



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

當代醫藥法規月刊 第 118 期

出版日期：2020 年 8 月 10 日

## 國際醫藥法規新知

- ◆ [Sartan 類原料藥中亞硝酸類不純物之審查重點與考量](#) p.1-10

## 國際醫藥聞新知

- ◆ [美國 FDA 於 2020 年 4 月發表「減少透過血液及血液成分傳播人類免疫缺乏病毒的風險」之建議](#) p.11-15
- ◆ [美國 FDA 於 2020 年 5 月發表「橘皮書：問答集」指引草案](#) p.16-19
- ◆ [美國 FDA 於 2020 年 3 月發表「將老年人納入癌症臨床試驗」指引草案](#) p.20
- ◆ [美國 FDA 於 2020 年 6 月發表「兒童族群抗感染藥品之研發」指引草案](#) p.21-22
- ◆ [美國 FDA 於 2020 年 2 月發布「使用臭氧及 UV 光清潔連續正壓呼吸器\(CPAP\)及配件之潛在風險」](#) p.23-24
- ◆ [美國 FDA 於 2020 年 5 月發布「冠狀病毒疾病\(COVID-19\)公眾健康緊急期間，口\(面\)罩及 N95 口\(面\)罩的執法政策\(修正版\)」](#) p.25-26

## 國內醫藥法規重要政策

- ◆ [衛生福利部食品藥物管理署修正「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」第二十一條，名稱並修正為「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」](#) p.27
- ◆ [衛生福利部食品藥物管理署預告「藥品查驗登記電子通用技術文件驗證\(Validation Criterion\)指引」\(草案\)](#) p.28

## 台灣藥品法規資訊網法規公告

- ◆ [台灣藥物法規資訊網](#)

## 台灣藥品臨床試驗資訊

- ◆ [台灣藥品臨床試驗資訊網](#)
- ◆ [台灣臨床試驗資訊平台](#)

本刊內容僅代表查驗中心之觀點及經驗分享；凡涉及政策方向及法規解釋適用，應依衛生主管機關之指示為準。The views offered here do not necessarily reflect official positions of TFDA.

台灣藥物法規  
資訊網法規公告台灣藥品  
臨床試驗資訊TFDA 藥物  
食品安全週報致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## Sartan 類原料藥中亞硝胺類不純物之審查重點與考量

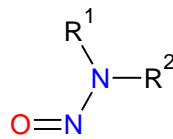
施宏興、許瑋心<sup>1</sup> 周家瑋<sup>2</sup>

### 前言

部分亞硝胺類化合物(nitrosamines)·在動物實驗上證實具有致癌性。自 2018 年 7 月歐盟公布原料藥 valsartan 中·發現亞硝胺類不純物 *N*-亞硝二甲胺(NDMA)開始迄今·我國與歐、美各國已發現多種亞硝胺類不純物存在於 sartan 類原料藥中。本文將分析其生成原因·並對 sartan 類原料藥中亞硝胺類不純物之審查重點與考量·作一說明。

### 亞硝胺介紹

亞硝胺類化合物通常是由二級、三級胺類化合物(secondary or tertiary amines)·經亞硝化 (nitrosation)反應生成·其化學結構通式如圖一。根據文獻報導<sup>[1,2]</sup>·部分亞硝胺類化合物·經動物實驗證實具有致癌性·例如:*N*-nitrosodimethylamine (NDMA)、*N*-nitrosodiethylamine (NDEA)、*N*-nitroso-*N*-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA)、*N*-nitrosodibutyl- amine (NDBA)等·其可能的來源包含添加亞硝酸鹽之醃漬食品、菸草、水等。



圖一、亞硝胺類化合物化學結構通式

### 亞硝胺(*N*-Nitrosamine)之致突變性及致癌性

大多數的亞硝胺類化合物都被認為具有致癌性。國際癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)將具有動物致癌性資料的亞硝胺類化合物·歸類為極可能對人類致癌的 2A 級(Probably carcinogenic to humans)·或可能對人類致癌的 2B 級(Possibly carcinogenic to humans)·沒有足夠動物致癌性資料的亞硝胺類

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

<sup>2</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 新藥科技組

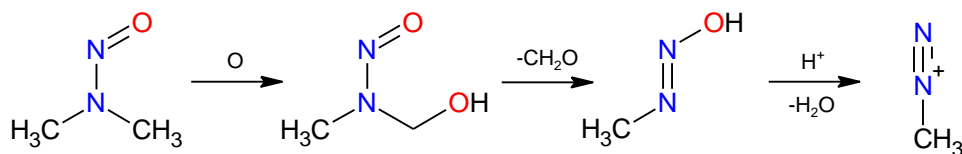
台灣藥物法規  
資訊網法規公告台灣藥品  
臨床試驗資訊TFDA 藥物  
食品安全週報致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

化合物歸為第 3 類。有少數亞硝胺化合物儘管缺乏足夠的人體致癌性資料，仍被 IACR 歸類為對人類致癌的第 1 級(carcinogenic to humans)，例如，一些與煙草相關的亞硝胺化合物例如，*N*-nitrosornicotine、4-(*N*-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone。<sup>[3]</sup>

其中，最令人關注的是某些在食品中可能形成具有致突變性和潛在致癌性的揮發性亞硝胺化合物(volatile *N*-nitrosamines)，例如，*N*-nitrosodimethylamine (NDMA)、*N*-nitrosodiethylamine (NDEA)、*N*-nitrosopyrrolidine (NPYR)、*N*-nitrosopiperidine (NPIP)、nitroso-*N*-methyl-*N*-(2-phenyl)ethylamine (NMPEA)、*N*-nitrosodibutylamine (NDBA)、*N*-nitrosomorpholine (NMOR)、*N*-nitrosomethylethylamine (NMEA)及 *N*-nitroso-di-*n*-propylamine (NDPA)。<sup>[4]</sup>

亞硝胺會藉由代謝，活化而形成不同之重氮離子(diazonium ions) (圖二)，如 methyldiazonium、ethyldiazonium 等。烷基重氮離子(alkyldiazonium ions)是具反應親電子性碳陽離子(carbenium ions)之前驅物，碳陽離子可直接與 DNA——主要與鳥嘌呤(guanine)、胞嘧啶(cytosine)和胸腺嘧啶(thymine)之氮和氧——發生反應，形成穩定之加成物(adduct)。特定亞硝胺形成重氮離子之結構和數量，係取決於每個亞硝胺之化學結構。所形成之 DNA 加成物，則取決於所形成之重氮離子性質。這些 DNA 加成物，可被不同之細胞修復機制，以不同之能力、速度和準確度進行修復。



圖二、*N*-nitrosodimethylamine 生成 methanediazonium 之反應示意圖

簡而言之，亞硝胺之致癌性是由多種因素決定的：1) 亞硝胺被代謝活化之能力；2) 組織之代謝能力和形成 diazonium ions/carbenium ions 之能力；3) diazonium ions/carbenium ions 及其所形成 DNA 加成物之性質和安定性；4) 組織中修復不同 DNA 加成物之能力、速度和準確度及 5) 暴露組織之增殖活性。

## 亞硝胺(*N*-Nitrosamine)對於動物之致癌性

台灣藥物法規  
資訊網法規公告台灣藥品  
臨床試驗資訊TFDA 藥物  
食品安全週報致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

以全生命週期進行之動物致癌性試驗，是目前評估化學物質致癌性及其與人體關聯性最可靠的資料來源。然而，根據動物致癌性資料各化學物質的致癌性特性鑑別和排序，相當困難。而且能互相比較之範圍亦相當有限。大多數嚙齒類動物致癌性試驗，都是在大鼠和鼯鼠進行的。然而，即便是同一種嚙齒類動物，各實驗室使用之動物品系也不盡相同，不同品系之動物對於化學物質之敏感性通常也不相同。目前最全面之動物致癌性資料來源是 Carcinogenic Potency Database (CPDB, 2007)。在 CPDB 中，收錄 1547 種化學物質、6540 項長期動物致癌試驗資料，並藉由數學模型計算 50%動物致癌劑量 (TD<sub>50</sub>)。

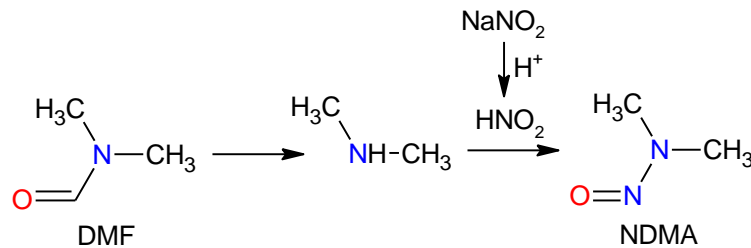
TD<sub>50</sub> 之準確性，很大程度取決於致癌性試驗的品質和規模。只有一個或兩個劑量組試驗所得之 TD<sub>50</sub> 值，其信賴區間顯然會比有更多劑量組試驗所得之 TD<sub>50</sub> 要寬。然而，只有極少數之致癌性試驗具有四個或更多劑量組；只有 NDMA 和 NDEA 才有相同大鼠品系且相同劑量組數之試驗資料可供比較；而在 CPDB 資料庫中，大多數亞硝酸胺類化合物之致癌性試驗，只有一到兩個劑量組。

動物口服亞硝酸胺化合物主要產生腫瘤之器官是肝臟(大鼠、猴)、食道(大鼠)、肺(大鼠)、膀胱(大鼠)和其他器官，其中以肝臟受影響最大。肝臟成為亞硝酸胺最主要目標器官之原因，可能是因為肝臟具有較強之代謝能力。<sup>[5]</sup>

## Sartan 類原料藥中生成亞硝酸胺類不純物之原因分析，包含相關汙染來源說明

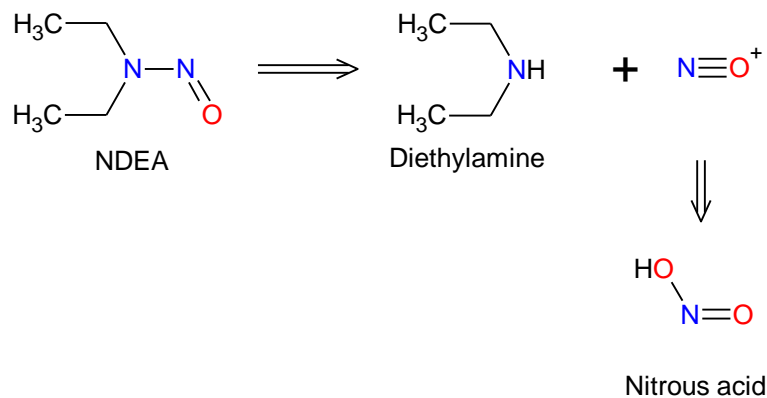
關於 sartan 類原料藥製程中，生成亞硝酸胺類不純物之原因，以下舉三種亞硝酸胺類不純物作為說明。

例一：根據歐盟在 2018 年 7 月 5 日公布之新聞稿<sup>[6]</sup>，來自浙江華海藥業用於治療高血壓之原料藥 valsartan，被發現含有亞硝酸胺類不純物 *N*-nitrosodimethyl-amine (NDMA)，其化學結構係由二甲胺基(dimethylamino group)與亞硝基(nitroso group)組成。根據歐盟評估報告，原料藥製程在製備四唑環(tetrazole ring)時，使用二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide, DMF)。二甲基甲醯胺可能存在製程不純物二甲胺(dimethylamine)，或二甲基甲醯胺在四唑環製備過程中，降解為二甲胺，此時，二甲胺與來自製程物料亞硝酸鈉(sodium nitrite)在酸性條件下生成之亞硝酸，進一步反應生成 NDMA (圖三)。



圖三、生成 NDMA 之反應示意圖

例二：*N*-Nitrosodiethylamine (NDEA)為此次 sartan 類原料藥污染事件中，第二個被發現之亞硝胺類不純物。<sup>[7]</sup> 根據 NDEA 結構逆合成分析(retrosynthetic analysis) (圖四)，NDEA 是由二乙胺基(diethylamino group)與亞硝基組成。由此可得知，NDEA 生成原因，應是在原料藥製程中使用或帶入三乙胺、二乙胺等化合物，並且在同一步驟下存在亞硝酸，使三乙胺、二乙胺等化合物在亞硝化反應後，生成 NDEA。<sup>[8]</sup>

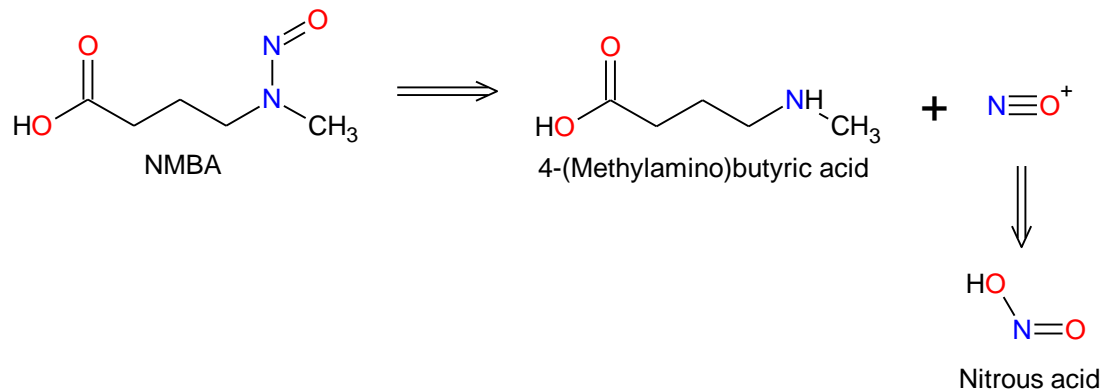


圖四、NDEA 逆合成分析

例三：*N*-Nitroso-*N*-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA)為此次事件另一個被發現之亞硝胺類不純物。根據 NMBA 結構化學逆合成分析(圖五)，NMBA 係由 4-(methylamino)butyric acid 與亞硝基兩個片段組成，此外，根據文獻報導，*N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP)可經水解，生成 4-(methylamino)butyric acid。綜合上述資訊可得知，當原料藥製程生成亞硝酸，同時該製程步驟中使用之物料 NMP 經水解反應生成 4-(methylamino)butyric acid (或者 4-(methylamino)butyric acid 被帶入原料藥製程生成亞硝酸之步驟)，此時 4-(methylamino)butyric acid 將可與亞硝酸進一



步反應，生成 NMBA。



圖五、NMBA 逆合成分析

除此之外，根據我國審查經驗及歐、美法規單位報導，<sup>[8,9]</sup> sartan 類原料藥製程亦曾發現 *N*-nitrosodibutylamine (NDBA)、*N*-nitrosodiisopropylamine (DIPNA)、*N*-nitrosoethylisopropylamine (EIPNA)、*N*-nitrosomethyl-phenylamine (NMPHA) 等亞硝酸類不純物。

綜合我國審查經驗及歐盟報導，<sup>[8,9]</sup> 原料藥製程中，因有以下數個汙染因子，導致生成或帶入亞硝酸類不純物：

- 一、於存在亞硝酸之原料藥製程步驟中，同時使用二級胺或三級胺類化合物，或二級胺或三級胺化合物使用於原料藥製程任一步驟，但該二級胺或三級胺化合物被帶至存在亞硝酸之步驟中。
- 二、製程中使用之製程物料，存在二級胺或三級胺類不純物，或導致降解成二級胺類化合物。例如：三乙胺可能存在二甲胺或二乙胺等不純物；溴化四丁銨中可能存在二丁胺或三丁胺等不純物。
- 三、製程中使用之製程物料，存在亞硝酸鹽不純物。例如：疊氮化鈉(sodium azide)中可能存在亞硝酸鹽；回收物料時利用亞硝酸鹽在酸性條件下，去除殘留之疊氮化合物，導致回收物料中殘留亞硝酸鹽。
- 四、製程使用之回收溶劑中，存在二級胺或三級胺類不純物；或製程使用之回收溶劑，回收自存在亞硝酸類不純物之步驟，導致回收溶劑中存在亞硝酸類不純



物。

五、由製程物料直接帶入，例如來自水廠之水，經消毒過程，可能使其生成亞硝胺類不純物。<sup>[10-12]</sup>

六、使用受汙染之製程設備。

## 審查與考量重點

根據亞硝胺類不純物生成之原因，在原料藥製程方面，廠商應考量製程中，可能進行亞硝化反應之步驟，是否同時使用或可能帶入二級胺或三級胺類化合物，導致生成亞硝胺類不純物。因此，原料藥製程如何管制二級胺或三級胺類化合物，使其不被帶入可能進行亞硝化反應之步驟，以及對於已生成之亞硝胺類不純物，原料藥製程如何清除與管制，將是審查重點。

此外，對於原料藥製程中使用之物料或回收物料，廠商須評估這些物料或回收物料中，是否會將相關汙染因子(例如：二級胺、三級胺類化合物、亞硝酸鹽、亞硝胺類不純物)帶入原料藥製程中。對於廠內如何管制相關汙染因子，亦是審查重點。

關於亞硝胺類不純物之管制，廠商應依據其安全性評估數據，建立適當之允收標準。依據 ICH M7 指引，對於已知具基因毒性之致癌物質，應將之管制在低於該化合物特定風險評估所訂定之可接受限量下，我國食藥署經評估討論，於 2019 年 4 月公告亞硝胺類不純物暫定限量表。<sup>[13]</sup> 此外，歐盟依照構效關係(SAR)安全性評估結果，公布建議之亞硝胺類不純物 NDBA、DIPNA 及 EIPNA 臨時限量應為 26.5 ng/day，<sup>[9]</sup> 即 sartan 類原料藥中之 NDBA、DIPNA 及 EIPNA 暫定允收標準應與 NDEA 相同。

台灣藥物法規  
資訊網法規公告台灣藥品  
臨床試驗資訊TFDA 藥物  
食品安全週報致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表一、亞硝胺類不純物暫定限量表<sup>[13]</sup>

	每日使用 最大劑量	NDMA (ppm)	NDEA (ppm)	NMBA (ppm)
Valsartan	320 mg	0.3	0.082	0.3
Losartan	100 mg	0.96	0.27	0.96
Irbesartan	300 mg	0.32	0.088	0.32
Azilsartan	80 mg	1.2	0.33	1.2
Olmesartan	40 mg	2.4	0.66	2.4
Candesartan	32 mg	3.0	0.82	3.0
Telmisartan	80 mg	1.2	0.33	1.2

\*ppm :  $\mu\text{g/g}$ , or  $\text{ng/mg}$ , etc.

關於分析方法之選擇，廠內應依據原料藥製程與檢測極限等，選擇適合之分析方法，包括 LC-MS/MS、GC-MS、GC-MS/MS 等。對於用於檢測原料藥中是否含亞硝胺類不純物之分析方法，廠商應執行分析方法確效(validation)或確認(verification)試驗，以確保該方法效能及特性，確實適合期望達到之目的。此外，原料藥檢驗規格中，亞硝胺類不純物允收標準之單位「ppm」，係指重量重量比，例如： $\mu\text{g/g}$ 、或  $\text{ng/mg}$  等；而實驗室檢品分析過程之單位  $\mu\text{g/mL}$ 、或  $\text{mg/L}$  亦常以 ppm 表示，此處之 ppm 係指重量體積比，兩者間須經檢品濃度換算。因此，廠商應注意亞硝胺類不純物之分析結果，是否屬經檢品濃度回推後之分析結果，以及是否可符合法規要求。

## 結語

根據文獻報導，亞硝胺類化合物通常由二級、三級胺類化合物經亞硝化反應生成。因此，sartan 類原料藥製程，應儘量避免使用二級胺或三級胺類化合物(例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙基胺、*N,N*-二甲基苯胺等)、含有二級胺或三級胺類不純物之製程物料(例如三乙胺、溴化四丁銨等)、或可能導致降解成二級胺或三級胺類化合物之製程物料(例如 *N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基吡咯烷酮等)；此外，於製程去除剩餘之疊氮化合物(azide)，應避免使用亞硝酸鈉類之物料，或可適當地將疊氮化合物





台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

與原料藥分離後，再進行去除疊氮化合物製程；對於製程物料可能帶入二級胺或三級胺類不純物(例如三乙胺、溴化四丁銨、回收溶/試劑等)、亞硝酸鹽不純物(例如疊氮化鈉、回收溶/試劑等)、或亞硝胺類不純物(例如製程用水、回收溶/試劑等)，相關製程物料或製程中應對相關汙染因子有相對應之管制措施；應避免使用受汙染之製程設備，導致亞硝胺類不純物或相關反應前驅物，帶入 sartan 類原料藥製程。

當原料藥製程步驟中，存在二級胺、三級胺等製程物料，且該步驟伴隨進行亞硝化反應者，即該原料藥製程有可能生成亞硝胺類不純物，廠商應以經確效的分析方法，評估分析原料藥中，相關亞硝胺類不純物殘留情形。

當原料藥製程步驟並未使用二級胺或三級胺等製程物料，但所用製程物料中，可能存在或生成二級胺或三級胺等不純物或降解產物，且該步驟伴隨進行亞硝化反應者，該步驟亦有可能生成亞硝胺類不純物，廠商應以經確效的分析方法，評估分析原料藥中，相關亞硝胺類不純物殘留情形。

當原料藥製程於任一步驟中，使用之製程物料或其內含之不純物，可能導致生成亞硝胺類不純物時，廠商應評估該亞硝胺類不純物，是否會殘留於原料藥中。

## 參考文獻

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 94. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins, Lyon, IARC, 2010:1-464.
2. Jong-eun Park, Jung-eun Seo, Jee-yeon Lee, et al., Distribution of Seven *N*-Nitrosamines in Food, Toxicol. Res. 2015;31:279-288.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal Habits and Indoor Combustions. Volume 100 E. A Review of Human Carcinogens, Lyon, IARC, 2012:1-598.



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

4. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Alicja Mortensen, Fernando Aguilar, et al., Re-evaluation of Potassium Nitrite (E 249) and Sodium Nitrite (E 250) as Food Additives, *EFSA Journal* 2017;15,4786; doi:10.2903/j.efsa.2017.4786.
5. C.S. Yang, T. Smith, H. Ishizaki, et al., Metabolism and Activation of Nitrosamines Catalysed by Cytochrome P-450 Isoenzymes, N-Oxidation of Drugs 1991:295-311.
6. EMA, EMA Reviewing Medicines Containing Valsartan from Zhejiang Huahai Following Detection of An Impurity, EMA/459276/2018.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity_en.pdf) assessed 2020/7/13.
7. EMA, Valsartan: Review of Impurities Extended to Other Sartan Medicines, EMA/641563/2018.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines_en.pdf) assessed 2020/7/13.
8. EMA, Assessment Report, EMA/217823/2019.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf) assessed 2020/7/13.
9. EMA, Questions and Answers on "Information on Nitrosamines for Marketing Authorisation Holders" , EMA/CHMP/428592/2019 rev. 3.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf) assessed 2020/7/13.
10. Maxwell C. Meadows, Soni M. Pradhanang, Takahiro Fujioka, et al., *N*-Nitrosodimethylamine Formation from Treatment of Seasonally and Spatially Varying Source Water, *Water* 2019;11,2019;doi:10.3390/w11102019.
11. Chun-Cheng Fan, Tsair-Fuh Lin, *N*-Nitrosamines in Drinking Water and Beer: Detection and Risk Assessment, *Chemosphere* 2018;191:48-56.



12. Maria José Farré, Sara Insa, Aaron Lamb, et al., Occurrence of *N*-nitrosamines and Their Precursors in Spanish Drinking Water Treatment Plants and Distribution Systems, *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* 2020;6:210-220.
13. 食品藥物管理署，FDA 藥字第 1081402520 號函，108 年 04 月 01 日。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2020 年 4 月發表「減少透過血液及血液成分傳播人類免疫缺乏病毒的風險」之建議

發表單位：美國 FDA

摘要整理：陳詠翰

發表時間：2020/04/06

內容歸類：品質管控

類別：指引

關鍵字：輸血、血液製劑、血液捐贈、HIV、  
blood、blood products

資料來源：[Revised Recommendations for Reducing the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. FDA 修訂原有指引之建議，提供血液機構在收集血液、血液成分包括原料血漿(Source Plasma)的管理原則，包括修改暫緩(deferral)捐血建議、捐血者衛教資料、捐血者歷史問卷(Donor History Questionnaire)以及相關材料。
  2. 本指引將取代 2015 年 12 月發布的同標題之指引。
  3. FDA 預期實施修訂後應不會對血液供應的安全性產生任何不利影響。此外，儘早實施本指引的建議，可能有助於解決當前由新冠病毒(SARS-CoV-2)引起的公共衛生緊急情況，而導致的嚴重血液短缺。
  4. 2015 年指引與 2020 年指引對於捐血者歷史問卷修訂建議之差異：
    - (1) 「是否曾 HIV 檢驗結果呈陽性？」，此項目 2020 年指引仍維持原先之建議。
    - (2) 「是否曾從事性工作？」，此項目 2020 年指引建議修訂為「過去 3 個月內是否曾從事性工作？」。
    - (3) 「是否曾使用非處方注射藥物(non-prescription injection drug use)？」，此項目 2020 年指引建議修訂為「過去 3 個月內是否曾使用非處方注射藥物？」。
    - (4) 以下項目皆由「過去 12 個月內是否曾...」被建議修訂為「過去 3 個月內是否曾...」：



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- A. 與上述(1)~(3)之人發生性行為。
  - B. 接受全血或血液成分輸血，例如紅血球濃厚液、血小板或血漿。
  - C. 接觸其它人的血液，例如透過針刺的經皮接種(percutaneous inoculation)、接觸開放性傷口或黏膜。
  - D. 刺青、耳朵或身體穿孔。
  - E. 罹患或正在治療梅毒或淋病。
  - F. (對於男性)有男男間性行為。
  - G. (對於女性)與過去 3 個月內曾有男男間性行為者發生性行為。
5. 2015 年指引與 2020 年指引對於暫緩捐血者(donor deferral)修訂建議之差異：
- (1) 曾 HIV 檢驗結果呈陽性者：維持永久暫緩(defer indefinitely)之建議。
  - (2) 曾從事性工作者：由永久暫緩建議修訂為暫緩 3 個月。
  - (3) 曾注射非處方藥物者：由永久暫緩建議修訂為暫緩 3 個月。
  - (4) 以下項目皆由暫緩 12 個月建議修訂為暫緩 3 個月：
    - A. 近期與上述(1)~(3)之人發生性接觸者。
    - B. 近期接受同種異體(allogeneic)全血或血液成分輸血者。
    - C. 近期接觸其它人的血液者，例如透過針刺的經皮接種或接觸開放性傷口/黏膜。
    - D. 近期有刺青或耳朵/身體穿孔者。但若於州監管之營業場所(state regulated entity)使用無菌針頭/非重覆性墨水刺青，或使用一次性穿孔設備穿孔者，可不需暫緩。
    - E. 罹患或正在接受梅毒或淋病治療者，於完成治療後暫緩 3 個月。
    - F. (對於男性)有男男間性行為。
    - G. (對於女性)與過去 3 個月內曾有男男間性行為者發生性行為。
6. 再取得捐血資格(donor requalification)：
- (1) 先前因上述 5. (2)~(4)而暫緩的捐血者，若符合所有捐血資格的標準，則可於三個月後再取得捐血資格。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (2) 先前永久暫緩捐血者，如：從事性工作、注射非處方藥物者，若符合所有捐血資格的標準，則可再取得捐血資格。
7. 產品回收(retrieval)及隔離(quarantine)·通知血液或血液成分之持有人(consignees)：
    - (1) 若從捐血者採集的血液或血液成分檢測具 HIV 反應性(reactive)或從其他可靠的檢測結果或消息確定有 HIV 感染時，必須依照 21 CFR 610.46 進行必要之回溯(lookback)處置。
    - (2) 若確定血液或血液成分源自上述 5. (2)~(4)應暫緩而未暫緩之捐血者，建議採下列處置方式：
      - A. 立即隔離並銷毀所有從該捐血者採集的未配送之血液與血液成分。
      - B. 若從該捐血者採集的血液與血液成分已配送，則應立即通知與建議持有人回收並隔離所有從該捐血者採集的血液與血液成分。然而，不建議取回並檢疫已匯集的血漿或已進一步製造之產品，因為這些產品在製程中會通過經確效的病毒清除步驟，這些病毒清除步驟已被證明在清除脂質包裹的病毒(lipid-enveloped viruses)方面具有很強的清除能力。
  8. 產品配置與標籤：
    - (1) 若血液或血液成分源自上述 5. (1)~(4)應暫緩而未暫緩之捐血者，為了減少 HIV 感染之風險，建議銷毀或重新標記所有從該捐血者採集的血液與血液成分。若依下列方式重新標記，則該血液與血液成分可供實驗室研究。
      - A. 依照 21 CFR 606.121(f)對採集的血液與血液成分進行重新標記，標記內容如下。
        - a. 「請勿用於輸血：收集自有 HIV 感染風險之捐血者」
        - b. 「警告：僅限於實驗室研究使用」
    - (2) 若血液或血液成分(包括原料血漿)源自檢測具 HIV 反應性應暫緩而未暫緩之捐血者，則必須銷毀或重新標記所有從該捐血者採集的血液與血液成分(包括原料血漿)。若依照 21 CFR 610.40(h)之規定重新標記，則該血液與血液成分可供實驗室研究或製造非用



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

於注射的產品或體外診斷試劑。此重新標記必須有「生物危害」之圖例(21 CFR 610.40(h)(2)(ii)(B))且依下列方式重新標記。

- A. 依照 21 CFR 606.121(f)對採集的血樣與血液成分進行重新標記，標記內容為「請勿用於輸血：收集自檢測具 HIV 反應性之捐血者」。另外，應擇一使用下列適用警語標記。
    - a. 「警告：僅限於實驗室研究使用」
    - b. 「警告：用於製造無替代來源之體外診斷試劑」
    - c. 「警告：用於製造無替代來源之醫療設備組件 (Component of a Medical Device)」
  - B. 依照 21 CFR 610.40(h)(2)(ii)(C)對採集或預計進一步加工的未匯集血液與血液成分(包括原料血漿)進行重新標記，標記內容為「收集自檢測具 HIV 感染反應性之捐血者」。另外，應擇一使用下列適用警語標記。
    - a. 「警告：僅限於實驗室研究使用」
    - b. 「警告：用於製造無替代來源之體外診斷試劑」
    - c. 「警告：用於製造無替代來源之醫療設備組件」
9. 檢測要求與注意事項：(此部分 2020 年指引仍維持原先之建議)
- (1) 依照 21 CFR 610.40(a)之規定，血液機構必須檢測每一次採集的血樣與血液成分，以確定是否感染 HIV type 1 (HIV-1)與 HIV type 2 (HIV-2)。
  - (2) 依照 21 CFR 610.40(b)之規定，血液機構必須以一種或多種被認可的篩檢試劑檢測，以降低 HIV-1 和 HIV-2 傳播的風險。例如：
    - A. 使用已核准的篩檢試劑來檢測 HIV-1 和 HIV-2 抗體。
    - B. 使用已核准的 HIV-1 核酸篩檢試劑。
  - (3) 若捐血者的篩檢結果具 HIV 反應性，依照 21 CFR 610.41 之規定，該捐血者必須暫停捐血，並且執行補充試驗(supplemental test)。若無法執行補充試驗，依照 21 CFR 610.40(e)之規定，必須執行一種或多種已核准的篩檢試驗，以得到足夠與適當的資訊來了解捐血者的感染狀況。
  - (4) 依照 21 CFR 630.6 之規定，血液機構必須通知該名已被暫緩的捐



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

血者，並在適當的情況下提供相關的醫療諮詢。

#### 10. 實施方式：

- (1) 依照本指引的建議修改捐血者衛教資料、捐血者歷史問卷以及相關材料後，即可實施。
- (2) 已核准的血液機構必須依照 21 CFR 601.12 向 FDA 回報變更許可申請。
  - A. 已核准的血液機構必須依照 21 CFR 601.12(c)(5)的 Changes Being Effected (CBE) Supplement(請參閱 21 CFR 601.12(a)(3))向 FDA 回報捐血者歷史問卷以及相關材料之變更。一旦 FDA 收到 CBE supplement，依照變更內容採集的血液與血液成分即可立即配送。CBE Supplement 應包括下列資訊：
    - a. FDA 356h 表單「Application to Market a New or Abbreviated New Drug, or Biologic for Human Use」。
    - b. 於 cover letter 中描述訴求及內容。
    - c. 捐血者歷史問卷以及相關材料，請強調修改的部分。
  - B. 已核准的血液機構，實施由 AABB (American Association of Blood Banks) Donor History Task Force 或 PPTA (Plasma Proteins Therapeutic Association) 所準備，且 FDA 接受的修訂版捐血者歷史問卷以及相關材料後，依據 21 CFR 601.12(d)，必須在年度報告中向 FDA 說明變更情況，並記錄實施過程的日期。
  - C. 未核准的血液機構無須回報 FDA。





台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2020 年 5 月發表「橘皮書：問答集」指引草案

發表單位：美國 FDA  
發表時間：2020/05/27  
類 別：指引草案

摘要整理：陳煜勳  
內容歸類：學名藥  
關 鍵 字：Orange Book、patent、exclusivity、NDA、ANDA、reference listed drug、RLD、paragraph IV

資料來源：[Orange Book Questions and Answers Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案旨在幫助藥品申請商了解《具治療等效性評估之核准藥品目錄》(Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations)即橘皮書(Orange Book)的內容，本指引草案彙整了有關橘皮書的常見問答集。
  2. 橘皮書刊載內容包含：
    - (1) 美國 FDA 依美國食品藥品化妝品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; FD&C Act)核准的藥品。
    - (2) 核准之藥品相關的專利(patent)及專屬(exclusivity)資訊。
  3. 橘皮書包含四個主要部分：
    - (1) 處方藥品清單：具有治療等效性(therapeutic equivalence)評估之核准上市的處方藥品清單。
    - (2) 非處方(OTC)藥品清單：以新藥申請(NDA)或學名藥申請(ANDA)核准的市售非處方藥品清單。
    - (3) 由生物製劑評估暨研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research; CBER)依據 FD&C Act section 505 核准的藥品清單。
    - (4) 停產藥品清單：包含從未於美國上市、外銷專用、軍事用途及非因安全性與有效性理由而停止銷售之核准藥品。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

4. 本指引中的問答集涵蓋之主題如下：
  - (1) 有關橘皮書之內容及格式的一般諮詢
  - (2) 請願式學名藥(Petitioned ANDAs)
  - (3) 藥品在橘皮書有效章節 (Active Section) 及停產章節 (Discontinued Section)之間的轉移
  - (4) 專利清單(Patent Listings)
5. 橘皮書刊載的藥品不包含：
  - (1) 於 1980 年 10 月之第一版橘皮書發行前即停產，或於 1980 年至 1987 年之間停產的核准藥品。
  - (2) 暫時核准(tentative approval)的藥品。
  - (3) 在 1962 年以前上市，且尚未完成 DESI (Drug Efficacy Study Implementation)審查的藥品。
  - (4) 美國 FDA 依據 Public Health Service Act (42 U.S.C. 262)核准的生物藥品。
  - (5) 非以 NDA 或 ANDA 核准上市的藥品(如：收載於 OTC 專論)。
  - (6) 根據 FD&C Act section 503A 由藥局調製的藥品和根據 FD&C Act section 503B 由外包設施調製的藥品。
6. 核准的藥品將從橘皮書中刪除之情況：
  - (1) 美國 FDA 確認因安全性或有效性的因素，而依據 FD&C Act section 505(e)或 505(j)(6)撤回核准銷售的藥品。
  - (2) 當核准狀態由最終核准 (final approval) 轉換為暫時核准 (tentative approval)。
7. 除非 NDA 申請者通知美國 FDA 該藥品在核准後的 180 天內無法銷售，新核准的 NDA 藥品通常會在核准後的一個月內收載於橘皮書的有效章節。如果 NDA 申請者通知美國 FDA 說明該藥品不會在核准後上市，則該藥品將在核准後的一個月內收載於停產章節中。
8. 橘皮書中收載的請願式學名藥，其對照藥品(reference listed drug ; RLD)應是核准的申請適用性請願(suitability petition)所提及的對照藥品。因首家核准的請願式學名藥與 RLD 在藥學上不具相等性，因此不會給予治療等效碼(therapeutic equivalence code)。但是，美國 FDA



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

通常會在首家請願式學名藥核准後，給予所有與首家請願式學名藥具有相同請願差異(petitioned differences)的 ANDAs 治療等效碼。

9. NDA 或 ANDA 申請者欲依據 FD&C Act section 506I 通知美國 FDA 撤回藥品銷售時，申請者應透過電子送件系統(electronic submissions gateway)提交撤回銷售的通知。申請者應於撤回藥品的 180 天前向美國 FDA 提供書面通知，如無法於 180 天前提供通知，則應盡快且在撤回日期前提供通知。
10. 在 NDA 或 ANDA 申請者請求將申請案從橘皮書的停產章節移至有效章節之前，申請者應先確認是否需要在藥品上市前依據 21 CFR 314.70 或 314.97 提供補充資料。
  - (1) 如果需要依據 21 CFR 314.70(b)提供預先核准的補充資料：
    - A. 申請者應在補充資料核准前 1-2 個月，提交申請資料通知橘皮書，說明該藥品即將上市。
    - B. 在補充資料核准後，橘皮書會將產品由停產章節移至有效章節。
  - (2) 如果需要依據 21 CFR 314.70(c) 提供 “Changes Being Effected” 的補充資料：
    - A. 申請者應事先確認藥品預訂上市的日期。
    - B. 申請者應在藥品預訂上市日期前 1-2 個月提交申請資料通知橘皮書，說明該藥品即將上市。
    - C. 橘皮書會在藥品的預訂上市日期後，將產品由停產章節移至有效章節。
11. NDA 申請者必須以 FDA 3542 表(NDA 核准或補充(Supplement)核准後提交的專利資訊)提交藥品或藥品使用方法宣稱的專利資訊。申請者必須在 NDA 或補充核准後的 30 天內，或原料藥、藥品、藥品使用方法等之專利發行(issuance of a patent)的 30 天內提交 FDA 3542 表。若在 FDA 3542 表提交後，美國 FDA 通知申請者該表格內容有誤，申請者應於通知日的 15 日內提供修正的 FDA 3542 表。
12. 當專利重新發行(reissued)後，原本的專利將不再具有法律效力，故 NDA 申請者必須請求將初始專利從橘皮書中刪除。初始專利會在橘皮



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

書中保留，直到美國 FDA 確認沒有經由 paragraph IV 而取得 180 天專屬銷售期(180-day exclusivity)的首家 ANDA 申請者，或是於 180 天專屬銷售期耗盡或停止後，橘皮書才會刪除初始專利。

13. 若 NDA 申請者之某項專利不再符合法定要求(例如:專利無效),則 NDA 申請者必須立即通知美國 FDA, 並請求從橘皮書中刪除專利資訊。美國 FDA 會在確認沒有經由 paragraph IV 而取得 180 天專屬銷售期的首家 ANDA 申請者, 或是當 180 天專屬銷售期耗盡或停止後, 橘皮書才會刪除專利資訊。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2020 年 3 月發表「將老年人納入癌症臨床試驗」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：游家銘

發表時間：2020/03/06

內容歸類：臨床研究

類別：Draft Guidance

關鍵字：Older Adult、Cancer Clinical Trial

資料來源：[Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trials Draft Guidance](#)

- 重點內容：
1. 此指引草案乃針對如何在治療癌症的藥物臨床試驗中，納入老年人(指 65 歲及 65 歲以上的成年人)病人，提出實務上的建議，以求能充分評估老年族群在癌症藥物治療中的獲益與風險。
  2. 65 歲及以上(尤其是 75 歲以上)的老年病人，在癌症病人中佔比例越來越高，但在癌症的臨床試驗中，此族群的代表性仍然不足。老年族群因器官功能退化或患有合併症同時服用其他藥物，可能影響抗癌藥物的功效和影響不良事件的發生率和嚴重性。另外，年輕和老年病人，藥物的藥物動力學 (pharmacokinetics) 或藥效動力學 (pharmacodynamics)，可能有所差異，此類訊息須包含在仿單中，或以適當的方式將傳達給病人和醫護人員。
  3. 對於年齡較大的老年人，包括身體虛弱者，於安全且符合醫療倫理的前提下，應讓他們參加臨床試驗的所有階段。
  4. 為了了解癌症藥物的臨床發展中，可能與年齡相關的潛在差異，美國 FDA 對於老年族群參予臨床試驗，於不同的臨床試驗階段，分別提出資料種類、試驗設計、執行工具、資料收集和分析方法上的諸多建議，以充分觀察並收集老年病人的資料。
  5. 如果上市前臨床試驗中老年人的代表性不足，可能需要在上市後收集有關老年人的數據，以補充仿單上的老年人使用資訊。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2020 年 6 月發表「兒童族群抗感染藥品之研發」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：邱鈺庭

發表時間：2020/6/30

內容歸類：臨床研究

類別：指引草案

關鍵字：Anti-infective drug products、  
pediatric population

資料來源：[Development of Anti-Infective Drug Products for the Pediatric Population Draft Guidance](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案主要目的為提供適用於兒童族群的抗感染藥品之研發建議。此份指引草案可適用於化學藥品及生物製劑，不過對於部分較為複雜的生物製劑(如細胞及基因治療產品、噬菌體療法 [phage therapies])則可能有額外的產品研發考量。另此份指引草案並不適用於預防性疫苗產品的研發。
  2. 申請商在研發適用於兒童族群的抗感染藥品時須考量的重點摘要如下：
    - (1) 療效資料外推(extrapolation)之適用性：
      - ◆ 若是兒童與成人在該疾病的疾病進程相似、以及藥品的治療反應在兒童與成人亦相似，則在設計良好的成人病人臨床試驗之療效結果可外推至兒童病人，然而申請商仍須提供兒童病人的安全性及藥動學資料以評估欲宣稱使用劑量在兒童與成人病人具有相似暴露量。
      - ◆ 若是兒童與成人、或是不同兒童次族群之間在該疾病的病理生理學及臨床表現不同，則成人病人臨床試驗療效結果不可外推至兒童病人、或是某一兒童次族群臨床試驗療效結果不可外推至另一兒童次族群，可能須執行設計良好之臨床試驗以支持兒童病人適應症申請。
    - (2) 年齡分群(Age cohort)：



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- ◆ 應以疾病的發生率(incidence)及藥品特性來決定兒童試驗的年齡分群；申請商可使用實足年齡(chronological age)以外的標準(如口服藥品以體重作為分群基準)來規劃兒童試驗的年齡分群。
  - ◆ 若該產品已有足夠的成人病人安全性資料可推估青少年病人的風險及可能的直接效益，則可於對象為成年病人的第三期臨床試驗內收納青少年病人(12 歲及以上)。
- (3) 安全性資料：
- ◆ 一般而言，在收集安全性資料時，對象應涵蓋藥品欲適用之兒童族群內所有年齡層。
  - ◆ 兒童族群安全性資料的人數會依據疾病盛行率(prevalence)、該藥品或同類藥品的不良事件特性、及該藥品預期於兒童族群的使用方式來決定。
- (4) 其他考量：包含兒童族群臨床試驗的受試者收納條件、執行流程、劑量選擇、對照組選擇等方面之一般建議。
- (5) 幼齡毒理實驗(juvenile toxicology studies)：通常在執行兒童病人臨床試驗前不會要求申請商須執行幼齡毒理實驗；執行幼齡動物實驗的必要性可由適應症、療程長度、兒童族群年齡、成人病人及臨床前試驗的安全性資訊來決定。
3. 美國 FDA 建議申請者可儘早與法規單位討論上述研發中抗感染藥品的兒童用藥初期研究計畫(initial pediatric study plans, iPSPs)，大部分情況下建議不要晚於 2 期後諮詢會議(end-of-phase 2 meeting)後 60 個月曆天內。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2020 年 2 月發布「使用臭氧及 UV 光清潔連續正壓呼吸器(CPAP)及配件之潛在風險」

發表單位：美國 FDA

摘要整理：葉京青

發表時間：2020/02/27

內容歸類：醫療器材

類別：新聞

關鍵字：Ozone、UV light、CPAP

資料來源：[Potential Risks Associated With The Use of Ozone and Ultraviolet \(UV\) Light Products for Cleaning CPAP Machines and Accessories : FDA Safety Communication](https://www.fda.gov/oc/ohrt/potential-risks-associated-with-the-use-of-ozone-and-ultraviolet-uv-light-products-for-cleaning-cpap-machines-and-accessories-fda-safety-communication)

- 重點內容：
1. 本篇主旨乃告知民眾，美國 FDA 未授權臭氧氣體或 UV 光可用於連續正壓呼吸器(以下簡稱 CPAP)及其附件(例如：管路、面罩等)之清潔、消毒，請使用者多加注意。
  2. 目前已知臭氧達到有效滅菌之所需濃度會超出人體安全範圍。若使用臭氧作為 CPAP 之清潔與消毒，即使等待超過產品建議之安全等待時間，管道內臭氧濃度仍有機會高於人體安全範圍。吸入過高濃度之臭氧可能會對使用者呼吸道包括鼻、喉，肺臟造成不適。在美國 FDA 收到的相關通報中，此清潔方式已經有導致頭痛、氣喘發作、呼吸困難等抱怨通報。
  3. 雖然目前 FDA 尚未收到任何因為使用 UV 光進行 CPAP 清潔而直接導致的安全事件，但 FDA 仍提醒，若 UV 光直接照射或外洩導致直接照射人體的情況下，會對眼睛、皮膚造成一定灼傷，且可能增加罹患皮膚癌之風險。同時，UV 光也可能無法穿透 CPAP 及配件的各個層面而造成消毒不完全的狀況，進而增加使用者的感染風險。
  4. 美國 FDA 提醒民眾，目前仍未評估 CPAP 產品使用臭氧或 UV 光進行清潔是否安全及有效，建議民眾依據 CPAP 原廠說明書的指示使用及清潔，如對於 CPAP 產品有任何問題請聯絡儀器廠商或醫療人員，並請使用者持續關注美國 FDA 發表之相關公告。
  5. 若 CPAP 產品之使用者曾經因使用臭氧或 UV 光清潔、消毒該產品，





並在使用過後有呼吸道不適或其他症狀，可使用 [MedWatch 自主通報系統](#) 做通報。如是醫療人員，則可依據任職之醫療機構通報程序，向美國 FDA 進行 [產品使用者通報](#)。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2020 年 5 月發布「冠狀病毒疾病(COVID-19)公眾健康緊急期間，口(面)罩及 N95 口(面)罩的執法政策(修正版)」

發表單位：美國 FDA

摘要整理：葉京青

發表時間：2020/05/26

內容歸類：醫療器材

類別：指引

關鍵字：COVID-19、Face Mask、Respirator

資料來源：[Enforcement Policy for Face Masks and Respirators During the Coronavirus Disease \(COVID-19\) Public Health Emergency \(Revised\)-Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff](#)

重點內容：1. 本政策是 2020 年四月份公告的修正版。旨在說明目前美國境內因新冠肺炎疫情緊急期間對於口(面)罩及 N95 口(面)罩製作、輸入之相關管制政策。主要依循法規 section 201 (h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)。

2. 本政策適用之口(面)罩及 N95 口(面)罩分類分級品項如下表：

分類分級	產品類別	產品代碼
21 CFR 878.4040	口罩(手術用)	FXX
	兒科/小孩用 口罩	OXZ
	手術用面罩	LYU
	防細菌及病毒用手術口罩	OUK
	口(面)罩(手術用)	MSH
	防細菌及病毒 N95 口(面)罩	ONT
21 CFR 880.6260	公眾健康緊急情形，民眾用防細菌及病毒 N95 口(面)罩	ORW
21 CFR 880.6260	公眾健康緊急情形，民眾用 N95 口(面)罩	NZJ

3. 政策公告：

(1)未宣稱有醫療用途之口罩、面罩及 N95 口(面)罩：



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

依據法規 section 201 (h) of the FD&C Act. 若該產品未宣稱能診斷疾病、病況或緩和、治療、預防疾病，則不需向 FDA 申請上市授權，產品之製造商、進口商及販售商亦不受此法規規範。

(2)宣稱醫療用途但沒有提供液體防護(liquid barrier protection)之口罩：

此口罩僅能用於病菌來源控制使用，並非個人防護設備，亦無法取代過濾級面罩呼吸器及手術用口罩。此類口罩如符合以下規範，即使在有醫療宣稱及未符合原先法規規範的情況下，FDA 將不會管制其流通與使用：明確的產品標示、完整產品與身體接觸之成分表、不將其用於手術及感染高風險場所、未宣稱其他高風險用途(抗菌、抗病毒等)。

(3)醫療面罩：

此類口罩如符合以下規範，即使在有醫療宣稱及未符合原先法規規範的情況下，FDA 將不會管制其流通與使用：明確的產品標示、完整產品與身體接觸之成分表、不含易燃物質或符合 Class I 或 Class II 之易燃度測試(per 16 CFR 1610)、未宣稱其他高風險用途(抗菌、抗病毒等)。

(4)具液體防護功能之手術用口罩：

此類產品屬於第二等級醫療器材。如符合以下規範，即使在有醫療宣稱及未符合原先法規規範的情況下，FDA 將不會管制其流通與使用：通過液體阻力測試(ASTM F1862)、Class I 或 Class II 易燃度測試(per 16 CFR 1610)、明確的產品標示、完整產品與身體接觸之成分表、未宣稱其他高風險用途(抗菌、抗病毒等)。

(5)無法符合 FDA-Cleared 或 NIOSH-Approved 規範的 N95 口(面)罩相關替代方式：FDA 有鑑於 CDC 對於部分口(面)罩進行效能測試後產生的疑慮，將停止放寬此類產品之管制。

4. FDA 仍建議醫事機構使用通過 FDA 或 NIOSH 認證之外科手術面罩與 N95 口(面)罩。而因應新冠肺炎之緊急特殊情形，FDA 亦提供針對口罩之緊急授權(EUA)供一般大眾及醫療照護者作為病菌來源控制使用。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 衛生福利部食品藥物管理署修正「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」第二十一條，名稱並修正為「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」

發表單位：衛生福利部食品藥物管理署 摘要整理：賴巧芙  
發表時間：2020/06/11 內容歸類：BA/BE 試驗  
類別：函 關鍵字：生體可用率及生體相等性試驗  
文號：衛授食字第 1091405098 號

資料來源：[修正「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」第二十一條](#)

- 重點內容：
1. 藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則第二十一條修正條文如下：  
執行溶離曲線比對試驗，應符合下列規定：  
一. 依執行試驗之目的，選擇適當之對照藥品。執行試驗之藥品，應有配方、製造及品管資料。  
二. 受試藥品與對照藥品之溶離曲線比對，應於同一試驗條件下進行，並應具備適當之試驗條件，並於模擬胃腸道酸鹼值 ( pH 值 ) 或至少三個足以模擬胃腸道 ( pH 值之範圍應於一點二至六點八之間 ) 之溶媒，於攝氏三十七度進行試驗。  
前項適當之試驗條件，如使用網籃裝置 ( Basket Method ) 每分鐘五十至一百轉速，使用攪拌槳裝置 ( Paddle Method ) 每分鐘五十至七十五轉速、符合藥典規範之裝置或轉速。如有特殊原因，須於其他試驗條件下進行者，應檢附科學資料，由中央衛生主管機關審定。
  2. 旨揭「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」草案，業經衛生福利部於中華民國 109 年 2 月 25 日以衛授食字第 1081410937 號公告於行政院公報，踐行法規預告程序。
  3. 旨揭發布令請至行政院公報資訊網、衛生福利部法規檢索系統下「最新動態」網頁或衛生福利部食品藥物管理署網站「公告資訊」下「本署公告」網頁自行下載。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 衛生福利部食品藥物管理署預告「藥品查驗登記電子通用技術文件驗證(Validation Criterion)指引」(草案)

發表單位： 衛生福利部食品藥物管理署 摘要整理： 賴巧芙  
發表時間： 2020/06/16 內容歸類： 藥政管理  
類 別： 函 關 鍵 字： 電子通用技術文件、eCTD  
文 號： FDA 藥字第 1091405876  
號

資料來源：[「藥品查驗登記電子通用技術文件驗證\(Validation Criterion\)指引」\(草案\)](#)

- 重點內容：
1. 為驗證申請商製作之 eCTD 送件資料符合國際醫藥法規協和會有關電子通用技術文件之相關規範 ( ICH eCTD Electronic Common Technical Document Specification V3.2.2 )，食品藥物管理署擬定「藥品查驗登記電子通用技術文件驗證(Validation Criterion)指引」(草案)。
  2. 食品藥物管理署另於 2020 年 7 月 10 日 FDA 藥字第 1091407090 號函補充提供依據 ( ICH eCTD Electronic Common Technical Document Specification V3.2.2 ) 擬定之「藥品查驗登記電子通用技術文件驗證(Validation Criterion)指引」(草案)英文原始檔案。
  3. 有關「藥品查驗登記電子通用技術文件驗證(Validation Criterion)指引」(草案)以及補充資訊可至食品藥物管理署網頁下載: 業務專區>藥品>新藥專區>新藥相關公告(網址：<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2984>)