



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

加拿大 Health Canada 於 2019 年 2 月發表「主檔案申請之程序與行政要求」指引

發表單位： 加拿大 Health Canada 摘要整理： 白書睿
發表時間： 2019/02/13 內容歸類： 主檔案申請
類 別： 指引 關 鍵 字： Master files (MFs)

資料來源：[Guidance Document : Master Files \(MFs\) – Procedures and Administrative Requirements](#)

- 重點內容：
1. 本指引取代 Health Canada 2017 年 5 月 1 日發表之 Guidance Document – Master Files (MFs) – Procedures and Administrative Requirements。本指引生效日為 2019 年 2 月 13 日。
 2. 本指引適用於所有擬使用主檔案以供藥品查驗登記、DIN 申請(Drug Identification Number application，見註解)或臨床試驗申請之主檔案持有者與經授權代理商(以下簡稱持有者)、藥品查驗登記、DIN、臨床試驗等申請者(以下簡稱申請者)、以及涉及主檔案之審查單位辦理者等，提供有關主檔案申請、變更、註銷等程序之參考建議與要求。
 3. 本指引不適用於供天然健康產品(natural health products, NHPs)引用之主檔案。
 4. 本指引內容參考自「國際學名藥法規主管機關會議(the International Generic Drug Regulators Programme, IGDRP)」、ICH 指引、EDQM 歐洲藥典適用性證書(CEPs)等。
 5. 主檔案(master file)係一提供藥品特定成分、製程、包裝等相關資訊之法規檔案(regulatory transaction)，係一可供廠商檢送商業機密資料(confidential business information, CBI)之有效載具。
 6. 加拿大之主檔案分為四類：Type I 至 Type IV(如表一所示)。其中 Type I (原料藥主檔案)及 Type IV 主檔案(劑型主檔案)又可分為「Restricted Part」及「Applicant's Part」：Restricted Part 為機密資料，通常由



持有者直接檢送至審查單位；Applicant's Part 為非機密資料，除了主檔案申請外，藥品查驗登記時申請者應一併檢送擬引用主檔案之 Applicant's Part 及持有者出具之授權書(Letter of Access, LoA)至審查單位。

7. 主檔案名稱應使用學名(即 INN 名稱)，可於名稱後加註製造廠的廠牌或代碼。原料藥若含相反電荷離子(counter ion)或溶合型態(solvated states)，則均應清楚識別。
8. 下列例子應視為全新主檔案之申請：
 - (1) 不同原料藥；
 - (2) 不同鹽類；
 - (3) 不同錯合物(complex)；
 - (4) 不同共晶(co-crystal)；
 - (5) 不同水合(hydrate)或溶合(solvate)型態；
 - (6) 不同異構物(isomer)，或不同異構物混合物(mixture of isomers)
 - (7) 光學純化原料藥，擬申請消旋型態(racemate)，或擬申請其鏡像異構物(enantiomer)；或消旋原料藥，擬申請其光學純化鏡像異構物(optically pure enantiomer)；
 - (8) 引入不同的新合成途徑(即產生不同原料藥規格)；
 - (9) 多晶型之不同型態(並因此產生不同物理化學及藥物動力學特徵)；
 - (10) 任何影響原料藥物理化學及藥物動力學特徵之變更；
 - (11) 非無菌原料藥，擬申請無菌等級；或無菌原料藥，擬申請非無菌等級；
 - (12) 變更或增加動物原料之來源(且此變更導致安全性疑慮)。
9. 下列例子經評估可不用申請全新之主檔案：
 - (1) 不影響物理化學及/或藥物動力學特徵之合成途徑略微差異；
 - (2) 不同製造廠廠址但使用相同或相似合成途徑(且原料藥仍以相同規格管制)；
 - (3) 粒徑等級差異(粒徑應管制於成品製造廠之原料藥規格)；
 - (4) 容器封蓋系統差異，並因此導致儲存條件及再驗期不同；
 - (5) 其他不影響物理化學及/或藥物動力學特徵之差異。



10. 以下簡述加拿大主檔案申請之相關要求：

(1) 申請時間：

Health Canada 建議主檔案申請時間應介於藥品查驗登記申請日前兩個月至前一年間。

(2) 申請格式：

自 2016 年 1 月 1 日起 Health Canada 不接受紙本文件，主檔案應使用電子化之 PDF 或 Microsoft Word，並使用加拿大官方語言(英文或法文)，格式則應符合「CTD/eCTD 電子格式」。

(3) 申請規費：

規費於每年 4 月 1 日調漲 2%，持有者出具授權書(LoA)另計費用。例如：於 2019 年 4 月 1 日後之全新主檔案申請、檢附一份 LoA，則應繳納一全新主檔案申請之\$1248 CAD 及一份 LoA 之 \$176 CAD，共\$1424 CAD(約新台幣 3 萬 4 千元)。

(4) 程序暫停：

送審時若行政資料缺漏、格式未符合規定、未繳納規費等，則啟動行政程序暫停(administrative process hold)並寄發程序暫停函，待所有行政資料備齊後始註記主檔案送件日期(filing date)。

(5) 技術審查：

主檔案連結藥品查驗登記，其技術審查參照 ICH 指引及加拿大國內相關指引，例如：Guidance Document：Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance：New Drug Submissions (NDSs) and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs)等。

(6) 釋疑及缺失函：

審查期間若須提供資料釐清問題，則有 15 個日曆天之 e-mail 釋疑補件(clarification request)，若時限內持有者無法回覆並釐清問題，則寄發缺失函(letter of deficiency)。

(7) 廠商回覆：

持有者應於規定時限內補正並回覆釋疑補件或缺失函，回覆資料仍應符合「CTD/eCTD 電子格式」，若格式不符亦進入行政程序暫停。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表一、加拿大之藥品主檔案分類

Type I 原料藥主檔案	Type II 容器封蓋系統主檔案	Type III 賦形劑主檔案	Type IV 劑型主檔案
化學藥：原料藥，或是用於合成原料藥之起始物或中間體。 生物藥之原料藥可指：製程中間體原液(bulk process intermediates)、疫苗抗原、疫苗佐劑(鋁鹽除外)、白蛋白(若作為賦形劑則除外)、放射藥品之關鍵原料、基因治療之載體等。	容器封蓋系統(container closure systems, CCS)或其組件。	所有賦形劑，包括：生物來源賦形劑(白蛋白等)、膠囊殼、包衣成分、著色劑、香料、其他添加物(例如：明膠、鋁鹽、生長培養基等)。	劑型(dosage form)及半製品。

註：DIN 係藥品於加拿大販售前由 Health Canada 註記之電腦生成八位數字，此數字標註於藥品外盒，可幫助使用者清楚辨明所用藥品其配方組成、標籤、使用說明等皆已通過法規單位審查。