**ICH Q12：FDA监管产品的实施注意事项**

**行业指南**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见使用。**

应在《联邦公报》发布指南草案有效性通知后60天内提交关于本文件草案的意见和建议。电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，Rockville，MD 20852）。所有意见均应注明《联邦公报》发布通知中所列的备案文件编号。

如对本文件有任何疑问，请联系药品审评和研究中心（CDER）Ashley Boam 301-796-6341，生物制品评价和研究中心（CBER）通信、拓展和发展办公室800-835-4709或240-402-8010，或医疗器械和放射健康中心（CDRH）CDRH产品司法官CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov。

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**组合产品办公室（OCP）**

**2021年5月**

**药品质量/CMC**

**ICH Q12：FDA监管产品的实施注意事项**

**行业指南**

*更多副本可从以下获取：*

*对外信息办公室，药品信息处*

*药品审评和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：855-543-3784或301-796-3400；传真：301-431-6353*

*电子邮箱：druginfo@fda.hhs.gov*

*<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>*

*和/或*

*对外信息、外联与发展办公室*

*生物制品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：800-835-4709或240-402-8010*

*电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov*

*<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>*

*和/或*

*政策办公室*

*医疗器械和放射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电子邮箱：CDRH-Guidance@fda.hhs.gov*

*<https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products>*

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**组合产品办公室（OCP）**

**2021年5月**

**药品质量/CMC**

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97322906)

[II. 实施注意事项 2](#_Toc97322907)

**[A.](#_Toc97322908)****[引言](#_Toc97322908)** [2](#_Toc97322908)

**[B.](#_Toc97322909)****[批准后CMC变更的分类](#_Toc97322909)** [2](#_Toc97322909)

**[C.](#_Toc97322910)****[既定条件](#_Toc97322910)** [2](#_Toc97322910)

*[1.](#_Toc97322911)**[提交既定条件](#_Toc97322911)* [3](#_Toc97322911)

*[2.](#_Toc97322912)**[既定条件确认](#_Toc97322912)* [4](#_Toc97322912)

*[3.](#_Toc97322913)**[药物主文件中原料药或制剂的确定条件确认](#_Toc97322913)* [5](#_Toc97322913)

*[4.](#_Toc97322914)**[组合产品器械组成部分的既定条件确认](#_Toc97322914)* [6](#_Toc97322914)

*[5.](#_Toc97322915)**[经批准的既定条件变更](#_Toc97322915)* [7](#_Toc97322915)

*[6.](#_Toc97322916)**[根据已批准的既定条件提交的批准后申请](#_Toc97322916)* [7](#_Toc97322916)

*[7.](#_Toc97322917)**[申请的维护](#_Toc97322917)* [7](#_Toc97322917)

**[D.](#_Toc97322918)****[批准后变更管理方案](#_Toc97322918)** [8](#_Toc97322918)

**[E.](#_Toc97322919)****[产品生命周期管理文档](#_Toc97322919)** [8](#_Toc97322919)

**[F.](#_Toc97322920)****[药品质量体系和变更管理](#_Toc97322920)** [9](#_Toc97322920)

**[G.](#_Toc97322921)****[监管评估与检查的关系](#_Toc97322921)** [9](#_Toc97322921)

**[H.](#_Toc97322922)****[批准后CMC频繁变更的结构化方法](#_Toc97322922)** [10](#_Toc97322922)

[附录A .具有器械组成部分的组合产品既定条件 11](#_Toc97322923)

[附录B .用于确认器械组成部分的既定条件和报告类别的决策树 12](#_Toc97322924)

[附录C .产品生命周期管理文档示例 13](#_Toc97322925)

**ICH Q12：FDA监管产品的实施注意事项**

**行业指南[[1]](#footnote-0)**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

国际人用药品注册技术要求协调会（ICH）行业指导原则*Q12药品生命周期管理技术和监管考虑*及其*附件*（ICH Q12，2021年5月）提供了一个框架，以一种更可预测和更有效的方式促进批准后化学、制造、和控制（CMC）变更的管理。[[2]](#footnote-1)ICH Q12包括与相关指导原则相关的监管工具和实现方法，该指导原则应增强行业管理批准后变更的能力，并提高行业与FDA之间的透明度，支持创新和持续改进。

本指南应与ICH Q12一起阅读，通过阐明ICH Q12工具和使能器在美国监管体系内的实施方法以补充ICH Q12。本指南适用于作为新药申请（NDAs）、生物制品许可申请（BLAs）、简化新药申请（ANDAs）的申报原料药和制剂[[3]](#footnote-2)以及由药物评估和研究中心（CDER）和生物制品评估和研究中心（CBER）监管的申请补充资料。本指南同样适用于含器械组成部分的组合产品[[4]](#footnote-3)，该组成部分是新药申请、生物制品许可申请、简化新药申请的申报器械，以及CDER和CBER监管的补充申请。

除非合同中明确规定，否则本文件的内容不具有法律效力，不以任何方式约束公众。本文件仅用于向公众说明法律规定的现有要求。除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 实施注意事项**

以下注意事项遵循ICH Q12中各部分的顺序，并针对于FDA的实施。

**A. 引言**

如上所述，ICH Q12和本指南适用于NDA, BLA, ANDA的申报原料药和制剂以及由CDER和CBER监管的补充申请。ICH Q12和本指南同样适用于有器械组成部分的组合产品，该组成部分是NDAs, BLAs, ANDAs的申报器械，以及CDER和CBER监管的补充申请。

**B. 批准后化学、制造和控制变更的分类**

ICH Q12描述了两类监管沟通：事先批准和通知。在美国的监管体系中，预先批准指*事先批准*补充申请（PAS），*中等通知*指30天后生效变更（CBE-30）补充申请，*微小通知*指即时生效变更补充申请或年度报告。[[5]](#footnote-4)正如ICH Q12所述，最低风险的变更在药品质量体系（PQS）内进行管理和记录，无需报告，但可在监督检查或其他检查期间进行验证。

**C. 既定条件**

ICH Q12将既定条件（EC）定义为确保产品质量所必需的具有法律约束力的信息。因此，对既定条件的任何变更均需提交给FDA。这与FDA在21 CFR 314.70（a）（1）（i）、314.97（a）和601.12（a）（1）中的规定一致。尽管该法规没有明确规定既定条件的构成，但确实提出了一种基于风险的报告变更范例。此外，现有的FDA指南文件描述了一系列广泛的批准后变更，并关于如何报告变更提出了建议。[[6]](#footnote-5)法规中规定的基于风险的范例以及相关指南文件中的建议可帮助申请人确定通常被FDA视为既定条件的申请要素。ICH Q12进一步帮助申请人明确其申请中被视为既定条件的产品、制造过程、设施和设备以及控制策略的要素，因此如果发生这些要素的变更则需要报告。

根据法规中规定的基于风险的范例，提议被视为既定条件要素可能不同于FDA通常视为既定条件要素，并且指南中包含的建议是自愿的。申请人可在其初始申请书或事先批准补充申请中提出既定条件。[[7]](#footnote-6)如果没有提出特定既定条件，则FDA根据法规中规定的基于风险的范例和批准后变更指南中的建议，来考虑通常认为的既定条件。

申请者还可提议既定条件变更的报告类别。提议的报告类别可能与法规中规定的基于风险的范例和指南中的建议一致。或者，加深既定条件变更对产品质量造成风险的了解可能会支持减少报告类别的提议。

*1. 提交既定条件*

为确保在提交初始NDA、BLA或ANDA时明确清晰，申请人应：

• 在封面页中包含以下陈述**之一**：

o 提出特定既定条件。

o 未提出特定既定条件的；批准后的变更将遵循法规和指南中的建议。[[8]](#footnote-7)

• 申请电子通用技术文档的第3.2.R节中包含以下声明**之一**[[9]](#footnote-8)：

o 提出特定既定条件。未提议的，对该既定条件进行变更的具体报告类别将遵循法规和指南中的建议。

o 提出特定既定条件。对该既定条件的变更提出了具体报告类别。

o 未提出特定既定条件；批准后的变更将遵循法规和指南中的建议。

在事先批准中提议既定条件时，申请人应：

• 在封面页中陈述提议的既定条件。

• 电子通用技术文档第3.2.R节中包含以下声明**之一**：

o 提出特定既定条件。未提议的，对该既定条件进行变更的具体报告类别将遵循法规和指南中的建议。

o 提出特定既定条件。对该既定条件的变更提出了具体报告类别。

如果申请人选择提出特定既定条件，可以为申请的整个CMC部分（模块3：质量）或模块3中提供的信息子集（例如，电子通用技术文档第3.2.S条或电子通用技术文档第3.2.P.3.3条）提出既定条件。如果提出一组有限的既定条件，例如在制造过程中针对单个单元操作，申请人应在适用的电子通用技术文档条款中列出该单元操作的所有既定条件。此外，申请人应声明，相应的电子通用技术文档条款将根据法规和指南中的建议的报告类别对未提议既定条件的单元操作进行更改。

提议既定条件的完整列表、其报告类别（如提议）以及用于科学论证的电子通用技术文档位置应包含在电子通用技术文档第3.2.R节的产品生命周期管理（PLCM）文件中。有关产品生命周期管理文件更多信息，请参见本指南第II.E节。有关提议既定条件理由的信息，包括此类理由在申请中的位置，请参见第II.C.2节。

*2. 既定条件确认*

提出特定的既定条件时，申请人应在申请模块3的相关部分中提供选择的科学依据。在科学依据部分，申请人应说明特定参数或属性作为既定条件的确认和建议的报告类别（如适用）。

a. 确认为既定条件的参数和属性

在科学依据部分，申请人应解释其如何确定拟被视为既定条件的参数或属性，以及（考虑到上述法规和指南建议）为何未选择通常被视为既定条件的其他参数或属性。例如，一个制造单元操作中的五个工艺参数中，有三个参数拟作为既定条件（采用参数化方法），申请人应解释如何将这三个参数确定为既定条件，以及为什么其他两个参数不是既定条件。应提供申请人用于将特定参数或属性确定为既定条件的风险评估流程（包括工具）的说明，为确定每个参数对产品质量的影响程度而进行的临界评估，以及各个参数的支持信息（如基础知识、经验调查、从其他产品经验中获得的先验知识、商业经验）。另请参见ICH Q12中的第3.2.3.1节“生产过程EC的确认”和第3.2.3.2节“分析方法中EC的确认”。如属性改变后需要提交新的首次申请（例如，NDA剂型的改变），则申请人不应提议将这些属性作为既定条件进行管理。

如具有相关可接受范围的参数或属性确认为既定条件，申请人应提供建议范围的原因说明。

b. 报告类别

对于每项提议的既定条件，申请人可确定一个提议的报告类别：PAS、CBE-30、CBE-0或年度报告。如此报告类别与现有指南中建议的有所不同，申请人应在模块3的相关章节中提供原因说明。该原因说明可以是为支持确认既定条件而提供的原因说明的一部分或对其的补充。如申请人选择不说明报告类别，申请人应提供一份声明，说明这些既定条件变更的报告类别将遵循法规和指南建议。

*3. 药物主文件中药物或药品的既定条件确定*

如参照II型药物主文档（DMF）将有关原料药或制剂的信息纳入申请中，则可提出与该原料药或制剂相关的[[10]](#footnote-9)既定条件，但这些既定条件应仅作为申请的一部分提出。[[11]](#footnote-10)在这种情况下，药物主文档持有人需要与申请人分享足够多的信息[[12]](#footnote-11)，以便规定提议的既定条件及其相关报告类别，并作为申请的一部分予以批准。如申请提及了药物主文档中原因说明的具体位置，则支持既定条件确认的原因说明可参见药物主文档。申请人应在申请书提供拟议报告类别的原因说明，因为原因说明通常是针对最终制剂及其批准条件（如给药、给药途径）的，而非对含有相同原料药或制剂的不同产品进行概括说明。就通过引用包含药物主文档信息的申请而言，如既定条件获得批准，申请人仍有责任报告既定条件变更；然而，申请人应与药物主文档持有人共享相关的已批准既定条件，以确保药物主文档持有人知悉申请人将如何管理参考原料药或制剂的变更。

*4. 组合产品器械组成部分的既定条件确认*

申请人可针对NDA、BLA或ANDA组合产品的器械组成部分提出既定条件。提出产品（包括每个组成部分）的既定条件和报告类别时，应将组合产品作为一个整体考虑，包括组成部分的作用和相互作用。本节主要关注确认特别适用于器械组成部分的既定条件。一种方法是评估与器械组成部分相关的“是其安全和正确使用必不可少的产品特性”[[13]](#footnote-12)（主要特性），并确认相关的既定条件。组合产品器械组成部分的主要特性通常包括以下方面：

• 基于风险管理原则的安全使用基本功能（例如，参见ICH Q9行业质量风险管理指南（2006年6月）；ISO 14971：2019，医疗器械风险管理对医疗器械的应用）。

• 将标示剂量输送至特定身体部位所需的设计特征（例如，进行药物输送的器械组成部分）。

• 影响药物组成部分关键质量属性的特性。

申请人应将以下视为潜在的既定条件：

• 作为主要特性的设计特征。

• 器械组成部分的生产过程要素（需加以控制以确保主要特性）。

• 确保主要特性的器械组成部分的其他控制策略元素。

关于通常被认为是器械组成部分的既定条件的元素说明，请参见附录A。与确定药物组成部分的既定条件一样，提议用于器械组成部分的既定条件或用于器械组成部分较低报告类别是否合适，会根据具体情况而变化，具体取决于产品和工艺理解程度、从设计和开发中获得的风险管理知识以及对主要特性的指定和证明提供支持的证据。同样，与既定条件变更相关的风险水平将决定该变更的适当报告类别。关于在确定既定条件及其相关报告类别时可遵循的器械组成部分的方法，请参见附录B。

*5. 经批准的既定条件变更*

如ICH Q12所示，申请人可通过以下方式提议增加、取消或更改已批准的既定条件或修订其相关报告类别：

• 提交补充申请。

o 增加既定条件，从而进一步保证原料药或制剂的质量，报告类别按照法规或指南建议规定，作为CBE-0提交（见第314.70（c）（6）条）。

o 所有其他变更应作为事先批准补充申请提交。

• 提交批准后变更管理方案（PACMP）；见本指南第II.D节）。

• 在补充申请或年度报告中提交的先前批准的批准后承诺的履行情况。例如，如某项既定条件获得批准，并允许在某些信息可用和提交（如有规定）之前进行修改，则可以采取上述做法

*6. 根据已批准的既定条件提交的批准后文件*

当提交批准后补充申请和年度报告时，根据批准的既定条件报告CMC变更时，申请人应在申请信中说明提交材料包含根据先前批准的既定条件所做的变更。这些提交材料还应包括最新的PLCM情况（见本指南第II.E节）

*7. 申请保持*

如ICH Q12所示，维护申请应符合地区要求。为确保FDA可使用最新的分析方法，申请人应在年度报告中包含一份所有分析方法的副本，这些分析方法此前并未提交，但是已在报告期内进行了适当修改（即，因为更改与既定条件无关，仅通过PQS进行管理）。除非确定实际上分析方法对既定条件进行了更改，否则此信息仅供参考，通常无需审核。申请人应将此信息包含在电子通用技术文档第1.13.5或1.13.7节中，并声明“仅供参考：分析方法的变更，包括不需要提交的变更。”

**D. 批准后变更管理方案**

在美国监管体系中，批准后变更管理方案称为可比性方案，属于自愿性质。这些方案在一个重要方面不同于既定条件的使用。可比性方案和既定条件的使用均涉及需报告的要素（如已更改）和报告机制，但可比性方案要求进行测试和研究，以支持在方案提交时需说明的将来对既定条件的更改（21 CFR 314.70（e））。

FDA建议在电子通用技术文档第3.2.R节中提交可比性方案。对于包含适用于多种产品的一项或多项变更的可比性方案，请参见行业指南草案《人用药物和生物制品的可比性方案： 工业化学、制造和控制信息》（2016年4月）[[14]](#footnote-13)获取与提交材料的适当内容和格式以及可比性方案可能有用的情况相关的信息。

**E. 产品生命周期管理文件**

如ICH Q12中所述，产品生命周期管理文件应包括提议的既定条件、对已批准的既定条件进行变更的报告类别、可比性方案列表（如已提交）以及批准后的CMC承诺（如适用）。FDA建议在电子通用技术文档第3.2.R节中以表格形式提供产品生命周期管理文件，并特别提及提交顺序、电子通用技术文档章节号和各既定条件科学依据的页码位置。FDA还建议，产品生命周期管理应说明将实施既定条件的制造地点（最好通过工厂识别号（FEI）编号）。[[15]](#footnote-14)例如，如申请中指定了两个药品制造地点，但与生产过程相关的既定条件仅与这两个地点其中一个地点的制造相关，则应在产品生命周期管理阶段为这些与工艺相关的既定条件指明该地点的工厂识别号。然后，默认另一家工厂适用的既定条件将遵循法规和指南建议。如果在两个地点实施既定条件，则应列出两个工厂识别号。申请人应将工厂识别号视为产品生命周期管理中含义最广的既定条件（例如，如该部分所有后续既定条件均与一家药品生产机构相关，则应在3.2.P文首列出一个工厂识别号）。有关产品生命周期管理文件的示例，请参见本指南中的附录C。

申请人应在每份补充申请中提供最新的产品生命周期管理文件，或在年度报告报告已批准的既定条件的变化情况。如未提出具体的既定条件，则无需提交产品生命周期管理文件。

**F. 药品质量体系和变更管理**

如ICH Q12所示，除了符合现行良好生产规范（CGMP）要求外，[[16]](#footnote-15)对于支持使用本指南中的工具而言，有效的药品质量体系是必不可少的。然而，如本指南所述，在申请人利用本指南中的原则之前，FDA不会要求进行特定检查。FDA对药品质量体系有效性的评估通常会依据FDA和相应外国FDA进行的常规检查[[17]](#footnote-16)以及其他可用信息。管理层应采用ICH Q10药品质量体系（行业指南）（2009年4月）的原则，以确保药品质量体系可持续支持既定条件管理。

鉴于药品质量体系对于支持ICH Q12工具使用起着重要作用，当申请人在获得批准后提议引进新的生产地时，申请人不应默认最初批准的既定条件仍适用。相反，如提议了既定条件，申请人应在提议新地点的补充申请中涵盖以下内容：

• 对相关既定条件的重新评估。

• 由于本申请模块3相关部分重新评估而需要的既定条件提议变更的原因说明。

FDA还将考虑补充申请中包含的信息，从而进一步确定，在批准后变更方面，新地址需要与原申请中所包含地点相同级别的监管灵活性。确定药品质量体系能力时，要考虑因素包含，新地址是否按照与原地址相同的药品质量体系运行情况；由FDA和其他国家药物FDA确定的合规状态；与ICH Q10的符合性，尤其是在变更管理实践方面；以及与其他适用的变更管理法规和政策的一致性。

如ICH Q12所示，当检查观察项引起对药品质量体系有效性（尤其是变更管理）的关注时，可能需要修改先前批准的既定条件、报告类别或可比性方案，直至药品质量体系有效性恢复至可接受状态。在这些情况下，FDA拟将此类发现项对先前批准的既定条件、报告类别和可比性方案的影响告知相关机构和申请人（如适用）。

**G. 监管评估与检查的关系**

ICH Q12工具（如既定条件）的使用不会改变FDA评估信息作为申请的一部分流程，，或工厂检查的流程。同样，其不会改变对申请中提交的信息或可用于检查的信息类型所作的预期。

**H. 批准后CMC频繁变更的结构化方法**

ICH Q12第VIII和IX节以及ICH Q12第II节附件提供了某些CMC批准后变更的替代方法。FDA支持使用此类方法。FDA还鼓励申请人在提出或实施新方法之前获得反馈。

**附录A .具有器械组成部分的组合产品的既定条件**

提出产品（包括每个组成部分）的既定条件（ECs）和报告类别时，应将组合产品作为一个整体考虑，包括组成部分的作用和相互作用。本附录提供了关于通常被视为组合产品器械组成部分的既定条件要素的一般指南。[[18]](#footnote-17)1不包括器械组成部分的完整既定条件列表；每份申请均应包括确定提议既定条件的原因说明。

以下通常被视为组合产品器械组成部分的既定条件：

• 器械标识：如从第三方购买，器械的制造商标识（例如，品牌名称）；器械许可或批准的参考资料（如适用）。

• 描述和设计特点：器械描述；药品输送的操作原理（例如，机械、电气原理）和机制（例如，喷雾、混合）；作为主要特性的设计特征；与药品和患者直接或间接接触的结构材料。

• 制造商：对器械组成部分进行组装、封装和测试的场地名称、地址和职责。

• 制造（如组装）：制造过程中的单元操作和顺序；制造过程参数、材料属性和过程控制，其中影响主要特性的可变性。

• 确保主要特性的属性放行/失效规范和相关测试方法。

**附录B .用于确定器械组成部分的既定条件和报告类别的决策树**

以下决策树可用于指导确定组合产品器械组成部分的既定条件和相关报告类别。



**任意一个为“是”**

与拟议变更相关的潜在风险水平是多少？

**中到低**

**高**

**无需报告**

**CBE-30或CBE-0**

**PAS**

\*采用ICH行业指南*Q9*《质量风险管理》（2006年6月）或ISO 14971：2019《医疗器械—风险管理在医疗器械中的应用》中的风险管理原则确定。

\* \*请参见ISO 13485：2016《医疗器械—质量管理体系—用于法规的要求，第7.3.4节“产品实现—设计和开发—设计和开发输出” 》。

备注：CQA =关键质量属性；EC =既定条件；PAS =事先批准补充申请；CBE =生效变更；ICH =国际人用药注册技术协调会；ISO=国际标准化组织。

其他特性的设计、过程和控制要素**不**属于既定条件

确保主要特性的其他控制策略元素

为确保主要特性而需要加以控制的生产过程要素

定义属于既定条件的设计、过程和控制策略要素

**其他特性：**

不是安全和正确使用所必需的

**主要特性：**

是安全和正确使用所必需的\*\*

回答以下关于特性的问题：

• 其对基于风险管理的安全使用是必需的吗？\*

• 其对于达到标示剂量的输送是必需的吗？

• 其是否会影响该药品的关键质量属性？

作为主要特性的设计特征

**所有均“不是”**

**附录C .产品生命周期管理文件示例**

在本例中，[[19]](#footnote-18)1当申请人建议遵循FDA法规和指南建议对特定既定条件进行更改时，报告类别留空。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **电子通用技术文档章节** | **既定条件*****（请注意，各项既定条件的确定和证明请参见相关的电子通用技术文档章节）*** | **既定条件变更时的报告类别** |
|  | 以下既定条件将在以下地点实施：FEI xxxxxxFEI yyyyyy |  |
| **Seq 0001，3.2.P.3.3，****p. 4** | 制造过程由以下单元操作顺序组成：1.粉末混合2.碾压3.片剂压缩4.涂膜 | PAS |
| **Seq 0001，3.2.P.3.3，****p. 44** | **1.粉末混合**将活性物质和三种赋形剂混合在一起。以下过程参数定义为既定条件。 |  |
| **Seq 0003，3.2.P.3.3，****p. 45** | 工作原理：扩散式混合 | PAS |
| **Seq 0001，3.2.P.3.3，****pp. 45–47** | 设备类型：V型混合机 | 工作原理相同的设备变更：AR |
| **Seq 0001，3.2.P.3.2，****p. 8、 和 3.2.P.3.3、 pp. 48–49** | 规模：200 kg | 增加至原来的10倍：AR增加10倍以上：CBE-0 |
| **Seq 0004，3.2.P.3.4，****pp. 10–15** | 混合工艺参数的设计空间混合速度：10-20转/分 | CBE-30 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 混合时间：15-25分钟 |  |
|  | **2.碾压** |  |
|  | **3.片剂压缩** |  |
|  | **4.涂膜** |  |

注：eCTD =电子通用技术文档；EC =既定条件；FEI =工厂识别号；PAS =事先批准补充申请；AR =年度报告；CBE =生效变更。



1. 本指南由药品评价与研究中心药品质量办公室与美国食品药品监督管理局生物制品评价与研究中心、器械与放射健康中心和组合产品办公室合作编写。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 我局将定期更新指南。有关最新版指南，请登录FDA指南网页<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 就本指南而言，原料药和制剂包括生物原料药和制剂。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 请参见21 CFR 21 CFR 3.2（e）。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 见21 CFR 314.70、314.97和601.12。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 例如，请参见FDA的扩大和批准后变更（SUPAC）指南以及*特定生物技术和特定合成生物产品已批准申请的行业变更*（1997年7月）、*已批准新药申请或简化新药申请变更*（2004年4月）和*化学、制造和控制批准后制造变更将在年度报告中记录*（2014年3月）。根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C法案）第506A条和21 CFR 21 CFR 314.70和601.12，对报告类别进行了指导性调整，该调整确立了法律上可强制执行的责任，而不仅仅是建议。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 在初始申请或事先批准补充材料中包含特定确定条件的计划是与FDA进行预提交资料会议的合适主题（如有）。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 在本指南中，FDA建议作为一种选择，申请人声明其将遵循法规和指南中的建议。在大多数情况下，申请人可选择遵循法规，同时采用与指南中建议的不同方法，并说明其与指南的偏差将如何满足适用的法律要求。然而，如果指南根据《FD&C法案》第506A条和21 CFR 21 CFR 314.70和601.12调整报告类别，则该调整确立了法律上可执行的责任，而不仅仅是建议。 [↑](#footnote-ref-7)
9. eCTD=电子通用技术文档，向FDA提交申请、补充资料和其他信息的标准格式。有关更多信息，请参见<https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and-review/electronic-common-technical-document-ectd>。 [↑](#footnote-ref-8)
10. FDA已提议制定相关规则，对生物制品许可申请的申请人将药物、药物中间产品和药品信息直接提交给生物制品许可申请的程序要求编成法典，而非通过引用将其纳入主文件。见84 FR 30968。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 相同方法适用于通过引用纳入的信息，这些信息来自其他类型（例如，III、IV或V类，如适用）的药物主文件。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 参见行业指南《药品合同生产安排：质量协议》（2016年11月）。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 请参见ISO 13485：2016，医疗器械-质量管理体系-监管要求，第7.3.4节产品实现-设计和开发-设计和开发输出。ISO=国际标准化组织。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 更具体而言，请参见附录第A节问题6。该指南一旦定稿，将代表FDA目前对该主题的想法。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 此类工厂可能包括负责组合产品设计控制的工厂。请参见行业《组合产品的现行良好生产规范要求指南》（2017年1月）。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 请参见《FD&C法案》第510（a）（2）（B）条；21 CFR 21 CFR 4、210、211和600部分；以及行业指南《组合产品的现行良好生产规范要求》。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 根据《FD&C法案》第809条确定生产能力；另请参见[https：//www.fda.gov/international-programs/international-arrangements/mutual-recognition-agreement-mra](https%EF%BC%9A//www.fda.gov/international-programs/international-arrangements/mutual-recognition-agreement-mra) [↑](#footnote-ref-16)
18. 1 类似于国际协调理事会行业指南Q12《药品生命周期管理的技术和监管考虑》（2021年5月）附录1。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 1 根据国际协调理事会行业指南Q12《药品生命周期管理的技术和监管考虑》附件（2021年5月）中的附件IF修改。 [↑](#footnote-ref-18)