



## 美國 FDA 於 2018 年 9 月公告之「原料藥相關上市後變更」指引草案

發表單位： 美國 FDA  
發表時間： 2018/09/11  
類 別： 指引草案

摘要整理： 許瑋心  
內容歸類： CMC  
關 鍵 字： Drug substances, Postapproval change

資料來源：[Postapproval Changes to Drug Substances Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 本草案簡述美國原料藥變更時，應參考 ICH Q9 評估對於變更導致品質耗損之各項變因執行風險評估，並檢附原料藥及製劑相對應之變更資料。
  2. 本草案適用範圍含括已核准之 NDAs、ANDAs、NADAs、ANADAs、DMFs、VMFs 之原料藥來源、工廠、批量、設備、製程、規格(物料、中間體、原料藥)、容器封蓋系統變更；生物製劑許可證(BLAs)不在適用範圍之內。
  3. 上市後變更申請需要考量影響製劑療效與安全性之鑑別、劑量、品質、純度、效價之風險，其法規依據是聯邦法規 21 CFR 314.70、314.97 與 514.8，而變更的種類分為重大變更(PAS)、中等程度變更(CBE-30/CBE-0)與須於年度報告刊載之變更。
  4. 原料藥評估：
    - (1) 原料藥應進行不純物討論、物理特性、安定性等品質一致性評估。
    - (2) 不純物討論：
      - ◆ 評估變更前後之連續三批先導或量產規模中間體 / 原料藥半成品(unfinished drug substance) / 原料藥不純物討論。
      - ◆ 建立適當分析方法評估變更前後原本存在與新生成之不純物(包括 ICH M7 定義之基因毒性不純物、殘餘溶劑、無機不純物)殘餘量。



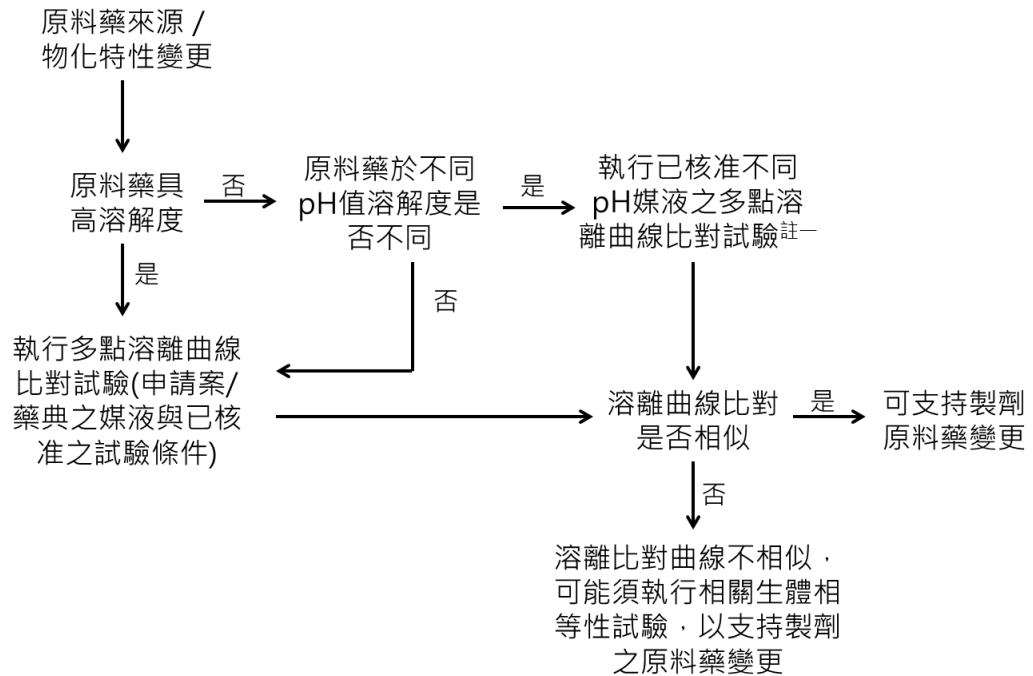
- (3) 最終溶劑步驟(final solution step)及其後續之操作程序可能會影響原料藥物理特性。物理特性之關鍵評估項目包括構形(solid state form)與粒徑。
- (4) 針對不同製劑劑型評估原料藥物理特性變更之風險(表一)。

表一、物理特性與劑型類型之關聯性

類型一：物理特性非關鍵考量之製劑類型	類型二：物理特性為關鍵考量之製劑類型
1. 溶液製劑 2. 具完全溶解原料藥之製劑製程步驟 3. 具高溶解度之原料藥固體口服劑型。	1. 不具高溶解度之原料藥固體口服劑型 2. 不具高溶解度之原料藥口服懸浮劑 3. 非口服劑型(懸浮注射劑、吸入粉劑、穿皮貼片劑等) 4. 原料藥物理特性影響下游製劑製程 5. 口服散劑、顆粒劑 6. 局部外用散劑 7. 修飾釋放(modified-release)製劑 8. 原料藥不溶之栓劑

5. 製劑評估：

- (1) 製劑須進行以下評估：不純物討論、一 / 多批製劑製程與放行結果比對、體外試驗/生體相等性試驗、安定性等。
- (2) 原料藥變更亦可能影響製劑之物化特性與生體可用率，故應考量製劑劑型、給藥途徑與原料藥溶解度，評估執行相關試驗。可參考決策樹(圖一)。



圖一、製劑體外試驗決策樹

(註一：相關要求請參考 SUPAC-IR、SUPAC-MR)

6. 依照原料藥不同變更項目(工廠 / 批量 / 設備變更、規格變更、製程變更、起始物變更、容器封蓋系統變更、多重變更)，FDA 建議依據原料藥及製劑成品之風險評估結果，提交不同資料進行變更申請。提交之原料藥及製劑批數可參考 Appendix A 之決策樹。
7. 工廠 / 批量 / 設備等非製程途徑變更：
  - (1) 工廠變更：增列新工廠、轉移製程至已存在之工廠、變更最終步驟純化 / 操作工廠、中間體廠等；轉廠則視為是新來源變更，而非屬工廠變更。
  - (2) 批量變更：使用同製程設備或同原理 / 設計 / 材質之新設備，超出製程確效之批量變更。
  - (3) 設備變更：使用不同原理 / 設計 / 材質之新設備製程。
8. 規格變更：
  - (1) 物料 / 中間體規格變更：變更規格以遵照藥典或優化品質保證、其他關於規格之變更，例如：更改物料等級 / 供應商、分析方法變更、刪除試驗項目、放寬允收標準等。



(2) 原料藥規格變更：變更規格以遵照藥典、刪除試驗項目、更改試驗頻率等。

9. 製程變更：

(1) 不影響製程路徑之變更：單元操作變更、增列或刪除物料(包括溶劑、輔料)、製程操作參數變更等。

(2) 一步 / 多步製程路徑變更。

(3) 增列重製製程為原料藥製程一部分。

10. 起始物變更：起始物供應商變更與重新定義起始物等。