



各國藥品許可證管理制度之介紹

陳慧如/陳玲貴¹

前言

綜觀主要醫藥管理先進國家在藥品許可證的展延制度和年報管理現況，每個國家所依循的法規和管理方式作法各有不同，基本上對於已上市藥品的許可證管理可區分兩類(1) 許可證須定期展延；(2) 許可證無須辦理展延，惟須每年繳交年報，二者方式擇一辦理，即展延制與年報制不會併行，須定期辦理展延者就無須繳交年報，本文乃將蒐集各國法規單位就此議題之管理現狀，作摘要說明。

1. 歐盟(European Medicines Agency, EMA)

依據歐盟【1234/2008/EC】法規，無論是化學藥品或生物製劑，首次核發上市許可證的效期是 5 年，爾後須辦理展延。藥證持有者申請展延的時間，規定在許可證到期前 9 個月內提出申請，且須經法規單位進行審查，若評估的結果證實該藥品無安全之疑慮，則該藥品之許可證即永久有效；倘若評估的結果認為該藥品有安全之疑慮需進行藥物監控，則須依 EMA 規定方式辦理展延。即在 EMA 首次效期五年期滿之評估後展延結果有二：(1) 首發許可證效期核發 5 年，5 年後進行評估，若評估的結果證實該藥品無安全之疑慮，則該藥品許可證可永久有效，(2) 首發許可證效期 5 年期滿進行評估，若評估結果仍有疑慮者，則再給予 5 年效期，待再次期滿後作再評估。此外 EMA 訂定藥品可有條件的核准(conditional approved)許可上市方式，即藥品首次核准的效期為一年，且該藥品需每年送件至 EMA 進行審查和核發許可證。故歐盟國家藥品許可證管理是採以展延方式辦理，未採用年報制度。

對於已上市藥品的變更申請，分為三種類型：(1) type IA minor variations 之下再分為兩類管理：IA 和 IAIN 分述如下，(a) IA：藥證持有者在實施藥品變更後，應在 12 個月內通知法規單位。EMA 建議申請者可以集結成冊後再一併申請變更，通常以年度申報系統(annual reporting system)檢送相關變更資訊，惟藥商仍習慣一有變更便提出申報的方式；(b) IAIN：藥證持有者實施藥品變更後應立即通知法規單位。(2) type IB minor variations：藥證持有者確認法規單位收到申請變更通知的 30 天內，若沒有收到法規單位的不利意見，則表示該藥品變更申請已獲法規單位核可。(3) type II major variations：廠商申請藥品變更需同時檢附相關資料，經審核通過後方可進行變更。另有關變更費用部分，則依據變更種類

¹ 財團法人醫藥品查驗中心諮詢輔導中心



內容與收費標準而定。

2. 美國 (U.S. Food and Drug Administration, USFDA)

依據美國法規【section 506A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) 21 CFR 314】，對於化學藥或是生物製劑的管理方式大致上相同。藥品於美國取得上市許可後，美國 FDA 採年報制度來管理已上市之藥品，而不以展延制度來管理。除了剛核准上市藥品需立即上網申報外，藥證持有者在該藥品首次核准上市的前 60 天內，每年於美國 FDA 官網進行申報和繳交上市後研究年報(Form 2252)，年報線上申報時無需繳交費用，惟每個藥品每年均須繳交產品費用\$ 98,380USD (如 2013 年度約台幣 300 萬)，許可證持有者每年須繳交上市後研究報告，以作為美國 FDA 掌握藥品上市後之相關狀況和潛在風險時的重要參考。美國 FDA 不會主動通知藥商進行年報之申報，藥商若沒有如期繳交或所提年報資料有偽造者，美國 FDA 將撤銷其許可證並禁止該產品於美國市場上銷售販賣。有關已上市藥品的後續變更管理部份，若涉及到主要變更且需文件佐證者，則申請者至少在變更前 30 天提送美國 FDA，變更費用則依變更的類別而異。

3. 瑞士 (Swissmedic, 歐盟 Decentralized 代表)

瑞士的藥政管理整體而言和台灣最為相似，其許可證的展延是依據【Art. 9, para. 2, VAM】法規，每次展延期限為 5 年，在期限前的 6 個月即可開始辦理許可證展延登記。每次申請展延需填寫特定的表格，展延費用為\$ 500CHF(約台幣 16,000 元)。依據瑞士 Swissmedic【Art. 10 & 11, VAM】法規，其正面表列的變更項目共有 46 項，皆需事先提出申報和通過審核，藥商始可進行變更。瑞士對於上市後藥品許可證管理採以展延制度，而沒有制定年報制度，因此無須繳交年報。

4. 德國(BfArM, 歐盟 Decentralized 代表)

德國法源依據為【Article 24 of Directive 2001/83/EC】，德國 MA (marketing authorisation)所核准的藥品許可證一般為 5 年，若無安全性疑慮，展延一次後其許可證永久有效，展延費用為\$ 13,600EURO (約 40 萬台幣)。藥品變更的法源依據為【Article 23 of Directive 2001/83/EC】，需由 MAH(marketing authorization holder)送到 BfArM 進行審查，德國沒有採用年報制度，費用則依變更類別而有所不同 (\$300EURO ~ \$2,000EURO)。



5. 加拿大(Health Canada)

加拿大(Health Canada)依據 Therapeutic Products Directorate (TPD) 【FDR section C.01.014.5】法規，加拿大對於上市藥品的管理採以年報制度，規定於每年 10 月提出申報和繳交費用，每個核准上市的藥品都會有一個 DIN (Drug Identification Number) 編號，DIN 持有者須確認產品的資訊是否正確，未確實執行者，則 Health Canada 可依【FDR section C.01.014.6.2.(a)】規定取消該藥品的 DIN，使得該藥品無法在加拿大市場上銷售販賣。無論藥品是否有變更，廠商都需填寫 ANDF(Annual Drug Notification Form)表格，若是不打算繼續販售該產品者亦需事先申報，期限為申報日的前 30 日提出，加拿大不接受廠商更早於 30 天前所提出的申請；若藥品使用途徑或製程變更，將無法透過 ANDF 申報，該藥品需另外提出變更申請。

藥品每年除上述所提的年報申報外，特別是生物藥品(Schedule D, Biologics and Genetic Therapies)需同時提出 YBPR 年報(Yearly Biologic Product Reports)，在 Guidance for Sponsors – Lot Release Program for Schedule D (biologic) Drugs 有詳細地說明。有關年費部份，以 2011 年為例，若產品每年營收未達\$ 69,400 CDN 以上，則無需繳交年費，在另一份指引 Guidance Document - Fees for the Right to Sell Drugs 中有提到較複雜且詳細的年費計算和扣免方式。

新藥在 Health Canada 審核通過之後，會有一份 NOC (Notice of Compliance) 通知，依據【FDR section C.08.004】法規規定取得 NOC 後之變更，可以分為四級：(1) 第一級變更：為主要變更，須要提供補充文件並經審核通過，此類變更是指新藥有顯著改變，不論是安全性、有效性、品質上的變更，變更時需提供資料作佐證，一般又稱為 SNDS (Supplement New Drug Submission) 申請；(2) 第二級變更：為次要變更，如對藥品的安全性、有效性、品質上有潛在性的影響，需在變更前 30 天前提出申請，待法規單位審核發出通知後(No Objection Letter)始可變更，一般又稱為 NC(Notification Changes) 申請；(3) 第三級變更：為次要變更，如對藥品的安全性、有效性、品質上有微小影響者，無須等待審查通過，依據【FDR C.01.014.5】法規透過 Annual Notification 每年申報一次即可；(4) 第四級變更：此類變更藥商留廠備查即可，如對藥品的安全性、有效性、品質上沒有影響者，但需於年度按時填寫 ANDF(Annual Drug Notification Form) 申報即可。

6. 新加坡 (Health Singapore Agency, HSA)

新加坡對於藥品許可證的展延與變更採分開管理，對於核准上市藥品的管理，要求廠商每年於 HSA 官網 Renew@PRISM 系統定期做更新



(<http://www.hsa.gov.sg/publish/hsaportal/en/services/prism/drugs.html>)，藥商進行網路申報並於線上繳交年費，費用為\$ 300SGD(約台幣 7,000 元)，爾後藥品始可在市場上合法銷售販賣，PRISM 系統會在期限日的前兩個月，用傳真或是郵件通知藥商，並於期限日到期前一個月再次發出通知信，唯在特殊情況下，新加坡 HSA 會主動通知要求廠商須檢附該藥品之 CPP (Certificate of a Pharmaceutical Product) 證明文件來辦理展延。變更部分的作法比較類似歐盟，以正面表列須事先申請審查清單，通過審查後始可進行變更。

7. 澳洲 (Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG)

藥品在澳洲可分為：(1) 註冊類藥品(風險較高藥品)、(2) 申報類藥品(風險較低藥品)和(3) 補充類藥品等三類，所有藥品皆須至 ARTG 資料庫註冊後方可在澳洲販售。有關澳洲 TGA 審查核發藥品許可證，其法源依據為【Section 28 of the Therapeutic Goods Act 1989】(Effective 1 July 1995)，每年藥商須支付年費以為維持藥品的上市，費用依藥品的類別而所有不同，至於變更的部分，所有的變更都需向 TGA 核備。

參考文獻：

1. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000090.jsp&mid=WC0b01ac0580023398
2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.81>
3. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.3>
4. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-08-01/pdf/2012-18711.pdf>
5. CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the MRP/DCP (April 2013): <http://www.hma.eu/95.html>
6. Swissmedic:
<https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00155/00241/00257/index.html?lang=en>
7. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-eng.php
8. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index-eng.php>



9. <http://www.hsa.gov.sg/publish/hsaportal/en/services/prism/drugs.html>
10. <http://agencysearch.australia.gov.au/s/search.html?query=Guidance+on+licensing+%2Fcertification+inspections&collection=agencies&profile=tga>
11. <http://www.tga.gov.au/industry/basics-regulation.htm>