

表一、速放製劑：

項目	改變程度	不屬主次要改變	次要改變	主要改變
應檢附資料		-	溶離率曲線比對	生體相等性試驗
●成分及組成變更*¹				
填充劑(Filler)		≤5%	>5%且≤10%	>10%
崩散劑(Disintegrant)	Starch	≤3%	>3%且≤6%	>6%
	Other	≤1%	>1%且≤2%	>2%
結合劑(Binder)		≤0.5%	>0.5%且≤1%	>1%
潤滑劑(Lubricant)	Ca or Mg Stearate	≤0.25%	>0.25%且≤0.5%	>0.5%
	Other	≤1%	>1%且≤2%	>2%
滑動劑(Glidant)	Talc	≤1%	>1%且≤2%	>2%
	Other	≤0.1%	>0.1%且≤0.2%	>0.2%
膜衣(Film Coat)		≤1%	>1%且≤2%	>2%
變更百分率總和		≤5%	>5%且≤10%	>10%
賦形劑		只去除或減少某一色素或矯味劑	改變技術等級或規格	新增或刪除* ²
●批量(Batch Size)變更*³		≤10	>10 倍* ⁴	-
●製程機器(Manufacturing Equipment)變更		1.由非自動或非機械改用自動或機械 2.改用相同設計及相同原理之設備	改用不同設計及不同原理之設備	-
●製程(Manufacturing Process)變更		製程改變未超過確效範圍	1.已執行確效者，其製程改變超過確效範圍。 2.其餘，視個案而定。	製程步驟改變如：由濕式造粒法改由乾粉直接壓製* ⁵
●製造場所(Manufacturing Site)變更		同一廠房同一生產區(生產線)或同一廠房不同生產區(生產線搬遷或變更)、廠房遷移等	新增/變更製造廠* ⁴	-

項目		改變程度		
		不屬主次要改變	次要改變	主要改變
成分及組成變更時，主成分特殊考量	療效範圍狹窄之藥品	-	生體相等性試驗	生體相等性試驗
	列屬 BCS Class IV			
	列屬 BCS Class I 及 Class III 並提供主成分具高溶解度證明，且非為療效濃度範圍狹窄者	-	溶離率曲線比對 (同成品檢驗規格之溶離條件)	生體相等性試驗

*1. 變更百分率(%)係指該成分變更前後差之絕對值於變更前處方總量的百分率，變更前處方係指原查驗登記之處方，若該藥品未曾執行生體相等性試驗，則變更前處方係指 113 年 1 月 1 日前最後一次核准登記之處方。

(依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。)

*2. 僅新增或取代色素、矯味劑，未涉及其他變更，且不影響藥品品質及藥品吸收情況下，得免檢附生體相等性試驗資料。

*3. 批量變更係指相較於執行 pivotal bio-study 批次之批量的改變程度。

*4. 未涉及配方、製程(含原料來源、規格及製造設備)之改變者，執行溶離率曲線比對試驗時得採用同成品檢驗規格之溶離條件。

*5. 倘欲免除生體相等性試驗，應提供體內-體外相關性 (in vivo/in vitro correlation) 驗證資料，或依科學佐證依據執行相關替代性試驗。

表二、控釋製劑：

項目		改變程度	不屬主次要改變	次要改變	主要改變
應檢附資料			-	溶離率曲線比對*1	生體相等性試驗
●不影響釋放之賦形劑(Non-release controlling excipient)變更*2					
填充劑(Filler)			≤5%	>5%且≤10%	>10%
崩散劑 (Disintegrant)	Starch		≤3%	>3%且≤6%	>6%
	Other		≤1%	>1%且≤2%	>2%
結合劑(Binder)			≤0.5%	>0.5%且≤1%	>1%
潤滑劑 (Lubricant)	Ca or Mg Stearate		≤0.25%	>0.25%且≤0.5%	>0.5%
	Other		≤1%	>1%且≤2%	>2%
滑動劑 (Glidant)	Talc		≤1%	>1%且≤2%	>2%
	Other		≤0.1%	>0.1%且≤0.2%	>0.2%
膜衣(Film Coat)			≤1%	>1%且≤2%	>2%
變更百分率總和			≤5%	>5%且≤10%	>10%
賦形劑			只去除或減少某一色素或矯味劑	改變技術等級或規格	新增或刪除*3
●影響釋放之賦形劑(Release controlling excipient)變更*4					
變更百分率總和			≤5%	>5%且≤10%*5	>10%
賦形劑			-	改變技術等級*5或規格	新增或刪除
●批量(Batch Size)變更*6			≤10	>10 倍	-
●製程機器(Manufacturing Equipment)變更			1.由非自動或非機械改用自動或機械 2.改用相同設計及相同原理之設備	改用不同設計及不同原理之設備	-
●製程(Manufacturing Process)變更			製程改變未超過確效範圍	1.已執行確效者，其製程改變超過確效範圍。 2.其餘，視個案而定。	製程步驟改變如：由濕式造粒法改由乾粉直接壓製*7
●製造場所(Manufacturing Site)變更			同一廠房同一生產區(生產線)	同一廠房不同生產區(生產線搬遷或變更)、廠房遷移等	新增/變更製造廠*8

- *1. 控釋劑次要改變之溶離率曲線比對要求如下：
- A. 延釋劑型(Extended release)-模擬胃腸道 pH 值或至少包含 3 種媒液(例如:水、0.1N HCl、pH 4.5 及 6.8 緩衝液)中之多點溶離率曲線比對試驗。
 - B. 遲釋劑型(Delayed release)-按檢驗規格溶離率條件，在酸性段(0.1N HCl)及緩衝液段(pH 4.5~7.5)分段執行之多點溶離率曲線比對試驗，並另增 2 個轉速(共 3 種轉速)進行測試。有關 3 種轉速之設定，若成品檢驗規格之溶離試驗裝置為網籃裝置(Basket Method)，可設定為每分鐘 50、100 與 150 轉速；若為攪拌槳裝置(Paddle Method)，可設定為每分鐘 50、75 與 100 轉速。
- *2. 不影響釋放之賦形劑(Non-release controlling excipient)變更百分率(%), 係指該成分變更前後差之絕對值於變更前處方總量的百分率，變更前處方係指原查驗登記之處方，若該藥品未曾執行生體相等性試驗，則變更前處方係指 113 年 1 月 1 日前最後一次核准登記之處方。
(依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。)
- *3. 僅新增或取代色素、矯味劑，未涉及其他變更，且不影響藥品品質及藥品吸收情況下，得免檢附生體相等性試驗資料。
- *4. 影響釋放之賦形劑(Release controlling excipient)變更百分率(%), 係指該成分變更前後差之絕對值於變更前處方之影響釋放賦形劑總量的百分率，變更前處方係指原查驗登記之處方，若該藥品未曾執行生體相等性試驗，則變更前處方係指 113 年 1 月 1 日前最後一次核准登記之處方。
(依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。)
- *5. 若主成分屬療效範圍狹窄之藥品，則屬主要改變。
- *6. 批量變更係指相較於執行 pivotal bio-study 批次之批量的改變程度。
- *7. 倘欲免除生體相等性試驗，應提供體內-體外相關性 (in vivo/in vitro correlation) 驗證資料，或依科學佐證依據執行相關替代性試驗。
- *8. 惟經中央衛生主管機關判定其改變不影響產品製造及品質時，得以溶離率曲線比對報告取代生體相等性試驗報告。