財團法人醫藥品查驗中心 Center for Drug Evaluation, Taiwan 當代醫藥法規月刊 2021-02-10 124
回 CDE 官網首頁 訂閱/取消電子報

製劑變更原料藥來源應檢附資料之法規研究

張雅雯[1]、張凱琳[2]

前言

藥品的生命週期管理過程，製劑廠會遇到主成分/原料藥(drug substance)新增或變更來源的情況。當藥品上市後欲申請原料藥來源變更時，須依我國藥品查驗登記審查準則第 49-1 條「申請製劑新增或變更原料藥來源」規定辦理變更登記，條文內容引用如下：

「申請製劑新增或變更原料藥來源，應檢附下列資料：

一、藥品變更登記申請書。

二、藥品許可證正本。

三、新增或變更之有效成分符合藥品優良製造規範證明文件。

四、該原料藥技術性資料經中央衛生主管機關核准之證明文件。但經中央衛生主管機關公告得以其他資料替代之藥品，不在此限。

五、新舊有效成分規格差異之說明及其佐證。

六、依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料。

七、前款比對評估不一致者，應執行溶離率曲線比對，若比對結果不相似者（$f_2 < 50$），應另檢送藥品生體相等性試驗報告。」

本文主要目的是以小分子化學藥品為例，探討各國法規在製劑變更原料藥來源時，建議製劑廠如何依劑型特性，評估原料藥來源變更對製劑成品之影響，並檢附足以佐證成品品質的資料，以確保原料藥來源變更前後製得的成品之品質具可比較性。

國際法規比較

國際上在原料藥變更管理，依變更的風險程度而有不同的通報方式，針對新增/變更原料藥製造廠與原料藥製程兩項變更類別，表一整理了歐盟 (European Medicines Agency, EMA)、加拿大 (Health Canada, HC)、美國 (United States Food and Drug

[1] 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

[2] 財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導中心

Administration, USFDA) 與日本 (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) 的法規要求，摘錄變更類型與通報方式。由於各國上市後變更管理制度不盡相同，變更所需的行政文件、應檢附資料、通報時機等詳細情形，仍須參考各國法規規定。

表一、原料藥技術性資料變更(製造廠、製程變更)通報方式比較

變更項目	通報類別			
	EMA[1]	HC[2]	USFDA[3]	MHLW[4]
原料藥製造廠變更： 新廠與現行核准廠為相同集團或子公司，且有相同的製藥品質系統	IA_{IN} **(註 1)**	Annual notification **(註 2)**	CBE-30 **(註 3)**	次要變更
原料藥製造廠變更： 製造廠使用完全不同的合成路徑或製程條件	II	Supplement	PAS	主要變更
原料藥製程變更： 製程僅涉及次要變更(minor change)	IA **(註 4)**	Annual notification **(註 5)**		次要變更
原料藥製程變更： 製程顯著改變且可能影響藥品的品質、安全性或療效	II	Supplement	PAS	主要變更

變更項目應符合之條件：

註 1：

1. 起始物與試劑之規格 (包含製程管制與所有物料之分析方法) 與已核准之起始物與試劑規格相同。中間體與主成分之規格 (包含製程管制與所有物料之分析方法)、製備方法 (包含批量) 以及合成途徑之細節與已核准之中間體與主成分相同。
2. 主成分並非生物/免疫相關原料，或並非無菌原料。
3. 製程中使用的人類或動物來源物料供應商相同。

註 2： (符合以下 1, 2, 4, 5, 6 或符合以下 1, 3, 4, 5, 6)

1. 變更所牽涉之主成分為個別化學分子 (即主成分並非高分子或高分子錯合物 (polymeric complex))。
2. 所有原料藥之關鍵品質屬性，包含不純物描述 (含致突變性不純物)、粒徑分布以及多晶型/結晶度，可確認原料藥與之前核准之原料藥相同 (如：晶型未改變，且會影響原料藥安全性之不純物描述 (impurity profile) 亦未改變)。
3. 製劑劑型為溶液劑，或主成分在製程中完全溶解，又或原料藥在生理狀態 pH 1.2 至 6.8 下得以劑量/溶解度定義為具可溶性之原料藥，且用於速放劑型之製劑中。
4. 相同製造廠址之原料藥主檔案 (Active Substance Master File, ASMF) 已向法規單位 Health Canada 提交申請。
5. 新申請原料藥製造廠具備製造原料藥之藥品經營許可 (Drug Establishment License, DEL)，或已成功取得加拿大進口商之藥品經營許可。

6. 若製程中使用物料為人類或動物來源，變更後來源具備 European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) 所出具的有效之傳染性海綿狀腦病 (Transmissible Spongiform Encephalopathies, TSE) 歐洲藥典適用性認證 (Certificate of Suitability of the European Pharmacopoeia, CEP)，或變更後來源具備經加拿大治療產品中心 (Therapeutic Products Directorate, TPD) 或加拿大生物及基因治療中心 (Biologics and Genetic Therapies Directorate, BGTD) 所出具病毒安全性或 TSE 風險相關認證。

註 3：

變更後新廠具備相同主檔案，或公司經營者相同 (未改變原核准之製程)，例如變更原料藥製程最後一個步驟之製造場所。

註 4：

1. 對不純物之性質與含量或物理化學性質無不良影響。
2. 變更後合成途徑相同，意即中間體相同，且製程中無新的試劑、催化劑或溶劑。
3. 原料藥或中間體之規格維持不變。
4. 如適用，變更內容有完整描述於原料藥主檔案之 Open Part 之中。
5. 原料藥並非生物來源或免疫相關原料。
6. 變更內容並未牽涉原料藥主檔案之 Restricted Part。

註 5：

1. 依 Health Canada 法規單位認定原料藥相等之原則判斷，未改變原料藥之相等性。
2. 物理狀態並未改變 (如：晶型、非晶態、固體、半固體、液體或氣體)。
3. 溶解度低之原料藥，未改變其多晶型狀態，或其粒徑分布。
4. 若製程中使用原料為人類或動物來源，變更後來源具備 EDQM 所出具的有效之 TSE CEP，或變更後來源具備病毒安全性或 TSE 風險相關認證。
5. 原料藥規格無 Level 1 (主要改變)之變更。
6. 未改變包含起始物、溶劑、試劑、中間體、純化/單離步驟之合成途徑。原料藥不純物描述維持不變 (未產生高於 0.10%之新不純物，未改變已核准之總不純物限量，且殘留溶劑在 ICH 限量範圍內)，或製程改變可由 EDQM 所出具之有效 CEP 支持。
7. 變更不會影響無菌原料藥之無菌製程。
8. 變更所牽涉之原料藥為個別化學分子 (如：未包含高分子錯合物)。

通報類別說明

EMA : Type IA (variations not requiring immediate notification)、Type IA_{IN} (variations requiring immediate notification)、Type II (major variations require approval of the relevant competent authority before implementation)

HC: Annual notification (may be implemented by the sponsor without prior review by HC)、Supplements (major quality changes, the change may not be implemented by the sponsor until a NOC (Notice of Compliance) has been issued)

USFDA: CDE-30 (changes that require submission of a changes being effected in 30 days)、PAS (changes that require submission of a prior approval supplement)

MHLW: 次要變更 (變更時提供申請函報備)、主要變更 (提供完整資料申請變更)

各國的規範雖然不全然相同，對於屬相同製藥品質系統、同一集團所屬的製造廠變更，或製程僅涉及次要變更，在符合必要條件如：合成途徑、製程、不純物描述、物化

特性、原料藥規格等皆未變更的情況下，得免事先申請同意，可採固定時期通報之方式辦理變更。反之，當新增/變更原料藥製造廠係採完全不同的製程，或同一製造廠但製程已有顯著變更的情況下，各國皆要求事先申請並獲得同意後才得以變更。

原料藥來源改變對製劑品質影響之風險評估

原料藥變更對藥品的品質可能會有一定程度影響，須考量原料藥本身製程複雜程度、分子結構、變更類型等因素進行整體風險評估。當原料藥來源改變 (change in source) 且同時涉及不同合成路徑、製程、使用之物料(包含起始物、溶劑、試劑、催化劑)、儀器設備時，屬於多重變更的範疇 (multiple changes)，此時，不同原料藥來源間的不純物描述、安定性及物理特性 (固態形式與粒徑) 皆可能不同。在考慮使用新的原料藥來源時，除了評估是否有取得原料藥主檔案 (Drug Master File, DMF) 資料、GMP 許可及成本外，儘可能從可取得的資訊了解新舊原料藥來源之間的合成路徑、不純物描述、原料藥規格與檢驗方法之差異，此外，原料藥的固態形式 (例如：含結晶水、溶劑合物、共晶體、多晶型或非晶態) 、顆粒形狀及粒徑大小等物理特性，也可能是影響成品品質的關鍵，前述項目不一定會被列入原料藥規格中，製劑廠應根據劑型特性評估原料藥物理特性是否會影響成品品質關鍵屬性。綜觀各國法規，日本與美國針對原料藥變更所應檢附成品相關資料，有提供較明確的參考指引，以下將個別介紹日本與美國之相關規定。

一、日本

根據日本公布之「口服固體製劑變更製程在生體相等性試驗之考量[5]」，除了規定成品批量、製造廠、製程設備與製程變更程度判定外，針對原料藥的物化特性 (晶型或粒徑) 改變時，須評估是否影響成品品質，依不同劑型應提供之比對資料如表二所示，原則上無論晶型、粒徑是否會影響成品品質，皆須提供成品之溶離率曲線比對試驗資料。從三批變更前產品選出溶離度居中的批次與一批變更後產品進行比對試驗，批量可為量產批量十分之一。

表二、日本速放製劑、腸溶製劑與緩釋製劑變更製程所應執行之比對試驗

變更程度	項目	變更內容	比對試驗要求
速放或腸溶製劑			
Level 1	**成分物化特**	**原料藥晶型、粒徑或賦形劑等級之變更不**	1. 符合 ICH Q6A 設計之溶離

(輕微變更)	**性**	**會影響品質**	試驗僅要求符合規格。
	製造規模	製造規模 (批量) 的變更不會影響品質 (製程設備之型式與作用機轉相同，標準作業程序 (Standard Operation Procedure, SOP) 亦相似)	2. 若規格所設計之溶離試驗具有優秀的區辨能力，則以規格的溶離試驗條件確認溶離曲線相等性。
	場所	操作人員教育訓練系統搬遷至相同製造場所 (SOP、環境管制、變更管理均相同)	3. 若不屬於上述兩種狀況，則應確認學名藥生體相等性指引中所有溶離試驗條件下的溶離曲線相等性。
	儀器設備	變更為相同型式與作用機轉的儀器設備	
	製程	混合時間或作業時間等製程參數的變更落在申請時或確效時所確認的範圍內	
Level 2 (中等程度變更)	**成分物化特性**	**原料藥晶型、粒徑或賦形劑等級之變更可能影響品質**	1. 符合 ICH Q6A 設計之溶離規格試驗，以該條件確認溶離曲線相等性。
	製造規模	製造規模 (批量) 之變更可能會影響品質 (製程設備之型式與作用機轉相同，SOP 亦相似)	2. 若不屬於上述狀況，則應確認學名藥生體相等性指引中所有溶離試驗條件下的溶離曲線相等性。
	場所	相同作業員教育訓練系統 (包含 SOP、環境管制、變更管理等) 搬遷至不同製造場所 (儀器設備之型式與作用機轉相同)	
	儀器設備	變更為不同型式與作用機轉之儀器設備	
	製程	混合時間或作業時間等製程參數的變更落在申請時或確效時所確認的範圍外	
Level 3 (主要變更)	製程	超出 Level 1 及 Level 2 所記載範圍，對品質有顯著影響之變更，例如濕式造粒法變更為乾式直接壓錠法等製程變更	1. 若為治療濃度範圍較廣之藥品 (非 narrow therapeutic index 藥品)，以學名藥生體相等性指引所有溶離試驗條件執行之試驗結果，均可在 30 分鐘以內溶出 85%，可以前述所有條件確認溶離曲線相等性。 2. 若不屬於上述狀況，應以學名藥生體相等性指引規定執行生體相等性試驗。
緩釋製劑			
Level 1 (輕微	**成分物化特性**	**原料藥晶型、粒徑或賦形劑等級之變更不會影響品質**	1. 符合 ICH Q6A 設計之溶離試驗僅要求符合規格。

變更)	製造規模	製造規模 (批量) 之變更不會影響品質	2. 若不屬於上述狀況，則應確認學名藥生體相等性指引中所有溶離試驗條件下的溶離曲線相等性。
	場所	操作人員教育訓練系統搬遷至相同製造場所 (SOP、環境管制、變更管理均相同)	
	儀器設備	變更為相同型式與作用機轉的儀器設備	
	製程	混合時間或作業時間等製程參數之變更落在申請時或確效時所確認的範圍內	
Level 2 (中等程度變更)	**成分物化特性**	**原料藥晶型、粒徑或賦形劑等級之變更可能影響品質**	1. 符合 ICH Q6A 設計之溶離規格試驗，以該條件確認溶離曲線相等性。 2. 若不屬於上述狀況，則應確認學名藥生體相等性指引中所有溶離試驗條件下的溶離曲線相等性。
	製造規模	製造規模 (批量) 之變更可能會影響品質 (使用型式與作用機轉相同儀器設備，SOP 亦相似)	
	場所	相同操作人員教育訓練系統 (包含 SOP、環境管制、變更管理等) 搬遷至不同製造場所 (儀器設備之型式與作用機轉相同)	
	儀器設備	變更為不同型式與作用機轉之儀器設備	
	製程	混合時間或作業時間等製程參數的變更落在申請時或確效時所確認的範圍外	
Level 3 (主要變更)	製程	超出 Level 1 及 Level 2 所記載範圍，對品質有顯著影響之變更，例如濕式造粒法變更為乾式直接壓錠法等製程變更	以學名藥生體相等性指引規定執行生體相等性試驗。

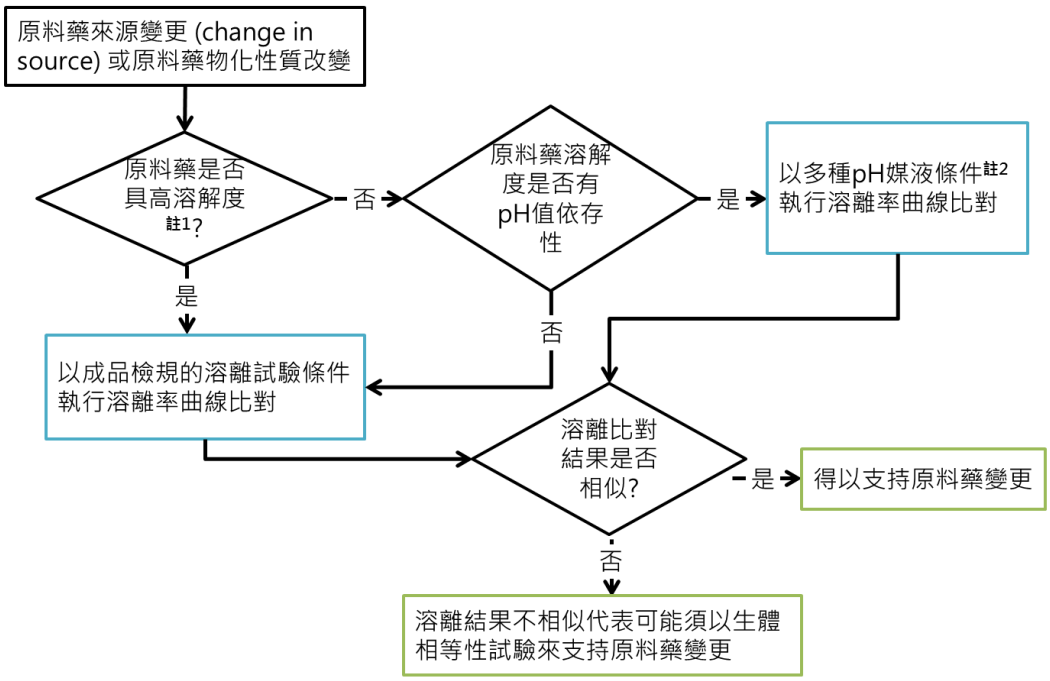
表二所列變更，日本在「口服固體製劑變更製程在生體相等性試驗之考量 Q & A[5]」中，進一步闡述各項變更之考量，並舉例說明。例如賦形劑為色素或香料之等級變更，原則上為 Level 1 之變更，但賦形劑為崩散劑、結合劑或潤滑劑之等級變更，通常會認定為 Level 2 之變更。原料藥粒徑變更，若可證明其差異不會影響製劑溶離率，亦可認定為 Level 1 之變更，但若主成分具難溶性，因原料藥物化性質的微小變化仍有可能顯著影響製劑溶離特性，因此會被歸類為 Level 2 之變更。諸如此類原料藥物化特性之變更對製劑之影響，日本建議在研發階段研究相關變更對製劑之影響程度，若可提出足夠科學資料證明，即使主成分具難溶性，相關變更亦不會影響製劑特性時，可依所提供資料判定為 Level 1 之變更。

二、美國

參考 US FDA 所發表 Guidance for Industry - Postapproval Changes to Drug Substances (2018/9, Draft) [3]，原料藥部分應比較不純物描述及物理特性，物理特性包括：固態形式是否相似、粒徑分布是否相似、粒徑大小對生體可用率之影響、粒徑大小與形狀對成品含量均一度之影響、製劑是否會因原料藥物理特性改變而影響品質，表三所列類型二者，原料藥物理特性會是關鍵考量。針對成品部分，則建議以下列項目評估新舊原料藥來源分別製成之成品：(1) 不純物描述之相當性、(2) 製程管制與成品放行結果之比對、(3) 製劑安定性試驗數據、(4) 體外比對試驗，依評估結果證明變更前後品質與生體相等性的一致性。評估項目中，針對體外比對試驗之考量，須依藥品劑型、藥品給藥方式與主成分溶解度決定提供成品體外比對資料。以口服藥品為例，可依圖一決策樹進行評估：當主成分/原料藥來源變更或變更後主成分的物化特性可能影響成品品質時，若主成分屬高溶解度，或主成分於不同 pH 值具有相似的溶解度時，可僅執行 Quality Control (QC) 媒液條件 (即成品規格之溶離試驗條件) 的溶離率曲線比對試驗；其餘則須提供不同 pH 媒液條件之溶離率曲線比對結果，作為支持原料藥來源變更之依據。

表三、美國對於原料藥物理特性與製劑表現的關聯性說明[3]

類型一：物理特性非關鍵考量之製劑	類型二：物理特性為關鍵考量之製劑
1. 溶液製劑 2. 製造過程完全溶解原料藥之劑型 3. 具高溶解度特性的原料藥之口服固體製劑	1. 不具高溶解度特性的原料藥之口服固體製劑 2. 不具高溶解度特性的原料藥之口服懸浮劑 3. 非口服劑型且原料藥在使用時為固體狀態（例如：懸浮注射劑、乾粉吸入劑、穿皮製劑) 4. 原料藥物理特性的改變會影響製劑的製程（例如：粒徑、流動性、振實密度 (tap density)) 5. 原料藥顆粒處於未溶解狀態之塞劑 6. 口服粉劑、顆粒劑 7. 局部投與粉劑 8. 控制釋放製劑



註1: 參考BCS-based biowaiver指引中的高溶解度定義
註2: 相關要求請參考SUPAC-IR、SUPAC-MR

圖一、美國對於原料藥變更之製劑成品執行體外試驗決策樹[3]

此外，本指引亦列出各種變更類型所應檢附 DMF 與成品的資料建議，有關原料藥部分應檢附資料建議詳情請參考指引內容，以下僅呈現成品部分的資料，從表四可以看出，無論是原料藥製造廠、批量、儀器設備或製程變更，在成品部分應檢附的資料考量非常相似，除了須提供原料藥商及製劑廠所檢具的原料藥 CoA (Certificate of Analysis)，製劑廠應評估變更前後的原料藥不純物描述與物理特性是否相似，若原料藥不純物描述與物理特性皆不相當，且物理特性很可能影響成品之製程或成品性能時，應另提供變更前後之成品 CoA、溶離率曲線比對試驗及安定性試驗資料。

表四、美國申請原料藥變更所應檢附成品之相關資料[3]

變更類型	成品應檢送的資料
原料藥之製造廠、批量、儀器設備變更	1. 下列資訊若未於 3.2.S 提供，應於申請時提供： • 敘述變更事項。申請製造廠之變更，應提供新廠/供應商的名字、地址以及製造廠識別號碼。 • 原料藥廠出具之變更後原料藥檢驗成績書。 • 製劑廠出具之原料藥 CoA，確認符合已核准規格與 USP 規範。

	2. 若無法建立原料藥的不純物描述與物理特性的相似性，且物理特性很有可能影響產品製程或成品性能時(參考表三)，應提供下列資料： ● 變更前與三批先導批次或量產批次之變更後成品的 CoA。 ● 溶離率曲線比對試驗 (參考圖一)。 ● 分析方法報告摘要，確認原料藥與成品分析方法所分析之原料藥不純物，不會在相同滯留時間沖提出不同不純物之層析波峰，以佐證定量方法合適性。 ● 一批變更後成品的三個月加速安定性數據及現有的長期安定性數據，檢送長期安定性資料的承諾書。
原料藥製程變更	1. 涉及製程變更應檢附以下資料 ● 原料藥廠出具之變更後原料藥 CoA。 ● 製劑廠出具之原料藥 CoA，確認符合已核准規格與 USP 規範。 2. 若無法建立原料藥的不純物描述與物理特性的相當性，且物理特性很有可能影響產品製程或成品性能時(參考表三)，應提供下列資料： ● 變更前與三批先導批次或量產批次之變更後成品的 CoA。 ● 溶離率曲線比對試驗 (參考圖一)。 ● 分析方法報告摘要，確認原料藥與成品分析方法所分析之原料藥不純物，不會在相同滯留時間沖提出不同不純物之層析波峰，以佐證定量方法合適性。 ● 一批成品的三個月加速安定性資料及目前有的長期安定性資料，並檢送長期安定性試驗的承諾書。

我國於原料藥來源變更時應檢附成品資料建議

表一中所列之兩種風險等級的原料藥製造廠/製程變更情形，廣義來說皆屬於我國查驗登記審查準則第 49-1 條的範疇，從前文內容已可知兩種類型的變更，須提供的佐證資料有一定程度的不同，以下將舉出兩種變更情境，分別闡述如何檢附查驗登記審查準則第 49-1 條第五款至第七款資料。

情境一

藥品 DPA 為含有 DSA 成分的口服速放錠劑，DSA 屬於 BCS class II 藥品，成品採乾式造粒法製造，從先前的產品開發經驗已知 DSA 原料藥的粒徑分布特性會影響製劑的釋放速率，生體相等性預試驗也曾觀察到粒徑會影響藥品生體可用率，因此製劑廠已管控原料藥的粒徑分布，並開發能區辨不合格批次之溶離 QC 試驗條件。為維持原料藥供貨穩定，現欲新增原料藥製造廠，新增來源的原料藥之合成路徑、起始物、製程、設備、製程管制、分析方法、檢驗規格等皆與現行核准相同，且新增之製造廠屬於相同的品質系統。

檢附資料考量：由於變更後製造廠與現行核准製造廠係屬相同品質系統，且原料藥之合成路徑、起始物、製程、設備、製程管制、分析方法、規格...等皆未變更，若依查驗登記審查準則附件十二檢附的變更前後原料藥比對結果可支持一致性，不純物描述及物理特性皆未改變時，依查驗登記審查準則第 49-1 條第五款提供原料藥廠及製劑廠出具之變更前後原料藥的 CoA，並說明其規格差異；依第六款所提供的評估資料之考量如下：雖然原料藥的物理特性(粒徑分布)是影響製劑成品品質的關鍵，由於原料藥變更前後之物理特性並未改變，若新/舊原料藥製造廠之成品檢驗結果具可比較性，兼以成品溶離 QC 試驗方法具有一定的區辨力，應可用於佐證變更前後品質一致性。

前述情境主要考量的重點在於原料藥變更前後之不純物描述或物理特性是否仍相當，以及新/舊原料藥製造廠之成品檢驗結果是否具可比較性，若前述有關劑型特性之考量重點經評估後不具相似性時，例如：新/舊原料藥製造廠之成品檢驗結果雖然皆符合規格，但檢測數據有明顯差異時，則另依查驗登記審查準則第 49-1 條第七款，檢附溶離率曲線比對資料 (建議參考圖一決策樹)，若溶離比對結果不相似時，應另檢送藥品生體相等性試驗報告。

情境二

藥品 DPA 為含有 DSA 成分的口服速放錠劑，DSA 屬於 BCS class II 藥品，成品採乾式造粒法製造，從先前的產品開發經驗已知，DSA 原料藥的粒徑分布特性會影響製劑的釋放速率，BE 預試驗也曾觀察到粒徑會影響藥品生體可用率，因此製劑廠已管控原料藥的粒徑分布，並開發能區辨不合格批次之溶離 QC 試驗條件。目前欲申請原料藥來源變更，原料藥製造廠擬由公司 A 變更為公司 B，從原料藥廠提供的技術文件可知，兩家公司的合成路徑並不相同，原料藥檢驗規格亦有不同。

檢附資料考量：此類型變更已涉及多重改變，須進一步評估不純物描述及原料藥物理特性是否相當、現行不純物檢測方法是否仍適用新的原料藥來源、是否有需要進一步調整檢驗分析方法或成品規格等。應依查驗登記審查準則第 49-1 條第五款提供原料藥廠及製劑廠出具之變更前後原料藥的 CoA，並說明其規格差異；再依第六款提供評估資料，包含檢附成品不純物分析方法報告摘要以確認方法仍具適用性，新/舊原料藥製造廠之成品檢驗結果具可比較性，並參考圖一決策樹檢附變更前後產品之溶離率曲線比對試驗結果。

此情境二與情境一不同的是，由於變更前後之原料藥係屬於不同來源 (change in source)，建議依第六款提供之評估資料中，無論新/舊原料藥製造廠之成品檢驗結果比對結果如何，皆應包含變更前後成品之溶離率曲線比對試驗結果，若溶離結果比對不一致，則須依第七款檢附藥品生體相等性試驗報告。此外，由於變更前後之原料藥廠合成路徑並不相同，須評估原料藥變更前後之不純物描述或物理特性是否仍相當，並留意現行不純物檢測方法是否仍適用於新的原料藥來源，若有同時涉及原料藥與製劑的不純物檢測方法或規格之變更時，應另須依查驗登記審查準則第 57 條辦理變更登記。

結語

藥品的生命週期中，主成分/原料藥之變更有多種情況，所涉及之變更對成品影響之風險應視個案而定，對於製劑新增或變更原料藥來源之變更，在現行查驗登記審查準則第 49-1 條通則的規定下，第六款之「依劑型特性之製劑成品檢驗結果比對評估資料」，往往會被誤解為僅須提供成品 CoA，希望透過本文對國際法規介紹、科學考量重點與案例，提供給讀者了解申請變更登記時檢附的資料方向。

致謝

本文草稿經過藥劑科技組廖姿雅、陳美方與林宜穎三位 CMC 小組長及葉嘉新組長的指正與修改，並由孫懿真委員及鮑力恆委員共同指導完成，特此感謝。

參考文獻

1. EMA, 'Variations guidelines' - Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures。 https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:EN:PDF accessed 2021/1/20

2. HC, Guidance Document : Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Quality Document

   https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/post-notice-compliance-changes/quality-document/quality-document.pdf accessed 2021/1/20

3. U.S. FDA, Postapproval Changes to Drug Substances Guidance for Industry https://www.fda.gov/media/115733/download accessed 2021/1/20

4. 日本, 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方 https://www.pmda.go.jp/files/000157176.pdf accessed 2021/1/20

5. 日本, 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方のQ & A https://www.pmda.go.jp/files/000157176.pdf accessed 2021/1/20