

原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制
(API, DMF Refuse to File, API, DMF RTF)-問答集

Q1: 若申請函敘明技術性資料為引用已核准之資料，是否由原料藥製造廠出具授權書及製程無變更聲明函，或變更核備函(如適用)。

A: 申請者若引用已核准之資料，建議參考表二，除檢具 RTF 查檢表外，亦須提供 CMC 資料，詳列項目(2~8)。

Q2: 「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制」查檢表，與「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表第二版」草案一、行政資料第 5 點 5.3~5.6 完全重複，是否將簡化於其中之一查檢表呈現？

A: 本表僅提供給單獨申請原料藥查驗登記暨原料藥主檔案申請者參考使用。若學名藥查驗登記案內檢送原料藥技術性資料或其替代性資料，應參考「學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表第二版」，並準備原料藥及製劑相對應之資料。

Q3: 原料藥主檔案如係申請查檢表一、行政資料項目 1(一般審查)，因考量技術文件機密性，Restricted Part (例如:32s2 製造) 通常會由原料藥造廠於國內代理商以 Applicant Part 送件取得案號後原廠自行寄送至 CDE，applicant 很難去確認某些內容，建議項目 2, 8, 9 &10 項目不列入退件判定，不應累計缺失。

A: 為確保送件資料完整性，申請者有義務洽詢和確認原料藥廠資料內容，因此申請者仍須勾選並檢附本查檢表。

Q4: 申請廠商並沒有機會審閱 closed part 內容，無法於送件前得知

原廠是否提供完整資料。請 TFDA 考慮在 RTF(退件)前給予一次 closed part 的補件機會。

A: 依公告本署則自收案日起 7 日內函請廠商行政補件(檢送 Closed part)，並須於 30 日內回復。為確保送件資料完整性，申請者有義務洽詢和確認原料藥廠資料內容，因此申請者仍須勾選並檢附本查檢表。

Q5: DMF 不可以早於學名藥查登送件，若 DMF RTF 公告後，是否代表 DMF 可早於 ANDA 送件？

A: 依公告，無須檢送申請製劑查驗登記案號或欲使用於藥品製劑許可證字號，故可早於學名藥查驗登記送件。

Q6: DMF 審核通過後，能自行與製劑查驗登記連結？或者廠商需要以函文告知 DMF 案承辦人或製劑查驗登記案承辦人？

A: 請廠商於 DMF 審查完成取得備查函後，於申請學名藥查驗登記案時，提供備查函影本。

Q7: 若製劑查驗案內併案申請 DMF，是否需要填寫 DMF RTF checklist？

A: 學名藥查驗登記如案內檢送原料藥技術性資料或其替代性資料，應檢附「學名藥查驗登記退件機制(Refuse to File, RTF)第二版」，填寫以何種方式檢送原料藥資料，並檢附相對應之資料，本署會同時審閱是否達退件標準。非填列「原料藥查驗登記暨原料藥主檔案退件機制」查檢表。

Q8: Closed part 文件多由原廠直接寄送至貴署，由國內申請商在送

件前填寫 RTF 表是否恰當？

A: 建議國內申請商將 RTF 查檢表項目轉知原料藥廠協助確認。

Q9: DMF 3.2.S.4.1 會記載原料藥規格，但不會特別宣稱只有一種原料藥規格。惟具兩種(包含)以上原料藥規格者，會於 3.2.S.4.1 記載。實難要求原料藥廠修正 DMF 內容(“宣稱只有一種原料藥規格”)。若 DMF 具兩種(包含)以上原料藥規格者，是否可改於 DMF 申請函文上註明？

另外不同國家衛生主管機關審查要求不一，特定國家或區域會有特別檢測項目，規格不一定會完全一樣。在這樣的狀況就會 RTF 嗎？

A:

(1) DMF 申請案若製程相同，可接受兩種規格(如 USP 以及 EP)合併為一套規格(即廠規)，故一件 DMF 申請案之 DMF 號碼核應僅核准一套規格，當此套規格能同時符合 USP 及 EP 時，並應可於核備函內敘明。

若要登記兩種不同的 DMF 規格，則應分開申請 DMF 案並繳交兩案之規費，審查通過時即會核發兩張核備函並可註明不同規格。故在申請 DMF 案時，仍應僅宣稱一種原料藥規格。

(2) 另，製劑廠中所使用的原料藥規格也僅有一套，若要於製劑中使用不同規格之原料藥來源，應先增訂廠內之原料藥檢驗規格方法，使其能符合各原料來源之規格。

至於相同檢測項目新原料藥廠之規格值不得比製劑廠寬鬆，若超出製劑廠原核定規格，應提供相關資料以佐證所使用之新原料藥均能符合製劑廠之允收標準。其他不純物或殘餘溶劑等檢測項目製劑廠應依原廠增列，並可註明僅於使用新來源時須檢測。

Q10: DMF 申請案若製程相同，可接受登記兩種規格(如 USP 以及 EP) 並備註於核備函，因此若列於查檢表中勾『否』是否會被退件？

A: DMF 申請案若製程相同，可接受兩種規格(如 USP 以及 EP)合併為一套規格(即廠規)，故一件 DMF 申請案之 DMF 號碼核應僅核准一套規格，當此套規格能同時符合 USP 及 EP 時，並應可於核備函內敘明。故在申請 DMF 案時，仍應僅宣稱一種原料藥規格。

Q11: 不同原料藥、廠商、國家、法規單位對於起始物之訂定解讀不完全相同，已涉及實質審查內容，是否要將此項要求列入初審查檢表中。

A: 僅需提供起始物資料、敘述及說明其合理性，資料無須完整性。

Q12: 中間體規格大部分屬於保密資料裡，代理商從 open part DMF 無法得知該中間體是否為可分離中間體。以及 3.2.S.2.3、3.2.S.2.4、3.2.S.2.5 細節皆屬 closed part，文件並多由原廠直接寄送至貴署，由國內申請商在送件前填寫 RTF 表是否恰當？

A: 查檢表一之該項目非為主要退件機制，勾選 7 至 11 項「否」之總數 ≥ 3 項，才致使退件。由於無 closed part，無法進行實質審查，建議代理商應將 RTF 查檢表項目轉知原料藥廠協助確認。