

藥品查驗登記審查準則第四十九條之一附件十二

附件十二 原料藥技術性資料變更應檢附資料表

主要變更	
<p>應檢送資料：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 變更登記申請書，說明新舊內容之差異。</li> <li>2. 變更之科學依據。</li> <li>3. 如涉及原料藥製造廠新增或變更，應檢附該原料藥符合藥物優良製造規範相關證明文件。</li> <li>4. 新增或變更原料藥製造廠須同一品質管制系統且製造廠製程及製程管制、檢驗規格皆一致，得檢附起始物質資料(包含來源、規格、檢驗成績書等)、反應步驟及流程圖(敘明產率、下料量等)、反應途徑中所使用之各種有機溶劑、催化劑、試劑等參與物、原料藥(成品)及中間體之檢驗規格、方法(可列方法依據)及成績書、安定性試驗條件及試驗結果等資料，並比較說明其差異性。* 惟經中央衛生主管機關視其品質管理之需公告之藥品，仍應檢附原料藥技術性資料。</li> <li>5. 如涉及製造廠、製程、中間體及原料藥管制變更，應檢附至少連續兩批(其中至少一批量產批次)之變更前後分析結果，含變更項目與原料藥之檢驗結果。</li> <li>6. 變更原料藥製造廠、不同合成路徑、變更製程所使用之試劑及溶劑或變更關鍵步驟反應條件者等，應檢附安定性試驗資料，或檢附科學性評估證明此變更對原料藥品質特性無顯著影響。 具安定之原料藥**應檢附變更前後之一批先導規模以上之三個月加速安定性試驗報告；原料藥不具安定者應檢附變更前後之第三批先導規模以上之六個月加速安定性試驗報告。</li> <li>7. 變更原料藥之直接包裝材料，應檢附至少兩批先導批規模以上之三個月加速安定性試驗報告。</li> <li>8. 倘無法提供變更前資料，應重新檢附原料藥技術性資料。</li> <li>9. 如係輸入原料藥，應另附原廠變更通知函。</li> </ol> <p>*如無一致性者，應另依第四十二條重新辦理原料藥查驗登記或申請原料藥技術性資料審查。</p> <p>**原料藥經長期試驗(25°C/60%RH 或 30°C/65%RH)二年及加速試驗(40°C/75%RH)六個月後，試驗結果與放行時相當者，可認定為具安定之原料藥。</p>	
變更項目	
一、製造廠 (manufacturer)	新增或變更製造廠(即由新製造廠生產)，包括中間體或原料藥其中任一製造廠之改變。
二、製程 (manufacturing process)	1. 不同合成路徑。
	2. 變更製程所使用之試劑及溶劑。
	3. 變更關鍵步驟反應條件。
	4. 放寬製程中管制允收標準。
	5. 移除製程中管制之檢驗項目。
三、起始物、中間體及原料藥管制 (controls for starting materials, reagents, intermediates and drug substance)	1. 移除規格中之檢驗項目。
	2. 放寬規格之允收標準。

四、容器封蓋系統 (container and closure system)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 變更原料藥之直接包裝材料，且包裝材質與原核准不同。</li> <li>2. 變更無菌、液態原料藥之直接包裝材料。</li> </ol>
<b>次要變更</b>	
<p>應檢送資料：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 變更登記申請書，說明新舊內容之差異。</li> <li>2. 變更之科學依據。</li> <li>3. 如涉及原料藥製造廠變更，應檢附該原料藥符合藥物優良製造規範相關證明文件。</li> <li>4. 至少一批次變更前後分析結果，含變更項目與原料藥之檢驗結果。</li> <li>5. 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之加速安定性試驗或達再驗期或達宣稱效期之長期安定性試驗結果。</li> <li>6. 容器封蓋系統之分析方法、檢驗規格變更，無需提供安定性試驗結果。</li> <li>7. 如係輸入原料藥，應另附原廠變更通知函。</li> </ol>	
<b>變更項目</b>	
一、製造廠 (manufacturer)	變更原料藥製造廠(如廠址變更、同一廠房不同生產廠區或搬移廠房等，製程未涉及合成途徑及規格變更，且製程中管制及分析方法，與已核准者相同)、品質管制單位。
二、製程 (manufacturing process)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 放大批量大於原核准之十倍。</li> <li>2. 新增或取代製程中管制之檢驗項目。</li> </ol>
三、起始物、中間體及原料藥管制 (controls for starting materials, reagents, intermediates and drug substance)	新增或取代規格中之檢驗項目或分析方法。
四、容器封蓋系統 (container and closure system)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 因應安全或品質之議題，新增或取代直接包裝容器規格中之檢驗項目。</li> <li>2. 刪除/變更直接包裝材料之分析方法。</li> </ol>
五、安定性 (stability)	變更原料藥之儲存條件。