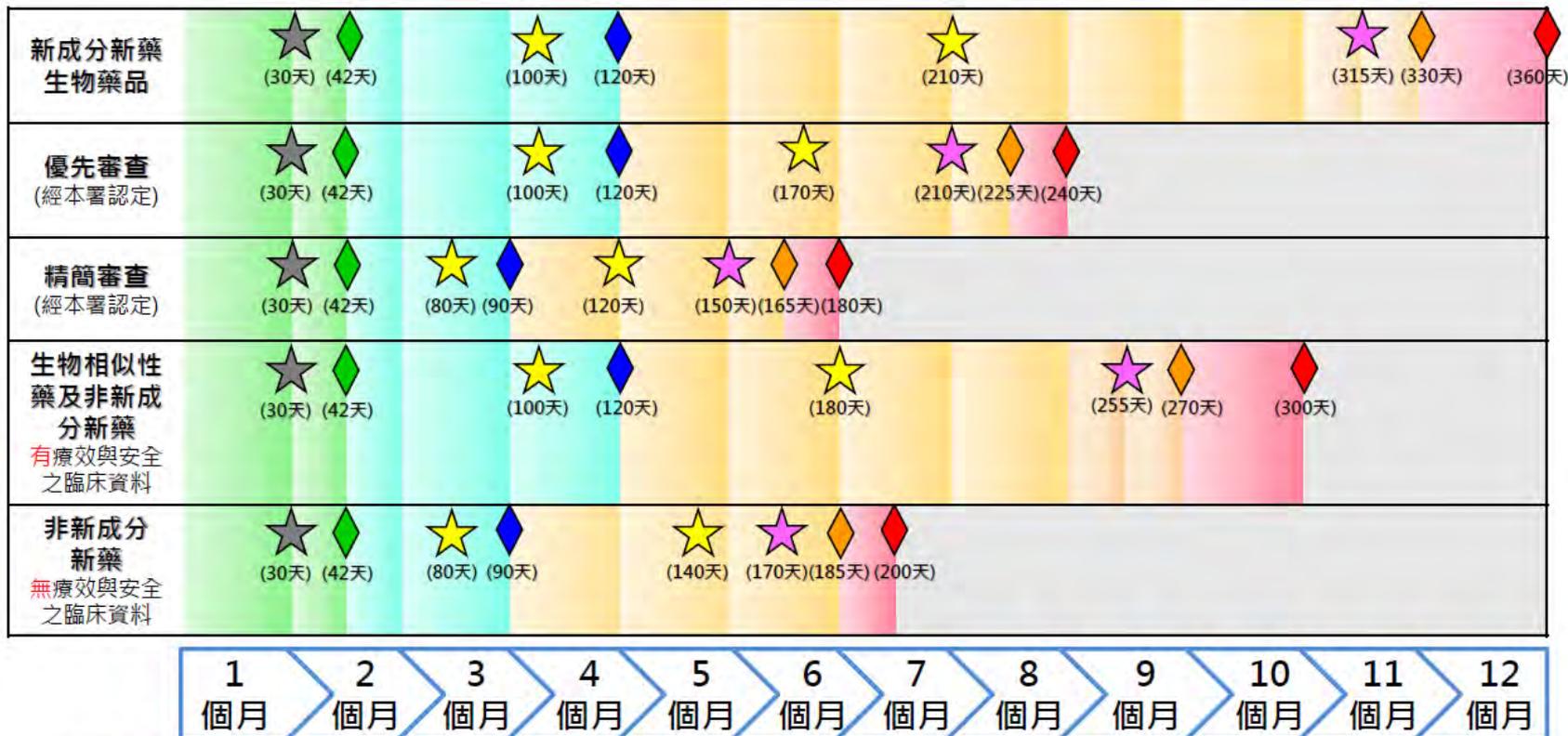
分類	查驗登記
發文日期	108年07月19日
發佈文號	衛授食字第1081406427號
主旨	衛生福利部於108年7月19日衛授食字第1081404238號公告修正「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表」，名稱並修正為「 <b>學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表</b> 」，請貴公會轉知所屬會員，請查照。
公告內容摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 申請學名藥查驗登記案，本部依據查檢表核對廠商送審文件，其缺失達退件標準者，則於收文當日起<b>14</b>天內通知廠商，未收到退件通知者，進行後續實質審查。符合「指示藥品審查基準」之申請案，亦須檢送本查檢表。</li> <li>➢ 申請商申請學名藥查驗登記所檢附之「藥品專利狀態之聲明表」涉及該專利權或請求項之專利權應撤銷，或該學名藥未侵害專利權或請求項(P4)，其送審資料經審查符合資料齊備者，則於收文當日起<b>14</b>天內函復「資料齊備函」。</li> <li>➢ 「藥品專利狀態之聲明表」專利狀態之聲明，僅涉及下列情形並進入實質審查者，不另行發函。 <ul style="list-style-type: none"> <li>一. <b>對照新藥未有任何專利資訊之登載(P1)。</b></li> <li>二. <b>該專利權或請求項之專利權已消滅(P2)。</b></li> <li>三. <b>該專利權或請求項之專利權消滅後，始由中央衛生主管機關核發藥品許可證(P3)。</b></li> </ul> </li> <li>➢ 依據「西醫及醫療器材查驗登記審查費收費標準」監視藥品之學名藥查驗登記規費為<b>80000</b>元，非屬監視藥品之學名藥查驗登記規費為<b>50000</b>元，倘達退件標準者，監視藥品之學名藥退還<b>60000</b>元，非屬監視藥品之學名藥退還<b>30000</b>元。待廠商檢齊所需文件，需重新送件，並重新繳納原規費。</li> </ul>

分類	查驗登記
發文日期	108年08月20日
發佈文號	衛授食字第1081408580號
主旨	<p>「新藥及生物藥品(含生物相似性藥)查驗登記退件機制(Refuse to File; RTF)查檢表」，業經本部於108年8月20日衛授食字第1081408565號公告，請貴會轉知所屬會員，請查照。</p>
重點摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 送件時未檢附「藥品專利狀態之聲明」即逕予退件，不接受自行補件。</li> <li>➤ 屬藥事法第 48 條之9第1款至第3款(P1-P3)，RTF判定:42天內通知；進入實質審查者，不另行發函。</li> <li>➤ 屬藥事法第 48 條之9第4款(P4)，收文當日起第42天發文通知資料齊備(續審)/退件(RTF)。</li> <li>➤ 其餘資料請詳見公告附件。 公布於食品藥物管理署網頁：業務專區&gt;藥品&gt;新藥專區&gt;新藥相關公告(<a href="http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2984">http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2984</a>)。</li> </ul>

# 新藥查驗登記審查流程及時間點管控

108年8月修正

★ Filing Meeting   
 ◆ RTF/資料齊備通知   
 ★ Review Meeting   
 ◆ 補件通知   
 ★ 完成審查報告   
 ◆ AL通知/審查完成通知函及仿單或RMP草本   
 ◆ 領證(或不准)通知



※ 送件資料不齊全者，於42天內發文退件(Refuse to File)，若未收到者，案件續審；

屬藥事法第48條之9第4款(P4)案件者，於第42天核發資料齊備通知。

※ AL係指approval letter，即新藥核准函；屬藥事法第48之13而暫停發證者，核發審查完成通知函。

※ 本表所示天數不包含補件時間，另審查時間將視人力及案件數彈性調整。

分類	查驗登記
發文日期	108年07月29日
發佈文號	衛授食字第 <b>1081103960</b> 號
主旨	「外銷專用原料藥之製造應符合 <b>GMP</b> 之實施時程」業經本部於 <b>108年7月29日</b> 以衛授食字第 <b>1081103956</b> 號公告，請查照。
說明	旨揭公告請至本部網站「衛生福利法規檢索系統」下「法規草案」網頁及本部食品藥物管理署網站「公告資訊」下「本署公告」網頁自行下載。
公告內容摘要	為強化原料藥的製造品質，外銷專用原料藥之製造自 <b>111年1月1日</b> 起應符合 <b>GMP</b> 。

分類	查驗登記
發文日期	108年08月28日
發佈文號	FDA藥字第1081407338號
主旨	<p>為增進民眾用藥可近性、加速新藥審查及有效運用審查資源，本署擬定「小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點(草案)」及修正「新藥查驗登記精簡審查機制(草案)」、「新藥查驗登記優先審查機制(草案)」、「新藥查驗登記加速核准機制(草案)」、「藥品突破性治療認定要點(草案)」，惠請貴會協助轉知所屬會員，如有修正意見者，請於文到30日內來函陳述，請查照。</p>
說明	<p>一. 為增進民眾用藥可近性、提升新藥審查效率、加速新藥核准上市時程及有效利用審查資源，以期使新藥可及早上市，嘉惠國內病人使用，本署擬定及修正旨揭草案共5份(如附件)。</p> <p>二. 相關資料可至本署網頁下載：業務專區 &gt; 藥品 &gt; 政策/法規/公告專區 &gt; 藥品相關公告 &gt; 預告草案(網址：<a href="http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=9355">http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=9355</a>)。</p>

- 明訂精簡審查程序審查天數為**180**天，新增「**超精簡審查程序**」，審查天數為**90**天。
- 申請人應事先提出認定申請，程序為**60**天。
- 新增終止適用的段落、其他事項與精簡審查自評表。
- 微修適用對象條件。

新藥查驗登記  
精簡審查機制  
(草案)

- 明訂申請程序為**30**天，審查天數**240**天。
- 微修適用對象條件。
- 修改新藥查驗登記優先審查機制自評表

新藥查驗登記  
優先審查機制  
(草案)

- 明訂申請程序為**30**天  
(若同時適用優先審查：  
審查天數**240**天)。
- 微修適用對象條件。
- 應於中文仿單加註：此適應症係依據(...[填寫替代療效指標，例如：腫瘤反應率])加速核准，此適應症仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。
- 新增新藥查驗登記加速核准機制自評表。

新藥查驗登記  
加速核准機制  
(草案)

藥品突破性治療認定要點  
(草案)

大致與現行版本相同，僅有適用對象文字微調。



審查機制	小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點(草案)
適用對象	<p>同時符合下列條件之藥品，申請者得依本認定要點提出申請，經食藥署評估准予適用認定者。本認定要點不適用於治療嚴重疾病之非嚴重症狀。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>一.屬藥事法第七條定義之新藥。</li> <li>二.適應症為我國的嚴重疾病。</li> <li>三.該疾病主要影響小兒族群或盛行率在萬分之一以下。</li> <li>四.滿足我國醫療迫切需求(unmet medical need)。</li> </ol>
申請程序(摘要)	<ol style="list-style-type: none"> <li>一.申請人應於藥品研發階段或查驗登記前填具申請書向食藥署提出適用認定申請，同時繳交規費。</li> <li>二.由食藥署根據廠商提出之資料進行評估，並於 <b>60</b> 天內函復廠商認定結果。適用本認定要點者，應於申請查驗登記案時檢附適用通知函。</li> <li>三.倘食藥署已開始進行該藥品查驗登記案審查，則不再受理認定申請。</li> </ol>
鼓勵措施(摘要)	<ol style="list-style-type: none"> <li>一.經本要點認定之藥品，於藥品查驗登記申請時： <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 審查天數為 <b>240</b> 天。</li> <li>✓ 無須事先提出銜接性試驗評估(BSE)申請。</li> <li>✓ 該藥品於國內執行所申請適應症相關臨床試驗者，得免除出產國許可製售證明及採用證明。</li> <li>✓ 審查時臨床試驗之數目、受試者人數等方面得依個案適度放寬。</li> <li>✓ 有關安定性試驗報告，原則上應檢送 <b>3</b> 批安定性試驗結果，若有特殊情況，得說明相關原因，先檢附 <b>1</b> 批安定性試驗結果送審。</li> <li>✓ 依通用技術文件(CTD)格式檢附製造管制標準書(包括批次紀錄中之下料量)，免附批次製造紀錄。</li> </ul> </li> <li>二.經本要點認定為小兒嚴重疾病之新成分新藥，且其用以確認小兒族群療效、安全及用法用量之小兒族群臨床試驗於國內執行者，於該藥品核准取得許可證時，食藥署得核發<b>1</b>次<b>優先審查憑證(voucher)</b>。</li> </ol>

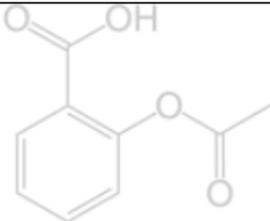
分類	查驗登記
發文日期	108年09月26日
發佈文號	FDA藥字第1089902712號
主旨	為配合藥事法第四章之一西藥之專利連結，檢送「 <b>物質之多形體試驗資料摘要表</b> 」1份，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。
說明	<p>一. 依據西藥專利連結施行辦法第三條及108年8月16日FDA藥字第1081408503號函，藥品查驗登記時有檢附多形體試驗資料，證明療效相等者，可登載多形體專利資訊，且多形體試驗資料摘要需上傳西藥專利連結登載系統，惟資料不對外開放，先予敘明。</p> <p>二. 請貴會協助通知所屬會員，登載多形體專利資訊於登載系統時，多形體試驗資料摘要請依「物質之多形體試驗資料摘要表」撰寫，並同時以PDF電子檔案上傳至登載系統。</p> <p>三. 物質之多形體試驗資料摘要表，請至本署網頁 &gt; 藥品資料專屬及專利連結專區下載利用(<a href="http://www.fda.gov.tw/tc/site.aspx?sid=9477">http://www.fda.gov.tw/tc/site.aspx?sid=9477</a>)。</p>

**西藥專利連結  
物質之多形體試驗資料摘要表**

**壹、藥品許可證所有人基本資料**

<b>藥品許可證 所有人</b>	<b>名稱</b>	
	<b>地址</b>	
	<b>電話</b>	
<b>藥品名稱(中英文)</b>		
<b>有效成分及含量</b>		

**貳、多形體試驗資料摘要**

<b>多形體</b>	<b>專利請求項號</b>	(需與專利連結登載系統刊登內容一致)
	<b>化學名</b>	例：2-Acetoxybenzoic acid
	<b>化學式</b>	例：C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>
	<b>結構式</b>	 <p>例：</p>
<b>多形體 療效相等 資料</b>	<b>試驗種類</b>	<input type="checkbox"/> Dissolution <input type="checkbox"/> BA <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> Clinical trail <input type="checkbox"/> 其他_____
	<b>試驗名稱</b>	
	<b>試驗設計</b>	目的、方法…等
	<b>試驗劑型/劑量</b>	
	<b>試驗結果</b>	包含多形體 CoA
	<b>宣稱適應症</b>	

**參、其他  
前述以外之資料**

## 西藥專利連結資訊系統平台特色

使學名藥商掌握藥品專利資訊，規劃上市時程及挑戰專利權

使原廠藥受到專利權保護



鼓勵避過設計，平衡原廠與學名藥商之關係，使上市之學名藥不因侵權問題而隨時有停售風險，進而影響到患者用藥。TFDA平台提供藥品與專利資訊，促進藥商及病患用藥權益！

導論 GO 專利資訊查詢



### 專利資訊查詢(此資訊係為業者自行提報)

案件編號:

許可證字號:  字第  號

西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢

藥商名稱:  (多筆，請以分號「;」隔開)

藥品名稱(中、英文):  (多筆，請以分號「;」隔開)

有效成分及含量:  (多筆，請以分號「;」隔開)

適應症:

劑型:

搜尋 清除搜尋條件

分類	上市後管理
發文日期	108年08月20日
發佈文號	衛授食字第1081408585號
主旨	「 <b>藥品上市後適應症及用法用量變更退件機制(Refuse to File; RTF)查檢表</b> 」，業經本部於108年8月20日衛授食字第1081408566 號公告，請貴會轉知所屬會員，請查照。
重點摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 申請人申請適應症依首家變更，於送件時未檢附「藥品專利狀態之聲明」即逕予退件，不接受自行補件。</li> <li>➤ 屬藥事法<b>第 48 條之 9 第 1 至第 3 款(P1-P3)</b>，送件後<b>14天</b>未接獲退件通知即表示續審。RTF判定：<b>14天</b>內通知。</li> <li>➤ 屬藥事法<b>第 48 條之 9 第 4 款(P4)</b>，收文當日起第<b>14天</b>發文通知資料齊備(續審)/退件(RTF)。</li> <li>➤ 其餘資料請詳見公告附件。 公布於食品藥物管理署網頁：業務專區&gt;藥品&gt;新藥專區&gt;新藥相關公告 (<a href="http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2984">http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2984</a>)。</li> </ul>

分類	上市後管理
發文日期	108年07月03日
發佈文號	FDA藥字第1089901167號
主旨	惠請貴公司及貴會轉知所屬會員，請依說明段辦理藥品許可證之適應症仿單、標籤及包裝刊載含「老人癡(痴)呆」或「癡(痴)呆」之變更事宜。請查照。
說明	<p>一. 依據身心障礙者權利公約(CRPD)之不歧視原則，維護失智者尊嚴，持有藥品許可證之適應症、仿單、標籤及包裝標示，如載有「老人癡(痴)呆」或「癡(痴)呆」等字樣者，請於109年1月31日前依藥品查驗登記審查準則向本署完成辦理變更為「失智症」事宜，毋須繳交規費。</p> <p>二. 考量變更事項不影響藥品品質安全，基於信賴原則，旨揭變更於申請核准後產品毋須辦理回收及驗章。本署將於許可證展延時，檢視許可證相關變更情形。</p> <p>三. 逾期申請者，或仿單內容有本項以外之變更項目者，仍請依相關規定繳交規費辦理變更。</p> <p>四. 倘貴公司持有之旨揭藥品已辦理切結不製造或輸入，得暫無須依本函辦理變更，惟產品恢復製造或輸入時，仍應完成相關變更事宜並繳交規費。</p>

分類	上市後管理
發文日期	108年09月11日
發佈文號	FDA藥字第1081408845號
主旨	本署同意非處方藥品可設計至多 <b>5種</b> 不同樣式之外盒包裝，並同時於市場流通，相關配套措施，詳如說明段，請貴公協會轉知會員，請查照。
說明	<p>一. 為因應非處方藥品市場銷售需求，在不影響藥品安全、品質及療效下，國內非處方藥之外盒包裝設計，可因應<b>不同族群</b>或是<b>季節限定</b>等需求，於查驗登記時一併檢送不同外盒包裝形式，或以新增方式申請變更，並同意一般包裝及特定(如季節限定)包裝可於市面上併存流通。</p> <p>二. 避免非處方藥品同一產品包裝形態過多，使消費者容易辨識，配套措施如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 可依本署106年03月17日FDA藥字第1060005958C號函，因「<b>經銷商</b>」或「<b>包裝數量</b>」或「<b>包裝容器形狀</b>」不同，可設計不同顏色、圖案之包裝，同時於市場銷售。變更完成之外盒包裝，需自行上傳至本署網站。</li> <li>2. 符合藥品查驗登記審查準則第48條之情形者，外盒包裝得自行變更。變更完成之外盒包裝，亦需自行上傳至本署網站。</li> <li>3. 不符合藥品查驗登記審查準則第48條之情形，其新增外盒包裝設計(含外盒及標貼(頭標)) 需送本署辦理變更者，申請時需檢送新增或變更外盒包裝之包裝黏貼表，及欲於市場上同時流通外盒包裝之包裝黏貼表，和原核定本。</li> <li>4. 上述情形之外盒包裝設計，最多可同時存在<b>5種</b>，並且免回收驗章。</li> <li>5. 倘同一張藥品許可證，有<b>不同香料、色素或矯味劑</b>，亦可同意每種香料、色素或矯味劑可同時存在<b>至多5種</b>不同包裝形態。其餘規定依上述原則辦理。</li> </ol>

## 上市後管理\_為確保民眾用藥安全，請下列藥品應辦理藥品中文仿單變更。

### Pasireotide

(108年8月13日衛授食字第1081407971號)

### Febuxostat

(108年8月13日衛授食字第1081407715號)

- 應於**109年3月31日前**完成中文仿單變更，逾期未完成者，將不准輸入或製造。必要時，將廢止相關許可證。
- 倘於**108年9月30日前**向本部食品藥物管理署依藥品查驗登記審查準則辦理本函要求之相關中文仿單內容變更事宜(須以紙本送件)，於期限內毋須繳交規費。逾期申請者，或仿單內容有本項以外之變更項目者，仍請依相關規定繳交規費辦理變更。

### polyphenon E

(108年9月3日衛授食字第1081407972號)

### metformin/repaglinide

(108年9月3日衛授食字第1081408334號)

### acarbose/metformin

(108年9月3日衛授食字第1081408333號)

- 於**109年4月30日前**完成中文仿單變更，逾期未完成者，將不准製造。必要時，將廢止相關許可證。
- 於**108年10月31日前**向本部食品藥物管理署依藥品查驗登記審查準則辦理本函要求之相關中文仿單內容變更事宜(須以紙本送件)，於期限內毋須繳交規費。逾期申請者，或仿單內容有本項以外之變更項目者，仍請依相關規定繳交規費辦理變更。

## 近期新增認定以下藥物為適用「罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」

108年07月18日

衛授食字第  
1081406823號

- 新增認定「**Tafamidis**」( soft capsule , 20mg )
- 適應症為「治療TTR ( transthyretin ) 家族性澱粉樣多發性神經病變 ( Familial Amyloidotic Polyneuropathy ) , 神經病變的疾病嚴重度限於第一期的病人。」。

108年07月18日

衛授食字第  
1081406823號

- 新增認定「**Stiripentol**」( capsule , 250 、 500mg ; powder , 250 、 500mg )
- 適應症為「Stiripentol與clobazam及valproate併用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 ( SMEI, Dravet's syndrome ) 患者 , 輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作 ( generalized tonic-clonic seizure ) , 因患者僅服用clobazam及valproate無法充分控制癲癇發作。」。

108年09月24日

衛授食字第  
1081409142號

- 新增認定「**Lanadelumab**」( injection 150mg/ml )
- 適應症為「作為遺傳性血管性水腫反覆發作之預防。說明:1. 曾經有過1個月發作3次(含)以上或6個月發作達到5次; 2. 曾有過危及生命之發作。」。

分類	指示藥品
發文日期	108年08月05日
發佈文號	衛授食字第1081407137號
主旨	修正「指示藥品審查基準」及其配合事項，業經本部於中華民國108年8月5日以衛授食字第1081406576號令及108年8月5日衛授食字第1081407126號公告發布，茲檢送發布令及公告影本，請查照，並轉知所屬會員。
說明	旨揭修正「指示藥品審查基準」發布令之附件，請於本部食品藥物管理署官網(網址: <a href="http://www.fda.gov.tw/">http://www.fda.gov.tw/</a> )「公告資訊」下之「本署公告」自行下載。
公告內容摘要	<p>一. 凡符合本基準之「外用痔瘡劑」及「點(噴)鼻製劑」類別之藥品，請於<b>110年12月31日前</b>依據本基準內容，完成標籤、仿單、外盒變更作業。</p> <p>二. 修正本基準「外用殺菌及抗菌劑」，含有效成分Nitrofurazone及Sulfadiazine其用途(適應症)增加「燙傷之初期照護」，其餘修正以畫底線表示。</p> <p>三. 公告事項一及二變更核准後，其庫存品應依據藥事法施行細則第37條第2項辦理驗章。</p>

謝 謝 聆 聽

# 銜接性試驗評估(BSE)申請： 臨床送件資料準備與常見補件缺失

新藥科技組  
王亞蕾 小組長  
2019.10

# 聲明

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，  
凡涉及政策方向及法規解釋與適用，  
應依衛生主管機關之指示為準。

# 大綱

- 銜接性試驗評估概論
- **BSE臨床送件資料**
  - 臨床送件資料準備
- **BSE臨床常見缺失**
  - 常見臨床資料缺失
- 銜接性試驗相關法規

# 銜接性試驗評估

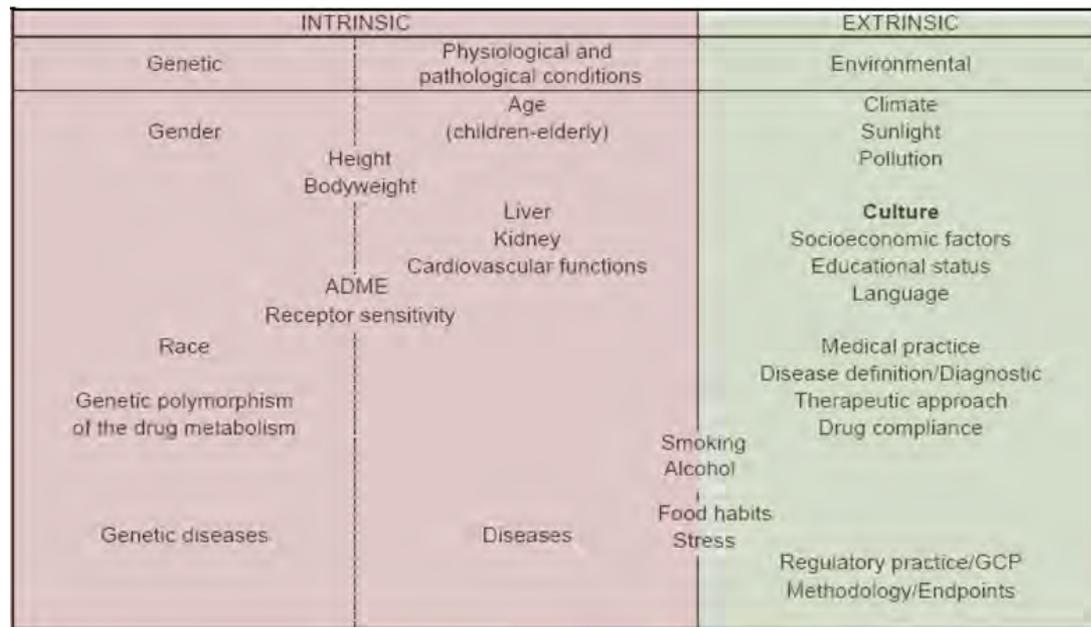
## 概論

# 銜接性試驗目的

- 根據ICH E5規範，銜接性試驗(bridging study)目的為提供本國人之藥動/藥效學、療效、安全性及用法用量等相關數據，使國外臨床試驗療效安全性數據可外推(extrapolation)至我國族群，以作為國內新藥查驗登記之依據，並減少重覆執行臨床試驗。

# 銜接性試驗評估

- 銜接性試驗評估須同時評估藥品在**(1)藥動/藥效及(2)臨床療效/安全性**，是否具有族群差異，而族群差異因素主要可分為內因性和外因性
- 經評估族群間內、外性因素後，若
  - 不具族群間差異：可免除國內銜接性試驗
  - 具有族群間差異：原則上不得免除國內銜接性試驗，但若所提供資料相當充分，足以決定國人的用法用量，則有免除銜接性試驗要求的可能



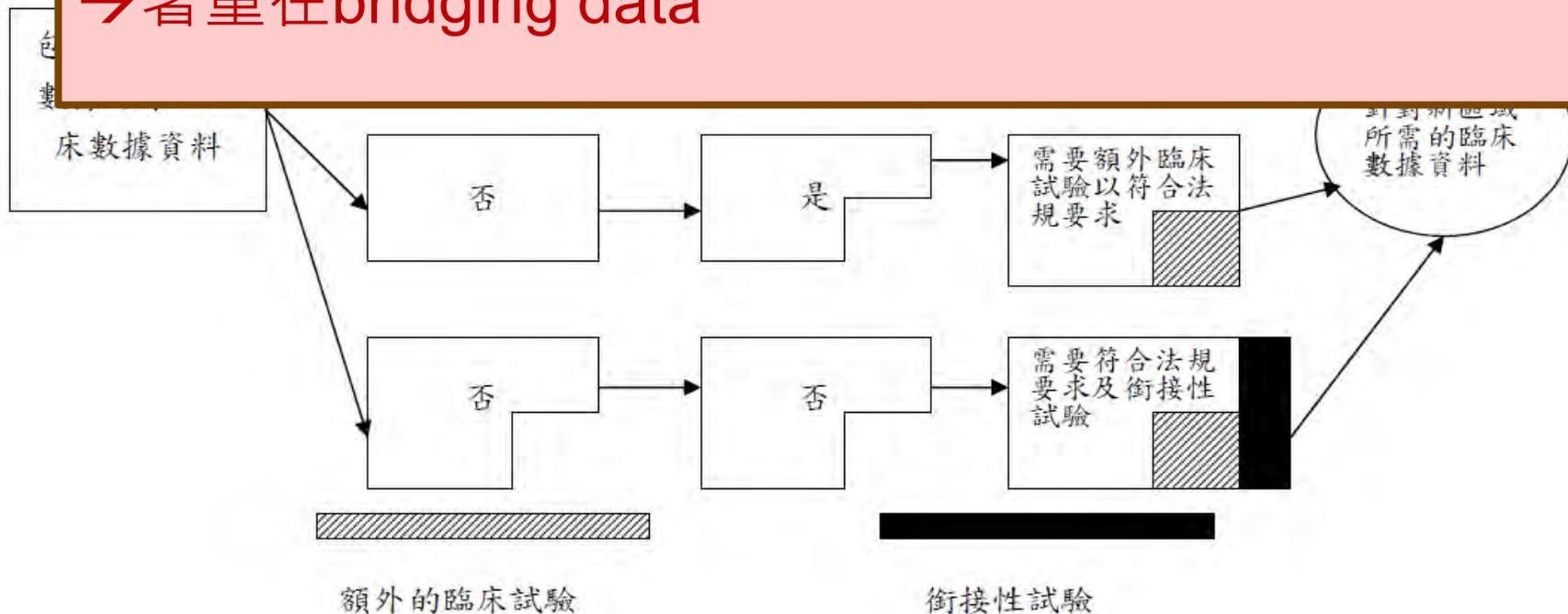
## 銜接性試驗評估流程

評估含國外數據之臨床資料是否符合我國法規

→ 著重在 **complete clinical data package, CCDP**

評估國外臨床數據資料是否可外推至我國族群

→ 著重在 **bridging data**



# BSE申請

## 臨床送件資料準備

# BSE技術性資料-臨床部分

銜接性試驗評估之查檢表	資料提供有無	資料冊數, 頁數
<b>I、藥品於各國之臨床試驗現況</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>II、完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package), 至少應包含新藥查驗登記資料之專家審查報告 (NDA expert report) 或試驗主持人手冊 (Investigator's Brochure), 且宜有藥品之適應症與用法用量資訊 (含有不同族群間的比較分析, 請一併提供)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>III、有關亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>IV、亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料和其他族群比較</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>V、自我評估(請舉證評估之參考依據或文獻資料)</b>	是否未知	<input type="checkbox"/>
1、在臨床治療劑量下, 藥品有效成分是否顯示具非線性藥動學性質者?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2、藥品在建議劑量及用法線是否成驟升趨勢者?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3、藥品之療效範圍是否狹窄?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4、是否為高度代謝藥品, 交互作用可能性增加?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5、藥品代謝是否需經由具臨床重要性者?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6、是否為前趨藥品方式純素轉換者?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7、藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異者?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8、藥品是否因生體可用率低, 而易受飲食影響吸收者?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9、藥品是否為常需與其他多種藥物併用者?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10、藥品是否為常易被濫用者? 例如止痛劑及鎮靜劑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11、主要試驗族群與我國適用此藥之適應症族群的流行病學現象 (含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性)、是否不同?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12、其他重要具有族群敏感性的因素(例如醫療行為是否有所不同)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>VI、藥品上市後之安全性資料</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>自我總結評估</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(以上因素請自我評估有無臨床意義, 並評估申請藥品的利害權衡, 例如藥品所申請的適應症是否為嚴重疾患, 藥品是否有其他替代療法, 藥品資料所顯示之族群差異是否可容忍等)		

藥品的上市/研發概況(e.g. 臨床試驗清單)、CCDP (complete clinical data package)、宣稱適應症及用法用量、東西方族群療效/安全性比對資料

建議依銜接性試驗基準「附錄F、銜接性試驗評估之查檢表」之架構, 準備 (1) BSE自我評估報告及 (2)臨床試驗報告及文獻資料

評估藥物之內因性及外因性族群因素

# BSE技術性資料-臨床部分

- **Complete Clinical Data Package (CDP)**  
應包含
  - 宣稱適應症及用法用量(若可行請提供仿單擬稿)
  - 全球上市現況(包含東亞國家上市現況)
  - 臨床試驗清單及摘要(包括已完成、執行中、規劃執行之臨床試驗)
  - 支持療效及安全性的技術性資料(NDA expert report或Investigator Brochure\*)

\*若無NDA expert report，可以module 2.5, 2.7.3, 2.7.4代替。

# BSE技術性資料-臨床部分

- **Bridging Data應包含**
  - 東亞族群療效/安全性資料(應包含東亞族群人數，國家，demographics，disease baseline characteristics，療效及安全性資料\*)
  - 東亞族群與非東亞族群的療效/安全性比較
    - 可為東亞 vs. global
    - 可為東亞 vs. 非東亞
    - 療效比較應針對欲申請的適應症，且應注意資料間的可比性(如收納排除條件、試驗設計、療效指標)
    - 安全性比較可納入所有東亞族群的資料(不限預申請適應症)，但仍應注意資料間的可比性
  - 自我評估 – 可依據ICH E5 sensitivity to ethnic factors，或參考銜接性試驗基準附錄F。
- 藥品上市後之安全性資料
- 上述資料可以整合成BSE report檢送

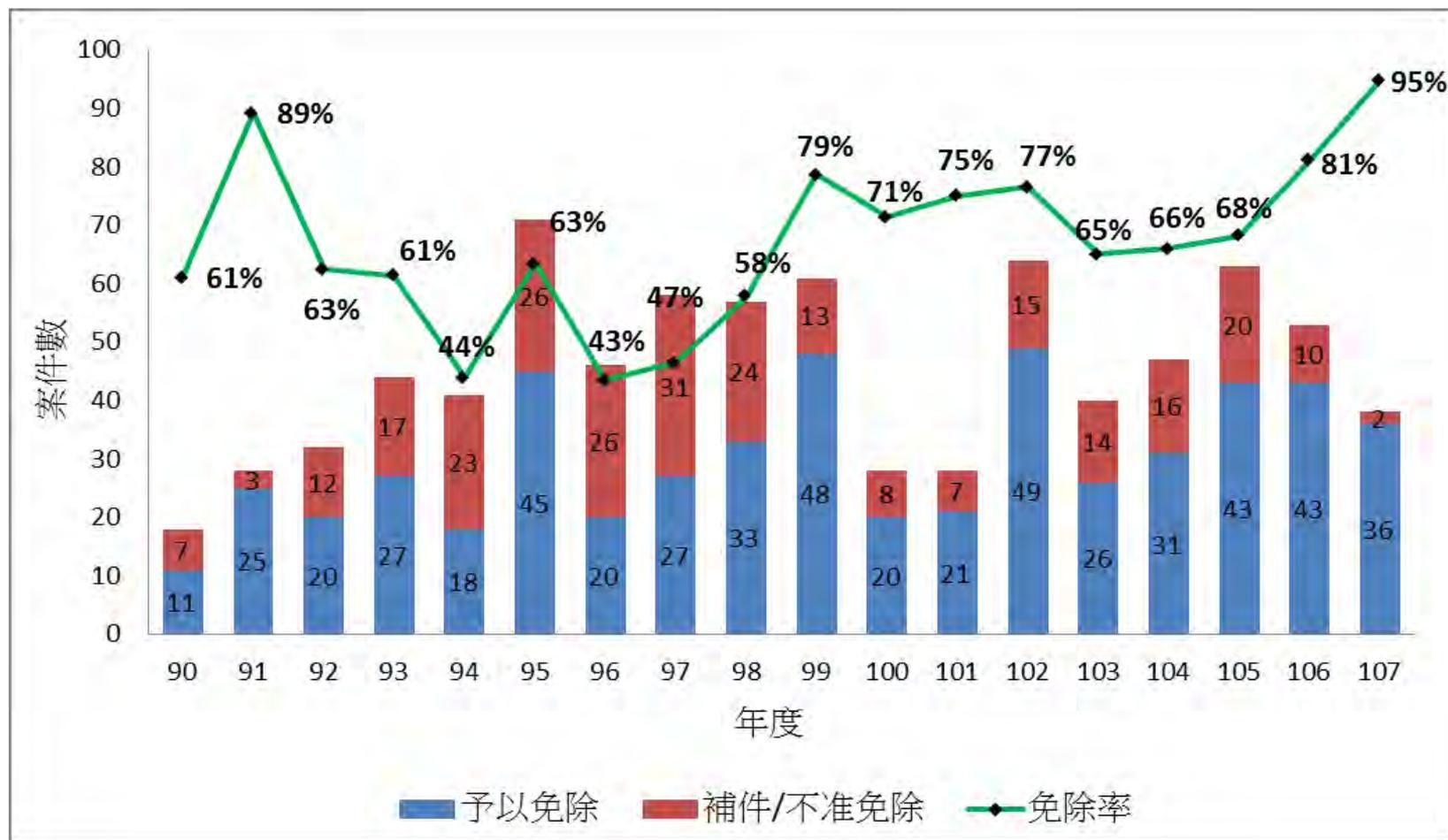
\*若可行，鼓勵檢送東亞族群試驗報告

銜接性試驗評估之查檢表	資料 提供 有 無	資料 冊數，頁數
<b>I、藥品於各國之臨床試驗現況</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>II、完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package)，至少應包含新藥查驗登記資料之專家審查報告 (NDA expert report) 或試驗主持人手冊 (Investigator's Brochure)，且宜有藥品之適應症與用法用量資訊 (含有不同族群間的比較分析，請一併提供)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>III、有關亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>IV、亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料和其他族群比較</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>V、自我評估(請舉證評估之參考依據或文獻資料)</b>	是否未 知	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1、在臨床治療劑量下，藥品有效成分是否顯示具非線性藥動學性質者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2、藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性與藥效學相關曲線是否成驟升趨勢者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3、藥品之療效範圍是否狹窄？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4、是否為高度代謝藥品，特別是經單一代謝途徑，因而導致藥品交互作用可能性增加者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5、藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6、是否為前趨藥品方式給藥，而該藥品會經具族群差異性質之酵素轉換者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7、藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8、藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9、藥品是否為常需與其他多種藥物併用者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10、藥品是否為常易被濫用者？例如止痛劑及鎮靜劑	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11、主要試驗族群與我國適用此藥之適應症族群的流行病學現象 (含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性)，是否不同？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12、其他重要具有族群敏感性的因素(例如醫療行為是否有所不同)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>VI、藥品上市後之安全性資料</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>自我總結評估</b> (以上因素請自我評估有無臨床意義，並評估申請藥品的利害權衡，例如藥品所申請的適應症是否為嚴重疾患，藥品是否有其他替代療法，藥品資料所顯示之族群差異是否可容忍等)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

# BSE

## 常見臨床資料缺失

# 90~107年度BSE案審查結果

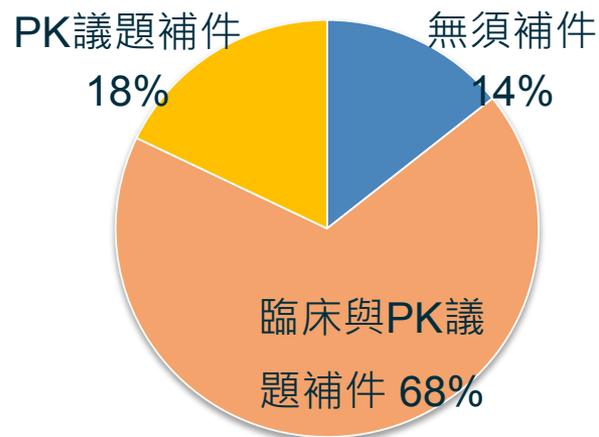


# BSE案件分析 (107年)

- 107年收案28案BSE中

107.1-107.12	28件			
	25件同意免除		3件不同意免除	
	有	無	有	無
亞洲人臨床資料	25 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
台灣人臨床資料	14 (56%)	11 (44%)	0 (0%)	3 (100%)

- 24案 (86%)須補件
  - 臨床須補件 68%
  - PK須補件 86%



# CCDP不符我國法規要求

- **缺失項目：**
  - 缺少申請藥品的適應症或用法用量說明
  - CCDP缺少臨床試驗資料，無法評估藥品的療效與安全性
  - 臨床試驗設計不符我國法規需求
    - 試驗設計缺失(非屬adequate and well controlled trial\*)
    - 試驗中選用的對照組於我國適用性未明，須進一步釐清
    - 試驗療效指標於我國適用性未明，須進一步釐清
    - 臨床試驗執行期間不足

# CCDP不符我國法規要求

- **建議：**

- 送件時檢送仿單擬稿以釐清藥品適應症及用法用量
- 檢送integrated summary of clinical studies，或是Module 2.5，2.7.3，2.7.4。若有需要可檢送樞紐試驗CSR。
- 檢視臨床試驗中使用的對照組是否於我國上市，或是否為我國醫療常規使用之治療，若否，建議可提出適用性說明/藥品連結性說明
- 檢視臨床試驗中使用的療效指標是否適用於我國(可參考已核准藥品之適用的療效指標)。並可提供其他次要療效指標結果輔助說明。
- 檢視臨床試驗執行及追蹤期是否適用於我國(可參考為已核准藥品之試驗設計)

# Bridging Data 代表性不足

- 缺失項目：
  - 提供之亞洲數據(Asian data)，未說明亞洲人種的來源
  - 缺乏東亞族群的療效/安全性資料
  - 東亞族群人數過少無法釐清族群差異
  - 東亞族群患者選取於我國的代表性不佳
  - 東亞族群試驗設計(對照藥物，療效指標等)於我國的代表性不佳

## 亞洲人種之說明

1. 查驗登記準則第22-1條提及的「亞洲人種」資料，係指與我國人種相近之東亞國家地區族群，例如：日本、南韓、台灣、中國、香港等
2. Bridging Data中應說明亞洲數據的來源，例如：受試者所屬人種及國家。若亞洲數據包含南亞族群，則應剔除後分析
3. 於歐美地區執行的試驗納入的亞洲族群多難以區辨是否屬東亞裔，且須考量外因性的影響程度，較不適合做為Bridging data。

# Bridging Data 代表性不足

- **Bridging Data**於我國的代表性須考量內外因性因子
  - 例如
    - 感染性疾病或疫苗類產品的菌株(病毒株)差異
    - 癌症產品的bio-marker差異
    - 精神科用藥的療效指標測量工具差異
    - 我國與其他東亞國家醫療常規與標準之差異，可能影響對照藥物的選取，或是療效的判讀
  - 我國收納之受試者可提高**Bridging Data**的代表性
- **Bridging Data**中需求的東亞族群人數，應視藥品之族群敏感性而定
  - 屬於新機轉或投予途徑特殊的藥品可能需要較多的東亞族群人數
  - 若藥品屬於**ethnically insensitive**，則所須的東亞族群人數較少
  - 若bridging data於我國的代表性佳，可能減少需求的東亞族群人數

# 東亞族群與其他族群比對缺失

- 常見比對方式：
  - Bridging Data來自於MRCT中的東亞地區受試者資料
    - 試驗中收納條件與評估指標均一致，有利於比對
  - Bridging Data來自於獨立的東亞地區臨床試驗
    - 跨試驗比對須注意baseline characteristic是否具可比性，試驗療效指標評估方式是否相同
- 建議：
  - **請務必提供東亞族群與其他族群的療效及安全性比對**，以利評估CCPD的資料是否適合外推至我國
  - 療效的比對建議應選擇試驗設計相近(具可比性)的試驗資料來比對
  - 安全性的比對建議可以整合所有使用的東亞族群與其他族群來比對 (pooled data)

# 其他常見缺失

- 自我評估是評估族群敏感性的重要論述，重點包括
  - 藥品之內因性/外因性族群敏感性
  - 藥品之內因性/外因性族群敏感性是否可能具有臨床意義
  - 類似藥品的國內使用經驗
  - 基於療效與安全性資料並考量整體risk-benefit之臨床價值，其族群差異是否可接受
  
- 若評估具族群差異，是否Bridging Data可支持國人的最適當治療劑量？
  - 應說明國人的最適當治療劑量其療效及安全性證據
  - 應說明劑量-療效反應及藥動學數據，以支持國人的最適劑量

# 銜接性試驗

## 相關法規

# 查驗登記審查準則第22-1條

- 下列藥品應申請銜接性試驗評估：
  - (一) 新成分新藥。
  - (二) 基因工程藥品、疫苗類藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑。
  - (三) 其他經中央衛生主管機關公告應申請銜接性試驗評估之藥品。

前項以外之藥品，廠商得自行決定是否申請銜接性試驗評估。如未申請銜接性試驗評估而逕行申請查驗登記，經中央衛生主管機關審查認有必要者，仍應執行銜接性試驗。

# 藥品查驗登記審查準則修訂(第24次修正)

第二十二條之一 下列藥品除經中央衛生主管機關認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點者、細胞治療及基因治療製劑者外，應申請銜接性試驗評估：

- 一、新成分新藥及屬新成分之生物藥品。
  - 二、其他經中央衛生主管機關公告應申請銜接性試驗評估之藥品。
- 前項以外之藥品，廠商得自行決定是否申請銜接性試驗評估。如未申請銜接性試驗評估而逕行申請查驗登記，經中央衛生主管機關審查認有必要者，仍應執行銜接性試驗。惟如於我國進行對國人用藥之安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且能提供亞洲人種的藥物動力學資料，得免申請銜接性試驗評估。

# 藥品查驗登記審查準則修訂(第24次修正)

## 第22-1條修正說明

- 一、為鼓勵治療小兒或少數嚴重疾病之藥品、細胞治療及基因治療製劑之研發，新增可免除申請銜接性試驗評估的藥品品項。
- 二、簡化規定，僅新成分新藥及屬新成分之生物藥品需申請銜接性試驗評估。
- 三、為鼓勵研發中藥品於我國進行臨床試驗，若藥品於我國執行具代表性之臨床試驗，且能提供亞洲人種的藥物動力學資料，得免申請銜接性試驗評估。惟該藥品於我國進行之臨床試驗是否具代表性，得於申請查驗登記前諮詢法規單位。
- 四、免申請銜接性試驗評估並非代表不具族群差異，族群差異將於其藥品查驗登記申請案中一併評估。

# 相關法規與參考資料

- 銜接性試驗基準-接受國外臨床資料之族群因素考量(98.07.09更新)
- 藥品查驗登記準則 (108.2.14更新)
- ICH E 5 (R1)-Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (February 1998)
- 當代醫藥法規月刊-台灣銜接性試驗現況(2016年10月第72期)
- 當代醫藥法規月刊-銜接性試驗評估於藥動部分送審資料整理之建議 (2018年10月第96期)

# 銜接性試驗評估(BSE)申請： 藥動/藥效送件資料準備與常見補件缺失

藥劑科技組  
洪惠淳 審查員  
2019.10

# 聲明

本次演講內容僅代表個人觀點，  
凡涉及政策方向及法規解釋與適用，  
應依衛生主管機關之指示為準。

# 大綱

- 銜接性試驗目的
- **BSE申請階段**
  - 法規函文(查驗登記準則22-1條)
  - 藥動/藥效送件資料準備
- **BSE補件階段**
  - 常見藥動/藥效資料缺失

# 銜接性試驗目的

- 根據ICH E5規範，銜接性試驗(bridging study)目的為提供國人之PK/PD、療效/安全性及用法用量等數據，使國外臨床試驗數據可外推至我國族群，以作為國內新藥查驗登記之依據，並減少重覆執行臨床試驗。

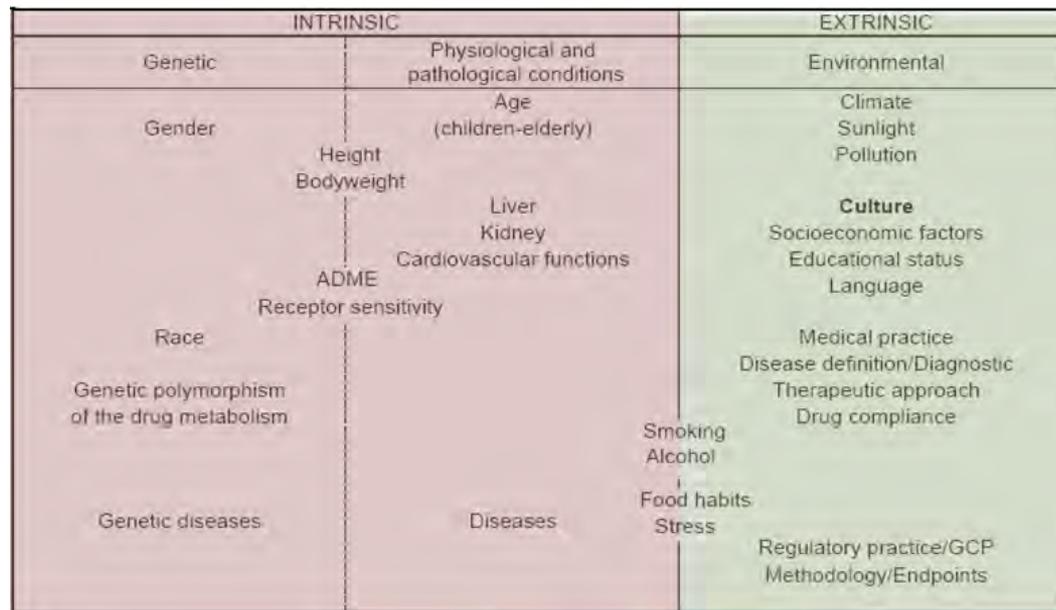
# 查驗登記審查準則第22-1條

- 下列藥品應申請銜接性試驗評估：
  - (一) 新成分新藥。
  - (二) 基因工程藥品、疫苗類藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑。
  - (三) 其他經中央衛生主管機關公告應申請銜接性試驗評估之藥品。

前項以外之藥品，廠商得自行決定是否申請銜接性試驗評估。如未申請銜接性試驗評估而逕行申請查驗登記，經中央衛生主管機關審查認有必要者，仍應執行銜接性試驗。

# 銜接性試驗評估

- 銜接性試驗評估須同時評估藥品在**(1)藥動/藥效**及**(2)臨床療效/安全性**，是否具有族群差異，而族群差異因素主要可分為內因性和外因性
- 經主管機關評估後，若
  - 不具族群間差異：可免除國內銜接性試驗
  - 具有族群間差異：原則上不得免除國內銜接性試驗，但若所提供資料相當充分，足以決定國人的用法用量，則有免除銜接性試驗要求的可能



# BSE申請

藥動/藥效送件資料準備

# BSE技術性資料-PK/PD部分

銜接性試驗評估之查檢表	資料提供	資料冊數, 頁數
<b>I、藥品於各國之臨床試驗現況</b>	<input type="checkbox"/>	
<b>II、完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package), 至少應包含新藥查驗登記資料之專家審查報告 (NDA expert report) 或試驗主持人手冊 (Investigator's Brochure), 且宜有藥品之適應症與用法用量資訊 (含有不同族群間的比較分析, 請一併提供)</b>	<input type="checkbox"/>	
<b>III、有關亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料</b>	<input type="checkbox"/>	
<b>IV、亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料和其他族群比較</b>	<input type="checkbox"/>	
<b>V、自我評估(請舉證評估之參考依據或文獻資料)</b>	是否未知	
1、在臨床治療劑量下, 藥品有效成分是否顯示具非線性藥動學性質者?	<input type="checkbox"/>	
2、藥品在建議劑量及用法範圍內, 療效及安全性與藥效學相關曲線是否成驟升趨勢者?	<input type="checkbox"/>	
3、藥品之療效範圍是否狹窄?	<input type="checkbox"/>	
4、是否為高度代謝藥品, 特別是經單一代謝途徑, 因而導致藥品交互作用可能性增加者?	<input type="checkbox"/>	
5、藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素, 且具臨床重要性者?	<input type="checkbox"/>	
6、是否為前趨藥品方式給藥, 而該藥品會經具族群差異性質之酵素轉換者?	<input type="checkbox"/>	
7、藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異者?	<input type="checkbox"/>	
8、藥品是否因生體可用率低, 而易受飲食影響吸收者?	<input type="checkbox"/>	
9、藥品是否為常需與其他多種藥物併用者?	<input type="checkbox"/>	
10、藥品是否為常易被濫用者? 例如止痛劑及鎮靜劑	<input type="checkbox"/>	
11、主要試驗族群與我國適用此藥之適應症族群的流行病學現象 (含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性), 是否不同?	<input type="checkbox"/>	
12、其他重要具有族群敏感性的因素 (例如醫療行為是否有所不同)	<input type="checkbox"/>	
<b>VI、藥品上市後之安全性資料</b>		
<b>自我總結評估</b> (以上因素請自我評估有無臨床意義, 並評估申請藥品的利害權衡, 例如藥品所申請的適應症是否為嚴重疾患, 藥品是否有其他替代療法, 藥品資料所顯示之族群差異是否可容忍等)		

藥品的上市/研發概況(e.g. 臨床試驗清單)、CCDP (complete clinical data package)、宣稱適應症及用法用量、東西方族群PK/PD比對資料....等

評估藥物之藥動特性是否具族群敏感性

建議依銜接性試驗基準「附錄F、銜接性試驗評估之查檢表」之架構, 準備 (1) BSE自我評估報告及(2)臨床試驗報告及文獻資料

# 東西方族群PK/PD比較

## Drug Development

Phase 1

**PK Difference Between East Asian and Non-East Asian**

**PD Difference Between East Asian and Non-East Asian**

Phase 2

**Dose-Response Curve Shift in East Asian**

Phase 3

**Population PK analysis**

## PK/PD試驗比較類型，主要為：

- 試驗內(Within-Study)比較
  - 同一試驗下進行族群比較，能得到較準確的結果
- 試驗間(Cross-Study)比較 **最常見**
  - 挑選不同試驗進行族群比較，試驗間的試驗設計、給藥劑量/頻率、試驗藥品劑型(formula)、受試者背景、檢品分析方法、PK/PD數據解析方法原則上應具一致性
- 族群藥動學分析(Pop PK analysis)
  - 評估種族因子對藥物清除率(CL)或分佈體積(Vd)的影響
  - 納入分析之東亞人數不得過少

NDA

# BSE補件

常見藥動/藥效資料缺失

# 東亞PK資料不足

- 缺失項目：
  - 東亞PK數據過少，無法釐清種族影響
  - 種族間比對的PK參數過少 (e.g. 無科學合理性下，只進行 $C_{max}$ 比對)
  - PK比對的分析物未包含對臨床療效/安全性有影響之活性代謝物
  - 大分子蛋白或胜肽類藥物，未提供東西方族群的anti-drug antibody (ADA)發生率比對，及ADA對藥物PK特性的影響
- 建議：
  - 進行東西方族群比對的PK數據，建議以表列方式呈現，應至少包含 $C_{max}$ 及AUC
  - 若有族群藥動學分析的模擬PK參數(e.g. simulated  $AUC_{tau,ss}$ 和 $C_{max,ss}$ 等，應一併提供

Drug A	$C_{max}$ (ng/mL)		$AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL)	
	Japanese (Study ab01) N=30	Caucasian (Study de46) N=80	Japanese (Study ab01) N=30	Caucasian (Study de46) N=80
Mean±SD	354±89	298±71	3669±1061	3218±1055
Asian/non-Asian ratio	1.18		1.14	

# 東亞人種代表性不足

- 缺失項目：
  - 所提供之亞洲數據(Asian data)，未說明亞洲人種的來源
  - 亞洲數據納入南亞受試者例如：印度、巴基斯坦、孟加拉、斯里蘭卡等
  - 未說明族群藥動學分析納入的東亞人比例
- 亞洲人種之定義：
  - 查驗登記準則第22-1條提及的「亞洲人種」資料，係指與我國人種相近之東亞國家地區族群
  - 請於BSE自評報告中，說明亞洲數據的來源，例如：受試者所屬人種及國家。若亞洲數據包含南亞族群，則應先剔除，再重新整理族群間比對數據
  - 於歐美地區執行的試驗所納入的東亞族群多為亞裔，須考量外因性的影響程度

# 試驗間(Cross-Study)比對缺失

- 缺失項目主要為試驗間的差異，如下：
  - 受試者族群的baseline不同，但未進行相關說明(e.g. 已知體重會影響藥品的暴露量，試驗A及B的受試者平均體重分別為55 kg及85 kg)
  - 試驗藥品劑型或配方不同(e.g. 錠劑 vs. 溶液劑)，但未提供兩者間的相對生體可用率資訊
  - 投與劑量不同(e.g. 以體重給藥 vs. fixed dose)
  - PK採血點設計或參數解析方法不同 (e.g.  $AUC_{12hr}$  vs.  $AUC_{inf}$ )
  - 檢品分析方法不同，且會影響血中濃度的分析數值
- 建議：
  - 以試驗間比對進行種族因素評估，所選試驗必須具備合理性
  - 請詳細說明所選試驗的試驗設計及試驗數據結果 (包含數據統整表格與圖表等)
  - 建議檢附所選試驗的clinical study report (CSR)

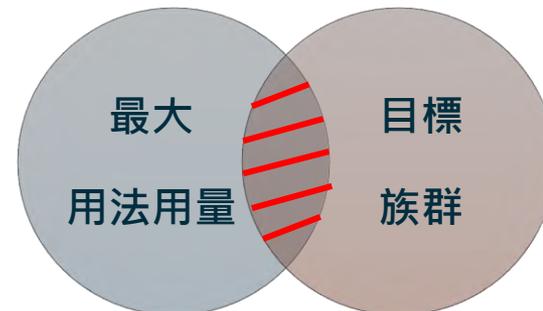
# 族群比對結果的外推合理性

- 缺失項目：

- 提供東、西方比對數據非目標族群(e.g. 僅提供健康者的PK數據)，但未提供其他資料進行外推的合理性說明
- 提供東、西方比對數據的試驗劑量無法涵蓋仿單宣稱最大用法用量(e.g. 僅提供單劑量東西方比對數據，然臨床用法為多劑量給藥)，但未提供其他資料進行外推的合理性說明

- 建議：

- 東西方目標族群(target patient) 且 涵蓋臨床最大用法用量之PK參數比對，為最具代表性的數據
- 若無法符合上述條件，則須另外提供資料(例：病人/健康人PK數據、單/多劑量給藥PK數據等)，支持比對結果可外推至臨床最大用法用量下的目標族群

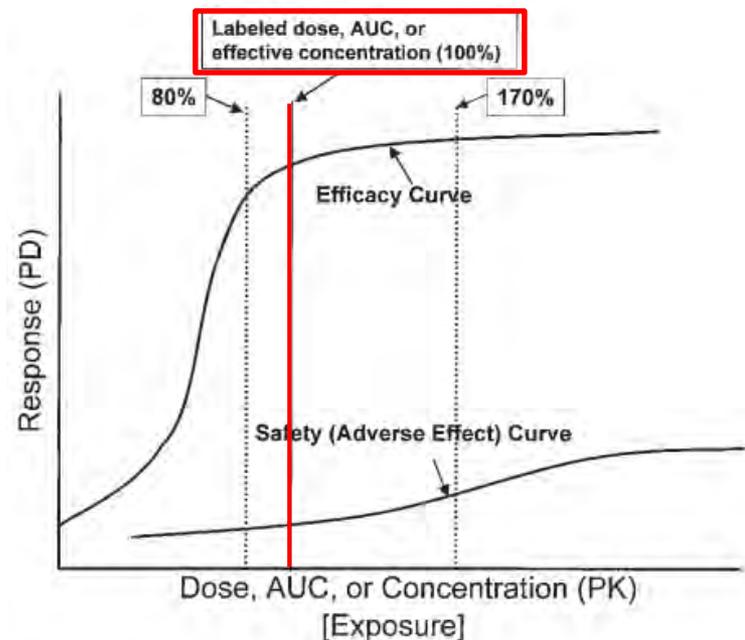


# 未評估東西方PK差異之臨床影響

- 缺失項目：
  - 未探討東西方PK差異的可能原因(e.g.體重、代謝酵素的基因多型性等)
  - 東西方族群間有觀察到PK差異，但未評估東亞族群是否需進行劑量調整

- 建議：
  - 須提供藥物血中暴露量與療效/安全性的關係(exposure response for efficacy and safety)，以支持族群間的PK差異不具臨床相關性

銜接性試驗評估查檢表  
自我評估的Q2、Q3十分重要



# 其他常見缺失

未標註清楚所附資料的冊數、頁數及段落

銜接性試驗評估之查檢表		資料提供有無	資料冊數、頁數
I、藥品於各國之臨床試驗現況		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II、完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package)，至少應包含新藥查驗登記資料之專家審查報告 (NDA expert report) 或試驗主持人手冊 (Investigator's Brochure)，且宜有藥品之適應症與用法用量資訊 (含有不同族群間的比較分析，請一併提供)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III、有關亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IV、亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料和其他族群比較		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V、自我評估(請舉證評估之參考依據或文獻資料)		是否未知	<input type="checkbox"/>
1、在臨床治療劑量下，藥品有效成分是否顯示具非線性藥動學性質者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2、藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性與藥效學相關曲線是否成驟升趨勢者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3、藥品之療效範圍是否狹窄？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4、是否為高度代謝藥品，特別是經單一代謝途徑，因而導致藥品交互作用可能性增加者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5、藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6、是否為前趨藥品方式給藥，而該藥品曾經具族群差異性質之酵素轉換者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7、藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8、藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

應提供而未提供的資料：

- 中文仿單擬稿或宣稱適應症及用法用量
- 完整臨床數據資料CCDP\*

\*CCDP之資料可以提供摘要報告(CTD M2及IB)；建議一併提供M5

僅提供臨床試驗報告，未對族群評估所引用的數據進行彙整、比對與論述

自我評估Q1~Q8不夠完整：

- Q2及Q3的資料、論述不充足
- 藥物主要經特定的transporter排除，但未於Q5評估

(自我評估越完整，越有助於釐清藥物對種族因素的敏感度)

# 相關法規與參考資料

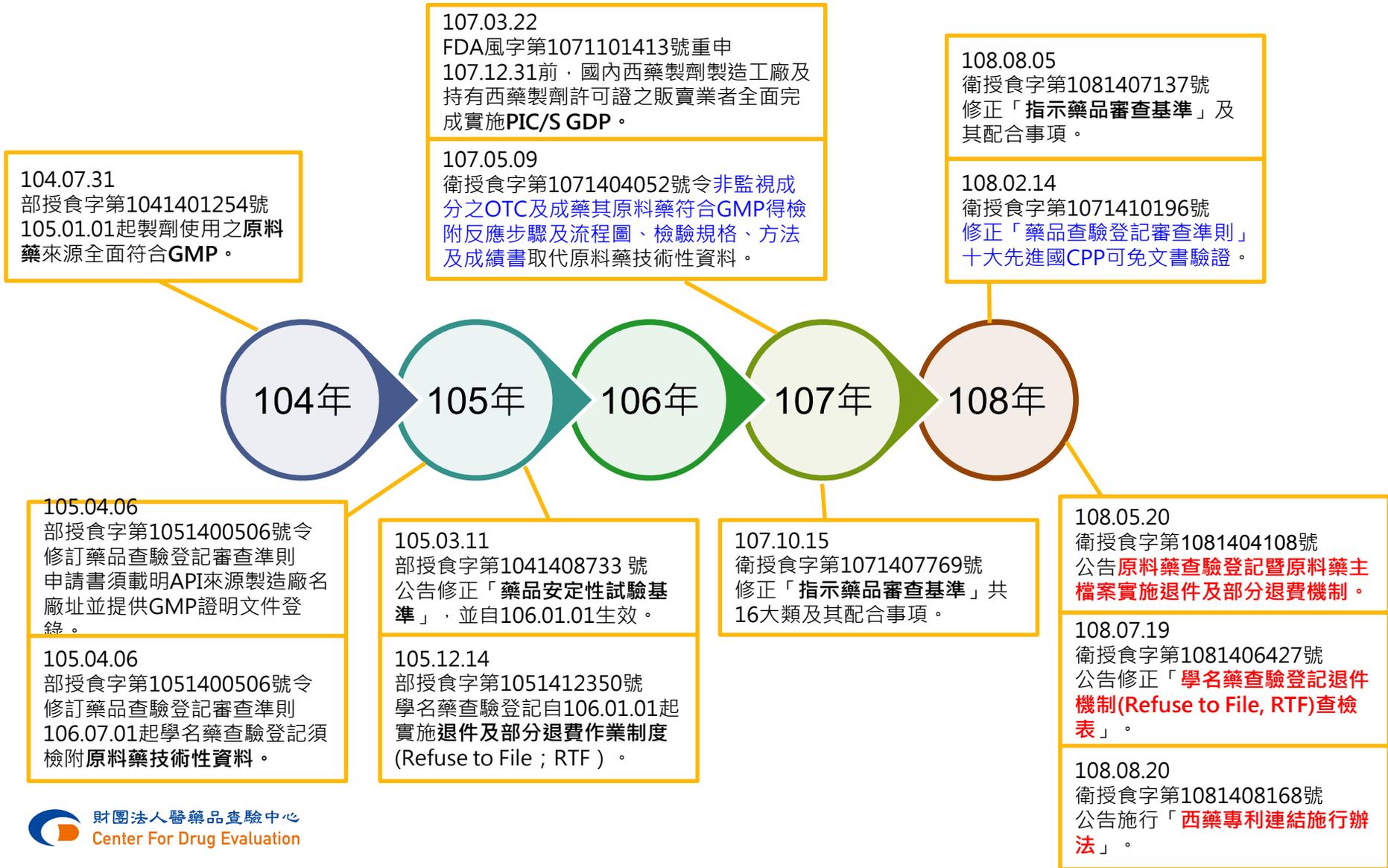
- 銜接性試驗基準-接受國外臨床資料之族群因素考量(98.07.09更新)
- 藥品查驗登記準則 (108.2.14更新)
- ICH E 5 (R1)-Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (February 1998)
- 當代醫藥法規月刊-台灣銜接性試驗現況(2016年10月第72期)
- 當代醫藥法規月刊-銜接性試驗評估於藥動部分送審資料整理之建議 (2018年10月第96期)

感謝聆聽

# 學名藥查驗登記退件機制 RTF查檢表:行政部分

專案經理 王倩如  
2019/10/07

# 學名藥近期法規大事記



# 公告

保存年限：

## 衛生福利部 公告

發文日期：中華民國108年7月19日

發文字號：衛授食字第1081404238號

附件：「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表」



主旨：公告修正「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表」，名稱並修正為「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表」(以下簡稱查檢表)。本公告除查檢表之一、行政資料第6項「藥品專利狀態之聲明表」於藥事法第四章之一西藥之專利連結施行之日施行外，餘於中華民國108年8月1日生效。

依據：藥品查驗登記審查準則第三條

說明：

- 一、本部業已於102年10月18日以部授食字第1021452529號公告，申請學名藥查驗登記須依「通用技術文件(Common Technical Document, CTD格式)」辦理，申請案件未依該格式檢送或內容嚴重缺失得視情況退件退費。
- 二、依據上開公告，本部前於105年12月14日以部授食字第1051412350號公告(以下簡稱:105年學名藥RTF公告)學名藥查驗登記案，送審內容達嚴重缺失者，實施退件及部分退費。
- 三、依據藥品查驗登記審查準則規定，學名藥查驗登記自106年7月1日起需檢附原料藥技術性資料，以及為配合藥事法第四章之一西藥之專利連結，第48條之12所稱學名藥藥品許可證申請之資料齊備通知，爰公告修正查檢表內

第一頁(共二頁)

- 容。
- 四、申請學名藥查驗登記案，本部依據查檢表核對廠商送審文件，其缺失達退件標準者，則於收文當日起14天內通知廠商，未收到退件通知者，進行後續實質審查。符合「指示藥品審查基準」之申請案，亦須檢送本查檢表。
  - 五、申請商申請學名藥查驗登記所檢附之「藥品專利狀態之聲明表」涉及該專利權或請求項之專利權應撤銷，或該學名藥未侵害專利權或請求項(P4)，其送審資料經審查符合資料齊備者，則於收文當日起14天內函復「資料齊備函」。
  - 六、「藥品專利狀態之聲明表」專利狀態之聲明，僅涉及下列情形並進入實質審查者，不另行發函。
    - (一)對照新藥未有任何專利資訊之登載(P1)。
    - (二)該專利權或請求項之專利權已消滅(P2)。
    - (三)該專利權或請求項之專利權消滅後，始由中央衛生主管機關核發藥品許可證(P3)。
  - 七、依據「西醫及醫療器材查驗登記審查費收費標準」，監視藥品之學名藥查驗登記規費為80,000元，非屬監視藥品之學名藥查驗登記規費為50,000元，倘達退件標準者，監視藥品之學名藥退還60,000元，非屬監視藥品之學名藥退還30,000元。待廠商檢齊所需文件，需重新送件，並重新繳納原規費。
  - 八、本公告生效前，學名藥查驗登記案仍須依105年學名藥RTF公告辦理。至本公告生效後，105年學名藥RTF公告停止適用。

- ✓ 108.8.1起實施。
- ✓ 配合藥事法第四章之一西藥專利連結修正「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to file, RTF)查檢表」。

# 學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)

## 舊版RTF制度

105年12月14日部授食字  
第1051412350號函

- 106.1.1起實施學名藥退件及部分退費
- 依據「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表」核對缺失
- 缺失達退件標準，14天內通知廠商。
- 實施部分退費：監視藥品退60000元；非監視藥品退30000元

## 新版RTF制度

108年7月19日衛授食字  
第1081404238號函

- 108年8月1日起實施新版RTF退件機制；108年8月20日實施西藥專利連結制度。
- 更名為「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表」，修訂內容並納入原料藥及專利連結，申請者須檢附「藥品專利狀態之聲明表」。
- 符合指示藥品審查基準之指示藥品亦適用RTF退件機制。
- 同105年12月14日部授食字第1051412350號函原則退件及部分退費。

# RTF查檢表\_行政部分

2.CTD格式

3.CPP

4.原料藥技術性資料檢送方式

5.BE或溶離試驗報告檢送方式

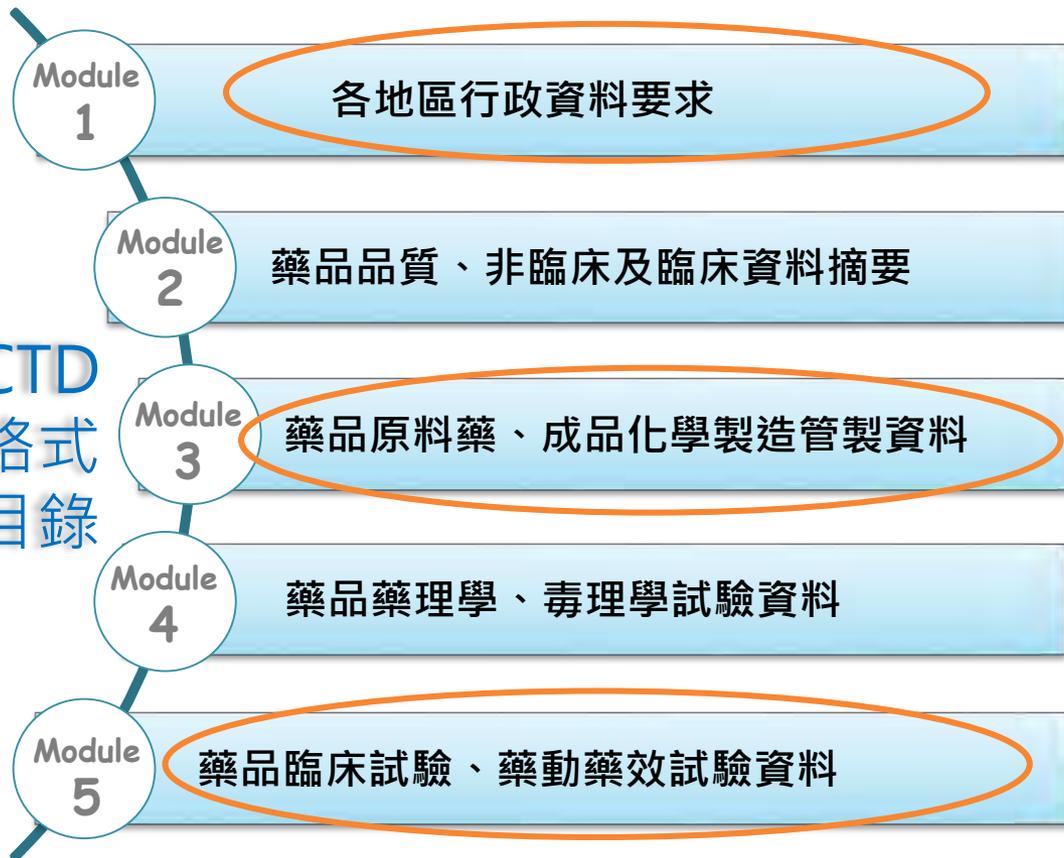
6.專利連結狀態聲明

確認項目	業者審視情形		TFDA 審核結果 廠商請勿自行填寫
	是	不適用 (請列原因)	
1. 本案是否檢附「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表」?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 本案技術性資料是否依「通用技術文件(Common Technical Document, CTD)」方式編排?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 輸入藥品是否檢附依據查驗登記審查準則第6條檢附「出產國許可製售證明(Certificate of Pharmaceutical Product)」?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
4. 本案依下列何種方式檢附原料藥技術性資料?			
<input type="checkbox"/> 另案申請原料藥主檔案或原料藥查驗登記, 案號: _____。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	資料齊備判定 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<input type="checkbox"/> 案內檢送 DMF 備查函或原料藥許可證影本(已註記 DMF No.), DMF No. _____。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<input type="checkbox"/> 案內檢送原料藥技術性資料。(請勾選二、CMC (一)案內檢送原料藥技術性資料欄位)			
5. 本案依何種方式檢附藥品生體可用率或藥品生體相等性試驗或溶離比對試驗之技術性資料?(請勾選下列其中一項)			
5.1 案內檢附藥品生體相等性試驗或溶離比對試驗備查函?案號: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5.2 案內檢附藥品生體可用率或藥品生體相等性試驗或溶離比對試驗之技術性資料?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5.3 本品得免檢附藥品生體可用率、生體相等性試驗或溶離比對之技術資料,原因: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5.4 案內檢附免除 BE 函(以下則依勾選) <input type="checkbox"/> 食藥署收件案號 _____, 核准文號 _____年____月____日 FDA 藥字第 _____號	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5.5 另案送件, 案號: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
6. 藥品專利狀態之聲明表(聲明之專利狀態與送件當日「西藥專利連結登載系統」所登載之專利狀態相同)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<b>退件判定(依 TFDA 審核結果判定)</b>			
<b>勾選第 1 至 6 任一項為「否」者, 予以退件。</b>			

〈註〉藥品專利狀態之聲明表, 係指「西藥專利連結施行辦法之附件二」。

# 查檢表第2項– 依CTD格式編排

## CTD 格式 目錄



Module 3	
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS
3.2	BODY OF DATA
3.2.S	DRUG SUBSTANCE
3.2.S.1	General Information
3.2.S.2	Manufacture
3.2.S.3	Characterisation
3.2.S.4	Control of Drug Substance
3.2.S.5	Reference Standards or Materials
3.2.S.6	Container Closure System
3.2.S.7	Stability
3.2.P	DRUG PRODUCT
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product
3.2.P.2	Pharmaceutical Development
3.2.P.3	Manufacture
3.2.P.4	Control of Excipients
3.2.P.5	Control of Drug Product
3.2.P.6	Reference Standards or Materials
3.2.P.7	Container Closure System
3.2.P.8	Stability

Module 3 (Cont.)	
3.2.A	APPENDICES
3.2.A.1	Facilities and Equipment
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation
3.2.A.3	Novel Excipients
3.2.R	REGIONAL INFORMATION
3.3	LITERATURE REFERENCES

Module 5	
5.1	MODULE 5 TABLE OF CONTENTS
5.2	TABULAR LISTINGS OF ALL CLINICAL STUDIES
5.3	CLINICAL STUDY REPORTS
5.3.1	Reports of Biopharmaceutic Studies
5.3.2	Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials
5.3.3	Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies
5.3.4	Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies
5.3.5	Reports of Efficacy and Safety Studies
5.3.6	Reports of Post-Marketing Experience
5.3.7	Case Report Forms and Individual Patient Listings
5.4	LITERATURE REFERENCES

# 查檢表第3項\_CPP

- ✓ 出產國最高衛生主管機關出具之許可製造及准在該國自由販賣之證明文件**正本**。
- ✓ 限出具日起**二年內**有效，並應經中華民國駐外使領館、代表處、辦事處或外交部授權之駐外機構(以下簡稱**我國駐外館處**)簽證。
- ✓ **查登準則第六條：十大先進國免簽證(文書驗證)**
- ✓ 記載之**產品名稱、製造廠名稱、地址及處方內容、劑型、含量**，應與申請書相符。
- ✓ 如係**膠囊劑**者，除應載明其內容物之全處方外，**軟膠囊**應載明軟膠囊殼之**全處方**，**硬膠囊**應載明膠囊殼之**色素**名稱；其製售證明無法載明硬膠囊殼之色素名稱者，應以原廠函說明。
- ✓ 輸入藥品係委託製造且未於受託製造廠所在國家上市者，得以委託者所在國出具自由販賣證明及受託製造廠所在國出具製造證明替代之，或以委託者所在國出具有載明製造廠名、廠址之自由販賣證明替代之。

# 查檢表第4項\_原料藥技術性資料檢送方式

## 1.另案申請原料藥主檔案(DMF)或原料藥查驗登記(API)

- 應填寫案號
- 請留意學名藥查驗登記申請時DMF或API查登狀態為**續審**

## 2.案內檢送DMF備查函或原料藥許可證影本(已註記DMF No.)

- 應填寫DMF No.

- DMF備查函或API許可證應於**效期內** 確認項目

業者審視情形		TFDA 審核結果
是	不適用 (請列原因)	廠商請勿自行填寫

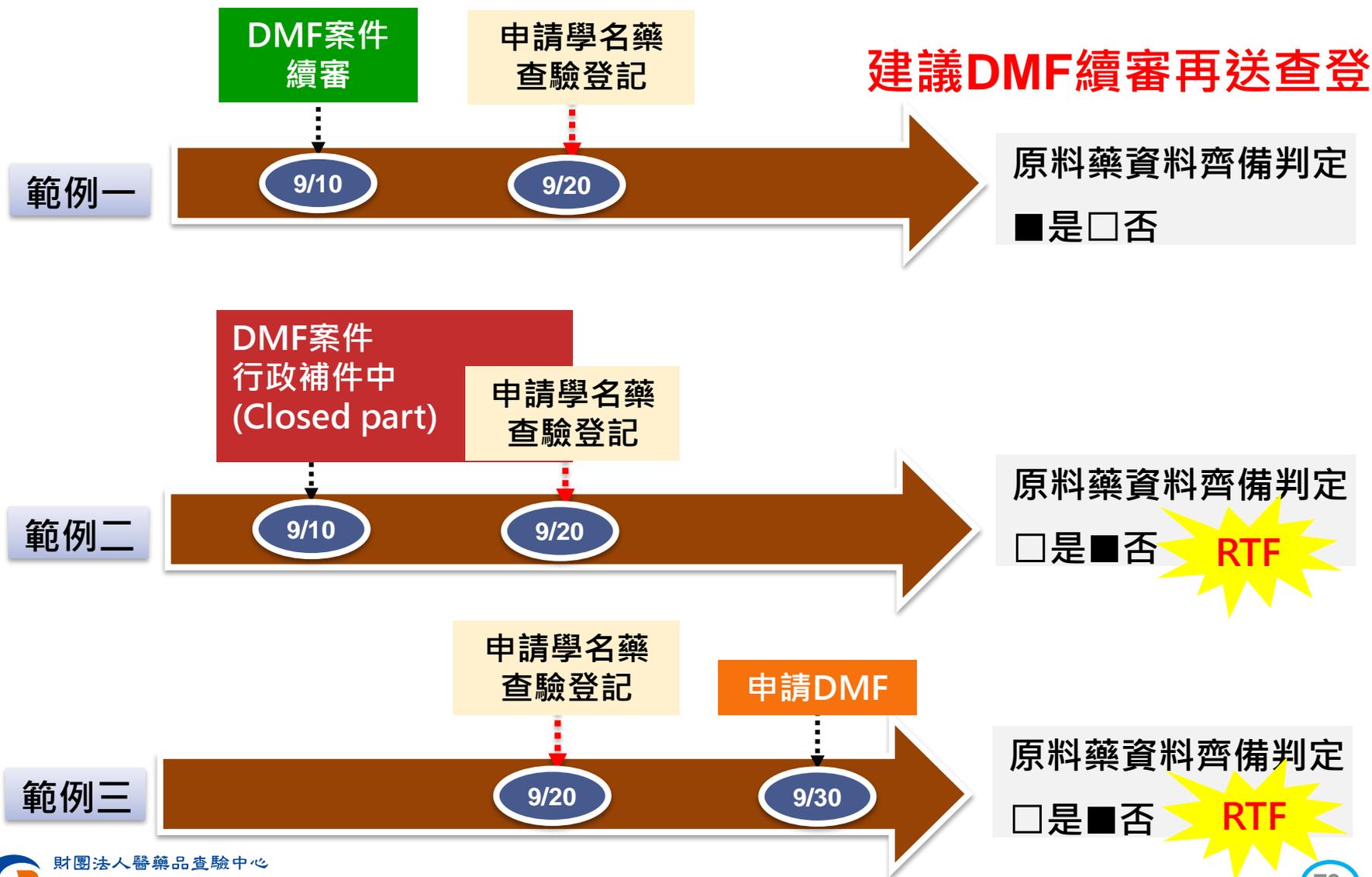
## 3.案內檢送原料藥技術性資料

- 應於二、CMC(一)欄位勾選原料藥檢送方式並填寫相對應之附件1~5
- 確實檢附附件1~5所述文件

1. 本案是否檢附「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)查檢表」?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 本案技術性資料是否依「通用技術文件(Common Technical Document)」檢送?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 輸入藥品是否檢附依據查驗登記審查準則第6條檢附「出產國許可製售證明(Certificate of Pharmaceutical Product)」?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
4. 本案依下列何種方式檢附原料藥技術性資料?			
<input type="checkbox"/> 另案申請原料藥主檔案或原料藥查驗登記，案號：_____。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	資料齊備判定 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<input type="checkbox"/> 案內檢送 DMF 備查函或原料藥許可證影本(已註記 DMF No.)，DMF No. _____。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<input type="checkbox"/> 案內檢送原料藥技術性資料。(請勾選二、CMC(一)案內檢送原料藥技術性資料欄位)			
5. 本案依何種方式檢附藥品生體可用率或藥品生體相等性試驗或溶離比對試驗之技術性資料?			

## 4.原料藥技術性資料檢送方式

# 另案申請DMF之時程規劃



# 審查進度查詢

財團法人醫藥品查驗中心  
Center for Drug Evaluation, Taiwan

財團法人醫藥品查驗中心官網 網站導覽

案件進度查詢

收件紀錄

TFDA 收文日期：[ ]

TFDA 文號：[ ]

承辦人：[ ]

CDE 案號：[ ]

**RTF呈判結果：續審**

專案經理：[ ]

輸入TFDA案號  
即可查詢

案件進度查詢

流程：

案件受理登記作業 (108.9.10) | RTF技術審查 (108.9.10) | 撰寫RTF審查報告 | RTF陳判 | 撰寫技術補件報告

註：本中心提供的【案件進度查詢】，僅限於中心內部技術性資料審查的時程，若需了解案件整體的進度，請至衛生福利部網頁查詢：

食品藥物管理署 個人化服務 人民申請案件 輸入收文號

<http://www.fda.gov.tw/TC/cases.aspx>



版權所有 2016 財團法人醫藥品查驗中心 Copyright Center for Drug Evaluation, All Rights Reserved.

地址：台北市南港區11557忠孝東路六段465號3樓 3F No.465, Sec.6, Zhongxiao E. Rd., Taipei 11557, Taiwan. R.O.C

電話：886-2-8170-6000 傳真：886-2-8170-6001、886-2-8170-6002

本網站設計支援IE、Firefox及Chrome，網頁設計最佳瀏覽解析度為1024x768以上|[本中心位置圖](#)|[網站更新日期](#)：2016-7-20

# 查檢表第5項\_BE/溶離試驗報告檢送方式

## 5.1 案內檢附藥品生體相等性試驗或溶離比對試驗備查函？

- 應檢附備查函並於查檢表上填寫文號

## 5.2 案內檢附藥品生體可用率或相等性試驗或溶離比對之技術性資料？

- 應檢附BE試驗或溶離率比對試驗資料

## 5.3 本品得免檢附藥品生體可用率、藥品生體相等性試驗或溶離比對之技術資料？

- 應提出可免檢附之說明

## 5.4 案內檢附免除BE函

- 應填寫案號或TFDA發文字號

## 5.5 另案送件

- 應提供案號

# 查檢表第6項\_專利連結狀態聲明

## 6. 專利連結 狀態聲明

6. 藥品專利狀態之聲明表(聲明之專利狀態與送件當日「西藥專利連結登載系統」所登載之專利狀態相同)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
---	--------------------------	--------------------------	---

藥事法第  
四章之一  
西藥之專  
利連結：  
48-9

**P1** 該新藥未有任何專利資訊之登載。

**P2** 該新藥對應之專利權已消滅。

**P3** 該新藥對應之專利權消滅後，始由中央衛生主管機關核發藥品許可證。

**P4** 該新藥對應之專利權應撤銷，或申請藥品許可證之學名藥未侵害該新藥對應之專利權。

# 查檢表第6項\_專利連結狀態聲明

壹、填表人（藥品許可證申請人）之基本資料

藥品許可證申請人	名稱	
	地址	
	電話	
	電子信箱	
申請之藥品名稱	中文	
	英文	
申請之有效成分		
申請之適應症		
申請之劑型		



貳、對照新藥藥品之基本資料

對照新藥藥品之藥品許可證字號		
對照新藥藥品之許可證所有人	名稱	
	地址	
	電話	
	電子信箱	
對照新藥藥品名稱	中文	
	英文	
有效成分		
適應症		
劑型		



1. 學名藥廠須填寫申請藥品之基本資料
2. 填寫對照新藥(處方依據)之藥品基本資料

# 查檢表第6項\_專利連結狀態聲明

參、專利狀態之聲明

一、毋需為專利狀態之聲明

本申請案之申請人與對照新藥藥品許可證所有人相同。

- 檢附證據 (上傳資料)

取得對照新藥藥品許可證所有人授權

- 檢附證據 (上傳資料)

對照新藥之藥品許可證撤銷、廢止或註銷。

- 檢附證據 (上傳資料)

二、第四十八條之九各款情事之聲明

1. 第四十八條之九第一款情事之聲明。P1

2. 第四十八條之九第二至四款，應依據登載系統所登載之專利證書號，逐一續填下列專利資訊及專利聲明。P2、P3、P4

(一) 物質發明

專利證書號	專利權止日	專利狀態之聲明
	中華民國__年__月__日	<input type="checkbox"/> 第四十八條之九第二款聲明 <input type="checkbox"/> 第四十八條之九第三款聲明 <input type="checkbox"/> 第四十八條之九第四款聲明

(二) 組合物或配方發明

專利證書號	專利權止日	專利狀態之聲明
	中華民國__年__月__日	<input type="checkbox"/> 第四十八條之九第二款聲明 <input type="checkbox"/> 第四十八條之九第三款聲明 <input type="checkbox"/> 第四十八條之九第四款聲明

專利狀態之聲明用途發明

第四十八條之九第二款聲明

第四十八條之九第三款聲明

第四十八條之九第四款聲明

專利證書號	專利權止日	請求項項號及適應症	專利狀態之聲明
	中華民國__年__月__日	請求項項號：____ 藥品許可證所記載之對應適應症：____	<input type="checkbox"/> 第四十八條之九第二款聲明 <input type="checkbox"/> 第四十八條

## 1. 勾選專利狀態及聲明

參、專利狀態之聲明

一、毋需為專利狀態之聲明

本申請案之申請人與對照新藥藥品許可證所有人相同。

- 檢附證據 (上傳資料)

取得對照新藥藥品許可證所有人授權。

- 檢附證據 (上傳資料)

對照新藥之藥品許可證撤銷、廢止或註銷。

- 檢附證據 (上傳資料)

二、第四十八條之九各款情事之聲明

1. 第四十八條之九第一款情事之聲明。

2. 第四十八條之九第二至四款，應依據登載系統所登載之專利證書號，逐一續填下列專利資訊及專利聲明。

(一) 物質發明

專利證書號

專利權止日

中華民國 年 月 日

# 查檢表第6項\_專利連結狀態聲明

## 三、適應症排除之聲明

- 符合藥事法第四十八條之二十二第二項所規定者，得聲明適應症排除及不適用第四十八條之十三至第四十八條之十八關於暫停核發藥品許可證與銷售專屬期間之相關規定。
- 得聲明適應症排除之要件如下：
  - 登載系統中尚存續之對照新藥專利權，僅為本法第四十八條之三第二項第三款之醫藥用途專利權。
  - 藥品許可證申請人排除醫藥用途專利權所對應之適應症，並聲明該申請藥品許可證之藥品未侵害醫藥用途專利權。

### (一) 物質

專利證書號	專利權止日	專利聲明
	中華民國__年__月__日	<input type="checkbox"/> 第四十八條之九第二款聲明

### (二) 組合物或配方

專利證書號	專利權止日	專利狀態之聲明
	中華民國__年__月__日	<input type="checkbox"/> 第四十八條之九第二款聲明

### (三) 醫藥用途

專利證書號	專利權止日	請求項項號及適應症	適應症排除聲明
	中華民國__年__月__日	請求項項號：____ 藥品許可證所記載之 對應適應症：_____	<input type="checkbox"/> 第四十八條之九第二款聲明 <input type="checkbox"/> 擬申請許可證之藥品不包含本適應症
<input type="checkbox"/> 本公司聲明本案申請案藥品不侵犯新藥許可證已登載之專利權。			

## 肆、聲明事項

- 上述填載之內容，均為真實；有虛偽不實者，願承擔一切法律責任。

藥品許可證申請藥商(簽章)

申請藥商負責人(簽章)

填表日期

\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

- 勾選是否排除適應症之申請
- 列印後加蓋大小印及填表日期



thank you!

# 學名藥查驗登記退件機制 (Refuse to File, RTF)查檢表 -CMC部分

財團法人醫藥品查驗中心  
藥劑科技組 化學製造管制第二小組  
小組長 黃怡婷  
2019.10.07

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。

# RTF項目一覽

## 項目

### 主要缺失 (有一項即退件)

1. 代表性成品批次之批量是否具代表性 (符合「藥品安定性試驗基準」先導性規模之定義) , 且為查驗登記申請日前二年內所生產?
2. 是否提供批次製造紀錄之繁體中文或英文版本 (包含製造及包裝作業)?
3. 是否依「藥品安定性試驗基準」提供符合規定之至少一批先導性批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗結果或送審資料已包含達保存期限之長期試驗資料, 可免除加速試驗 (原料藥如有多來源, 應提供各來源原料藥製得成品之安定性試驗結果)?
4. 是否提供所有模組三CTD成品章節 (包含紙本文件是否有側標區隔章節; 或PDF電子檔是否以檔名或書籤等功能區隔章節)?

### 次要缺失 (有三項以上即退件)

5. 是否提供未來於我國上市產品之所有原料藥製造廠、成品製造廠以及包裝廠之PIC/S GMP認證證書 (有效期限內) 或申請書?
6. 是否提供成品製造廠之原料藥檢驗規格以及原料藥分析方法 (如檢品與標準品之配製方法、儀器設備參數設定、檢測方法、計算式等)?

# RTF項目一覽

項目
<b>次要缺失 (有三項以上即退件)</b>
7. 是否提供代表性成品批次 (批次製造紀錄之批次) 所使用之原料藥檢驗成績書 (含原料藥製造廠及成品製造廠出具者) ?
8. 是否提供成品製造廠所使用之一級標準品以及工作標準品之資料 ?
9. 是否提供成品製造廠連續三批量產批量之製程確效計畫書及報告書 (報告書僅輸入藥品適用) ?
10. 無菌製劑是否提供滅菌作業及無菌操作作業等相關確效資料 ?
11. 是否提供代表性批次 (批次製造紀錄之批次) 所使用之所有賦形劑檢驗成績書 (包含不殘留於最終成品之溶劑) ?
12. 是否提供成品製造廠之成品檢驗規格以及成品分析方法 (如檢品與標準品之配製方法、儀器設備參數設定、檢測方法、計算式等) ?
13. 是否提供成品檢驗項目之分析方法確效計畫書及報告書 (含規格中應執行分析確效之所有項目) ?
14. 是否提供代表性批次 (批次製造紀錄之批次) 成品之檢驗成績書 ?

# RTF主要缺失—批次製造紀錄

確認項目	CTD章節
1. 代表性成品批次之批量是否具代表性（符合「藥品安定性試驗基準」先導性規模之定義），且為查驗登記申請日前二年內所生產？	3.2.R.1
2. 是否提供批次製造紀錄之繁體中文或英文版本（包含製造及包裝作業）？	3.2.R.1

- 製造日期非查驗登記申請日前二年內
- 未提供完整、具代表性批次製造紀錄
  - 製造管制標準書及代表性批次成品之下料單
  - 批量符合藥品安定性試驗基準先導性規模定義
  - 包裝過程
- 批次製造紀錄譯本內容不完整

# RTF主要缺失—安定性試驗資料

確認項目	CTD章節
3. 是否依「藥品安定性試驗基準」提供符合規定之至少一批先導性批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗結果或送審資料已包含達保存期限之長期試驗資料，可免除加速試驗（原料藥如有多來源，應提供各來源原料藥製得成品之安定性試驗結果）？	3.2.P.8

## ➤ 批量未符合規定

- 口服固體製劑：100,000劑型單元
- 非口服固體製劑 (非屬特殊劑型)：不得小於十分之一量產批量

## ➤ 未提供所有包裝材質/大小/充填量之安定性試驗資料

## ➤ 原料藥有多來源，未提供各來源原料藥製得成品之安定性試驗結果

# RTF主要缺失—CTD格式

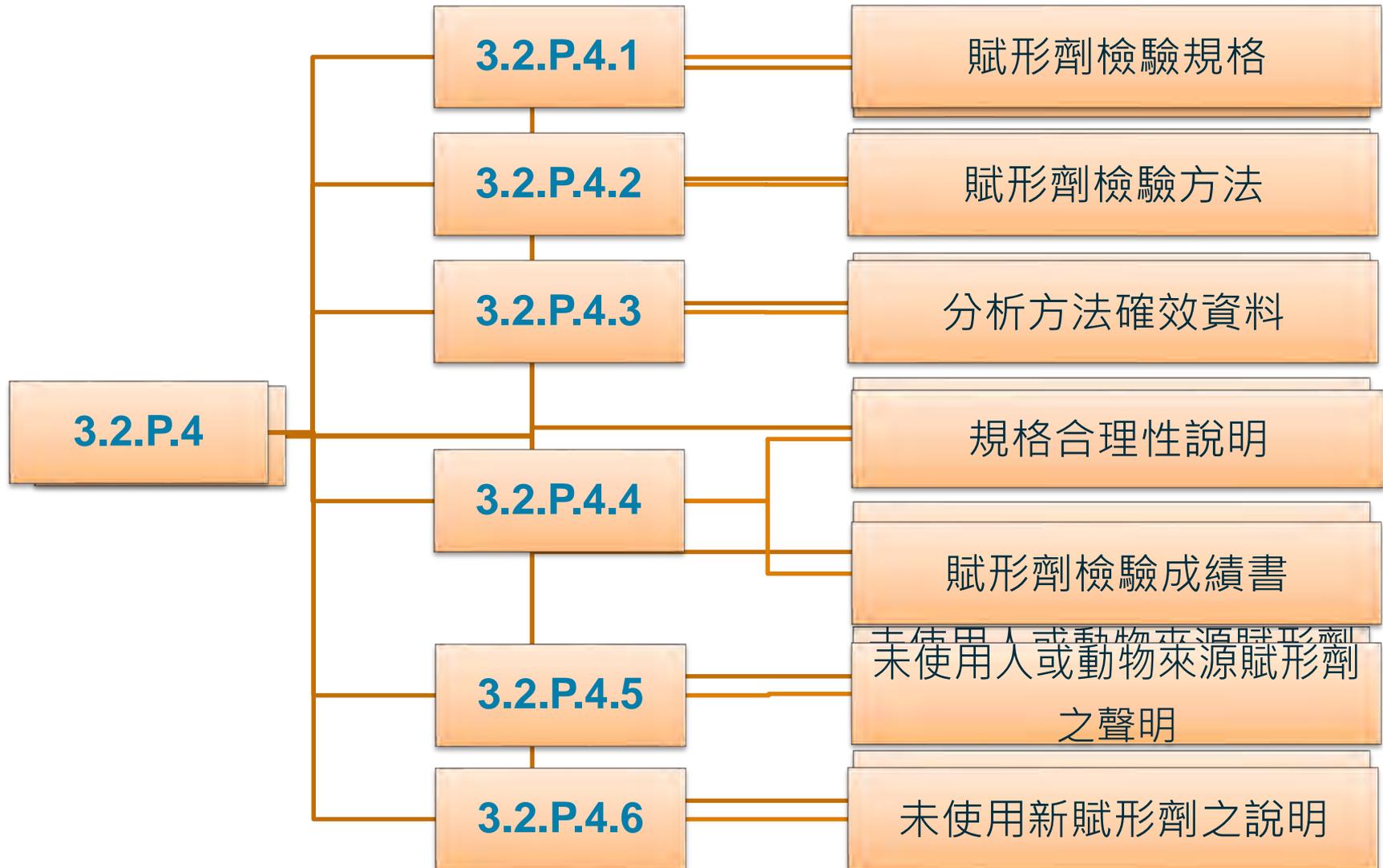
確認項目	CTD章節
4. 是否提供所有模組三CTD成品章節（包含紙本文件是否有側標區隔章節；或PDF電子檔是否以檔名或書籤等功能區隔章節）？	3.2.P

- 未依CTD格式檢附技術性資料
- 僅有部分章節資料，未提供完整CTD成品章節
  - 依101.7.24 署授字第101105725號公告通用技術文件格式檢附資料
  - ICH M4Q
- 以光碟送件者，文件檔名未包含CTD節點

# CTD成品章節

編號	名稱	應檢附資料
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) (name, dosage form)	製造廠 (名稱、劑型)
3.2.P.3.2	Batch Formula (name, dosage form)	批次配方 (名稱、劑型)
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, dosage form)	製程及製程管制之描述 (名稱、劑型)
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (name, dosage form)	關鍵步驟及半製品管制 (名稱、劑型)
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation (name, dosage form)	製程確效及/或評估 (名稱、劑型)
3.2.P.4	Control of Excipients (name, dosage form)	賦形劑管制 (名稱、劑型)
3.2.P.4.1	Specifications (name, dosage form)	規格 (名稱、劑型)
3.2.P.4.2	Analytical Procedures (name, dosage form)	分析方法 (名稱、劑型)
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)	分析方法確效 (名稱、劑型)
3.2.P.4.4	Justification of Specifications (name, dosage form)	規格合理性之依據 (名稱、劑型)
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin (name, dosage form)	人或動物來源的賦形劑 (名稱、劑型)
3.2.P.4.6	Novel Excipients (name, dosage form)	新賦形劑 (名稱、劑型)

# CTD成品章節



# 案內檢送原料藥技術性資料

## 二、CMC

(一)案內檢送原料藥技術性資料,請依下列 1-5 送件

(二)申請藥品為複方者,請依各別原料藥之送件方式

原料藥查驗登記暨原料藥  
主檔案退件機制查檢表

確認項目	填寫附	形
1. 是否依 102 年 2 月 21 日署授食字第 1021401257 號公告檢送「原料藥主檔案技術資料查檢表」檢齊資料。	請填寫本表附件(一)。	<input type="checkbox"/>
2. 檢送之原料藥技術性資料為引用已核准之資料,是否檢附 open part、已核准之 DMF No.或核備函,及由原料藥製造廠出具之授權書、製程無變更聲明函,或變更核備函。	請填寫本表附件(二)。	<input type="checkbox"/>
3. 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」公告檢附資料及官方證明文件?	請填寫本表附件(三)。	<input type="checkbox"/>
4. 依 104 年 2 月 24 日部授食字第 1031413543 號「具 EDQM 之 CEP/COS」公告檢附簡化技術性資料、CEP/COS 證書及授權書同意本署調閱 EDQM 審查報告?	請填寫本表附件(四)。	<input type="checkbox"/>
5. 依 107 年 5 月 9 日衛授食字第 1071404052 號得以其他資料替代原料藥技術性資料之藥品」公告檢附資料?	請填寫本表附件(五)。	<input type="checkbox"/>
退件判定依本表附件(一)~附件(五)審核結果判定		

# 學名藥查驗登記退件機制查檢表 (附件五)

適用範圍：依 107 年 5 月 9 日衛授食字第 1071404052 號「得以其他資料替代原料藥技術性資料之藥品」公告檢附資料

確認項目	業者審視情形		TFDA 審核結果 廠商請勿自行填寫
	是	不適用 (請列原因)	
1. 是否為非屬新成分新藥或監視藥品之醫師、藥師、藥劑生指示藥品或成藥等製劑之原料藥？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 是否檢附原料藥符合藥品優良製造規範之證明文件？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 是否檢附原料藥反應步驟及流程圖、檢驗規格、方法及成績書等資料？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
退件判定(依 TFDA 審核結果判定)			
2. 勾選第 1 至 3 任一項為「否」者，退件。			

原料藥製造廠出具

敬請指教

# 學名藥查驗登記退件機制 - 藥動技術性資料

藥劑科技組

黃嘉惠 審查員

2019/10/07

# 聲明

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，  
凡涉及政策方向及法規解釋與適用，  
應依衛生主管機關之指示為準。

## 衛生福利部 公告



發文日期：中華民國105年12月14日  
發文字號：部授食字第1051412350號  
附件：學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表

主旨：公告申請學名藥查驗登記案自106年1月1日起，送審內容達嚴重缺失者，實施退件及部分退費作業(Refuse to File, RTP)。

依據：藥品查驗登記審查準則第三條、西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準第二條第二款及本部102年10月18日部授食第1021452529號公告

公告事項：

- 一、本部業已於102年10月18日以部授食字第1021452529號公告，申請學名藥查驗登記須依「通用技術文件(Common Technical Document, CTD格式)」辦理，申請案件未依該格式檢送或內容嚴重缺失得視情況退件退費。
- 二、為使送審文件內容達嚴重缺失之項目明確化，本部食品藥物管理署依據「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表」(如附件)核對廠商送審文件，其缺失達退件標準者，則於收文日起14天內通知廠商，未收到退件通知者，進行後續實質審查。

## 衛生福利部 公告



發文日期：中華民國108年7月19日  
發文字號：衛授食字第1081404238號  
附件：「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTP)查檢表」

主旨：公告修正「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表」，名稱並修正為「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTP)查檢表」(以下簡稱查檢表)。本公告除查檢表之一、行政資料第6項「藥品專利狀態之聲明表」於藥事法第四章之一西藥之專利連結施行之日施行外，餘於中華民國108年8月1日生效。

依據：藥品查驗登記審查準則第三條

說明：

- 一、本部業已於102年10月18日以部授食字第1021452529號公告，申請學名藥查驗登記須依「通用技術文件(Common Technical Document, CTD格式)」辦理，申請案件未依該格式檢送或內容嚴重缺失得視情況退件退費。
- 二、依據上開公告，本部前於105年12月14日以部授食字第1051412350號公告(以下簡稱「105年學名藥RTP公告」)學名藥查驗登記案，送審內容達嚴重缺失者，實施退件及部分退費。
- 三、依據藥品查驗登記審查準則規定，學名藥查驗登記自106年7月1日起需檢附原料藥技術性資料，以及為配合藥事法第四章之一西藥之專利連結，第48條之12所稱學名藥藥品許可證申請之資料齊備通知，爰公告修正查檢表內

容。

- 四、申請學名藥查驗登記案，本部依據查檢表核對廠商送審文件，其缺失達退件標準者，則於收文當日起14天內通知廠商，未收到退件通知者，進行後續實質審查。符合「指示藥品審查基準」之申請案，亦須檢送本查檢表。
- 五、申請商申請學名藥查驗登記所檢附之「藥品專利狀態之聲明表」涉及該專利權或請求項之專利權應撤銷，或該學名藥未侵害專利權或請求項(P4)，其送審資料經審查符合資料齊備者，則於收文當日起14天內函復「資料齊備函」。
- 六、「藥品專利狀態之聲明表」專利狀態之聲明，僅涉及下列情形並進入實質審查者，不另行發函。
  - (一)對照新藥未有任何專利資訊之登載(P1)。
  - (二)該專利權或請求項之專利權已消滅(P2)。
  - (三)該專利權或請求項之專利權消滅後，始由中央衛生主管機關核發藥品許可證(P3)。
- 七、依據「西醫及醫療器材查驗登記審查費收費標準」，監視藥品之學名藥查驗登記規費為80,000元，非屬監視藥品之學名藥查驗登記規費為50,000元，倘達退件標準者，監視藥品之學名藥退還60,000元，非屬監視藥品之學名藥退還30,000元。待廠商檢齊所需文件，需重新送件，並重新繳納原規費。
- 八、本公告生效前，學名藥查驗登記案仍須依105年學名藥RTP公告辦理。至本公告生效後，105年學名藥RTP公告停止適用。

# 學名藥檢附藥動技術性資料類型

	對照藥品	法規規範
BE study	原開發廠產品 (符合BA/BE準則第11條)	藥品生體可用率及生體 相等性試驗準則 (BA/BE準則)
Additional strength bio-waiver	同廠牌執行BE試驗產品	<ul style="list-style-type: none"><li>• 衛署藥字第 0980364804號公告</li><li>• BA/BE準則</li></ul>
BCS based bio-waiver	原開發廠產品 (符合BA/BE準則第11條)	BCS-based biowaiver 申請指引

# RTF 查檢表\三、BE\主要缺失

updated

三、BE	
確認項目	
生體相等性試驗	
1.	$C_{max}$ 與 AUC 參數的 90%信賴區間，是否介於 80.00-125.00%之間？
2.	若申請之藥品屬於控釋劑型，是否有同時提供空腹 (fasting)與進食 (fed)狀態下的 BE 試驗結果？
3.	是否有提供分析方法確效報告 (包含確效試驗 <u>所有項目</u> 之層析圖譜)？
4.	是否有提供檢品分析報告 (包括至少 1/3 或連續 20%受試者人數之層析圖譜)？
5.	是否提供所有文件之繁體中文或英文版本？
6.	紙本文件是否有側標區隔章節？或 PDF 電子檔是否以檔名或書籤等功能區隔章節？

三、BE	
確認項目	
生體相等性試驗	
1.	$C_{max}$ 與 AUC 參數的 90%信賴區間，是否介於 80-125%之間？
2.	若申請之藥品屬於控釋劑型，是否有同時提供空腹 (fasting)與進食 (fed)狀態下的 BE 試驗結果？
3.	是否有提供分析方法確效報告 (包含確效試驗層析圖譜)？
4.	是否有提供檢品分析報告 (包括至少 1/3 或連續 20%受試者人數之層析圖譜)？
5.	是否提供所有文件之繁體中文或英文譯本？
6.	紙本文件是否貼側標或以含側標之隔頁紙區隔章節？或 PDF 電子檔是否有以書籤功能區隔章節？

# RTF 查檢表\三、BE\次要缺失

updated

7. BE 試驗所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠是否相同？

7.1 若否 (或無法得知)，廠商是否有提供相關連結性資料《註 1》？

8. BE 試驗所使用之產品批次 (bio-batch) 與查驗登記之藥品，在原料藥來源、配方、製程設備、製造廠是否相同，並提供 bio-batch 批次製造紀錄？

8.1 若否 (或無法得知)，廠商是否有依其變更程度提供相關連結性資料《註 2》？若涉及不同原料藥來源，連結資料評估原則請參考 9.1 項目。

9. 廠商是否僅申請一個原料藥來源？

9.1 若否 (或無法得知)，廠商是否至少提供 QC 媒液下溶離率曲線比對(N=12)資料《註 3》？

10. 藥品試驗批量應大於生產批量之十分之一，且不得低於十萬個劑型單位，但生產批量小於十萬個劑型單位時，則得以該生產批量為試驗批量。本 BE 試驗的藥品試驗批量是否符合上述規定？

11. 是否提供分析方法確效及試驗檢品分析的所有分析批次數據摘要結果 (quantitative summary result from analytical equipment)？

12. 是否提供每位受試者“實際”採血時間與血中藥物濃度數值的電子檔 (檔案內須有每位受試者的 subject No., sequence, period, treatment, actual time, concentration 資訊)？

13. 是否依照國內所公告「藥品生體可用率/生體相等性試驗報告書申請表」檢附相關資料？

《註 3》

由於不同原料藥來源涉及不同製造廠，亦可能有多重變更，如：合成路徑、製程、溶媒...等，廠商應比對不同來源之原料藥的特性差異，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(例如：QC 媒液及模擬腸胃道三個 pH 值條件之溶離曲線比對資料)來支持使用不同原料藥來源。

7. BE 試驗所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠是否相同？

7.1 若否 (或無法得知)，廠商是否有提供相關連結性資料《註 1》？

8. 在 BE 試驗所使用之產品批次 (bio-batch) 與查驗登記之藥品，在批量、原料藥來源、配方、製程設備、製造廠是否相同？

8.1 若否 (或無法得知)，廠商是否有提供相關連結性資料《註 2》？

9. 廠商是否僅申請一個原料藥來源？

9.1 若否 (或無法得知)，廠商是否有提供相關連結性資料《註 2》？

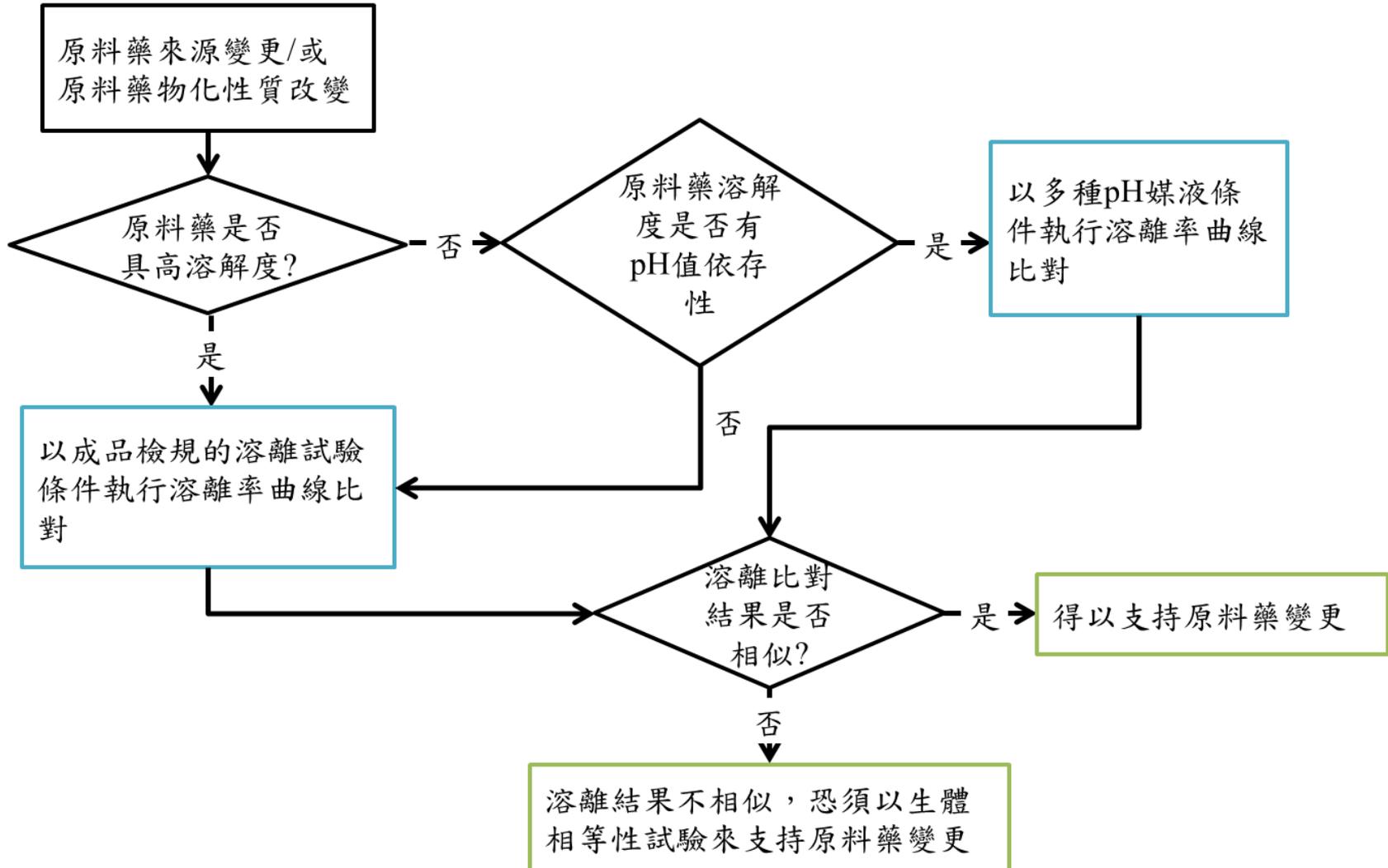
10. 藥品試驗批量應大於生產批量之十分之一，且不得低於十萬個劑型單位。本 BE 試驗的藥品試驗批量是否符合上述規定？

11. BE 試驗評估的標的物，是否為原型藥品 (parent drug)？

12. BE 試驗評估的標的物，是否為消旋藥品 (racemic drug)？

13. 是否依照國內所公告「藥品生體可用率試驗報告書申請表」檢附相關資料？

# 同時申請多重API來源，連結資料檢附方式



# 同時申請多重API來源，連結資料檢附方式

Q26: 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 drug substance 屬高溶解度,原則上可提供 QC 媒液條件的溶離曲線比對結果;若 drug substance 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。

參考資料：[TFDA 首頁](#)\業務專區\藥品\學名藥及非處方藥專區\學名藥相關法規及公告\學名藥專區\學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File RTF)問答集

# 數據摘要結果 (quantitative summary result from analytical equipment)

	Sample Name	Sample Type	Acquisition Date	Vial Position	Plate Position
1	M_13_005_AQSTD	Unknown	2/23/2013 10:41:56	1	1
2	M_13_005_MP	Blank	2/23/2013 10:44:47	2	1
3	M_13_005_K2EDTA_BL_CC01	Blank	2/23/2013 10:47:37	3	1
4	M_13_005_K2EDTA_BL+IS_CC01	Unknown	2/23/2013 10:50:28	4	1
5	M_13_005_K2EDTA_A_CC01	Standard	2/23/2013 10:53:19	5	1
6	M_13_005_K2EDTA_B_CC01	Standard	2/23/2013 10:56:09	6	1
7	M_13_005_K2EDTA_C_CC01	Standard	2/23/2013 10:58:59	7	1
8	M_13_005_K2EDTA_D_CC01	Standard	2/23/2013 11:01:50	8	1
9	M_13_005_K2EDTA_E_CC01	Standard	2/23/2013 11:04:41	9	1
10	M_13_005_K2EDTA_F_CC01	Standard	2/23/2013 11:07:32	10	1
11	M_13_005_K2EDTA_G_CC01	Standard	2/23/2013 11:10:23	11	1
12	M_13_005_K2EDTA_H_CC01	Standard	2/23/2013 11:13:14	12	1

(包含失敗及 reassay 批次)

Analyte Peak Name	Analyte Peak Area (counts)	Analyte Concentration (ng/ml)	Area Ratio	IS Peak Area (counts)	Use Record	Record Modified	Calculated Concentration (ng/ml)	Accuracy (%)
██████████	183927	N/A	0.4766	385931		<input type="checkbox"/>	1021.749	N/A
██████████	0	0.000	#DIV/0!	0		<input type="checkbox"/>	N/A	N/A
██████████	0	0.000	#DIV/0!	0		<input type="checkbox"/>	N/A	N/A
██████████	0	N/A	0.0000	248901		<input type="checkbox"/>	No Peak	N/A
██████████	1228	10.158	0.0047	263293	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10.018	98.62
██████████	2493	20.316	0.0097	256886	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.828	102.52
██████████	21104	163.835	0.0786	268453	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	168.553	102.88
██████████	40896	327.670	0.1500	272722	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	321.503	98.12
██████████	105761	819.175	0.3855	274373	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	826.406	100.88

# 每位受試者實際採血時間與血中藥物濃度數值的電子檔



	A	B	C	D	E	F	G
1	subject no.	sequence	period	treatment	nominal time	actual sampling time	conc.
2		1	1	R	0		
3		1	1	R	0.5		
4		1	1	R	1		
5		1	1	R	1.5		
6		1	1	R	2		
7		1	1	R	2.5		
8		1	1	R	3		
9		1	1	R	4		
10		1	1	R	5		
11		1	1	R	6		



Period	Group	Subjects	0h	0.5h	1h	1.5h	2h	2.5h	3h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	48h	72h
1	A	1															
1	A	2															
1	A	3															
1	A	4															
1	A	5															
1	A	6															
1	A	7															
1	A	8															
1	A	9															
1	A	10															
1	A	11															
1	A	12															
1	A	13															
1	A	14															
1	A	15															
1	A	16															
1	A	17															
1	A	18															
1	A	19															
1	A	20															

# RTF 查檢表\四、Dissolution\主要缺失

updated

四、Dissolution
確認項目
1. 在不同 pH 值溶媒下，可符合生體相等性試驗準則第二十三條，免計算溶離相似性或溶離相似性( $f_2$ )是否皆大於等於 50?
2. 檢品數目是否各有至少 12 顆？
3. 是否符合溶離率曲線比對報告取代生體可用率或生體相等性試驗報告辦理原則?
4. 是否提供所有文件之繁體中文或英文譯本？
5. 紙本文件是否有側標區隔章節？或 PDF 電子檔是否以檔名或書籤等功能區隔章節？

四、Dissolution
確認項目
溶離比對試驗
1. 在不同 pH 值溶媒下，溶離相似性( $f_2$ )是否皆大於 50?
2. 檢品數目是否至少 12 顆？
3. 是否提供所有文件之繁體中文或英文譯本？
4. 紙本文件是否貼側標或以含側標之隔頁紙區隔章節？或 PDF 電子檔是否有以書籤功能區隔章節？

# Additional strength bio-waiver

## □ 適用原則（衛署藥字第0980364804號公告）

表一：同廠牌**高劑量**產品之生體相等性試驗已獲通過，**低劑量**產品檢附資料

劑型	配方賦形劑相似	非屬配方賦形劑相似
速放劑型	溶離曲線比對報告	生體相等性試驗報告
控釋劑型	生體相等性試驗報告 * 但 <b>配方成分成比例</b> 者或 <b>配方之改變未涉及影響控制釋出成分</b> 者，得以溶離曲線比對報告取代。	生體相等性試驗報告

表二：同廠牌**低劑量**產品之生體相等性試驗已獲通過，**高劑量**產品檢附資料

劑型	配方賦形劑相似	非屬配方賦形劑相似
速放劑型	1.證明線性藥物動力學 2.溶離曲線比對報告 * 未能檢附 <b>證明線性藥動學資料</b> 者，應檢附生體相等性試驗報告。	生體相等性試驗報告
控釋劑型	生體相等性試驗報告	生體相等性試驗報告

# Additional strength bio-waiver

## □ 報告架構

### ◆ 基本資料

### ◆ 藥品成品檢驗資料

### ◆ 溶離試驗方法

- 溶離裝置、轉速、媒液、體積、採樣時間點設計

### ◆ 試驗執行前的方法確效

- 溶離裝置系統驗證(performance verification)
- 溶離檢品分析方法確效

### ◆ 溶離試驗執行

- 試驗結果、相似度計算、原始資料檢附

# BCS based bio-waiver

## □ 法規依據及參考指引

- ◆ 我國BCS based bio-waiver申請指引
- ◆ 詳細試驗步驟可參考ICH M9 (draft) 或USFDA BCS based bio-waiver guidance

## □ 報告架構

- ◆ 基本資料
- ◆ 評估項目及應檢附資料說明
  - 符合BCS based bio-waiver的資格規定（如BCS class定義、應檢附資料…等）
  - 依申請指引附件「申請者自行評估表」，提供自我評估報告及實際試驗資料。

# RTF 查檢表\四、Dissolution\次要缺失

updated

6. 溶離試驗之對照藥品與在 BE 試驗所使用之藥品，在原料藥來源、配方、製程設備、製造廠是否相同？
6.1 若否，廠商是否有依其變更程度提供相關連結性資料《註1》？
7. 藥品試驗批量應大於生產批量之十分之一，且不得低於十萬個劑型單位，但生產批量小於十萬個劑型單位時，則得以該生產批量為試驗批量。本溶離試驗的藥品試驗批量是否符合上述規定？
8. 變異係數是否符合規定《註2》？
9. 是否有提供溶離裝置之系統適用性測試 (system suitability) 報告？
10. 是否有提供 3 個不同 pH 值溶媒的分析方法確效報告？
11. 是否提供溶離率比對試驗與分析方法確效之原始數據(圖譜)、列表、列圖(% vs. time)？

5. 溶離試驗之對照藥品與在 BE 試驗所使用之藥品，在批量、原料藥來源、配方、製程設備、製造廠是否相同？
5.1 若否，廠商是否有提供相關連結性資料《註1》？
6. 變異係數是否符合規定《註2》？
7. 溶離試驗轉速是否符合規定《註3》？
8. 是否有提供系統適用性測試 (system suitability) 報告？
9. 是否有提供 3 個不同 pH 值溶媒的分析方法確效報告？

# THANK YOU

# 綜合討論\_議題回復



### 廠商提問:

目前原料藥許可證核准的最小包裝皆為**0.5公斤**。因為化驗需求，標準品的需求量遠少於**0.5公斤**的最小包裝量，導致每次使用皆須申請進口許可，必須等候TFDA審查核准後，才能進口。為保障病人用藥權利，能穩定及時提供藥品，懇請TFDA放寬有原料藥許可證持有者可以直接進口標準品(取消最小包裝**0.5公斤**的限制)無需再申請藥品樣品進口許可。



### TFDA答覆:

原料藥**標準品**進口，皆需申請**專案進口**。  
關於領有原料藥許可證之原料藥進口，將修訂原料藥許可證之包裝限量。

# 臨時動議