



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

歐洲 EDQM 於 2018 年 11 月發表「歐洲藥典適用性證書：姊妹文件申請案」指引

發表單位： EDQM
發表時間： 2018/11
類 別： 指引、公告

摘要整理： 張秋玲
內容歸類： 化學製造管制
關 鍵 字： CEP、Sister files

資料來源：[Certification of Suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: Guidance on applications for «sister files»](#)

- 重點內容：
1. EDQM 於 2013 年 8 月發表本指引的先前版本(1R 版本)，於 2018 年 11 月發表目前版本(2R 版本)，目前版本已於 2019 年 1 月正式生效。本文將以目前版本為基礎，將其主要新增內容以底線標示之。
 2. 本指引旨在說明加速核准相似檔案的 CEP 申請程序，其中無菌(sterile)、海綿樣腦病變(TSE)申請案被排除在本指引的適用範圍外，故適用範圍亦包括已被先前版本排除之植物藥申請案。另外，先前版本指引僅適用於替代原料藥等級(alternative grade)與替代製造場所(alternative manufacturing site)之 CEP 申請案，本指引增加替代製程(alternative process)申請案之相關規定。
 3. 姊妹文件(sister files)的申請案須滿足以下條件：
 - (1) 相同的原料藥 (符合相同的專論，包括其定義部分)，並通過相同的方法獲得。
 - (2) 所參照的 CEP 檔案已經得到 EDQM 的核准，已被授予並且有效。
 - (3) 兩個申請案之持有者是相同的(或屬於同一集團)。
 - (4) 通常製造廠應該是相同的(或屬於同一集團)。如果最終原料藥的製造廠不同(或不屬於同一集團)，則最終原料藥的製程，製程中管制和不純物分佈應與所參照的 CEP 檔案相同。
 - (5) 新的品質設計(Quality-by-Design)概念或製程分析技術(Process Analytical Technology, PAT)概念不能含括在姊妹文件中。



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. 一般申請案(Typical applications)

姊妹文件程序通常適用於以下情況(必須滿足上述一般條件，原則上製造廠應該相同或屬於同一集團)：

- (1) 最終純化步驟中使用的溶劑改變，導致不同規格之最終原料藥。
- (2) 在合成過程中引入了新的溶劑，但在最終原料藥不能完全移除，導致原料藥的規格改變。
- (3) 替代製程產生不同晶型之相同原料藥。
- (4) 申請者希望有單獨的 CEP 涵蓋原料藥替代等級或替代製造場所。
- (5) 使用與原始路徑『實質上不同』之替代製程合成路徑，例如使用不同的起始物、中間體或催化劑等。若新的合成路徑旨在取代當前路徑，也強烈建議通過姊妹文件程序檢送單獨的 CEP 申請。
- (6) 增加最終原料藥的製造場所：當原料藥不純物的分佈不變時，可允許不同製造廠(或不同集團)之申請案以姊妹文件程序進行。但是，當原料藥不純物的分佈改變時，則視為新的 CEP 申請案。

5. 姊妹文件所需檢附的檔案應包括：

- (1) 模組 1 應包含申請書、封面信件(cover letter) 與比較表(comparative table)。姊妹文件的請求應明確顯示在封面信件內容中，並附上所參照的 CEP 檔案的編號、簡要概述新申請案和原始申請案之間的差異、CEP 副標題(subtitle)。若評估期間發現與原始申請案相比具有差異而未聲明，則將停止姊妹文件程序，轉而進行新申請案流程。
- (2) 模組 2 應包含品質總體總結(Quality Overall Summary)。
- (3) 模組 3 應檢送完整技術性資料，如同標準的新 CEP 申請程序。
 - A. 應確保所參照的 CEP 檔案是完整且是最新的可接受版本。
 - B. 起始物製造廠之完整訊息應包括在檔案中。重要的是要指出新供應商，並提供不同供應商生產的原料藥批次分析結果。
 - C. 應指出起始物/原物料/中間體規格的任何差異。
 - D. 再驗期需要有安定性試驗加以佐證。