

探討製劑用原料藥變更與國際協和法規ICH Q12之對應

廖瓊禾¹ 林邦德¹ 李小鳳² 楊筑驛¹ 李安榮² 潘香櫻¹ 林建良¹

¹食品藥物管理署藥品組 ²臺灣藥物品質協會

摘 要

國際醫藥品法規協會(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)於2019年正式公布「藥品生命週期管理指引-Q12」(通稱ICH Q12),提出多項對於化學製造管制資料(Chemistry, Manufacturing and Control, CMC)管理工具與風險評估策略。本文除分析藥品生命週期管理工具,另就法規面探討當製劑使用之原料藥變更時,對應ICH Q12許多項目之變更分級、確立條件(Established Conditions, ECs)、變更計畫書等,比較我國藥品查驗登記審查準則之要求與美國及歐盟各項原料藥相關變更要求異同,與分享對於上市後變更計畫書審查經驗,提供我國未來參考ICH Q12藥品生命週期模式,以科學與風險概念思考原料藥上市後變更管理方向。

關鍵詞：原料藥變更、化學製造管制、藥品生命週期管理指引-Q12

前 言

製藥產業的價值與藥品數量每年都呈指數增長,「價格優勢」及「差異化利基」,已成為在國際藥品市場生存的最重要因素。然而,臨床實務之首要,是考慮到用藥人的療效與安全,因此,各國藥品主管機關一直致力於要求確保藥品品質。藥品法規不僅嚴謹且不斷地隨著科技與技術的進步而調整,以在變化的市場環境裡,能適時強化品質標準同時保障用藥人的權益。藥品成本除製造技術的攤提,多以原料藥價格與品質間的平衡為主要考量,另近來受疫情與國際局勢影響,原料的供應鏈穩定度也備受考驗,因此,原料藥來源的選擇已是藥品供應的重要環節。

過去原料藥來源為藥品風險管控的一部分,係由製造廠依藥品優良製造規範(Guide to

Good Manufacturing Practice, GMP指引)進行包括文件、品質等全面評估⁽¹⁾,再配合藥廠關注的成本效益之兩相平衡比較後,選擇較有利之供應來源,並須提交製劑品質相關文件報請主管機關核准後始得使用該來源;倘有變更原料藥來源之需求,需再次提交評估資料報請主管機關審核。變更製劑使用之原料藥來源審核程序,除了基本GMP符合性之外,就是品質技術文件之審查;以產品生命週期來看,每個階段的法規要求,可能會有所不同,如在藥品開發階段,供應商變更可能不會落入查核的範圍,但藥品上市後,供應來源變更涉及產品品質面的評估,審查與稽查的強度視其變更幅度而有所不同。

我國食品藥物管理署為國際醫藥品法規協會(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals

for Human Use, ICH)國際組織正式會員，ICH組織之重要宗旨為協和國際藥品法規，並促進藥品之安全、有效與品質。因應國際法規協和化潮流及近幾年來突然爆發的全球性疫情下，為穩定藥品供應鏈並確保製藥品質，各國開始關注藥品上市後之原料藥來源及其重大品質相關變更，且不論在歐盟^(2,3)或美國^(4,5)皆將該類變更列為主要變更項目，並逐步導入ICH公布之「Guidelines for Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management - Q12 (藥品生命週期管理指引 - Q12)」(通稱ICH Q12)指引規範，以風險管理角度有效率的完成審查；美國FDA為強化藥品供應鏈，在COVID-19疫情期間針對有缺藥危機藥品，要求藥商依據ICH Q12風險基礎概念建立確立條件(Established Conditions, ECs)檢送變更計畫書，並給予優先且彈性審查措施⁽⁶⁾。我國在2016年修訂藥品查驗登記審查準則時，亦增訂原料藥相關變更管理規範，其中對於原料藥來源、關鍵製程等風險較高之變更列為主要變更，另如放大批量等為次要變更。ICH Q12提供的品質風險管理概念，且國際間相關風險管理模式與經驗，將為我國原料藥變更管理重要借鏡。

材料與方法

本研究以ICH Q12指引內容為基礎，包括藥品生命週期管理規範與工具，蒐集歐盟、美國、日本等國際間上市後變更管理相關法規與問答，彙整分析國際間原料藥相關上市後變更管理規範，同時依據我國製劑使用之原料藥上市後變更相關審查規範比較其異同。

結 果

一、依風險程度決定變更管理模式之機制

ICH品質相關指引由Q8的藥品開發指引(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT, ICH Q8)到Q10的藥品品質管理系統(PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM, ICH Q10)，強化藥品從開發階段至進入商業化生產過程之品質與風險評估，目前各區域主管機關，皆體認到聚焦於完整產品生命週期才能真正降低藥品的風險。ICH在藥品品質管理規範上，從過去認為品質是經由檢驗而來，並著重於訂定檢驗管制指引，到品質是由設計而來並可依風險進一步給予管理上的彈性，從而推展出「上市後生命週期管理」(post approval lifecycle management)之ICH Q12。在變更管理概念上，藥品上市後所面臨的變更依潛在風險高低而異，以基於風險之分類架構將化學製造管制資料(Chemistry, Manufacturing and Control, CMC)變更予以分級管理，其中，包含了上市許可持有者(marketing authorisation holder, MAH)與主管機關間關於CMC變更所預期望溝通的類型，風險分類機制能即時、有效率的導入CMC變更管理，對藥品品質、安全非常重要。參考美國與歐盟發佈之指引，該機制依風險程度將變更管理模式分為下述三類別^(3,4)：

1. 預先核准(prior-approval)：具較高風險，於實施變更前須經主管機關審查同意，另需提交適當地且詳細監管文件，以進行該變更的相關查核。
2. 通知(notification)：中度至低風險，不需預先核准，通常需要較少支持變更的資訊，另參考各國規定，需在實施前後之界定期間內，即時且正式向主管機關報備。
3. 年報(annual report)：最低風險，不需通報主管機關，僅為內部藥物品質系統(Pharmaceutical Quality System, PQS)自行管理與文件化，但可能在例行性查廠時確認，各國規定不完全一樣，其中，美國、歐盟以年報方式通報。

ICH Q12指引適用於原料藥與製劑產品，

其目的在能強化並有彈性的管理藥品上市後變更，同時增進業界與主管機關間對於變更流程認知的透明化，促進並加速創新及持續改善，而在風險基礎上之藥品上市後原料藥品質管理，最重要的是製劑業者需要全面評估使用原料藥品質，這些資訊依賴原料藥廠揭露之製造管制技術性資料，並據以確認藥品品質系統變更管制重點，其中，通常會認為原料藥供應商變更是由於成本的考量，然涉及層面其實極為多樣，且不論需要變更之原因為何，皆必須符合法規的要求並建立變更管制之重點，包括應在科學知識基礎下提出變更、變更實施須取決於廠商對產品的知識與製程之理解、變更須完全在符合GMP條件下處理、變更須以完整文件提交給主管機關等。因此原料藥來源變更不僅是製劑廠更換原料藥供應商，其中還包括需要原料藥廠配合揭露完整原料藥技術性資料(Drug Master File, DMF)訊息，提供製劑廠商充分且能理解的資訊，以完成評估並提交主管機關。

二、國際間採行ICH Q12之現況

(一)美國：

ICH於2019年底正式公布藥品生命週期管理指引Q12後，美國也於2021年參考ICH Q12發布藥品生命週期管理上技術與法規層面應考量的問題相關指引^(5, 6)，鼓勵廠商自願參照Q12指引繳交變更計畫書，其中在原料藥變更管理上，提出製劑變更原料藥來源都要自原料藥合成步驟、製程及設備、廠房設施、規格、起始物、中間體、溶試劑、包裝材質等全面考量評估，且須完成確立條件與變更分級，風險評估過程須全面考量不純物圖譜⁽⁷⁾。

(二)歐盟：

歐盟藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)則在ICH Q12指引定稿公布後，於2020年4月發布指引說明實施

ICH Q12之技術面操作方式，及法規面的彈性措施^(8, 9)，基於歐盟藥品上市申請因分為「中央授權核准(Centralized Authorization)」或「國家授權核准(National Authorization)」，對於ICH Q12實施方式於指引中明確說明仍須依循歐盟或各會員國法規，另在定義確立條件上，建議參考EMA變更種類指引並注意風險分級，完成的變更計畫書只是變更管理的工具，為符合目前對於上市申請文件格式規範，EMA提供符合通用技術文件格式(Common Technical Document, CTD)之計畫書模板，指引所述CTD結構格式中，指明應導入確立條件評估訊息的章節，同樣在EMA規範製劑之原料藥相關變更上，原料藥來源變更、製程與製程中管控的變更皆被認為屬風險等級較高，應先經過核准才能變更，但如果在變更計畫書中擬重新定義部分製程相關確立條件，EMA亦認定需要製造廠或供應商經過與主管機關討論並完成計畫書變更。

(三)日本：

日本對於實施ICH Q12採鼓勵的方式並提供ICH Q12指引譯文⁽¹⁰⁾，另於2021年公布申請變更計畫書適用範圍及應載明的內容⁽¹¹⁾，其中原料藥來源、製造方法等變更皆可申請為確立條件，另有充分理由的變更計畫，以保證科學性的計畫下，其變更不影響藥品的療效和安全性等，皆可申請核定變更計畫書。

三、我國現有藥品生命週期管理之分析

比較國際間發布施行Q12之生命週期管理工具與原料藥變更應執行事項，及相對應於我國現有規範，說明如下：

(一)核准後藥品CMC變更分級(Categorization of Post-approval CMC Changes)：當原料藥需進行變更時，須就變更狀態依照風險

區分主、次要變更。各國主管機關對此類變更所規範之程序不盡相同，但採認基準趨於一致。我國於2016年修訂之藥品查驗登記審查準則第49條之一及其附件十二，即參考美國與歐盟變更類別與申請時應檢附資料等規範訂定，將變更分為主、次要變更，然在審查上主要為核准制，相較於歐盟次要變更type I、主要變更type II，以及美國須事先核准(Prior Approval Supplement, PAS)、30天內生效之補充變更(Supplement-Changes Being Effectuated in 30 Days, CBE-30)、直接生效之變更(Supplement-Changes Being Effectuated, CBE-0)、年報(Annual report)等，我國採行與歐美並不完全相同之法規管理模式，可以看出歐美地區賦予廠商更多對於產品上市後變更管理之義務。(詳見表一、二)

(二)確立條件(ECs)：基於風險的科學性做法，可用於界定ECs及其通報類別。除非該地區主管機關另有特別規定，否則不強制對特定的產品識別ECs。一般而言，CTD模組三之各項目中，包含許多該產品的ECs。以原料藥來源變更而言，考量原料藥的合成途徑、製程、不純物管控等複雜性，在CTD模組項目3.2.S中，從一般性質、製造/管制，到不純物、分析方法等，各項目都應由製劑廠取得資訊並界定對製劑品質影響性，申請原料藥供應來源變更時可依據實際狀況提交主管機關審核；目前我國對於變更計畫書審核其確立條件，皆屬鼓勵但非法規上強制之措施，送件時可依CTD模式申請或自訂模板格式，惟ECs及其通報模式仍須配合我國藥品查驗登記審查準則上市後變更相關條文明確標示。

(三)核准後變更計畫書(Post-approval Change Management Protocol, PACMP)：參考國際間發布的上市後變更相關指引，法規單

位核准計畫書是為提供上市許可持有者(MAH)與主管機關間達成對於上市後產品因應變更之協議，核准後變更管理計畫書(PACMP)提供MAH關於施行變更所需規定，與研究之可預測性/預測力與透明度的重要工具。PACMP也識別特定條件與應符合的允收基準，可對一或多產品提出一或多個變更，惟在我國藥品管理制度下，計畫書中之確立條件應符合藥品查驗登記審查準則對於藥品上市後變更之條文規定。此外，PACMP可於提出與藥品上市申請時一併提交，亦可隨後完成評估後單獨送件。PACMP需我國主管機關核准，且施行變更時，須符合概述於計畫書的條件與允收基準。修改已核准的PACMP (例如，試驗、研究、允收基準之替換/修正) 並顯著地改變計畫書內容，需要申請修正已預先核准計畫書並提交新計畫書，應提供至少相同或比原核准計畫書更嚴謹之條件，以評估欲執行之變更對產品品質優化的效益。

(四)產品生命週期管理文件(Product Lifecycle Management Document, PLCM)：PLCM文件係概述產品生命週期管理的特定方案，內容包括ECs、預設的ECs變更通報類別、PACMPs (如有使用)等與任何核准後CMC部分與主管機關協議或承諾。在美國發布的指引中將PLCM定義為工具文件，希望業者對變更項目提出文件比對之細節，例如eCTD部分編號與頁碼，生產廠房設備識別代號等，整理於PLCM文件中，須持續更新PLCM文件。我國目前並未規範產品生命週期管理文件格式，為鼓勵而不強制送審，業者得參考美國或歐盟公布的指引與模板提交審查。

(五)審查與稽查間的關係：藥品審查與稽查相輔相成，審查員與稽查員間的有效溝通，可促進產品生命週期管理的監管與監督。

表一、原料藥變更管理之異同比較-較高風險

主管機關	美國 FDA	歐盟 EMA	台灣 TFDA (藥品查驗登記審查準則49條之一)
變更項目/變更分級	須事先核准之變更 (PAS)	Type II 變更	主要變更
1. 製劑之原料藥來源變更 Change of API supplier of drug product	1. 從未被US FDA查過之製造廠。 2. 重新使用兩年以上未使用之製造廠。 3. 不同合成步驟、製程等之來源。 應進行下列評估： 1. 需完整DMF並重新評估不純物差異與影響。 2. 需評估製劑品質一致性。 3. 須評估相等性，如溶離試驗甚至可能須生體相等性試驗。	新的原料藥來源(非同一集團、不同合成步驟、製程、動物性來源TSE等)。 應進行下列評估： 1. 需評估製劑品質一致性。 2. 須評估相等性，如溶離試驗甚至可能須生體相等性試驗。	新增/變更原料藥來源應進行下列評估： 1. 須完整DMF並評估原料藥品質差異。 2. 需評估製劑品質一致性。 3. 須評估相等性，如溶離試驗甚至可能須生體相等性試驗。
2. 起始物、中間體、原料藥等製造廠 Manufacturing Site	1. 同一醫藥集團從未被US FDA查過之製造廠。 2. 重新使用兩年以上未使用之製造廠。 3. 將無菌處理之原料藥或藥品轉移至新建(或改建)之製造廠，或者轉移至未有相似核准產品之製造廠。	需要進行產品初始或特定檢查之製造廠。	新增或變更製造廠(即由新製造廠生產)，包括中間體或原料藥其中任一製造廠之改變。
3. 原料藥製程 Manufacturing Process	製造過程任何主要的改變。	製程中的重大改變。	1. 不同合成路徑。 2. 變更製程所使用之試劑及溶劑。 3. 變更關鍵步驟反應條件。
4. 原料藥管制規格 Specification	1. 放寬規格之允收標準。 2. 移除規格中任何之檢驗項目。	超出核准範圍標準之變更。	1. 移除規格中之檢驗項目。 2. 放寬規格之允收標準。
5. 原料藥容器封蓋系統 Container Closure System	1. 變更會影響無菌藥品之無菌品質保證的包材。 2. 對於液體或半固體藥品，變更其直接包材之聚合物材質或從未被US FDA核准用於相同藥物之材料。	1. 變更可能會對成品的運送，使用，安全或穩定性產生重大影響。 2. 變更無菌藥品及生物/免疫藥品的容器。	1. 變更原料藥之直接包裝材料，且包裝材質與原核准不同。 2. 變更無菌、液態原料藥之直接包裝材料。
6. 原料藥安定性 Stability	變更與原核准之安定性試驗計畫書不同。	-	-

另如經適當雙邊/多邊安排，各國主管機關間也可互相溝通，分享從稽核或審查得到之知識或資訊。對上市許可持有者(MAH)而言，可利於取得必要資訊，減輕

增加提報主管機關之負擔。例如審查員應可取得並利用從稽查所得結論，以這些資料支持進行中產品生命週期管理的監督管理；稽查員應可取得/利用最新版PLCM

表二、原料藥變更管理之異同比較-中度或較低風險

主管機關	美國 FDA	歐盟 EMA	台灣 TFDA (藥品查驗登記審查準則 49-1條附件十二)
變更項目/變更分級	30天內生效之補充變更(CBE-30)或直接生效(CBE-0)	Type IB 或Type IA 變更	次要變更
1. 起始物、中間體、原料藥等製造廠製造廠 Manufacturing Site	CBE 30 變更直接包材之包裝場所。 次要變更 變更非直接包材之包裝場所。	Type IB 改變除生物/免疫醫學產品外無菌生產之任何製造地點。 Type IA _{IN} 1. 變更或新增直接包材之包裝場所。 2. 變更或新增非直接包材之包裝場所。	變更原料藥製造廠(如廠址變更、同一廠房不同生產廠區或搬移廠房等，製程未涉及合成途徑及規格變更，且製程中管制及分析方法，與已核准者相同)、品質管制單位。
2. 原料藥製程 Manufacturing Process	CBE 0 1. 去除最終滅菌產品生產過程中之過濾程序。 2. 新增或取代製程中管制之檢驗項目，提供產品品質更佳的保證。	Type IA 1. 放大批量大於原核准之十倍。 2. 緊縮(嚴格)檢驗規格。	1. 放大批量大於原核准之十倍。 2. 新增或取代製程中管制之檢驗項目。
3. 原料藥容器封蓋系統 Container Closure System	CBE 0 非無菌藥品之包裝材大小或型狀的改變。	Type IB 變更半固體或非無菌液體藥品之直接包材。 Type IA 非無菌藥品之包裝材大小或形狀的改變。	1. 因應安全或品質之議題，新增或取代直接包裝容器規格中之檢驗項目。 2. 刪除/變更直接包裝材料之分析方法。
4. 原料藥安定性 Stability	CBE 30 減少有效期限以提供對藥品的品質、純度或效力的更多保證之變更。	Type IA 變更與原核准之安定性試驗計畫書不同。	變更原料藥之儲存條件。

文件(適用時)，如此便能察知現行PLCM重點核准範圍，作為現場查核重點，我國目前尚未強制要求業者檢送PLCM文件，變更計畫書審查與相關留廠備查資料稽查尚未合併，這也是我國實施ICH Q12之挑戰。

討 論

有關ICH Q12中對於CMC變更計畫所提供之建議，執行變更計畫與CMC變更必要有支持數據(例如安定性試驗數據)，另配合ICH

近期重點討論之ICH Q2(分析方法確效)與ICH Q14(分析步驟開發)指引草案，以分析方法變更為例，可利用強化做法(enhanced approach)或結構化做法執行分析方法開發或變更，倘為基於科學知識擬訂計畫且按照一定程序執行分析方法變更，後經過進一步評估未來相關且可能經常發生的變更，其風險可視為經過評估，如事先送交主管機關審查核可，後續可立即或依變更範圍之風險自行評估後以通知主管機關方式施行，依經核准之變更計畫書實施此類分析步驟變更，不僅廠商對於藥品品質管理上有一定的彈性範圍，同時在主管機關監督下做到

優化藥品品質。

為強化藥品源頭管理，我國於2016年增列藥品查驗登記審查準則第49條之一及其附件十二，進一步讓製劑用原料藥之變更管理貼合國際管理模式；表一為我國與美國/歐盟管理方法之比較，如前所述在變更管理法規上與國際略有不同，尤其在我國藥品上市後變更皆屬審查核准制，倘要評估原料藥相關變更之確立條件與風險分級，首先須考量藥品查驗登記審查準則所列製劑變更原料來源及原料藥主/次要變更項目(詳見表一、二)。參考歐盟與美國上市後變更風險分級建議，可以看到因歐美藥廠實施藥品的品質是經由設計出來 (Quality by Design, QbD)的概念由來已久，因此對於風險分級及評估項目細節較多，我國要全面達成國際協和目標，還須進一步推動法規執行面上的變革，需要更多審查案例與對我國業界的教育訓練，其中包括PACMP與PLCM文件的提交、留廠備查與年報制度等，亦即PACMP的繳交與核准範圍，是否包含同意較低風險之變更留廠備查並採用年報制度，其適法性問題為我國藥品管理的一大挑戰。

我國食藥署為ICH Q12指引訂定工作小組之一員，現行中已採認廠商可依循ICH Q12檢附上市後變更管理計畫書，並經審查確立無需事先核准之變更範圍，截至2021年底計6件PACMP申請案，另有1件變更計畫書原核准內容之申請案，皆為疫苗類產品之原料藥相關變更，廠商檢附上市後變更計畫書並申請部分原料藥相關變更得自行變更，經參考美國FDA發布生物藥品上市後變更及ICH Q12等指引⁽¹²⁾，我國同意採認國際間皆認同的確立條件項目得留廠備查，但須於許可證展延時提供留廠備查資料的摘要報告，亦即在計畫書經主管機關核准前提下，如例行性新增工作細胞株，工作標準品等國際間認定在確立條件屬年報範圍項目，藥廠可自行依計畫書核准管制標準進行變更。這些申請案件進一步提供主管機關重新評

估藥品上市後變更態樣，如隨著科技進步，為能更優化品質或維持品質穩定性，製造過程中面臨很多的微調整與變更，主管機關除了審查與稽查的責任外，ICH Q12提供了另一面向的思考方向與評估工具，賦予製造端對產品的責任，同時主管機關也可以依風險提供審查與稽查彈性範圍，給予業者適度的自主管理。

為全面性管理原料藥變更，我國自2016年起要求製劑使用之原料藥須上網登入來源，並自2017年7月1日起，新製劑查驗登記案應檢附原料藥DMF，且原料藥來源變更須依「藥品查驗登記審查準則」第49條之一辦理，實施至2019年底，原料藥來源變更或異動比例並不高，每年約200多件；惟自2020年起因受新冠肺炎疫情與國際局勢影響，變更原料藥來源案件達400件以上，藥品及原料藥供應的斷鏈危機迎面而來，為強化供應鏈韌性，我國與國際間同樣存在著如何有效率的完成原料藥來源變更評估並經快速審查核准之議題，我國在原料藥來源變更案件量大增下，或能參考過去我國曾核准過PACMP的案件經驗，進一步全面規劃推動藥品上市後以生命週期管理模式，讓業者能自行評估並確立品質風險條件，系統性的建置變更管制與計畫書，主管機關亦能更有效率完成的審查，達到保障藥品供應穩定性與民眾用藥權益之目的。

結 論

我國藥政主管機關食藥署與業界多年積極參與國際藥品管理法規協和，管理規範亦不斷與時俱進，對於藥品品質的要求標準已與醫藥先進國一致，過往因製藥標準發展的特殊歷史背景，對於輸入、製造原料藥除依藥事法第39條申請查驗登記，另製劑廠可依藥事法第16條進口自用原料藥，製劑之原料藥管理不論是原料藥許可證、DMF備查或自用進口之原料藥，當其新增原料藥來源時，皆屬須經主管機

關核准之主要變更，藥廠須提交許多試驗數據以供審核。國際間一直在討論如何落實ICH Q12，且建置國際同步之審查模式，是目前的主要趨勢。為讓產品上市後變更管理更具科學性與效率化，致力於完備管理法規的同時，增強國內製藥業者自我評估管理上市後產品品質之量能，亦是重要課題。在我國目前法規架構下，參考國際經驗進行個案審查，並推動實施ICH Q12仍面臨許多適法性的討論與制度改變的挑戰，但對目前面臨原料藥供應變動問題，應是解決兼顧品質風險與審查效率的重要方向。

參考文獻

1. 衛生福利部。2018。西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)。
2. European Medicines Agency (EMA). 2013. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. [EUR-Lex - 52013XC0802(04) - EN - EUR-Lex (europa.eu)]
3. European Medicines Agency (EMA). 2022. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure.[Post-authorisation | European Medicines Agency (europa.eu)]
4. U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA). 2007. Guidance for Industry: Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved NADA or ANADA. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cvm-gfi-83-chemistry-manufacturing-and-controls-changes-approved-nadaanada>]
5. U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA). 2021. Guidance for Industry: Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q12-technical-and-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management-guidance>]
6. U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA). 2021. Guidance for Industry: ICH Q12: Implementation Considerations for FDA-Regulated Products Guidance for Industry. (Draft) [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ich-q12-implementation-considerations-fda-regulated-products>]
7. U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA). 2018. Guidance for Industry: Postapproval Changes to Drug Substances. (Draft) [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-changes-drug-substances-guidance-industry>]
8. European Medicines Agency (EMA). 2020. Note on EU implementation of ICH Q12 (guideline on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management). [<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management>]
9. European Medicines Agency (EMA). 2020. ICH guideline Q12 on technical and regulatory

- considerations for pharmaceutical product lifecycle management. [<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management>]
10. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). 2021. ICH Q12医薬品のライフサイクルマネジメントにおける 技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン. [<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T211101I0010.pdf>]
11. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). 2021. 医薬品等の変更計画の確
認申請等の取扱いについて. [https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc6099&data Type=1&pageNo=1]
12. U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA). 2021. Guidance for Industry: Manufacturing, Supply Chain, and Drug and Biological Product Inspections During COVID-19 Public Health Emergency Questions and Answers. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/manufacturing-supply-chain-and-drug-and-biological-product-inspections-during-covid-19-public-health>]

Explore the Usage of ICH Q12 Tools to Master Change Management of API Suppliers of Medicinal Products

CHIUNG-HO LIAO¹, PANG-TE LIN¹, HSIAO-FENG LEE², CHU-YI YANG¹,
AN-RONG LEE², SHIRLEY PAN¹ AND JIANN-LIANG LIN¹

¹ Division of Medicinal Products, TFDA, ²Taiwan Product Quality Research Institute

ABSTRACT

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) completed the step 4 process of the “Guidelines for Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management-Q12” (commonly referred to as ICH Q12) and recommended for adoption to the regulatory bodies of ICH regions in November 2019. The Q12 Guideline is proposed to provide a framework to facilitate the management of post-approval changes in Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) in a more predictable and efficient manner across the product lifecycle. In this article we discussed the submission requirements and variations of the post-approval changes of the active pharmaceutical ingredients in pharmaceutical preparations in Taiwan and compared with the various categories of drug substance change variations in USA and EU. We also shared the experience in reviewing Post-Approval Change Management Protocol in Taiwan. This information allows us to understand where we should strengthen the regulatory requirements, using the tools suggested in the ICH Q12, and based on the science and risk assessment to evaluate post-approval change management of APIs.

Key words: Changes of the Active Pharmaceutical Ingredients, Chemistry, Manufacturing and Controls, ICH Q12