



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 2021 年 5 月發表「美國 FDA 監管產品實施 ICH Q12 的考量」產業指引草案

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2021/05/19
類 別： 指引

摘要整理： 何俊翰
內容歸類： 化學製造管制
關 鍵 字： ICH Q12、Established conditions、ECs

資料來源：[ICH Q12: Implementation Considerations for FDA-Regulated Products Guidance for Industry](https://www.fda.gov/oc/2021/05/12-implementation-considerations-fda-regulated-products-guidance-industry)

- 重點內容：
1. 本指引適用於美國 FDA CDER 和 CBER 所監管的原料藥、藥品以及包含器材組成之複合產品(combination products)的新藥申請 (NDAs)、生物藥品許可申請(BLAs)、學名藥申請(ANDAs)以及補充申請。本指引應與 ICH Q12 一併參閱。
 2. ICH Q12 對於上市後化學製造與管控(以下簡稱 CMC)變更分為兩個類別：事先批准(prior approval)和通知(notification)。而在美國監管體系中，事先批准是指上市後補充申請 (prior approval supplement, 以下簡稱 PAS)，中等程度通知是指 changes being effected-30 (CBE-30)，低等程度通知是指 CBE-0 或年度報告。如 ICH Q12 所指出的，最低風險等級的變更在製藥品質系統 (pharmaceutical quality system, 以下簡稱 PQS) 中進行管理和記錄，不須要向美國 FDA 及時提出報告，但可以在監視 (surveillance)或其他檢查時進行查證。
 3. 美國 FDA 與 ICH Q12 對 Established Conditions (以下簡稱 ECs) 定義一致，ECs 為為確保產品品質所必需之具法規約束的資料。因此，任何與 ECs 相關的更改都應提交給主管機構。而美國 FDA 在本指引中，關於 ECs 有以下說明：
 - (1) 關於 ECs 的提出，當進行 NDAs、BLAs 或 ANDAs 的申請或提



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
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

出 PAS 時，不論是否提出特定的 ECs，申請者應於首頁信函及 eCTD 第 3.2.R 節中作出對應之聲明。提出特定的 ECs 可為模組 3 的整個或部分章節，申請人應於相應的 eCTD 章節列出該單元操作的所有 ECs。另於 eCTD 第 3.2.R 節的產品生命週期管理 (PLCM) 段落，應完整列表所提出的 ECs、其報告類別(若提出)和 eCTD 位置，並進行科學性論述。

- (2) 關於 ECs 的鑑別，申請者應提出將特定參數及屬性列為 ECs 的科學論述，同時須說明通常會被列為 ECs 的參數及屬性沒被列為 ECs 的理由。而申請者不應將須提新案申請的變更項目，以設定 ECs 的方式管理。另外，對每個提出的 EC，申請人可設定一個報告類別，若申請者所設定的報告類別與現有指引建議不同，則須提出說明。
- (3) 若申請者引用第 II 類藥物主檔案(Type II DMF)將有關原料藥或成品的資料納入申請，則可以提出與該原料藥或成品相關的 ECs 並且提出報告類別及其理由。其中與 DMF 對應的 ECs 設定、報告類別、變更以及最後的批准狀況，DMF 持有者與申請者間的資訊應須互相共享。
- (4) 申請者可以在 NDAs、BLAs 或 ANDAs 中為複合產品之器材部分提出 ECs。其設定 ECs 及報告類別的考量，可著重與設備組成部分相關的安全和正確使用之評估。
- (5) 申請者可透過提交 PAS、上市後變更管理計畫書 (Post-Approval Change Management Protocols, 以下簡稱 PACMPs) 及履行在補充報告或年度報告中提出的上市後承諾等方式，對已批准的 ECs 做變更。
- (6) 當根據已批准的 ECs 提交 PAS 和年度報告來申報 CMC 的變更時，申請者應在首頁信函中說明提交的內容，包含根據先前批准的 ECs 所做的變更及更新的产品生命週期管理(Product Lifecycle Management, 以下簡稱 PLCM)文件。
- (7) 申請維持(Maintenance of the Application)受地區要求的約束。為確保美國 FDA 能夠獲得最新的分析程序，申請者應在年



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

度報告中包括一份在報告期內已適當修改的所有分析程序的副本。

4. 相對於 ICH Q12 之 PACMPs，美國 FDA 稱為可比性計畫書 (comparability protocols)，且是自願性的。美國 FDA 建議可在 eCTD 第 3.2.R 節中描述，而與 ECs 不同的是，可比性計畫書仍要求測試及研究來支持 CMC 變更。
5. ICH Q12 之 PLCM 文件應包括 proposed ECs、reporting categories for making changes to approved ECs、可比性計畫書列表(若檢送)，以及上市後 CMC 承諾(若適用)。美國 FDA 建議應以表列方式呈現於 eCTD section 3.2.R，並於表格內提供個別 ECs 科學評估相對應之 eCTD 段落編號以及頁碼。申請者應在每份補充報告或年度報告中提供更新的 PLCM 文件，向批准的 ECs 報告變更情況。如果沒有提出具體的 ECs，則不需要提交 PLCM 文件。
6. 關於藥品品質系統與變更管理，除了符合現行藥品優良製造規範 (cGMP) 要求，還需要有效的 PQS 來支持 ICH Q12 的實施。然而，在申請者可以使用 ICH Q12 中的原則之前，美國 FDA 不會要求進行特定的檢查。美國 FDA 對 PQS 有效性的評估，通常會藉由美國 FDA 和有能力的外國監管機構，所進行的例行檢查和其他可用資訊。
7. 美國 FDA 在監管評估與實地查核的流程與資訊的要求，不會因導入 ICH Q12 後而有所變化。
8. 美國 FDA 也支持 ICH Q12 中的第 VIII 和 IX 部分，及其附件的第 II 部分，所提到 CMC 上市後變更的替代方法。