

Guidance

FDA Oversight of PET Drug Products Questions and Answers

FDA 監管正子藥品問與答指引

殷國維

1

此指引旨在傳達FDA在監管正子藥品的看法。

此指引目地在協助正子藥品的生產者符合FDA藥品核可程序所有要求。

包括：

- 提出申請
- 審查
- 符合現行藥品優良製造規範(cGMP)
- 稽核
- 註冊與列名
- 費用標準

2

背景資料

2009/12/10 FDA完成了正子藥品核可機制與正子藥品現行藥品優良製造規範(cGMP for PET Drugs)。此後兩年內任何供臨床使用的PET藥品均需要向FDA提交NDA或ANDAs的申請。

為了讓業界了解藥品管制流程，特別是藥品申請及審查程序，FDA頒布了PET藥品申請指引-NDA及ANDAs的內容與格式，並以常用的PET藥品¹⁸F-FDG, ¹³N-ammonia及¹⁸F-NaF為例舉辦公聽會協助業者如何準備NDA及ANDAs的申請。

3

背景資料

Guidance

PET Drug Applications — Content and Format for NDAs and ANDAs

- Fludeoxyglucose F 18 Injection
- Ammonia N 13 Injection
- Sodium Fluoride F 18 Injection

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
August 2011
Procedural

4

背景資料

FDA收集了業界提出的104個問題，並對這些問題做出回應，編撰此指引供業界參考。

此外，FDA另頒佈了兩份指引：

Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for
PET Drugs

Investigational New Drug Applications for PET Drugs

5

內容

A. 一般性問題

1. 提交申請：15
2. 試驗用新藥：13
3. 簡易新藥申請：22

B. 化學、製造與管制

1. 通則：16
2. 安定性試驗：4
3. 無菌試驗：2

C. 現行藥品優良製造規範：17

D. 稽查：9

E. 收費標準：6

6

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q1. FDA是否准許延長申請案件的提交？

Ans:

若未能在**2011/12/12**前提交申請，FDA不會在**2012/6/12**之前對生產設施採取強制性行動。2012/6/12之後若要繼續生產供臨床使用的正子藥品，就必須在2012/6/12之前提交NDA或ANDA或IND申請。

若在2012/6/12之前未提交申請者，則須尋找已提交NDA或ANDA或IND的新供應者。

所有的設施必須在**2015/12/12**通過申請程序。

7

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q3. PET藥品生產者開始生產PET藥品前FDA是否需要去稽查？

Ans:

正子藥品生產者在2012/6/12前已提交申請，且FDA在審查中，則正子藥品生產者在繼續生產前，FDA不會去稽查。

2012/6/12之後，除非是因擴大取得計畫得藥品，未提交NDA或ANDA申請者，不得生產正子藥品。

8

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q4. 若製造商在2012/6/12之前提交FDG注射劑的NDA或ANDA申請，因為設備損壞或其他原因，欲對FDG生產方法升級(可能需要購買其他使用不同生產程序得模組)，製造商是否能在設施初次查核前購買模組，進行製程確效及修改申請？

Ans:

若在提交申請尚未核可前，因故需要變更設備或製造方法，申請人須對其申請案提交修正申請。修改文件須包括支持的數據及因變更造成製造與管制的改變說明。且須對變更可能造成原始申請案中產品的鑑別、含量、純

9

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q4. 若製造商在2012/6/12之前提交FDG注射劑得NDA或ANDA申請，因為設備損壞或其他原因，欲對FDG生產方法升級(可能需要購買其他使用不同生產程序得模組)，製造商是否能在設施初次查核前購買模組，進行製程確效及修改申請？

Ans:

度或原申請案中影響產品品質進行評估。某些變更(如含量、對照藥品組成的變更)事先未經FDA核可是不得申請ANDA。

10

A. 一般性問題 1. 提交申請

Dosage form:	Injection	Injection
Strength:	4 – 90 mCi/mL (EOS*) or 10 – 100 mCi/mL (EOS*) or 20 – 200 mCi/mL (EOS*)	4 – 90 mCi/mL (EOS*) or 10 – 100 mCi/mL (EOS*) or 20 – 300 mCi/mL (EOS*)

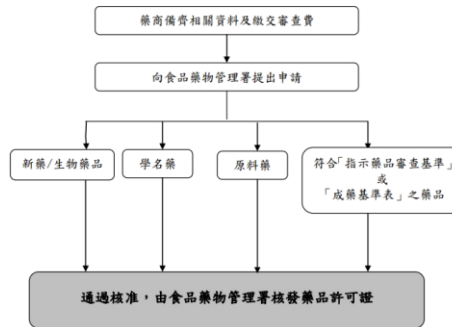
*Ref. of product's indication file.

	Generic Drug	RLD
Conditions of use:	<ol style="list-style-type: none"> Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging for assessment of abnormal glucose metabolism to assist in the evaluation of malignancy in patients with known or suspected abnormalities found by other testing modalities, or in patients with an existing diagnosis of cancer. Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction, when used together with myocardial perfusion imaging, for the identification of left ventricular myocardium with residual glucose metabolism and reversible loss of systolic function. Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging in patients for the identification of regions of abnormal glucose metabolism associated with foci of epileptic seizures. 	<ol style="list-style-type: none"> Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging for assessment of abnormal glucose metabolism to assist in the evaluation of malignancy in patients with known or suspected abnormalities found by other testing modalities, or in patients with an existing diagnosis of cancer. Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction, when used together with myocardial perfusion imaging, for the identification of left ventricular myocardium with residual glucose metabolism and reversible loss of systolic function. Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging in patients for the identification of regions of abnormal glucose metabolism associated with foci of epileptic seizures.
Active ingredient:	Fludeoxyglucose F 18	Fludeoxyglucose F 18
Route of administration:	Intravenous	Intravenous 11



103年2月

二、申請藥品許可證之流程：



點擊圖片開始進行
藥品查驗登記線上申請



A. 一般性問題 1. 提交申請

Q4. 若製造商在2012/6/12之前提交FDG注射劑得NDA或ANDA申請，因為設備損壞或其他原因，欲對FDG生產方法升級(可能需要購買其他使用不同生產程序得模組)，製造商是否能在設施初次查核前購買模組，進行製程確效及修改申請？

Ans:

提交NDA或ANDA申請，申請人須依365(h)表格填寫所有藥物及藥品製造、包裝、及對主成分及成品管制點得完整清單，及稽查時在每一個工作點提供準備好的資料。

13

A. 一般性問題 1. 提交申請

Next Page		Export Data		Import Data		Reset Form	
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration APPLICATION TO MARKET A NEW OR ABBREVIATED NEW DRUG OR BIOLOGIC FOR HUMAN USE <i>(Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 314 & 601)</i>						Form Approved: OMB No. 0910-0338 Expiration Date: March 31, 2020 See PRA Statement on page 3. 1. Date of Submission (mm/dd/yyyy)	
APPLICANT INFORMATION				2. Name of Applicant			
3. Telephone Number (include country code if applicable and area code)				4. Facsimile (FAX) Number (include country code if applicable and area code)			
5. Applicant Address							
Address 1 (Street address, P.O. box, company name, etc.)						Email Address	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)						Applicant DUNS	
City				State/Province/Region		U.S. License Number if previously issued	
Country				ZIP or Postal Code			
6. Authorized U.S. Agent (Required for non-U.S. applicants)							
Authorized U.S. Agent Name							
Address 1 (Street address, P.O. box, company name, etc.)						Telephone Number (include area code)	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)						FAX Number (include area code)	
City				State		Email Address	
ZIP Code				U.S. Agent DUNS			
PRODUCT DESCRIPTION							7. NDA, ANDA, or BLA Application Number
8. Supplement Number (if applicable)							
9. Established Name (e.g., proper name, USP/USAN name)							
10. Proprietary Name (Trade Name) (if any)							
11. Chemical/Biochemical/Blood Product Name (if any)							
12. Dosage-Form				13. Strengths		14. Route of Administration	
15A. Proposed Indication for Use							
Is this indication for a rare disease (prevalence <200,000 in U.S.)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No						<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Does this product have an FDA Orphan Designation for this indication? If yes, provide the Orphan Designation number for this indication.	
15B. SNOMED CT Indication Disease Term (Use continuation page for each additional indication and respective coded disease term)							
APPLICATION INFORMATION							
16. Application Type (Select one) <input type="checkbox"/> New Drug Application (NDA) <input type="checkbox"/> Biologics License Application (BLA) <input type="checkbox"/> Abbreviated New Drug Application (ANDA)							
17. If an NDA, identify the type <input type="checkbox"/> 305(b)(1) <input type="checkbox"/> 305(b)(2)				18. If a BLA, identify the type <input type="checkbox"/> 351(a) <input type="checkbox"/> 351(b)			
19. If a 351(b), identify the biological reference product that is the basis for the submission.							
Name of Biologic: _____				Holder of Licensed Application: _____			
20. If an ANDA, or 305(b)(2), identify the listed drug product that is the basis for the submission.							
Name of Drug: _____				Application Number of Related Upon Product: _____			
Indicate Patent Certification: <input type="checkbox"/> P1 <input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3 <input type="checkbox"/> P4 <input type="checkbox"/> Section 404 - MDU <input type="checkbox"/> Statement of no relevant patents							

14

背景

甚麼是學名藥？依藥品查驗登記審查準則第4條第2款規定，學名藥(Generic Drugs)係指與國內已核准之藥品具同成分、同劑型、同劑量、同療效之製劑。故學名藥在藥品品質、用藥劑量、用藥途徑、使用方法、藥品安全性、藥品療效等方面之要求，與原廠藥要求皆相同。國內學名藥就以此為其管理原則。原廠藥以臨床前及臨床試驗驗證其安全與療效，基於該產品安全與療效證據已足夠基礎下，為減少重複試驗之資源浪費，各國之學名藥都被認可可以生體相等性試驗來取代該等試驗，以證明學名藥與該原廠藥之吸收藥量及吸收率均相同。而品質之技術文件要求，學名藥與原廠藥是一致的。

新藥與學名藥的審查內容

審查要項	新藥	學名藥
安全性 有效性	<ul style="list-style-type: none"> 藥理/毒理試驗 藥動(PK/PD/SA/SE) 臨床試驗 	<ul style="list-style-type: none"> 以生體相等性試驗 (bioequivalence, BE) 取代非臨床及臨床試驗
品質	<ul style="list-style-type: none"> 化學製造管制 (Chemistry, Manufacturing and controls, CMC) GLP, GCP, PQC/ GMP 	
仿單	<ul style="list-style-type: none"> Labeling (direction of use) 	

A. ANDA



藥品管理之特性-產品生命週期管理

風險管理-安全、有效、品質



Review
(審查)

CTD : Safety、Efficacy、Quality

Inspection
(稽查)

GLP、GCP

GPvP

GMP

Analysis
(檢驗)

Testing/Trial/Analysis

15

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q4. 若製造商在2012/6/12之前提交FDG注射劑得NDA或ANDA申請，因為設備損壞或其他原因，欲對FDG生產方法升級(可能需要購買其他使用不同生產程序得模組)，製造商是否能在設施初次查核前購買模組，進行製程確效及修改申請？

Ans:

核可的申請案，合格的設備在使用前依21CFR212是允許變更的。核可後的某些變更需要事先核可變更(PAS)，需要事先核可變更者需要稽查。稽查時須提交場所文件副本並告知稽查員所發生的變更。

16

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q7. 是否有管道讓PET藥品生產者知道是否已提交NDA或ANDA核可申請或該申請已通過審查？

Ans:

無此機制。

產品申請案核可後，會收錄在FDA經過療效等同性評估核可的藥品刊物中(橙皮書)

17

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q8. PET藥品的指引 – NDA及ANDA申請的內容及格式，對申請的格式提供參考與建議使其符合通用技術文件(CTD)的格式。指引的附件所提供了樣本格式並非根據通用技術文件的格式，如何才是正確的通用技術文件的格式？

Ans:

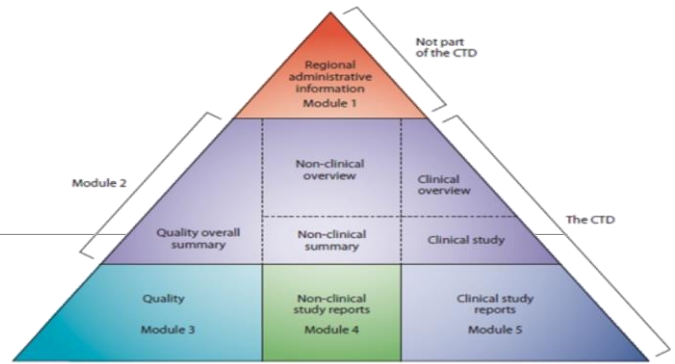
參閱下列資訊

- 根據國際醫藥法規協合組織通用技術文件格式(ICH-CTD)-概論³提交上市申請
- 根據國際醫藥法規協合組織指引，M4：通用技術文件組織
- 國際醫藥法規協合組織M4Q：通用技術文件-品質

18

CTD

模組	內容敘述
模組 1 地區性行政資料(Regional Administrative Information)	各地區之行政資料要求。
模組 2 通用技術文件摘要(Summaries)	藥品品質、非臨床和臨床資料之摘要。
模組 3 品質(Quality)	藥品原料藥、成品之化學製造管制(CMC)的資料。
模組 4 非臨床試驗報告(Non-clinical Study Reports)	藥品藥理學、毒理學試驗的資料。
模組 5 臨床試驗報告(Clinical Study Reports)	藥品臨床試驗、人體藥動藥效學試驗的資料。



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q11. FDA是否考慮FDG申請案的放射濃度超過300毫居里(mCi/mL)及可能高到500毫居里(mCi/mL)？

Ans:

- FDA對於多劑量小瓶的含量並未設定限值。
- 只要申請人所提供資料佐證產品可以生產上述含量及其安定性，FDA會考慮其申請。
- 若所提交的濃度不在已核可的對照藥品的含量(mCi/mL)範圍內，建議須提交適用性申請或必須依505(b)(2)⁴提交NDA申請(參閱21CFR314.93)。

Dosage form:	Injection	Injection
Strength:	4 – 90 mCi/mL (EOS*)	4 – 90 mCi/mL (EOS*)
	or	or
	10 – 100 mCi/mL (EOS*)	10 – 100 mCi/mL (EOS*)
	or	or
	Ad = 200 mCi/mL (EOS*)	Ad = 300 mCi/mL (EOS*)

*End of synthesis within time

A. 一般性問題 1. 提交申請

Q13. 如果我們有兩種不同的合成器生產相同的產品，我們是否需要提交兩份NDAs或ANDAs申請？

Ans:

- 如果最終產品是相同的，意謂著產品符合相同的規格，及其配方亦是相同的，您可在同一個NDA或ANDA申請案中備有不同的合成器。如果兩個合成器的最終產品的的配方不同時，則需要提交不同的申請案。
- 在某些情況，配方中的賦形劑與對照藥品的賦形劑不同時(如，緩衝液，抗氧化劑或安定劑)則可提交在同一份ANDA申請案；否則，必須呈現與對照藥品一樣的配方。

21

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請

Q16. 誰能成為IND的委託人？

Ans:

試驗用新藥的委託人可以是個人(如，醫師)，研究機構，或公司。

22

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q17. 對於大型醫學中心而言，對於限制使用用途的PET藥品(如，Ammonia N13)提交ANDA申請是不實際的。FDA是否允許讓大型醫學中心採用IND或是放射性藥品研究委員會(RDRC)等方式申請？

Ans:

不。

FDA已建立了一個簡單的管制途徑以ANDA申請方式核可FDG，Ammonia N13及Sodium Fluoride F18等PET藥品，在2012年6月12日之後上述三種藥品在FDA同意上市供臨床使用時，不會讓任何PET中心免除提交IND或ANDA申請之要求。

23

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q18. 若藥品收錄在美國藥典個論中是否可以免除IND申請？

Ans:

不。

USP個論中的藥品不能免除IND申請的要求，然而，如果條件符合(參閱PET藥品試驗用新藥申請指引)，藥品可以適用擴大取得IND申請。

24

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q20. 有關FDG, Ammonia N13, Sodium Fluoride F18, 或Rb82 Rubidium chloride的研究能在IND規範下執行？

Ans:

是。

- 若作為商業臨床使用研究的目的時，研究及/或試驗使用的這些藥品時必須在IND下執行(參閱PET藥品試驗用新藥申請指引)。
- 如果是進行基礎科研，且研究不是為日後治療，診斷或類似的目的，或是為了放射性藥品或生物性產品的安全性及有效性的研究，是可以在放射性藥品研究委員會RDRC)的監督下使用PET藥品進行人體試驗(參閱放射藥品研究委員會指引：未申請試驗用新藥的人體研究)。

25

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q21. 由醫師為委託人的IND，最大的障礙之一是嘗試取得所必要的臨床前藥理及毒理學資料，以協助其申請。FDA是否考慮降低申請條件？

Ans:

如果您有PET藥品臨床安全使用的充分證據，您可以提供FDA這些臨床資訊做為審查的資料，我們會判斷所提交的IND臨床研究或研究的藥品是否可以安全使用。現有的臨床資訊可能不足或無效的臨床前資料。來自於PET藥品之非放射性同位素標誌配位基的臨床資料可證實確實不足或無法滿足臨床前資料的需求。

26

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q21. 由醫師贊提出的IND，最大的障礙之一是嘗試取得所必要的臨床前藥理及毒理學資料，以協助其申請。FDA是否考慮降低申請條件？

Ans:

尚未供臨床使用的PET藥品，必要的臨床前資料的範圍取決於PET藥品的配位基是否為人體自然產生的內源性物質。一般而言，若PET藥品的配位基為人體自然產生的內緣性物質，且主要的體外的改變是配位基的放射性標誌反應，則無需或僅需少量臨床前資料用於支持PET藥品的使用。相較於傳統的IND，試探性IND需要用於支持臨床研究或研究的臨床前資料的範圍是非常有限的。

27

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q22. 目前許多治療性藥品的試驗均在國外進行。如果國外使用PET藥品來判定臨床試驗的適用性時，且治療用藥品以NDA方式申請核可時，FDA需要知道PET藥品那些資訊？

Ans:

如果使用PET藥品去判定在美國核可適應症的適用性，我們需要此臨床試驗使用的**PET藥品之CMC資料**，以比對其為美國核可使用的藥品。例如，已在美國核可作為早期診斷帕金森症或阿茲海默症的PET藥品，國外臨床試驗的PET藥品需要具備與美國核可藥品的**生物等效性**。

28

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q22. 目前許多治療性藥品的試驗均在國外進行。如果國外使用PET藥品來判定臨床試驗的適用性時，且治療用藥品以NDA方式申請核可時，FDA需要知道PET藥品那些資訊？

Ans:

如果PET藥品用於適用性判定並非美國核可的適應症(例如，目前沒有被核可用於診斷早期帕金森氏症或阿茲海默症的PET藥品)，則用於此適應症的PET藥品必須建立安全性及效能資料，並附在NDA的申請文件中。

29

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q23. 如果PET藥品生產者已有FDG的ANDA，使用FDG作為生物標誌試驗時，建立一個集中型IND(例如，多個中心參與及一致的程序，影像擷取標準化，影像輸出一致化)，申請人能否相互參照ANDA中的CMC的資料，或必須在IND申請中提供CMC文件？

Ans:

倘若用於生物標誌試驗的藥品是依ANDA生產的，相互參照ANDA核可的資料是可以接受的。

30

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q24. 持續使用的PET藥品(FDG F18注射劑，Sodium Fluoride F18注射劑，及Ammonia N13注射劑)在進行新用途臨床試驗或支援治療用藥品的臨床試驗，FDA現階段對此的立場為何？

Ans:

- 若用於臨床試驗的PET藥品的製造場所的製造相關資料已以PET藥品NDA或ANDA提交申請，若在21CFR312.2中，上述需求及其它需求都符合，則FDA在2015年12月12日前不會反對使用沒有IND的PET藥品(參閱21CFR312.2(b))。
- 如果在NDA或ANDA審查，或PET藥品來自於設施稽查中發現有重大製造缺失者，FDA會通知試驗申請者不得在臨床試驗中使用PET藥品。
2015年12月12日之後，除非被豁免所有IND的要求，用於試驗用途的PET藥品必須涵蓋在IND之內。

31

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q25. 尚未獲得核可的PET藥品，但實際上已使用PET藥品去監控治療用藥品的疾病的進程或用於評估治療用藥品的療效，需要提供哪些文件來協助IND申請？

Ans:

- 在2015年12月12日之前，只要PET藥品是在NDA或ANDA申請中提交製造資料的場所內製造，治療用藥品在提交IND時無須提供PET藥品的CMC文件。
- 在2015年12月12日之後，若PET藥品製造場所尚未在NDA或ANDA核可名單內，治療藥品提交IND時需提供PET藥品的CMC文件。

32

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q26. 試驗主持人如何知道是否已提交NDA或ANDA，及PET藥品來自於NDA或ANDA名單內的製造廠，文件需要提交何種紀錄？

Ans:

文件須保存於執行試驗的試驗場所內，註明包含來自於藥品製造設施CMC資料的NDA或ANDA的編號。未來的數月內，臨床試驗者使用試驗用PET藥品的文件確實在試驗場所內。

33

A. 一般性問題 2. 試驗用新藥申請(IND)

Q27. 如果核可的PET藥品用於判定患者是否適合進入臨床治療試驗中，我們是否要為PET藥品及治療用藥品提交IND？

Ans:

不。

若臨床試驗用的PET藥品不是在核可的適應症時，試驗委託人需在治療藥品初始IND申請中說明PET藥品在試驗中的用途。在這種情況下不需要申請兩種IND。

治療用藥品的IND需提供PET藥品係來自於已取得NDA或ANDA核可的設施的相關文件，或提供完整的CMC資料以支持此試驗的目的。

34

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q28. 是否需要採用與對照藥品(RLD)相同的製造程序？

Ans:

不。

- 在ANDA內文中，FDA法規對“相同於”對照藥品的藥品定義為學名藥，意謂如同對照藥品一般具有相同的主成分，劑型，含量，服用方式及使用狀況。
- 製造程序的不同不會影響到產品以ANDA方式提交及核可。

35

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q29. 是否需與NDA持有人接觸以獲取對照藥品的樣本用於比對檢驗？

Ans:

比對試驗不需要對照藥品。由於PET藥品的保存期限短，FDA認為不需要使用對照藥品進行直接比對。

36

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q30. 近期核可ANDA的FDG中有不同的於對照藥品之非活性成分，雖然此藥品具有生物等效性。此ANDA是否會被視為對照藥品？

Ans:

不。

此ANDA申請不會被視為橘皮書中的對照藥品。

37

RLD

橘皮書(The Orange Book)是由美國食品藥物管理局FDA官方出版的書冊，正式名稱為「具治療等效性評估之核准藥品目錄 (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalences)」，登錄包含經FDA核准上市藥品之專利資訊，原係以「橘色封面」經年性公布，現可於網路上搜尋且定期更新。

- 藥品資訊:商品名、活性成分、劑型、使用途徑、劑量等
- 藥品上市許可資訊(核准申請碼、核准日期)與藥品藥證持有人
- 藥品之專利資訊及其到期日
- 藥品之資料專屬權資訊及其到期日

Fludeoxyglucose F 18 Injection (NDA 20-306)

Active ingredient	2-Deoxy-2 ^{[18]F} fluoro-D-glucose
Inactive ingredients	Sodium chloride injection, USP (9 mg/mL sodium chloride in water for injection (WFI))
Dosage form	Injection
Specific activity	No-carrier added
Strength (radioconcentration)	4 - 90 mCi/mL at EOS (end of synthesis)
Osmolality	Isotonic
pH	5.5 - 7.5
Route of administration	Intravenous

Fludeoxyglucose F 18 Injection (NDA 21-768)

Active ingredient	2-Deoxy-2 ^{[18]F} fluoro-D-glucose
Inactive ingredients	Sodium chloride (4.5 mg/mL), Citrate (7.2 mg/mL) in water for injection (WFI)
Dosage form	Injection
Specific activity	No-carrier added
Strength (radioconcentration)	10-100 mCi/mL at EOS (end of synthesis)
Osmolality	Isotonic
pH	5.0 - 7.5
Route of administration	Intravenous

Fludeoxyglucose F 18 Injection (NDA 21-870)

Active ingredient	2-Deoxy-2 ^{[18]F} fluoro-D-glucose
Inactive ingredients	Sodium chloride (4.5 mg/mL), Citrate (7.2 mg/mL) in water for injection (WFI)
Dosage form	Injection
Specific activity	No-carrier added
Strength (radioconcentration)	20-300 mCi/mL at EOS (end of synthesis)
Osmolality	Isotonic
pH	5.5 - 7.5
Route of administration	Intravenous

^[18] There is an approved ANDA suitability action for fludeoxyglucose F 18 injection that involves changes strength, including mCi/mL, and total activity from the RLD (ocket No. FDA 2010 P-0444).

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q31. 若ANDA引用NDA，申請人需要完成核可NDA中的所有品管檢驗項目？例如，如NDA所列之對照藥品之高效率液相層析儀(HPLC)及滲透壓檢測，ANDA申請人需要包括這些檢驗？

Ans:

不。

申請人可以審視自身的條件。申請人必須建立必要的品質標準，檢測，及規格，並說明在藥品生命週期的過程中均能符合品質標準。

39

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q32. 如果申請人不瞭解每批次的組成，ANDA申請人如何能說明產品與對照藥品的一致性？

Ans:

- 學名藥的批次規模不需要與對照藥品相同。
- 只有一些列在參照藥品(RLD)仿單上的項目，包括含量必須符合，即在校正時間點之單位體積的放射活度(合成結束(EOS))(參閱問題43合成結束的定義)。若對照藥品列出體積範圍而非實際體積，則ANDA申請人也必須列出體積範圍。
- 每一批次生產PET藥品的含量必須在核可的含量範圍之內。

40

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q33. 當我們提交ANDA時，我們須要提交所有方法確效的資料，或在FDA稽查時審查？

Ans:

- 方法確效資料須在申請時提交，並由審查單位審查適用性與可接受性。
- 稽查員在稽查時會查閱原始資料。

41

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q34. 若提交ANDA時引用特定的標準作業程序(SOPs)，需要提交原始的SOPs，或是可以在稽查時審查？在審查過程中可否修改已提交的SOPs？

Ans:

您不需在申請時提交SOPs。只要在稽查時有可供使用SOPs即可。

42

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q35. 當我們確效儀器時，我們須要提交數據資料，或只要結果與步驟？

Ans:

不僅要結果與步驟，申請時還需提交分析確效的資料。

43

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q37. 我們已訂購軟體維護我們的SOPs，但直到我們提交ANDA後，此軟體仍未安裝。一旦軟體安裝後，我們是否可以提交修改的ANDA並檢附軟體資料？

Ans:

- 申請人不需要提交其SOPs，或是用於維護SOPs的軟體資料，作為提交ANDA的部分文件。
- 用於SOPs軟體的認證，維護，及變更會在稽查時進行評估。

44

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q38. 由於某些PET藥品生產設施使用不同的合成器，在其ANDA申請的產品使用的磷酸緩衝液及酒精的含量不同於對照藥品。這些藥品生產者能否採用NDA相同的仿單？

Ans:

當比對對照藥品時，任何除外賦形劑(exception excipients)的變更均須反映在您的仿單上，這是ANDA仿單允許的變更。參閱PET藥品申請指引－NDAs及ANDAs內容與格式中允許除外賦形劑成分的變更。

45

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q39. FDA認為最終產品必須是一致的，是否意謂所有賦形劑須一樣的，即除外與非除外賦形劑？

Ans:

- 雖然ANDA核可的藥品通常是與對照藥品是相同的，但是也允許與對照藥品不同。注射用學名藥品的非主成分只有防腐劑，緩衝液，及/或抗氧化劑等可以與對照藥品不同。這些類型的賦形劑可視為除外賦形劑。
- 除外賦形劑的差異在於不得影響學名藥的安全性或效用。
- 非除外賦形劑則不允許有任何差異。

46

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q40. 可否在一份ANDA申請中提交只有緩衝液不同的兩種配方？

Ans:

- 學名藥辦公室(OGD)同意在CDER指引中所制定除外策略允許藥品的變化一個ANDA申請。認識這類藥物的特性，除外僅提供申請人尋求PET藥品的核可，允許申請人在一份ANDA申請中提交一種以上的配方。
- OGD允許申請人尋求兩種配方的核可，但只有列在除外賦形劑(防腐劑，緩衝劑，抗氧化劑)不同的兩種配方。例如，OGD允許申請人尋求在一個ANDA中有兩種不同配方的核可，一為檸檬酸緩衝液，另一為磷酸鹽緩衝液。申請人必須知道ANDA中撰寫所有有關CMC，微生物，及仿單上的資訊都能支持核可的每一個配方。

47

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q40. 可否在一份ANDA申請中提交只有緩衝液不同的兩種配方？

Ans:

- 一旦ANDA申請核可後，申請人必須負責維護並提交配合21CFR314.80及314.81的上市後報告。當提交上市後的任何報告，申請人的報告須能區分兩種不同的配方。

21CFR314.80 : postmarketing reports of adverse drug experiences

21CFR314.81 : Other postmarketing reports

48

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q41. PET藥品查驗登記，不同非主成分的黏稠度及比重對相關PET藥品有何影響？

Ans:

- 在審查過程中對非主成分不同所產生的問題，因為學名藥注射劑非主成分的抗氧化劑，緩衝劑，或防腐劑可能與其對照藥物不同(參閱 21CFR314.94(a)(9)(iii))。雖然非主成分的不同可能不會影響到藥品的性質，如同黏稠度及比重，在FDA的法規中非主成分必須是相同的，除非在問題13中所註明的。

49

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q41. PET藥品查驗登記，不同非主成分的黏稠度及比重對相關PET藥品有何影響？

Ans:

- 在審查過程中對非主成分不同所產生的問題，因為學名藥注射劑非主成分的抗氧化劑，緩衝劑，或防腐劑可能與其對照藥物不同(參閱 21CFR314.94(a)(9)(iii))。雖然非主成分的不同可能不會影響到藥品的性質，如同黏稠度及比重，在FDA的法規中非主成分必須是相同的，除非在問題13中所註明的。

50

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q42. 不同的賦形劑對生體相等性的影響為何？

Ans:

若查驗登記藥品的質與量均不同於參照藥物，則此產品的生體相等性須依21CFR320.24說明。FDA允許量的差異在 $\pm 5\%$ 可被視為等量。因為PET藥物為靜脈注射用，FDA決定在以下情況下須闡明生體相等性(1)非主成分間的差異性非常小，不會明顯地影響到藥品的物理與化學性質，(2)非主成分曾用於查驗登記藥品相同的使用途徑，且其使用量等於或大於核可藥品的使用量(參閱21CFR320.24(b)(6))。

51

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q42. 不同的賦形劑對生體相等性的影響為何？

Ans:

例如FDA決定在下列生體相等性研究中不需要闡明生體相等性，包括：

- PET查驗登記藥品使用或未使用防腐劑，緩衝劑，或抗氧化劑，其變更不會影響到與對照藥物相關的等滲性(滲透壓)，或申請人已建立等滲性的變更不會影響到藥品的安全性或效用(參閱21CFR314.94(a)(9)(iii))。
- PET查驗登記藥品使用或未使用防腐劑，緩衝劑，或抗氧化劑，其變更不會影響到與對照藥物相關的等滲性(滲透壓)，或申請人已建立等滲性的變更不會影響到藥品的安全性或效用(參閱21CFR314.94(a)(9)(iii))。

在21CFR320.24(b)(6)說明生體相等性時，申請人應有一些論述以支持查驗登記藥品與對照藥物之間的差異不會影響到藥品的安定性或效用。

52

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q43. PET藥物改變總容積或每瓶總活度為何需要適用性申請？

Ans:

一個505(j)的產品需要與對照藥物相同的含量(參閱21CFR314.92(a)(1))。對於PET藥物，校正時間時之放射濃度(例，毫居里/毫升)通常被視為含量。因此，如果放射濃度不同時，提交505(j)前需要適用性申請。含量的比對是根據校正時間呈現的含量，多劑量小瓶的PET藥物其含量通常為合成結束(EOS)的含量。在指引中，EOS意謂最終藥品製造結束的時間。對於單一劑量小瓶而言，含量校正至單一劑量生產完成之時間。

53

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q43. PET藥物改變總容積或每瓶總活度為何需要適用性申請？

Ans:

若每一小瓶的總活度或總容積為批次規模的表示，若未影響到含量，則不需要適用性申請。因為，大量的放射活度會影響到最終產品的安定性，需要適當的安定性研究以支持產品的安定性。如果您必須提交請願式適用性申請(SP)，在ANDA成案前請願式適用性申請必須獲得核可。您可參照核可的適用性申請作為提交ANDA申請的依據。FDA曾經核可過兩項請願式適用性申請案(案件編號FDA 1997-P-0054及FDA-2010-P0444)。有關SPs進一步資訊可在PET藥物NADs及ANDAs申請指引的內容與格式中取得。

54

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q44. 近來有一氟化納的NDA核可案，其仿單記載每瓶的總容積及總活度是可變的。如果產品小瓶內的總量，總活度或主成分的總量不同時，製造商需要適用性申請？

Ans:

不需要。參閱上述Q43問題的回應。

55

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q44. 近來有一氟化納的NDA核可案，其仿單記載每瓶的總容積及總活度是可變的。如果產品小瓶內的總量，總活度或主成分的總量不同時，製造商需要適用性申請？

Ans:

不需要。參閱上述Q43問題的回應。

56

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q45. 若製造商申請Ammonia N13的濃度超過37.5 mCi/mL時，需要提交適應性申請或申請505(b)(2) NDA？

Ans:

兩種申請均需要。FDA最近核可SP 2011-P-0337申請案，即Ammonia N13的ANDAs的申請其放射濃度高至260 mCi/mL。由於適用性申請已核可，所以申請人很容易在提交的ANDAs中說明適應性申請。如果申請人想要獲得放射濃度高於260 mCi/mL，則需要再提交新得適用性申請。一旦通過適用性申請，其它申請人可利用此核可的適用性申請作為提交變更適用性申請的ANDAs的依據，直到依此變更的ANDAs獲得核可為止。一旦依此適用性申請變更核可的ANDAs核可後，其他申請人是在第一個ANDAs核可日期後，則必須說明係以此核可的ANDAs為依據(參閱21CFR314.94(a)(3))。一旦產品核可後，適用性申請不再是ANDAs有效的依據。

57

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q45. 若製造商申請Ammonia N13的濃度超過37.5 mCi/mL時，需要提交適應性申請或申請505(b)(2) NDA？

Ans:

申請人希望經由請願式適用性申請程序進行其它的變更，只要申請人有適當的提交時程表，留有3-4個月的時間等候申請核可，採用請願式適用性申請方式可能會比較容易些。若申請人沒有充裕的時間做適用性申請，則505(b)(2)的申請會快些。此外，申請人應在提交申請的容易度與可能產生的費用加以權衡。(申請，產品與設置的年度費用)，505(b)(2)申請人會產生這些費用，ANDAs的申請則不會產生費用。

58

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q46. 一旦提交ANDA，因為設備損壞或其它原因導致製程或硬體產生變更，應如何通報FDA？

Ans:

參閱附則B。

59

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q47. 在準備申請時，我們曾被告知無菌空瓶的製造商沒有藥物基本資料(DMF)。在ANDA申請時我們需要提供無菌空瓶那些資料？

Ans:

提交ANDA時無需DMF。您需嘗試由空瓶製造商取得空瓶的相關資料附並附在你的ANDA申請案中。在ANDA中提交資料的類型須包括容器材質的類型(例如，使用玻璃的類型及符合美國藥典的661章的資料，瓶塞的類型(橡膠使用的配方類型，配方組成的數量，符合美國藥典<661>章，<87>章，<88>章的配方相關資料，及壓捲封蓋使用的類型(crimp seal)。同時，您尚需提供無菌度，無熱原保證，及容器封蓋完整性相關資料。

其它資料參閱組裝人用藥物及生物製劑的封蓋系統指引－化學，製造及管制文件。

60

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q48. 有關兒童使用劑量的改變需在ANDA仿單內參照何種資料？

Ans:

ANDA的仿單須與申請人依對照藥物(RLD) 依樣的仿單提交ANDA，也有某些除外。因此，若對照藥物仿單中也有相同的兒童仿單，ANDA申請人亦可包含此仿單。申請人若要獲得新的或是其它的兒童適應症時，則必須進行兒童用藥安全性及效用必要的研究。

一般言之，在提交NDA的情況下，不論是505(b)(1)或是505(b)(2)均需要進行兒童用藥的研究。然而，申請人可以先確保通過ANDA的申請核可，再就核可的ANDA提交505(b)(2)的補件。申請人尋求新增兒童仿單的核可，再執行任何研究或提交任何資料前，應先和FDA討論您的計畫。

61

A. 一般性問題 3. 簡易新藥申請(ANDAs)

Q49. 考慮到PET藥物的配送不同於一般藥物的配送，製造PET藥物的學術單位依PET藥物申請核可列印及配送包裝說明書應有哪些責任？有鑑於批次小瓶不走通路方式配送，則這些商業機構又有哪些責任？

Ans:

包裝說明書一般由製造商隨藥品提供(學術性或商業性生產者)的。由外釋的多劑量小瓶調劑單一劑量FDA對包裝說明書並沒有任何要求，也不管制藥局的操作。若製造與藥局在同一地點，包裝說明書可保留在場所內。

62

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q50. FDA是否有說明優良的化學操作審查文件？

Ans:

沒有。我們沒有說明執行化學審查的文件。不過，我們有一些有關CMC的指引指導技術審查程序。目前對於PET審查業務沒有發行特定文件的計畫。

63

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q51. USP<621>章對於系統適用性的需求建議拖尾因子及解析度(或層析管效率)是每天需測定的。對PET藥品製造的系統適用性FDA有何看法？

Ans:

系統適用性檢測與可接受標準適用於可能採用的方法。系統適用性的功能在於確保包括儀器在內分析系統在分析工作進行時的功能是正常的。在任一天分析工作前執行系統適用性檢測。系統適用性檢測及可接受標準需在申請案中成為檢測方法的一部分。審查部門確定特定用途的適用性。稽核員在稽核過程中檢視原始資料及確認系統適用性是每天使用前完成的。

64

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q51. USP<621>章對於系統適用性的需求建議拖尾因子及解析度(或層析管效率)是每天需測定的。對PET藥品製造的系統適用性FDA有何看法？

Ans:

一般而言，檢測用的層析系統需提供不採用拖尾因子及解析度的正當性資料。FDA希望系統適用性應至少三重複注射驗證範圍內的標準溶液，可接受範圍應包含符合指定的相對標準偏差(RSD)及指定的相對滯留時間。FDA接受適當地定期驗證層析管的效率。

65

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q52. FDA是否接受使用符合其它藥典要求的原物料(如歐洲藥典)，若這些在ANDA或NDA中載明的原物料其來源與管理是否採用當地的品質管理系統？

Ans:

如果原物料(例如，賦形劑)列為USP專論時，通常，原物料須符合USP專論中的要求。然而，若建立了二者間的差異的相似性與合理性，FDA接受符合其它藥典專論要求的原物料。若原物料沒有在USP的專論內，則申請時須提交其它的品質標準。若其它藥典的要求較USP更嚴格，在提交申請時，FDA會考慮其他的要求。供應商常常提供符合不同藥典專論要求的原物料。這些原物料的品質必須適用於藥品最終使用的劑量。

66

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q53. 對品質源自設計(QbD) 應用於PET藥品，FDA是否有明確的期望？

Ans:

QbD方法為選項。我們建議參照國際醫藥法規協和組織ICH指引文件：

- Q8(R2)藥物開發
- Q9品質風險管理
- Q10製藥品質系統

若您想對您的藥物發展一套QbD方法時，建議您在第二階段臨床試驗結束時或更先與審查部門討論細節。

67

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q54. PET藥品溶液充填於小瓶的容積是否有限制？

Ans:

根據USP的要求(參閱通則<1>章注射劑)，若藥品注射劑的包裝為多劑量容器，其容器的容積限制為30毫升。USP還要求多劑量小瓶內含有一種物質或適當混合的物質用於預防微生物生長。較大容積可能包裝成藥局包裝包裝，則不需要有一種或多種防止微生物生長的物質。藥局包裝包裝需要依USP<1>章之說明如同藥局作業的一部分處理。

若PET藥品以病人單一劑量方式生產，單一劑量小瓶為小容積注射劑，其容積限制於100毫升以下(參閱USP<1>注射劑)。單一劑量小瓶之容積大於100毫升時，則視為大容積靜脈注射溶液，並依大容積注射劑處理。

68

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q56. 大多數RLD所列含量是在合成結束時所量測的。但是，多數藥物是在稀釋後再用劑量校正儀量測。是否含量的量測的時機正好是EOS的活度，或是可在計算好的時間點量測活度？

Ans:

含量的量測是在最終配方的合成結束時為之。直到稀釋產生的最終配方時才算完成合成。

69

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q57. 關於由同一批次包裝藥品來製備兩劑或兩劑以上的FDG注射劑，請說明有何要求。可以接受何種品管的取樣計畫？在ANDA或NDA之下單一劑量的製備有何限制，何者為可接受的品管取樣計畫？

Ans:

我們並不期望由每一個生產的多劑量小瓶抽取樣本去檢測。檢測樣本的取樣點係根據多劑量小瓶的充填程序(例如，自動化與手動)而定。我們建議在場所內有說明包裝產品瓶如何再充填的程序。

PET藥物，用於化學檢測的樣本可來自於包裝藥物小瓶或任何其它包裝的小瓶。用於微生物檢測(無菌度及細菌內毒素檢測)的取樣來自具有微生物污染代表性的位置(例如，第一瓶)。或者，是無法界定極有可能造成微生物污染的小瓶，則可採隨機取樣方式。

70

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q57. 關於由同一批次包裝藥品來製備兩劑或兩劑以上的FDG注射劑，請說明有何要求。可以接受何種品管的取樣計畫？在ANDA或NDA之下單一劑量的製備有何限制，何者為可接受的品管取樣計畫？

Ans:

當製備單一劑量為藥局業務之一，批次外釋的檢測樣本必須來自於最終的多劑量小瓶(參閱21CFR212.70©)。物多劑量小瓶為PET藥物生產一部分時，必須由充填線區隔為初始，中段，及充填結束等不同階段，檢測樣本須從不同階段製備的小瓶中隨機取樣。

在任何情況下，採用的取樣步驟須在申請案中說明及證明其可行性。

71

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q58. 一旦產品經過製程驗證，FDA是否有任何指引可以說明減縮檢測可接受的程度？

Ans:

根據21CFR212.70(c)，PET製造商須要確保每批PET藥物符合既定規格(或亞批生產的產品，每一亞批)。包括下列：

每批成品的檢測

- 產品某一屬性在製程中檢測應與成品中該屬性的檢測相同
- 用統計製程管制來持續監控制成的屬性
- 這些方法的組合

參閱PET藥物指引－現行藥品優良製造作業規範(cGMP)及PET藥物CGMPs最終法則的前言(74FR65409(2009年12月10日)。單獨使用成品檢測需要檢測每批次的PET藥品符合所有規格。

72

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q58. 一旦產品經過製程驗證，FDA是否有任何指引可以說明減縮檢測可接受的程度？

Ans:

倘若在成品的生產過程中相關的屬性沒有改變，製程中檢測可以包括線上測，以確定藥品屬性是否符合是當可接受的標準。在這種情況下，某一產品屬性的製程中檢測可用於取代成品該屬性的檢測。以統計製程管制進行製程持續監控包括利用線上監控藥物屬性的綜合測試，及進行對應式的調整以避免該藥物屬性在批次間的量測出現上或下的偏移。由於特殊的PET藥品及規格，任何建議用來決定符合規格的方法都可以接受。在申請案中提交的方法必須有數據證實可行。每一批次其它檢測方法，可能需要提供統計相關數量的批次分析結果，用不同的管制去驗證不同的方法。建議在提交申請前以具體的計劃向審查部門諮詢。

73

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q59. 申請人需要檢測每一批製備FDG的滲透壓？

Ans:

在產品的仿單中註明藥品的滲透壓，製程必須做適當的管制以確保每一批產品滲透壓符合仿單所記載的滲透壓。滲透壓應在研發及確效的階段完成確認，不需要在每一批生產去檢測。申請時須提交此資料。

74

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q60. 何時需要稀釋成品以符合濃度規格？
是否優先選用無菌水，生理食水或半量生理食鹽水？

Ans:

生理食鹽水為常用來維持藥品成品的等滲性。然而，您可使用三種所謂稀釋劑的任一種。若無法訂定滲透壓的產品需要加以說明。此外，提交ANDA申請的產品使用的稀釋劑，須與RLD的稀釋劑相同。

75

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q61. 處理失敗的檢驗及重複檢測時樣本數量，FDA有何看法？

Ans:

如果第一次檢驗錯誤或發生誤差(檢驗確實是無效的)，根據21 CFR part 212 是允許重複檢驗。因為失敗的結果而重新檢驗是不可以用新的樣本。確實不合格的結果必須經過調查以確定不符合規格的失敗原因，並要視情況執行矯正措施。如果再次檢驗是適當的，樣本數量取決於檢驗的範圍及選擇適當的樣本量以確保檢驗結果對該批藥品的屬性具有代表性。

76

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q62. 藥品基本資料(DMFs) 可能會運用到PET藥物，FDA是否有最新資訊？

Ans:

PET製造商須詢問其供應商是否在FDA有DMF的存檔。FDA不會提供DMFs的清單供作參考用。

申請人計畫引用一份或多份DMF，需提供DMF擁有者的授權書供作ANDA或NDA申請人參考之用，及FDA審查ANDA或NDA參考用。

有關DMFs的進一步資訊，參閱FDA有關DMF資料的策略與程序手冊(MAPPS)，網址如下

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPolicesProcedures/ucm079564.pdf>. 您亦可dmfquestion@cder.fda.gov提交DMF相關問題

77

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q63. 更換品管設備時是否須要通知FDA(例如，氣相層析儀(GC)，高效液相層析儀，或活度劑量儀)？

Ans:

品管設備的更換是受設施品管系統的管理，須經過安裝，操作及性能驗證；因此，不需要通知FDA。但是，如果任何分析方法的變更須依21CFR314.70通報。

78

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q64. 前驅物變更需要提交補充說明？

Ans:

需要。依21CFR314.70(b)提交

79

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q65. 容器瓶塞系統變更需要提交補充說明？

Ans:

需要。依21CFR314.70提交

80

B. 化學、製造、與管制 1. 通則

Q66. 非主成分或輔助材料變供應商更需要提交補充說明？

Ans:

不需要。需在年度報告中說明。

81

B. 化學、製造、與管制 2. 安定性試驗

Q67. PET藥物申請NDA及ANDA指引－內容與格式(PET藥物申請指引)中說明需要完成**最高濃度**的三批次品管驗證。依此，需要完成多少批次的安定性試驗？

Ans:

必須完成三批次安定性試驗。進一步資訊，參閱PET藥物申請指引附件I標題為“樣本格式－化學，製造及管制(CMC)章節”。

82

B. STABILITY DATA/BATCH DATA

If the submission is an NDA (under section 505 (b)(2) of the act), complete release and stability data on three batches of fludeoxyglucose F 18 injection prepared at the upper range of proposed radioconcentration and stored at _____°C +/- _____°C, are provided in attachment _____, page _____.

If the submission is an ANDA (under section 505(j) of the act), complete release data on three batches prepared at the upper range of proposed radioconcentration along with the stability data on one of the three batches of fludeoxyglucose F 18 injection prepared at the upper range of proposed radioconcentration and stored at _____°C +/- _____°C, are provided in attachment _____, page _____.

Additionally for each stability batch.

- The entire batch was stored in the same container/closure as it was produced. _____ Yes.
- The vial was stored in an inverted position. _____ Yes.
- All tests indicated in the specification section were performed at release. _____ Yes.
- The appearance, radiochemical purity, radionuclidic purity, and pH (and stabilizer concentration when present) were also evaluated at the end of proposed expiration dating period. _____ Yes.

[Note: If the application incorporates multiple production sites, please discuss with the reviewing division in advance of submitting the application concerning the stability and batch data that should be submitted. The phone number for the Division of Medical Imaging Products is (301) 796-2050.]

83

B. 化學、製造、與管制 2. 安定性試驗

Q68. 如果成分都一樣，不同容積的小瓶都需要完成安定性試驗嗎？例如30毫升與50毫升的小瓶。

Ans:

建議使用最大容積的小瓶(例如，50毫升小瓶)。

有些情況，不同的外觀需要加以測試(例如，頂部空間的氧氣與藥品表面的比例有明顯差異)。

84

B. 化學、製造、與管制 2. 安定性試驗

Q69 .對於保存期短的藥品需要進行強迫降解試驗否？

Ans:

對於常用的PET藥品(例如，FDG，Ammonia N13，Sodium F18)，在不同的情況下儲存及其它分子安定性等特性均有明確的科學文獻，因此在提交NDA或ANDA時不需要有強迫降解試驗。

對於新的PET藥品，需在某些最壞的情況下評估其分子安定性及儲存條件(例如，光穩定性，與酸鹼度有關的安定性)，並在提交申請時加以說明。這些檢測需求在產品研發階段就需與審查部門討論(例如，第二期臨床試驗會議結束)。

稽查時，稽查員可能會檢查原始資料。

85

B. 化學、製造、與管制 2. 安定性試驗

Q70 .若產品安定性已說明，產品的有效期限是否有限制？

Ans:

安定性試驗的數據需能支持建議的有效期間。這些數據在提交的申請資料中用於有效期限的核可。每批次藥品可能會在核可有效期限之前失效。產品被要求在指定的有效期限前使用。

86

B. 化學、製造、與管制 3. 無菌試驗

Q71. 關於無菌試驗，樣本保存時間確效及樣本在保存期間的儲存條件有何要求？

Ans:

製造結束後**30小時**開始執行無菌試驗，無須進一步證明。延遲試驗時間超過30小時則須加以證明其合理性及有效性(例如，如果被汙染，則會導致微生物生長)。延長保存時間的樣本須以適當的環境保存；熱核室可能是適當儲存的場所。

87

B. 化學、製造、與管制 3. 無菌試驗

Q72. 若在Hungate試管中進行無菌接種，是否需要保持空氣品質之需求？此方式接種通常是在熱核室中進行而非在層流環境中進行。

Ans:

建議無菌試驗應在100級區的環境下完成，免除環境汙染的風險。然而，基於產品的特性，我們也能瞭解在熱核室內完成無菌室驗。

88

C. 現行藥品優良製造規範

Q73. 是否有任何考核供應商資格的指引來指導業者選擇原物料及建立供應商資格符合的標準？

Ans:

目前沒有這方面的指引可提供。

89

C. 現行藥品優良製造規範

Q74. 近來FDA發布PET藥品－現行優良藥品製造規範(CGMP)(小規模個體資格符合指引)指引與2009年十二月發布的指引相同。小規模個體的定義為何？2011年八月的版本是否不同於2009年十二月的版本？

Ans:

—小規模個體資格符合指引與2009年十二月的指引沒有實質上的差異。藥品現行GMP的小規模個體資格符合指引是為了符合212章的小型企業管制執法公平法(公眾法104-121)。此法說明如下：

主管機關依美國法典標題5第605(b)章對任何一項規則或一組相關規則主管機關需要準備進行最終管理彈性分析，主管機關必須公告一版或以上指導手冊來協助小規模個體能符合法規及必須以“小規模個體合規指導手冊”為名發布。

小規模個體的定義參閱法案的211章。

90

C. 現行藥品優良製造規範

Q75 . mannose triflate 是否需要鑑別試驗？如果需要，是否需要特殊的鑑別試驗？

Ans:

雖然購入的原料需要執行鑑別試驗，但在某些特殊情況是不需要執行鑑別試驗(參閱21CFR212.40(c)。當PET藥品最終檢驗包括確認使用正確的原物料，PET藥品的製造者只需檢視供應商提供的每一批新進原物料的產品成分報告書，確認其符合既定的書面規格(21CFR212.40(c)(1)(i))。我們相信採用此種最終產品檢測方式，則對原物料的鑑別試驗是餘於且不必要的。

91

C. 現行藥品優良製造規範

Q75 . mannose triflate 是否需要鑑別試驗？如果需要，是否需要特殊的鑑別試驗？21CFR212.40(c)(1)(i)

Ans: If you conduct finished-product testing of a PET drug product that includes testing to ensure that the correct components have been used, you must determine that each lot of incoming components used in that PET drug product complies with written specifications by examining a certificate of analysis provided by the supplier. You are not required to perform a specific identity test on any of those components.

如果執行正子藥品最終產品檢測包括確認使用正確的成分，須檢視由供應商提供每批用於正子藥品生產成分的產品規格書，確定符合書面規格。則無須對該成分進行鑑別試驗。

92

C. 現行藥品優良製造規範

Q75. mannose triflate 是否需要鑑別試驗？如果需要，是否需要特殊的鑑別試驗？

Ans:

例如，氟-18放射核種的鑑別已是最終產品檢驗的一部分，使用的生產方法亦是有據可查且充分瞭解，合理的論述為產生此放射性核種的原物料為氧-18水。對此例子而言，氧-18水在生產使用前無需執行鑑別試驗。同樣地，若(1)用充分認知的方法合成FDG，(2)最終產品的檢驗中包含放射化學鑑別試驗確認，(3)mannose triflate購自於已建立好信任關係的供應商，且附帶產品規格書，因此，使用mannose triflate之前執行鑑別試驗是多餘且不需要的。

93

C. 現行藥品優良製造規範

Q76. 對於生產出了問題或設備發生故障時，對有條件最終產品外釋檢測FDA目前有何看法？

Ans:

根據21CFR212.70(f)關於CGMP規定，除非您解除了分析儀器的故障問題，否則您不能外釋另一批次PET藥品。保留的樣品必須完成最終產品的檢測。

94

C. 現行藥品優良製造規範

Q76. 對於生產出了問題或設備發生故障時，對有條件最終產品外釋檢測FDA目前有何看法？ 21CFR212.70(f)

Ans:

- (i) You have data documenting that preceding consecutive batches, produced using the same methods used for the conditionally released batch, demonstrate that the conditionally released batch will likely meet the established specifications;
- (ii) You determine that all other acceptance criteria are met;
- (iii) You retain a reserve sample of the conditionally released batch of drug product;
- (iv) You promptly correct the malfunction of analytical equipment, complete the omitted test using the reserve sample after the malfunction is corrected, and document that reasonable efforts have been made to prevent recurrence of the malfunction;
- (v) you obtain an out-of-specification result when testing the reserve sample, you immediately notify the receiving facility; and
- (vi) You document all actions regarding the conditional final release of the drug product, including the justification for the release, all followup actions, results of completed testing, all notifications, and corrective actions to prevent recurrence of the malfunction involving analytical equipment.

95

C. 現行藥品優良製造規範

Q77. 如果需要，那些分析技術需要確效？

Ans:

新的分析程序需要根據其特定目的經過適當的確效(參閱21CFR212.60(c)。通常，藥典收錄的分析方法不需確效。然而，您需要顯示適用於產品的方法，分析設備，及使用的系統。下列指引可能對決定確效的範圍有所幫助：

- 分析程序確效的正文(ICH Q2A)
- Q2B分析程序確效：方法篇
- 分析程序及方法確效
- 層析方法確效

Analytical methods. Laboratory analytical methods must be suitable for their intended use and must be sufficiently sensitive, specific, accurate, and reproducible.

C. 現行藥品優良製造規範

Q78. 雖然放射性合成在熱核室內進進行，有些操作則在實驗室完成，諸如高效能液相層析儀(HPLC)，緩衝液製劑，及以天平秤重原料。對天花板及地板的材質是否有特殊的要求(例如，我們需使用無縫耐洗的材料)？

Ans:

沒有。PET藥品生產及實驗室的工作場所的天花板，地板，其牆壁必須是清潔的，其設計是為了降低最終產品工作區域懸浮粒污染的程度(參閱21CFR212.30)。不過，若新設立的PET生產設施，建議使用無縫天花板及地板以確保天花板及地板便於徹底清潔。

21CFR212.30(a) Facilities. You must provide adequate facilities to ensure the orderly handling of materials and equipment, the prevention of mix-ups, and the prevention of contamination of equipment or product by substances, personnel, or environmental conditions that could reasonably be expected to have an adverse effect on product quality.

97

C. 現行藥品優良製造規範

Q79. 來自於合成器的PET藥品溶液小瓶可否在管制區域以外的環境下進行稀釋成最終配方產品？

Ans:

依USP第823章說明“注射用溶液必須經過無菌過濾及以無菌的方式傳送到無菌，無熱原”的小瓶中。同時該章明確規定無菌操作必須在無菌操作櫃中為之。最終產品小瓶的組裝必須在無菌操作櫃內以無菌方式操作(所有的物件均在無菌濾膜之後，包括無菌濾膜)。所有進入無菌最終產品小瓶的物質須以無菌方式操作。為了降低污染風險，建議在層流檯內直接稀釋產品。參閱21CFR212.30及培養基充填指引作為PET藥品無菌製劑的確效。

98

C. 現行藥品優良製造規範

Q80. 層流檯是否可與生產在同一個工作場所？

Ans:

可以。在同一個工作區內可以使用層流檯。場所內需有管制以避免混雜及污染的可能。FDA希望層流櫃放置於管制的潔淨區內。

99

C. 現行藥品優良製造規範

Q81. 在某些生產場所，藥品合成及傳送至放射藥局的分裝熱核室，抽取供患者使用之單一劑型前，在何時抽取品管用樣品(QC)，無菌試驗樣品，及留置樣品。FDA對製造作業與藥局作業間的分野有何看法？

Ans:

雖然對製造及藥局作業須在不同的區域FDA並沒有有特別的要求，但藥局作業及相關的設施管制應符合美國藥典<797>章的要求。

若申請查驗的產品為多劑量小瓶時或藥局大劑量包裝時，作業向上延伸至容器的生產則被視為製造作業。以此為例，若多劑量小瓶用於批次生產，則**品管檢體須由多劑量小瓶以適當的取樣方式為之**。若仿單中“如何供應”章節中提到藥品是以多劑量容器或藥局使用大劑量包裝時，或多劑量小瓶或藥局用**大劑量包裝送到藥局調劑成單一劑量劑型時，則視為藥局業務。**

100

C. 現行藥品優良製造規範

Q82. PET放射性藥品的生產作業可否與PET分裝作業在同一個房間內執行？

Ans:

可以，PET藥品的生產及在藥局的業務下依處方調劑患者所需特定劑量的PET藥品是可以在同一個場所內為之。在此設施場所內從事兩種業務時，工作流程應設計為避免汙染及混雜。

101

C. 現行藥品優良製造規範

Q83. 抽取品管樣本可否在調劑PET劑量的同一個熱核室為之？

Ans:

倘若在該場所內有適當的管制，防止汙染及外物進入產品小瓶中，在熱核室內由批次PET藥品小瓶中抽取品管用樣本是可以接受的。然而，最好能在層流工作檯內抽取品管樣本以降低微生物及懸浮粒的汙染。例如，在層流工作檯內執行大劑量小瓶的稀釋工作時，工作檯內須有劑量校正儀。

102

C. 現行藥品優良製造規範

Q84. 藥局調劑劑量有何適當的程序？

Ans:

藥局不得在熱核室內調劑劑量。藥局必須在層流櫃內調劑個別處方的劑量，以符合州政府藥局管理及USP第<797>章。

103

C. 現行藥品優良製造規範

Q85. 請說明在PET藥品製造場所中不同的區域對環境空氣品質的期望及/或需求為何。總體而言，對環境空氣品質監控的最低要求為何？

Ans:

對於製造及實驗室區域的空氣品質應加以管制以降低污染的程度(懸浮粒及微生物)，這些污染可能會影響到PET藥品的檢驗，或品質，純度及含量。

熱核室內的空氣品質必須保持清潔並受到管制以降低懸浮粒及微生物等污染物的程度，這些污染物可能會影響到PET藥品的品質。在取樣或稀釋產品的環境，建議採用高效率空氣微粒過濾網(HEPA)過濾空氣，以減少微生物污染的機率。

無菌工作檯(氣櫃)必須使用高效率網過濾層流空氣並達到100級的要求。建議在設施內此類工作檯應遠離人流及其他活動以降低氣流被破壞及污染到工作檯的機會。

104

C. 現行藥品優良製造規範

Q86. 是否可以接受使用落下菌培養皿作為環境監控之用，或必須使用主動式空氣採樣儀？

Ans:

是的，可以接受使用落下菌培養皿。建議在無菌工作檯進行無菌試驗及關鍵性無菌操作時必須執行微生物監控。方法包括主動式空氣取樣。

105

C. 現行藥品優良製造規範

Q87. 稽查時曾經提出迴旋加速器保養之法定標準的要求，包括照射靶重新組裝。FDA對於迴旋加速器性能特性及最終產品檢測的相關要求有何評論？

Ans:

FDA對迴旋加速器保養或更換照射靶並未提出任何法定標準。在稽查時對照射靶窗保養的關注是因為經過一段時間的使用，靶窗的膜片可能被射束刮傷，使得一些非預期的物質被洗出(包括放射性核種)進入到照射過的放射性同位素溶液中。

稽查人員檢視照射靶窗保養紀錄(包括更換照射靶)以確定所問題及矯正的措施。通常，稽查人員只有品質發生問題時才會關注到這個問題。

106

C. 現行藥品優良製造規範

Q88. 若批次產品未能符合申請查驗時建立的規格(如，無菌度)時，是否須向FDA提交現場警示報告？

Ans:

是的(參閱21CFR314.81)。此亦適用PET藥品申請等候FDA核可。

21CFR314.81 Other postmarketing reports - (b) Reporting requirements.

(1) NDA - Field alert report. The applicant shall submit information of the following kinds about distributed drug products and articles to the FDA district office that is responsible for the facility involved within 3 working days of receipt by the applicant. The information may be provided by telephone or other rapid communication means, with prompt written followup. The report and its mailing cover should be plainly marked: "NDA - Field Alert Report."

107

C. 現行藥品優良製造規範

Q89. 若PET藥品生產者提交增加一個或一個以上的生產設施補充說明時，在此補充說明中須提交多少培養基充填試驗的數據？

Ans:

若新設施使用與查驗申請核可相同的培養基充填試驗方法及標準，其補充說明須參考申請核可的方法，並提供所有場所內培養基充填程序簡單的描述摘要及培養基充填試驗可接受的標準的說明。在FDA稽查時，在場所內可取得供審查用的原始資料。

若增加的設施使用不同的製造流程或培養基充填步驟，則在補充說明文件中應說明新的培養基充填步驟及可接受範圍，同時亦須提交各設施的無菌製程確效報告。

108

D. 稽查

Q90. 在FD&C法案中指出藥品生產者每兩年被稽查一次。
FDA先前表示FDA將持續對一些PET設施進行每年一次的監督稽查。
請說明預期的稽查方式？

Ans:

我們希望對每一個PET設施進行平均兩年一次的CGMP監督稽查，但是，當場所申請新類型的PET產品或進行實質上的變更時，則會超過承諾的兩年一次的稽查。

109

D. 稽查

Q91. 依FD&C法案510節(21 U.S.C. 360) 提交申請及登錄，PET設施在ANDA及/或NDA核可之前會被稽查嗎？如果是，其時程及面臨何種稽查標準？

Ans:

執行核可前的稽查(PAI)是藥品核可程序的一部分，確保以藥品名義申請的PET藥品生產設施能夠依據CGMP生產PET藥品，提交申請的資料是可信賴的，正確的，及完整的。FDA傾向優先稽查以確保申請查驗的設施在核可前是被稽查過的。在提交申請時您的設施必須以準備好稽查。稽查標準在Compliance Program7356.002P中說明。

110

D. 稽查

Q92. 是否有足夠，受過訓練的稽查團隊能夠適時、完整地檢查生產場所？

Ans:

FDA已經訓練了稽查團隊，並期望這些稽查人員能夠適時地執行稽查工作。

111

D. 稽查

Q93. 對於多個生產場所申請查驗，FDA是否會用以風險為基礎的方式選擇稽查的場所？

Ans:

不會的。在初期的PET設施稽查計畫中，有鑑於大多數的設施不曾被稽查過，很難評估某一特定場所的風險。

在獲得足夠PET設施的經驗後，可以考慮多以風險為基礎的方式為之。

112

D. 稽查

Q94. 在稽查過程中，生產者由USP移轉為法規212，FDA是否會考慮某些標準作業程序書依USP第823章撰寫，其他則依21CFR212撰寫？

Ans:

是的，FDA在稽查時會考慮這方面的移轉。

113

D. 稽查

Q95. 對於學術機構場所沒有專責的品保辦公室來引導稽查人員查檢整個設施及文書工作，FDA是否可以事前排定初次稽查時間？

Ans:

是的，FDA在稽查時會考慮這方面的移轉。

114

D. 稽查

Q96. 對於有多個生產設施的公司而言，當我們在表格483中闡述我們的作為，是否有方法說明在不同生產場所的矯正措施(令人不悅的觀察清單)?

Ans:

若在公司層級，您意識到生產場所有問題，您必須開始與CDER的製造及產品品質辦公室國內藥品品質部門(Division of Domestic Drug Quality)進行討論。CDER會介入製造場所的區域，檢討您問題的反應及矯正措施。有多個製造場所的公司須考量是否在某一場所一些令人不悅的發現也可能出現在其它場所，不論FDA是否稽查過及發現這些類似的問題，所有發生問題的場所都需要有矯正措施。

115

D. 稽查

Q97. 如何登錄與ANDAs，NDAs，標準產品仿單(SPL)相關的藥品??

Ans:

製造者須登錄所有生產PET藥品的設施，並表列在每一個生產設施內生產之所有PET藥品(參閱21CFR part 207)。進一步資料在下列網址獲得。

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/DrugRegistrationandListing/ucm078801.htm>)

116

D. 稽查

Q98. 在提交ANDA之前申請廠址登錄是否適宜？

Ans:

是的，如果您已準備生產PET藥品，您應該儘快地登錄廠址，若您目前尚未製造PET藥品，您需要在提交ANDA之前登錄廠址。請參閱21CFR207.21在第一次批次生產供應前五天完成登錄，或提交NAD或ANDA。

21CFR207 – Requirements for foreign and domestic establishment registration and listing for human drugs, including drugs that are regulated under biologics license application, and animal drugs, and the national drug code

(a) Registrants must register each domestic establishment **no later than 5 calendar days** after beginning to manufacture, repack, relabel, or salvage a drug or an animal feed bearing or containing a new animal drug at such establishment.

117

E. 使用者付費

Q99. 依2000年3月10日PET藥品安全性及效用通知(65FR12999)，FDG，Ammonia N13，或F-18氟化鈉申請NDA時，可以免除那些費用？

Ans:

如果您依2000年3月10日PET藥品安全性及效用通知申請NDA，可以免除您的申請費用。至於產品及設施設立費用仍需估算。但您仍可依據公共衛生或創新障礙排除等申請免除產品及設施設立的費用。參閱2009年12月9日公布對疑問的回應。

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm193476.htm>.

118

E. 使用者付費

Q100. FDA是否會像FDG，Ammonia N13，及F18氟化一樣免除其他PET藥品的NDAs申請費用？

Ans:

FDA不會提供免除其它PET藥品NDAs申請費用的名單。而會以個案來考量費用免除的申請。建議提交查驗申請前留出充裕的時間申請費用免除，讓FDA有充裕的時間處理並在您申請查驗之前對費用免除申請給予答覆。處理費用免除FDA並沒有時間限制，但會在收到費用免除申請後90天內處理。

119

E. 使用者付費

Q101. 與創新產品相同的產品以ANDA申請核可並上市，創新產品是無需估算產品及設施設置的年費。當以ANDA申請核可上市的藥品其含量與學名藥對照藥品相同時，是否只能以對照藥品申請？或所有以NDA申請之藥品均可豁免？

Ans:

以ANDA申請之產品其含量必須對照藥品相同，對照藥品有豁免的好處。參閱問題32及問題43可獲得對PET藥品含量進一步的回應。

120

E. 使用者付費

Q102. 若申請人確認可能符合不同的減免或豁免項目，申請時最好是列舉所有的項目還是選擇其一申請？

Ans:

我們鼓勵申請人自認符合免除或豁免的所有項目。

121

E. 使用者付費

Q103. 在ANDA申請人需要在提交申請前獲得費用免除？

Ans:

不需要。PET藥品以NADA方式申請(包括申請人及設施)可免除學名藥使用者付費。申請人在提交查驗申請前不需要請求任何費用免除或豁免。

122

End
