

11/06產官學會議

學名藥RTF實施成效

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

- CIRB宣導事宜
- 近期法規報告。
- 學名藥查驗登記案須檢送原料藥技術性資料相關說明。
- 學名藥RTF實施成效(CMC部分)
- 學名藥RTF實施成效(PK部分)

近期法規資訊 (公告期間 106/08/15~106/10/31)

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

專案管理組 林耀正

公告期間 08/15-10/31

查驗登記

- 2 件
- 加強推動藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台
 - 有關國產膠囊製劑藥品許可證查驗登記案硬膠囊殼審查

臨床試驗

- 1 件
- 「藥品臨床試驗受試者同意書格式」公告

公告修正

- 3 件
- 「西藥藥品優良製造規範（第一部）」公告修正
 - 「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」修正草案
 - 「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」公告修正

其他

- 5 件
- 食品藥物管理署官網建置「藥物產業溝通平臺」
 - 含codeine成分藥品之中文仿單變更
 - 含tramadol成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
 - 貴會針對藥品於國外發生嚴重不良反應通報方式之建議及疑義
 - 保障民眾用藥安全，確實瞭解藥品仿單安全資訊內容

共 10 件



台灣藥物法規資訊網

(<http://regulation.cde.org.tw/>)

公告日期 (8/15-10/31)

公告內容

查驗登記

106年10月23日 FDA藥字第1061409034號

為加強推動藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台，惠請貴會轉知所屬會員，並鼓勵會員多加利用，請查照。

106年10月26日 FDA藥字第1061409550號

106年10月26日衛授食字第1061409528號公告，自107年1月1日起國產膠囊製劑藥品許可證查驗登記案，涉及硬膠囊殼審查部分，可提供國內硬空膠囊殼之許可證字號，或國外硬空膠囊之CTD相關技術資料辦理。茲檢送公告影本1份，請查照，並轉知所屬會員。

臨床試驗類

106年08月22日 FDA藥字第1061407997號

有關「藥品臨床試驗受試者同意書格式」業經本部106年8月22日衛授食字第1061407372號公告，茲檢送公告影本1份，請查照並轉知所屬會員。

公告修正

106年09月28日 衛授食字第1061105596號

「西藥藥品優良製造規範（第一部）」業經本部於106年9月28日以衛授食字第1061105594號公告修正，並自即日生效，請查照並轉知所屬。

106年08月18日衛授食字第1061406813號

「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」修正草案，業經本部於106年8月18日衛授食字第1061406811號公告預告，請查照。

106年09月27日衛授食字第1061408351號

「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，業經本部於中華民國106年9月27日以衛授食字第1061408346號公告修正，並自即日生效，請查照。



台灣藥物法規資訊網

(<http://regulation.cde.org.tw/>)

公告日期 (8/15-10/31)	公告內容 (續)
其他 106年08月18日 FDA企字第1061202805號	有關於食品藥物管理署官網建置「藥物產業溝通平臺」，請查照並轉知所屬。
106年09月05日 衛授食字第1061408083號	為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含codeine成分藥品之中文仿單變更，請查照。
106年09月12日 FDA藥字第1061408089號	「含tramadol成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜」業經本部於106年9月12日以衛授食字第1061408065號公告，請查照並轉知所屬會員。
106年10月11日 FDA藥字第1060033166號	有關貴會針對藥品於國外發生嚴重不良反應通報方式之建議及疑義一案，復如說明段，請查照。
106年10月23日 FDA藥字第1061407953號	為保障民眾用藥安全，請轉知會員確實瞭解藥品仿單安全資訊內容，詳如說明段，請查照。

加強推動藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台，惠請貴會轉知所屬會員，並鼓勵會員多加利用，請查照。

查驗登記

《106年10月23日 FDA藥字第1061409034號》

說明:

- 一、於101年10月15日署授食字第1011408090號公告實施藥品查驗登記電子送件，鼓勵藥商將技術資料轉成電子送件，今**擴大推廣藥品審查案件線上申請作業**，響應節能減碳無紙化，全面落實簡政便民E化服務。
- 二、為達全面實施無紙化送件及審查，自**107年1月1日**將由藥品許可證展延申請案**先行試辦**；一年後再行檢討成效。
- 三、為鼓勵業者多加利用線上申請作業平台送件，針對線上送件之審查案，將採取**優先辦理**之措施，詳細資訊可至TFDA網頁查詢。

為加強推動藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台，惠請貴會轉知所屬會員，並鼓勵會員多加利用，請查照。

查驗登記

《106年10月26日 FDA藥字第1061409550號》

說明:

106年10月26日衛授食字第1061409528號公告，自**107年1月1日起國產膠囊製劑藥品許可證查驗登記案**，涉及硬膠囊殼審查部分，可提供國內硬空膠囊殼之許可證字號，或國外硬空膠囊之CTD相關技術資料辦理。

主旨：公告自107年1月1日起國產膠囊製劑藥品許可證查驗登記案，涉及硬空膠囊殼審查部分，可提供國內硬空膠囊殼之許可證字號，或國外硬空膠囊之CTD相關技術資料辦理。

依據：藥品查驗登記審查準則第三條

公告事項：

- 一、為促進國產藥品研發及外銷，國產膠囊製劑藥品之查驗登記案，於申請時涉及硬膠囊殼的部分，可擇一提供下列資料供審：
 - (一)提供國產硬空膠囊許可證字號。
 - (二)提供國外產製硬空膠囊之CTD章節3.2.P.1製劑組成中包含硬空膠囊組成說明(名稱及含量)，及CTD章節3.2.P.4硬空膠囊組成成分/硬空膠囊檢驗規格、分析方法、分析方法確效(如為藥典方法可減免)、檢驗成績書、動物來源相關BSE/TSE聲明等所需之資料。
- 二、通過查驗登記案者，來自國外之硬空膠囊得以自用原料進口方式申請進口。
- 三、本措施施行2年，俟施行結果後，再行檢討。

「藥品臨床試驗受試者同意書格式」業經本部106年8月22日衛授食字第1061407372號公告，茲檢送公告影本1份，請查照並轉知所屬會員。

臨床試驗

《106年08月22日 FDA藥字第1061407997號》

藥品臨床試驗受試者同意書格式

計畫名稱 中文： 英文：(非必要填寫項目，請依試驗狀況填寫)	
試驗機構：	委託單位/藥廠： 研究經費來源：
試驗主持人：	職稱：
協同主持人：	職稱：
24小時緊急聯絡人：	電話：
受試者姓名：	病歷號碼：
<p>您被邀請參與此臨床試驗，這份表格提供您本試驗之相關資訊，試驗主持人或其授權人員將會為您說明試驗內容並回答您的任何疑問，在您的問題尚未獲得滿意的答覆之前，請不要簽署此同意書。您不須立即決定是否參加本試驗，請您經過慎重考慮後方予簽名。您須簽署同意書後才能參與本試驗。如果您願意參與本試驗，此文件將視為您的同意紀錄。即使在您同意後，您仍然可以隨時退出本試驗而不需任何理由。</p>	
(一) 試驗目的：	
(二) 研究藥品現況：	
1. 本品資料：	
2. 本品上市狀況：	
(三) 試驗之主要納入與排除條件：	
(此部分應以可使受試者易於了解方式呈現)	
1. 納入條件：	
2. 排除條件：	
(四) 本試驗方法及相關程序：	
(五) 可能產生之風險及其發生率與處理方法：	

版本/日期：

藥品臨床試驗受試者同意書格式

1. 與試驗藥物相關的風險 (本試驗使用藥物的副作用)：
2. 與試驗過程相關的風險：
(六) 其他替代療法及說明：
(七) 試驗預期效益：
(八) 試驗進行中受試者之禁忌、限制與應配合之事項：
(九) 受試者個人資料之保密：
(十) 試驗之退出與中止：
(十一) 損害補償與保險：
(十二) 受試者之檢體(含其衍生物)、個人資料之保存、使用與再利用
1. 檢體(含其衍生物)之保存與使用
2. 剩餘檢體之保存與再利用
(十三) 受試者權益：
(十四) 本研究預期可能衍生之商業利益：
(十五) 簽名：

版本/日期：

「西藥藥品優良製造規範（第一部）」業經本部於106年9月28日以衛授食字第1061105594號公告修正，即日生效，請查照並轉知所屬。

公告修正

《106年09月28日衛授食字第1061105596號》

說明：

公告及其附件請至衛生福利部食品藥物管理署之「本署公告」自行下載。

主旨：公告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部）」部分規定，並自即日生效。

依據：藥物優良製造準則第三條。

公告事項：

- 一、配合國際醫藥品稽查協約組織於106年1月1日公布之PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I內容（PE009-13），公告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部）」部分規定。
- 二、本次公告「西藥藥品優良製造規範（第一部）」之中英文對照規定（如附件），供業者執行GMP之遵循規範，本次修正內容涉及第一章製藥品質系統、第二章組織與人事、第六章品質管制及第七章委外活動。
- 三、本案另載於本部網站（網址：<http://www.mohw.gov.tw/>）及衛生福利部食品藥物管理署（網址：<http://www.fda.gov.tw/>）之「公告資訊」下之「本署公告」網頁。

台灣藥物法規資訊網

(http://regulation.cde.org.tw/)

台灣藥物法規資訊網



訂閱電子報

請輸入Email

訂閱

取消

網站建置日期：2006.12.15

法規區 函釋區 綜合查詢 回首頁

關鍵字搜尋： 由下列結果繼續查詢

法令類別： 法規 函釋

發布日期：自民國 年 月 日至 年 月 日

產品類別：

藥品 醫療器材 醫療技術

專業類別：

查驗登記綜合類 化學製造管制類 藥毒理試驗類 臨床試驗類 上市後管理

其他相關

查詢結果 共 0 筆

學名藥查驗登記案 須檢送原料藥技術性資料相關說明

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

專案管理組 林耀正

ANDA案需檢送原料藥技術性資料

補件內容

1. 案內檢附DMF核備函or API許可證
2. 案內檢齊完整原料藥技術性資料(open part, closed part 或 O+C parts)
3. 補件敘明DMF申請案號(含一般及精實)並確認open 與closed part 齊備。

1. 查驗登記申請案案內檢附DMF核備函or API許可證
2. 查驗登記申請案案內檢附完整原料藥技術性資料
3. 另案申請DMF(含一般及精實)但與查驗登記申請案併行

ANDA 原料藥資料不足
送案 開行政補件

發文通知
補件

發文

Day0

Day14

行政補件
二個月

完成補件進
行實質審查

Day105

補件兩個月

補件後審查

Day180

RTF
判定續審

逾期未補

完成補件
(PM通知審查端並
備註E化)

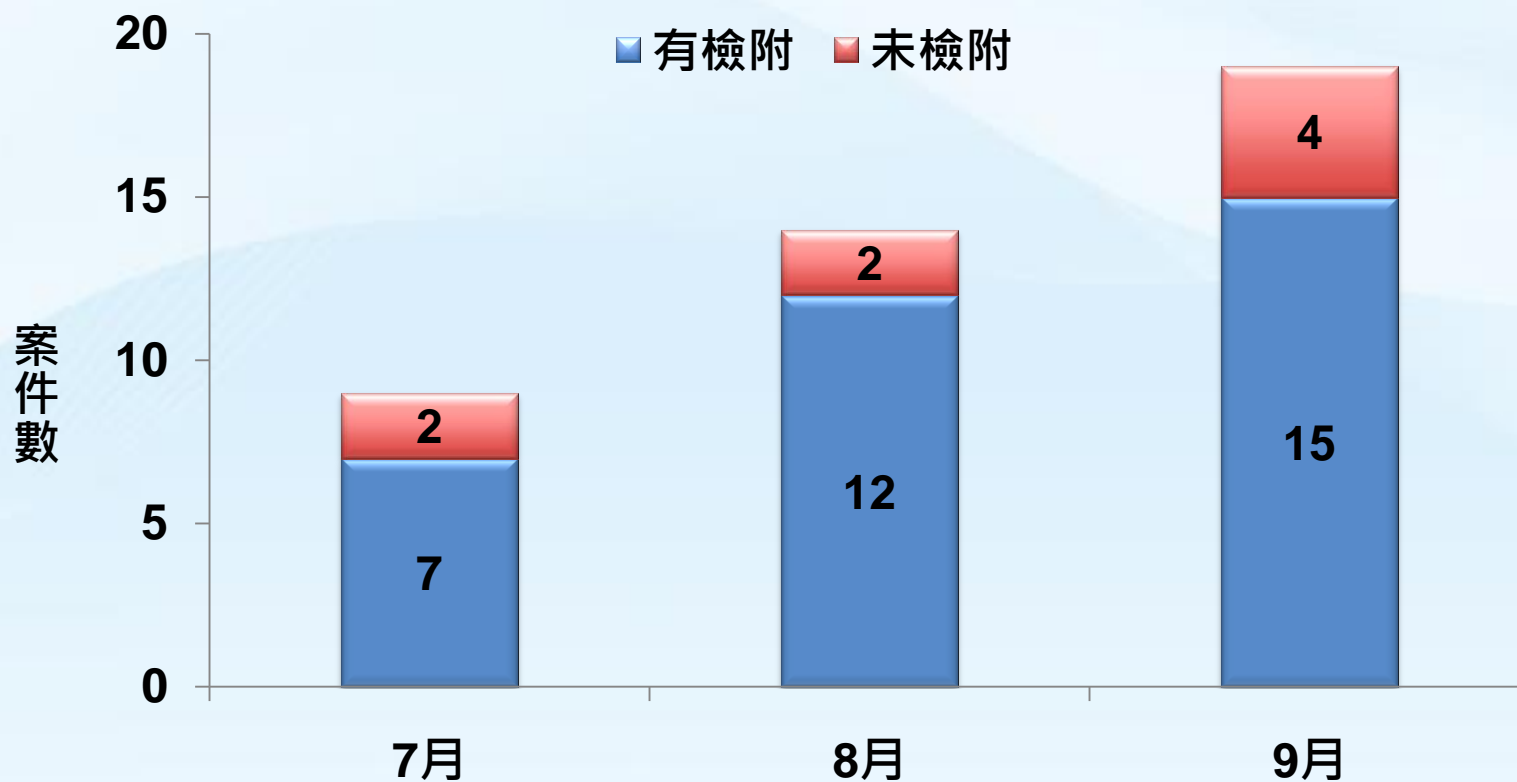
ANDA結案
(PM通知審查端
並備註E化)

申復

- ✓ 於案內檢附完整原料藥技術性資料者，每一有效成分來源須繳交新臺幣六萬元審查費。(於行政補件或補件時通知)

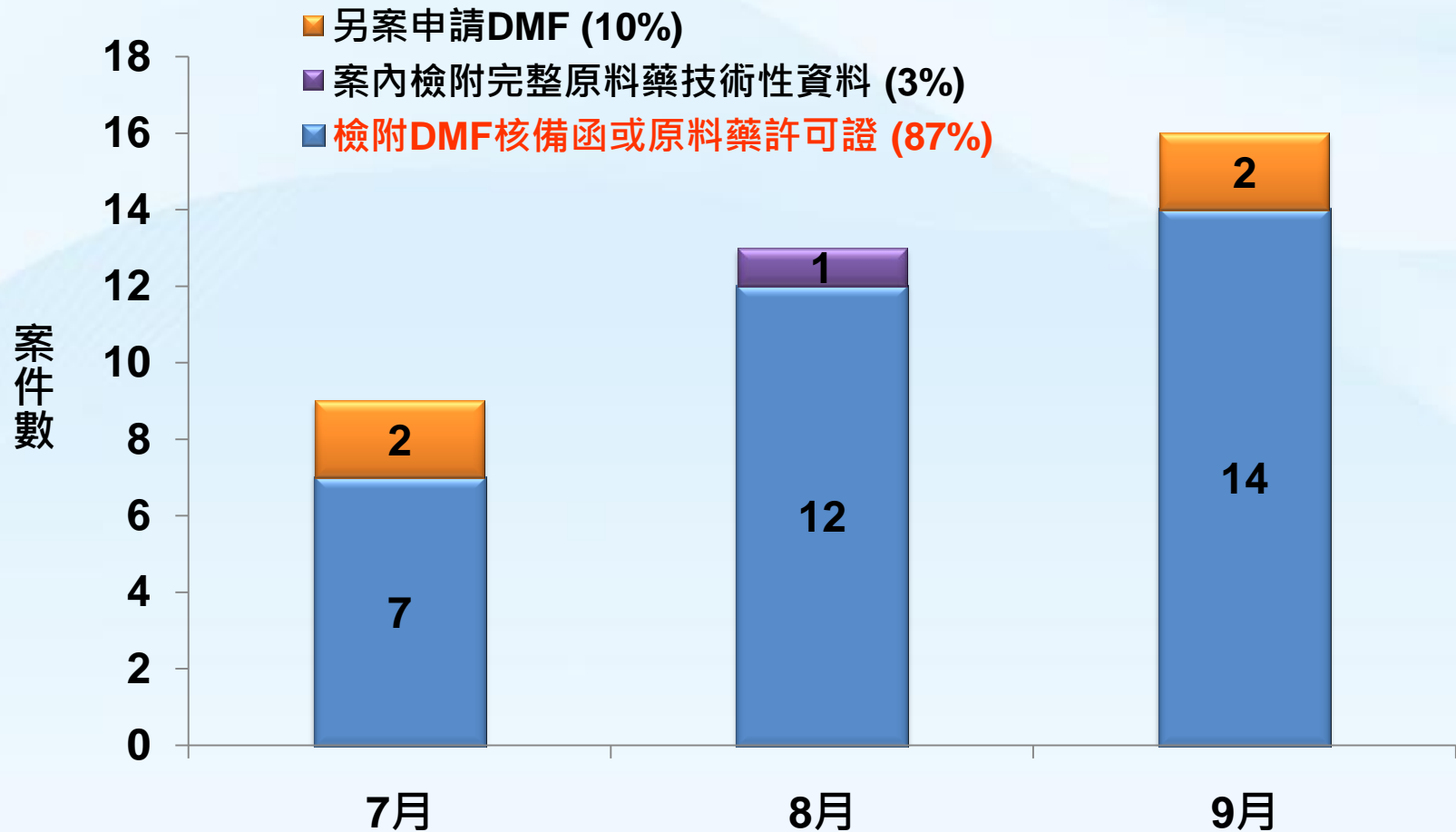
註:DMF精實函文須敘明該原料藥、製造廠與廠址

106年7月1日起原料藥技術性資料提交情形



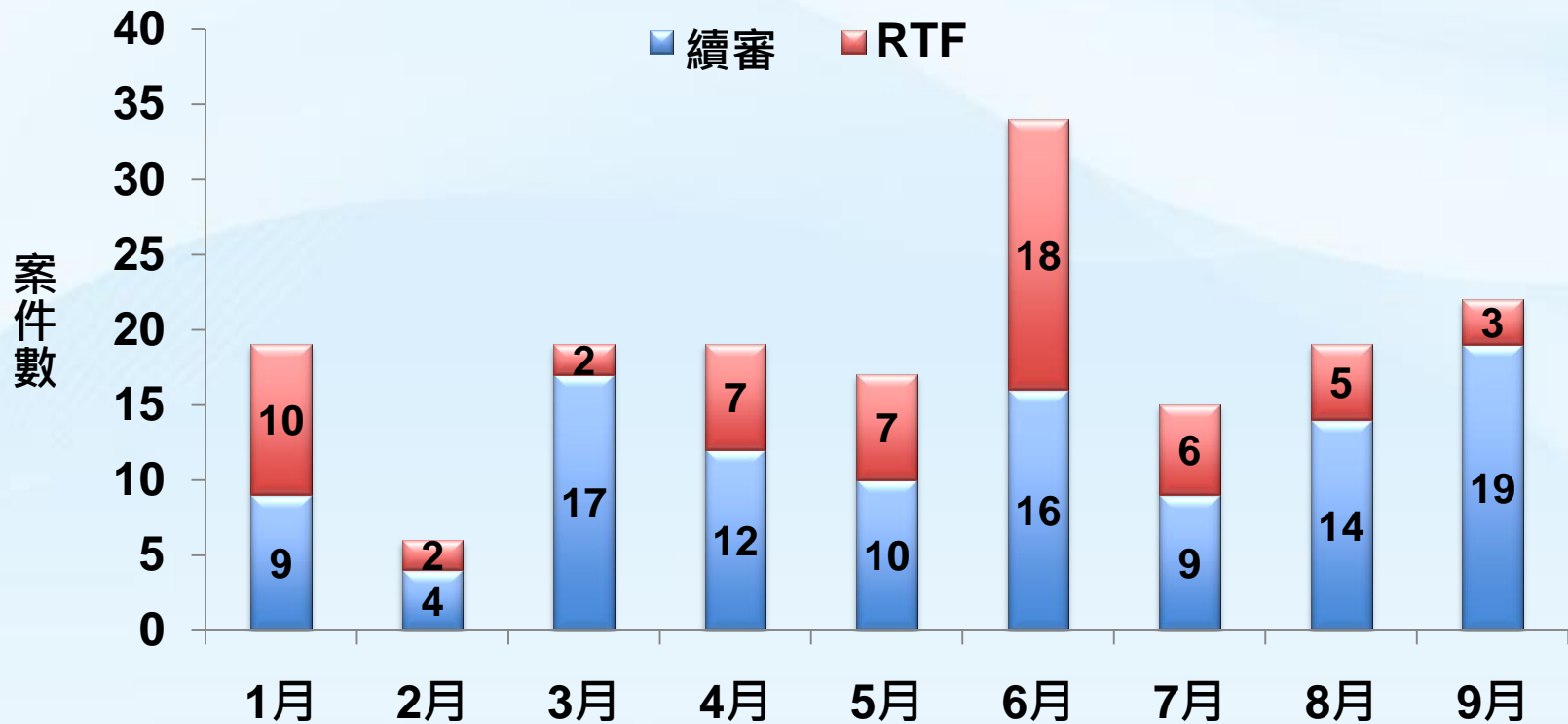
自106.07.01，總收案數 60件，RTF 14件，撤案 4件
續審 42件中，未檢附原料藥技術性資料相關文件共 **8件 (19%)**
(統計至106.09.30/ Source from CDE E-system)

原料藥技術性資料檢附方式



統計至106.09.30/ Source from CDE E-system

ANDA RTF 實施概況



總收案數 180 件 (含撤案 10 件)

RTF 60 件，續審 110 件，RTF 比例 **36%**

(統計至106.09.30/ Source from CDE E-system)

學名藥RTF實施成效說明 -CMC部分

財團法人醫藥品查驗中心
藥劑科技組 化學製造管制第二小組
小組長 黃怡婷
2017.11.06



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，
凡涉及政策方向及法規解釋與適用，
應依衛生主管機關之指示為準。

Refuse to File (RTF)

• 部授食字第1051412350號公告

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國105年12月14日
發文字號：部授食字第1051412350號
附件：學名藥查驗登記之行政及技術性資料查檢表



主旨：公告申請學名藥查驗登記案自106年1月1日起，送審內容達嚴重缺失者，實施退件及部分退費作業(Refuse to File; RTF)。

嚴重缺失：
任一項主要缺失
或
≥ 4項次要缺失

RTF項目一覽

項目
主要缺失 (有一項即退件)
1. 代表性 成品批次製造紀錄 是否為查驗登記申請日前二年內所生產？
2. 是否提供 批次製造紀錄 之繁體中文或英文版本？
3. 是否提供符合規定批量之至少一批先導性批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之 安定性試驗 結果或送審資料已包含達保存期限之長期試驗資料，可免除加速試驗？
4. 是否提供所有 模組三CTD 章節 (未超過二分之一之章節放錯或未提供，可勾選「是」、包含紙本文件是否貼側標或以含側標之隔頁紙區隔章節)？
次要缺失 (有四項以上即退件)
5. 是否提供未來於我國上市產品之所有原料藥製造廠、成品製造廠以及包裝廠之 PIC/S GMP 認證證書 (有效期限內) 或申請書？
6. 是否提供署授食字第1021402886號公告中，含括弧內品項 (新成分新藥、acetaminophen (paracetamol)、cefaclor、cefazolin (sodium)、dextromethorphan HBr、diclofenac sodium、gliclazide、metformin HCl、risperidone、tamsulosin HCl、valproic acid) 之 TFDA DMF 認證證書 (有效期限內) 或申請書？

RTF項目一覽

項目
次要缺失 (有四項以上即退件)
7. 是否提供成品製造廠之原料藥檢驗規格以及原料藥分析方法 (如檢品與標準品之配製方法、儀器設備參數設定、檢測方法、計算式等)?
8. 是否提供代表性成品批次 (批次製造紀錄之批次) 所使用之原料藥檢驗成績書 (含原料藥製造廠及成品製造廠出具者)?
9. 是否提供成品製造廠所使用之一級標準品以及工作標準品之資料?
10. 是否提供成品製造廠連續三批量產批量之製程確效計畫書及報告書 (報告書僅輸入藥品適用)?
11. 無菌製劑是否提供滅菌作業及無菌操作作業等相關確效資料?
12. 是否提供代表性批次 (批次製造紀錄之批次) 所使用之所有賦形劑檢驗成績書 (包含不殘留於最終成品之溶劑)?
13. 是否提供成品製造廠之成品檢驗規格以及成品分析方法 (如檢品與標準品之配製方法、儀器設備參數設定、檢測方法、計算式等)?
14. 是否提供成品檢驗項目之分析方法確效計畫書及報告書 (含規格中應執行分析確效之所有項目)?
15. 是否提供代表性批次 (批次製造紀錄之批次) 成品之檢驗成績書?

缺失統計-主要缺失

TOP 1

3. 是否提供符合規定批量之至少一批先導性批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗結果或送審資料已包含達保存期限之長期試驗資料，可免除加速試驗？

TOP 2

4. 是否提供所有模組三CTD章節 (未超過二分之一之章節放錯或未提供，可勾選「是」、包含紙本文件是否貼側標或以含側標之隔頁紙區隔章節)？

TOP 3

1. 代表性成品批次製造紀錄是否為查驗登記申請日前二年內所生產？

缺失統計-次要缺失

TOP 1

12. 是否提供代表性批次 (批次製造紀錄之批次) 所使用之所有賦形劑檢驗成績書 (包含不殘留於最終成品之溶劑)?

TOP 2

5. 是否提供未來於我國上市產品之所有原料藥製造廠、成品製造廠以及包裝廠之PIC/S GMP認證證書 (有效期限內) 或申請書?

TOP 3

9. 是否提供成品製造廠所使用之一級標準品以及工作標準品之資料?

TOP 4

10. 是否提供成品製造廠連續三批量產批量之製程確效計畫書及報告書 (報告書僅輸入藥品適用)?

RTF主要缺失—批次製造紀錄

確認項目	CTD章節
1. 代表性成品批次製造紀錄是否為查驗登記申請日前二年內所生產？	3.2.R.1
2. 是否提供批次製造紀錄之繁體中文或英文版本？	3.2.R.1

■ RTF常見缺失

- 製造日期非查驗登記申請日前二年內
- 僅提供空白之製造管制標準書，未提供代表性批次成品之下料單
- 未提供代表性批次成品包裝紀錄
- 批次製造紀錄譯本內容不完整
- 代表性批次之批量未符合規定

RTF主要缺失—安定性試驗資料

確認項目	CTD章節
3. 是否提供符合規定批量之至少一批先導性批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗結果或送審資料已包含達保存期限之長期試驗資料，可免除加速試驗？	3.2.P.8

■ RTF常見缺失

– 批量未符合規定

- 口服固體製劑：100,000劑型單元
- 非口服固體製劑 (非屬特殊劑型)：不得小於十分之一量產批量

– 未提供達六個月之長期試驗及加速試驗結果

– 未提供所有包裝材質/大小/充填量之安定性試驗資料

案例

➤ **案例1**：XXX Tablet 10 mg

3.2.P.3.2：批量100,000錠

3.2.P.8：安定性試驗批量20,000錠

3.2.R.1：代表性批次批量20,000錠

➤ **案例2**：XXX Tablet 10 mg

3.2.P.3.2：批量1,500,000錠

3.2.P.8：安定性試驗批量100,000錠

3.2.R.1：代表性批次批量100,000錠

案例

➤ 案例3：XXX Tablet 10 mg

3.2.P.3.2：批量20,000錠

3.2.P.8：安定性試驗批量20,000錠

3.2.R.1：代表性批次批量20,000錠

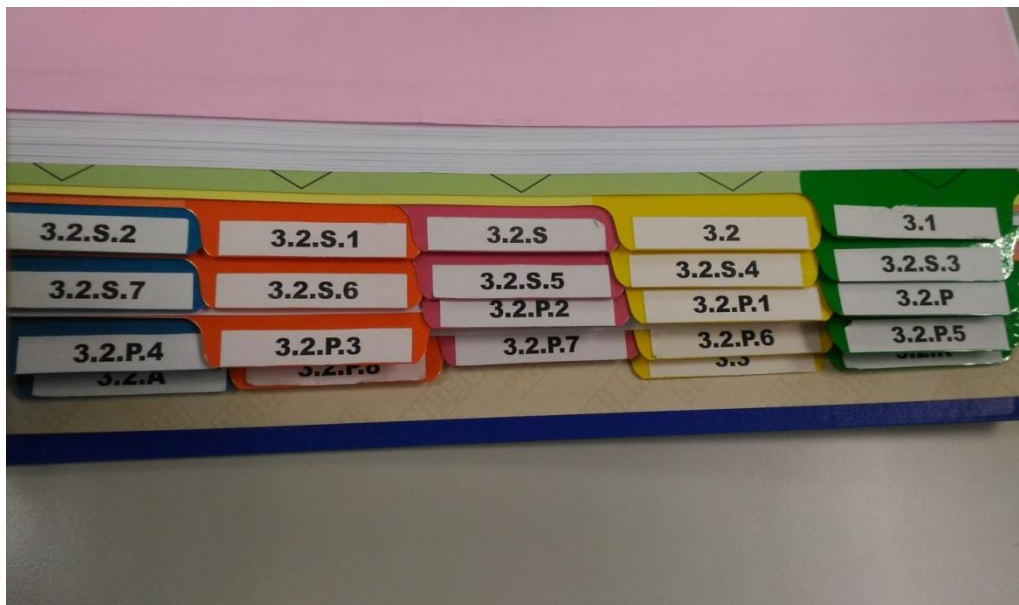
RTF主要缺失—CTD格式

確認項目	CTD章節
4. 是否提供所有模組三CTD章節（未超過二分之一之章節放錯或未提供，可勾選「是」、包含紙本文件是否貼側標或以含側標之隔頁紙區隔章節）？	

■ RTF常見缺失

- 未依CTD格式檢附技術性資料
- 僅有部分章節資料，未提供完整CTD章節
- 僅標示節點，但資料內容未置於正確章節
- 以光碟送件者，文件檔名未包含CTD節點

CTD格式



- 32p1-desc-comp
- 32p2-pharm-dev
- 32p3-manuf
- 32p4-contr-excip
- 32p5-contr-drug-prod
- 32p6-ref-stand
- 32p7-cont-closure-sys
- 32p8-stab

- 3.2.P.3.1 Manufacturers
- 3.2.P.3.2 Batch Formula
- 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Controls
- 3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates
- 3.2.P.3.5 Process Validation and or Evaluation



RTF次要缺失—GMP

確認項目	CTD章節
5. 是否提供未來於我國上市產品之所有原料藥製造廠、成品製造廠以及包裝廠之PIC/S GMP認證證書（有效期限內）或申請書？	

■ RTF常見缺失

- 未提供原料藥GMP證明文件
- 未提供成品製造廠PIC/S GMP證明文件
- 未提供包裝廠PIC/S GMP證明文件

RTF次要缺失—DMF核備函

確認項目	CTD章節
6. 是否提供署授食字第1021402886號公告中， 含括弧內品項（新成分新藥、acetaminophen （paracetamol）、cefaclor、cefazolin （sodium）、dextromethorphan HBr、 diclofenac sodium、gliclazide、metformin HCl risperidone、tamsulosin HCl、valproic acid） 之TFDA DMF認證證書（有效期限內）或申 請書？	

RTF次要缺失—規格與分析方法

確認項目	CTD章節
7. 是否提供成品製造廠之原料藥檢驗規格以及原料藥分析方法（如檢品與標準品之配製方法、儀器設備參數設定、檢測方法、計算式等）？	3.2.S.4.1 3.2.S.4.2
13. 是否提供成品製造廠之成品檢驗規格以及成品分析方法（如檢品與標準品之配製方法、儀器設備參數設定、檢測方法、計算式等）？	3.2.P.5.1 3.2.P.5.2

■ RTF常見缺失

- 未提供由**成品製造廠**出具之原料藥分析方法
- 未提供所有測試項目之分析方法
- 僅提供藥典影本作為分析方法

RTF次要缺失—檢驗成績書

確認項目	CTD章節
8. 是否提供代表性成品批次（批次製造紀錄之批次）所使用之原料藥檢驗成績書（含原料藥製造廠及成品製造廠出具者）？	3.2.S.4.4
15. 是否提供代表性批次（批次製造紀錄之批次）成品之檢驗成績書？	3.2.P.5.4

■ RTF常見缺失

- 未提供原料藥製造廠及成品製造廠出具之代表性成品批次（批次製造紀錄之批次）所使用之原料藥檢驗成績書
- 未提供代表性批次成品之檢驗成績書

RTF次要缺失—標準品

確認項目	CTD章節
9. 是否提供成品製造廠所使用之一級標準品以及工作標準品之資料？	3.2.S.5 3.2.P.6

■ RTF常見缺失

- 僅提供原料藥製造廠之標準品資料，未提供**成品製造廠**所用標準品資料
- 未提供工作標準品標定程序
- 非藥典級之一級標準品未提供結構鑑定資料
- 藥典級標準品僅提供USP certificate

RTF次要缺失—成品製程確效

確認項目	CTD章節
10. 是否提供成品製造廠連續三批量產批量之製程確效計畫書及報告書（報告書僅輸入藥品適用）？	3.2.P.3.5

■ RTF常見缺失

- 未提供製程確效計畫書
- 未提供連續三批最大量產批量之製程確效資料

案例

➤ 案例4：XXX Tablet 10 mg

3.2.P.3.2：批量1,000,000錠

3.2.P.3.5：確效批量250,000錠

3.2.P.8：安定性試驗批量250,000錠

3.2.R.1：代表性批次批量250,000錠

RTF次要缺失—成品無菌確效

確認項目	CTD章節
11. 無菌製劑是否提供滅菌作業及無菌操作作業等相關確效資料？	3.2.P.3.5

■ RTF常見缺失

- 無菌製劑未提供無菌確效資料
- 無菌充填確效報告未包含容器/瓶塞等之滅菌過程確效

RTF次要缺失—賦形劑檢驗成績書

確認項目	CTD章節
12. 是否提供代表性批次（批次製造紀錄之批次）所使用之所有賦形劑檢驗成績書（包含不殘留於最終成品之溶劑）？	3.2.P.4

■ RTF常見缺失

- 未提供賦形劑檢驗成績書
- 未提供「不殘留於最終成品之溶劑」（如：純水、乙醇）之檢驗成績書
- 無法確認賦形劑檢驗成績書是否與代表性成品批次所用之賦形劑同批次

RTF次要缺失—成品分析方法確效

確認項目	CTD章節
14. 是否提供成品檢驗項目之分析方法確效計畫書及報告書（含規格中應執行分析確效之所有項目）？	3.2.P.5.3

■ RTF常見缺失

- 成品規格包含鑑別、含量、含量均一度、溶離、不純物、防腐劑含量、殘餘溶劑等檢驗項目，但未提供上述檢驗項目之分析方法確效計畫書及報告書
- 分析方法確效資料非由成品放行/安定性試驗檢測單位出具

敬請指教



學名藥RTF實施成效- 藥物動力學 (PK) 部分

財團法人醫藥品查驗中心

藥劑科技組

徐立峰 資深審查員/博士

2017/11/06



財團法人醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

演講聲明

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉
及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主
管機關之指示為準。

大綱

■ 生體相等性試驗 (BE)

RTF缺失統計與案例討論

■ 溶離率曲線比對試驗 (Dissolution)

RTF缺失統計與案例討論

大綱

■ 生體相等性試驗 (BE)

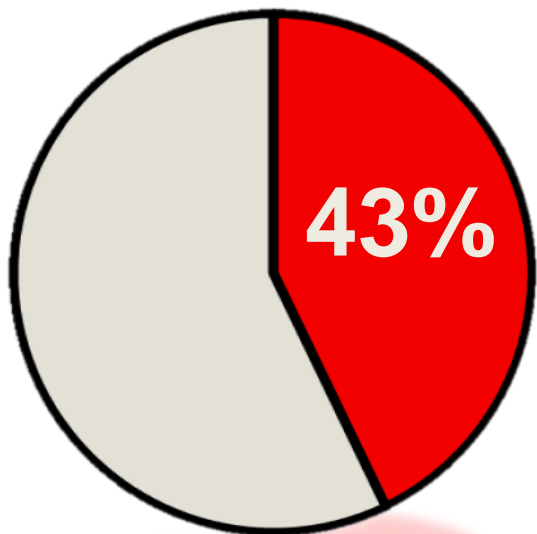
RTF缺失統計與案例討論

■ 溶離率曲線比對試驗 (Dissolution)

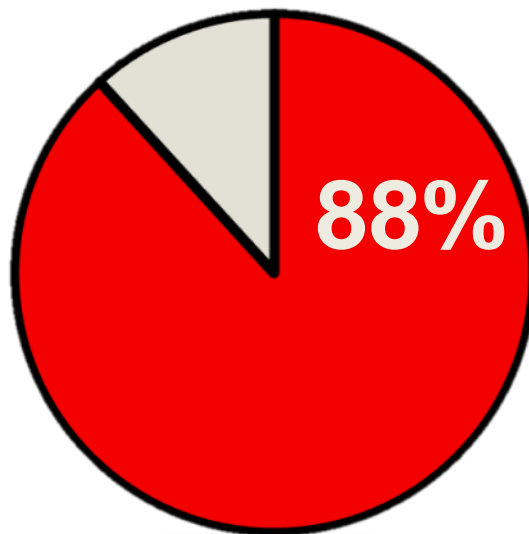
RTF缺失統計與案例討論

不同送件類型之RTF比例

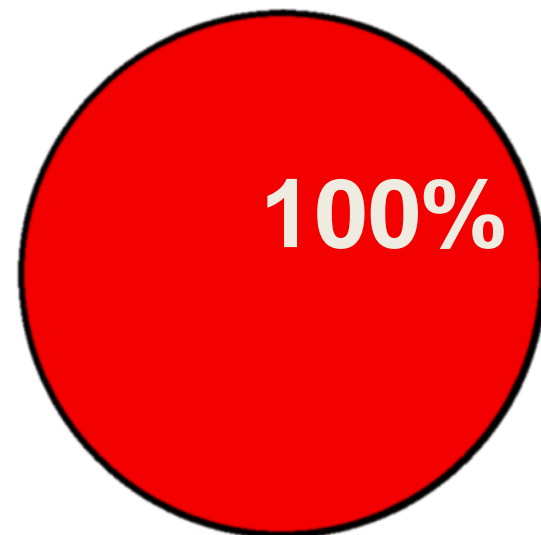
Dissolution



BE



Dissolution+BE



■ RTF □ 續審

RTF實施後缺失統計(BE)

確認項目		缺失 排名
主要缺失		
1	C _{max} 與AUC參數的90%信賴區間，是否介於80-125%之間？	4
2	若申請之藥品屬於控釋劑型，是否有同時提供空腹 (fasting)與進食 (fed)狀態下的BE試驗結果？	4
3	是否有提供分析方法確效報告 (包含確效試驗層析圖譜)？	1
4	是否有提供檢品分析報告 (包括至少1/3或連續20%受試者人數之層析圖譜)？	3
5	是否提供所有文件之繁體中文或英文譯本？	5
6	紙本文件是否貼側標或以含側標之隔頁紙區隔章節？或PDF電子檔是否有以書籤功能區隔章節？	4

退件判定

- 勾選第1、2、3、4、5、6任一項為「否 (或無法得知)」者，建議退件。
- 勾選7至13項「否 (或無法得知)」之總數 ≥ 4項，建議退件。
- 未勾選第1、2、3、4、5、6任一項為「否 (或無法得知)」者，且勾選7至13項「否 (或無法得知)」之總數 < 4項，建議續審。

確認項目		缺失 排名
次要缺失		
7	BE試驗所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠是否相同？	2
7.1	若否 (或無法得知)，廠商是否有提供相關連結性資料《註1》？	2
8	在BE試驗所使用之產品批次 (bio-batch)與查驗登記之藥品，在批量、原料藥來源、配方、製程設備、製造廠是否相同？	3
8.1	若否 (或無法得知)，廠商是否有提供相關連結性資料《註2》？	3
9	廠商是否僅申請一個原料藥來源？	5
9.1	若否 (或無法得知)，廠商是否有提供相關連結性資料《註2》？	5
10	藥品試驗批量應大於生產批量之十分之一，且不得低於十萬個劑型單位。本BE試驗的藥品試驗批量是否符合上述規定？	4
11	BE試驗評估的標的物，是否為原型藥品 (parent drug)？	4
12	BE試驗評估的標的物，是否為消旋藥品 (racemic drug)？	4
13	是否依照國內所公告「藥品生體可用率試驗報告書申請表」檢附相關資料？	3

RTF缺失項目:是否有提供分析方法 確效報告 (包含確效試驗層析圖譜)?

- 依據:「藥品生體相等性試驗報告書申請表」

第三部份：生體含量分析

■ 確效試驗項目

- 未服藥血清層析圖

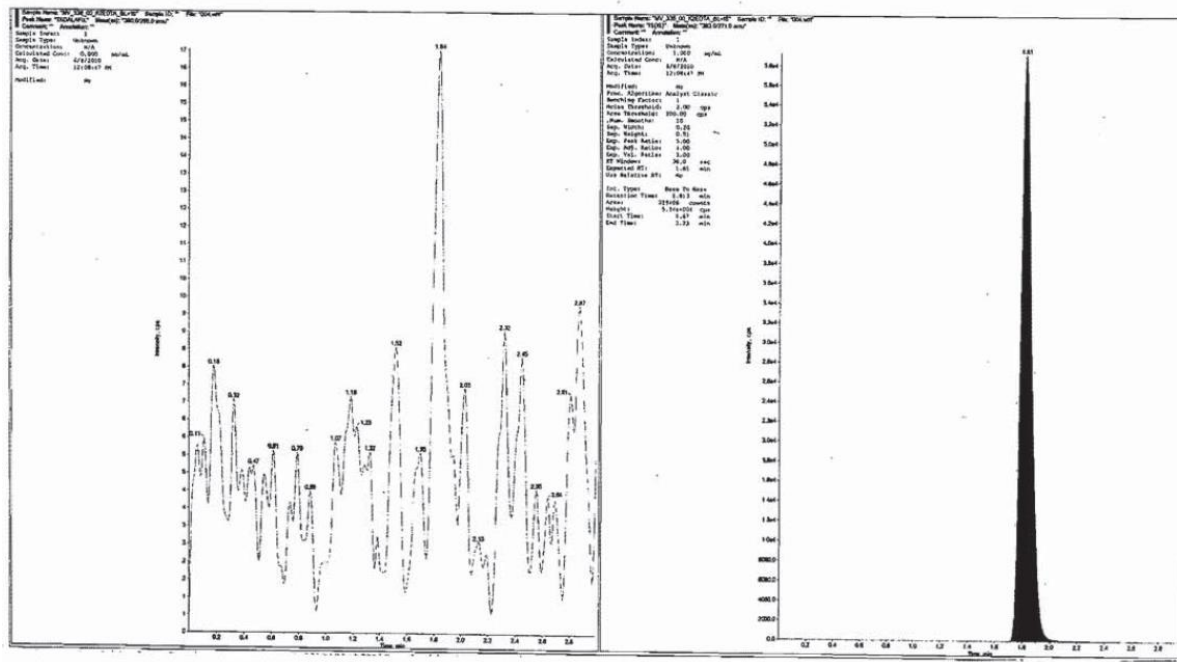
- 加藥血清層析圖

-

- 分析期間安定性(Post Preparative Stability)

RTF缺失項目:是否有提供分析方法 確效報告 (包含確效試驗層析圖譜)?

- 常見缺失:僅在分析確效報告中，提供數張代表性的層析圖譜，且圖譜解析度差。



RTF缺失項目:是否有提供分析方法 確效報告 (包含確效試驗層析圖譜)?

■ 如何檢送該項資料?

① 檢送所有確效試驗圖譜。按照不同確效試驗類型 (冷凍與解凍安定性、分析期間安定性等)進行分類，並建立書籤。

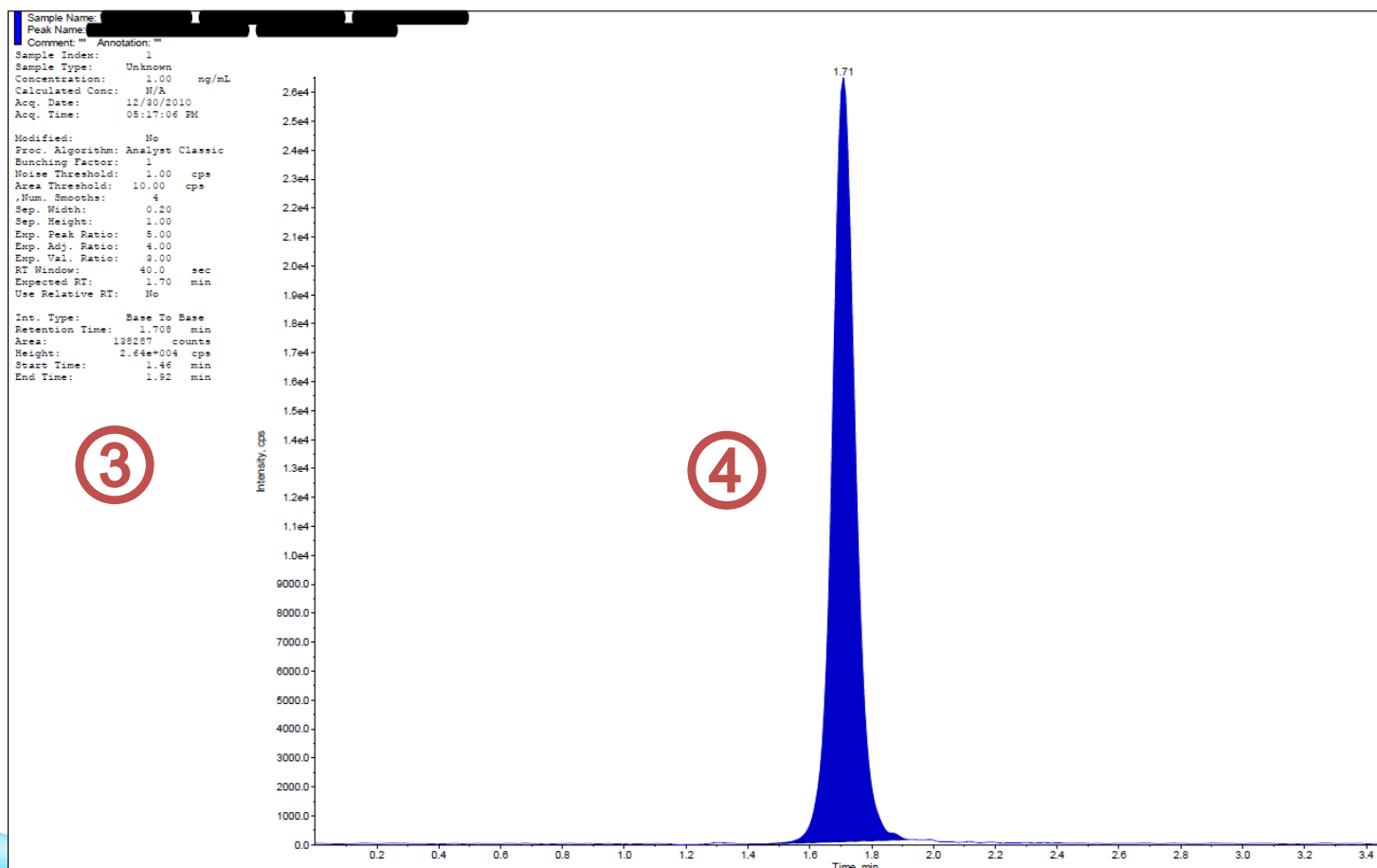
② 每一試驗項目，均有相對應的數據摘要結果 (quantitative summary result)

Printing Time: 05:43:56 PM

Sample Name	Sample ID	Sample Type	File Name	Acquisition Date	Vial Position	Plate Position	Analyte Peak Name	IS Peak Name	Analyte Retention Time (min)	IS Retention Time (min)	Analyte Peak Area (counts)	IS Peak Area (counts)	Area Ratio	Use Record	Record Modified
1	V464-SB-SN2A-1	V464-RF-E1-002	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.001.wiff	12/30/2010 02:51:37 PM	1	1		1.716	1.704	542300	509487	1.0707	<input type="checkbox"/>	
2	V464-SB-SN2A-2	191010-03	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.002.wiff	12/30/2010 02:55:55 PM	2	1		1.728	1.711	144	24	6.1105	<input type="checkbox"/>	
3	V464-SB-SN2A-3	251110-02	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.003.wiff	12/30/2010 03:00:10 PM	3	1		1.709	1.707	28	154	0.1821	<input type="checkbox"/>	
4	V464-SB-SN2A-4	011210-07	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.004.wiff	12/30/2010 03:04:28 PM	4	1		1.691	1.691	38	52	0.7294	<input type="checkbox"/>	
5	V464-SB-SN2A-5	151210-02	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.005.wiff	12/30/2010 03:08:43 PM	5	1		1.693	1.717	77	20	3.8048	<input type="checkbox"/>	
6	V464-SB-SN2A-6	011210-05	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.006.wiff	12/30/2010 03:13:01 PM	6	1		1.711	1.711	66	36	1.8269	<input type="checkbox"/>	
7	V464-SB-SN2A-7	091210-10	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.007.wiff	12/30/2010 03:17:18 PM	7	1		1.674	1.643	22	28	0.8107	<input type="checkbox"/>	
8	V464-SB-SN2A-8	240307	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.008.wiff	12/30/2010 03:21:34 PM	8	1		1.708	1.682	44	28	1.6763	<input type="checkbox"/>	
9	V464-SB-SN2A-9	260410-04	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.009.wiff	12/30/2010 03:25:49 PM	9	1		1.741	1.706	25	48	0.5215	<input type="checkbox"/>	
10	V464-SE-SN2A-1	V464-RF-E1-002	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.001.wiff	12/30/2010 05:08:33 PM	26	1		1.715	1.705	568082	525644	1.0617	<input type="checkbox"/>	
11	V464-SE-SN2A-2	V464-2SELOQ-1	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.002.wiff	12/30/2010 05:12:51 PM	27	1		1.717	1.707	6749	142162	0.0475	<input type="checkbox"/>	
12	V464-SE-SN2A-3	V464-2SELOQ-2	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.003.wiff	12/30/2010 05:17:06 PM	28	1		1.716	1.708	6231	136287	0.0461	<input type="checkbox"/>	
13	V464-SE-SN2A-4	V464-2SELOQ-3	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.004.wiff	12/30/2010 05:21:21 PM	28	1		1.716	1.707	5463	124225	0.0441	<input type="checkbox"/>	
14	V464-SE-SN2A-5	V464-2SELOQ-4	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.005.wiff	12/30/2010 05:25:39 PM	30	1		1.715	1.705	6076	135128	0.0450	<input type="checkbox"/>	
15	V464-SE-SN2A-6	V464-2SELOQ-5	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.006.wiff	12/30/2010 05:29:54 PM	31	1		1.714	1.704	6055	135035	0.0449	<input type="checkbox"/>	
16	V464-SE-SN2A-7	V464-2SELOQ-6	Unknown	301210:SESNDIAISSENZA.007.wiff	12/30/2010 05:34:12 PM	32	1		1.713	1.704	6666	142470	0.0468	<input type="checkbox"/>	

RTF缺失項目:是否有提供分析方法 確效報告 (包含確效試驗層析圖譜)?

③ 完整可讀的分析條件資訊。 ④ 清晰可辨識之圖譜。



RTF缺失項目:BE試驗所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠是否相同?

- 依據：「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」
第11條
 -如係與我國核准產品同廠牌不同製造廠者，應提供足以佐證對照藥品品質之相關資料，並說明選用之理由。

RTF缺失項目:BE試驗所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠是否相同?

■ 常見缺失:

1. 僅說明BE試驗所使用之對照藥品為原開發廠，無法確切指出明確的製造廠址
2. 所提供的為原廠許可證持有者 (license holder) 之地址，而非製造廠址

RTF缺失項目:BE試驗所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠是否相同?

■ 何時該檢送此項資料?

若(1)製造廠不同;或(2)無法舉證所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠相同，就應提供相關連結性資料

■ 如何檢送該項資料?

連結性資料要求，請參閱「學名藥查驗登記之技術性資料查檢表」BE部分《註1》內容。

學名藥查驗登記之技術性資料查檢表

BE部分《註1》內容

- 兩者的標籤及產品資訊。
- 兩者以學名藥廠商所訂定之成品規格檢驗規格 (CoA)，進行分析的數據結果。
- 溶離率曲線比對試驗結果(n=12)。須於模擬腸胃道pH值條件下執行，至少應包含0.1N HCl、pH 4.5 buffer、pH 6.8 buffer以及QC溶媒等。
- 與國內市售藥品擁有相同含量主成分的資料證據。
- 與國內市售藥品擁有相同大小、重量以及膜衣類型 (例如：uncoated、film-coated、sugar-coated或者enteric-coated等)的資料證據。
- 與國內市售藥品擁有相同物化性質的資料證據。
- 應用於物化性質測定的分析方法及分析方法確效報告亦須提供。

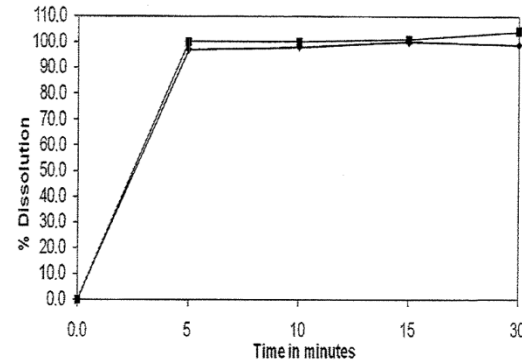
RTF缺失項目:BE試驗所選用之對照藥品，其製造廠與國內所核准之製造廠是否相同？

■ 如何檢送該項資料？



產品外觀與標籤

S.No	Parameter	US innovator	Taiwan innovator
1.	Description		
2.	Manufacturer	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709.	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
3.	Strength	300 mg	300 mg
4.	Lot.No.		
5.	Exp.Date		
6.	Shape	Biconvex, capsule shaped	Biconvex, capsule shaped
7.	Length (mm)		
8.	Width (mm)		
9.	Thickness (mm)		
10.	Hardness (Kp)		
11.	Color		
12.	Embossing/Imprinting details		
13.	Average weight (mg)		
14.	Coated/Uncoated	Film coated	Film coated
15.	Label Claim	Each tablet contains Abacavir Sulfate equivalent to 300 mg Abacavir	Each tablet contains Abacavir Sulfate equivalent to 300 mg Abacavir
16.	Pack	HDPE container	Blister pack
17.	Pack Size	60 Tablets	60 Tablets
18.	Disintegration time		



溶離率曲線比對

大綱

■ 生體相等性試驗 (BE)

RTF缺失統計與案例討論

■ 溶離率曲線比對試驗 (Dissolution)

RTF缺失統計與案例討論

RTF實施後缺失統計(Dissolution)

確認項目		缺失排名
主要缺失		
1	在不同pH值溶媒下，溶離相似性 (f_2) 是否皆大於50?	2
2	檢品數目是否大於12顆?	--
3	是否提供所有文件之繁體中文或英文譯本?	--
4	紙本文件是否貼側標或以含側標之隔頁紙區隔章節? 或PDF電子檔是否有以書籤功能區隔章節?	--

退件判定

- 勾選第1、2、3、4任一項為「否(或無法得知)」者，建議退件。
- 勾選5至9項「否(或無法得知)」之總數 ≥ 4 項，建議退件。
- 未勾選第1、2、3、4任一項為「否(或無法得知)」者，且勾選5至9項「否(或無法得知)」之總數 < 4 項建議續審。

確認項目		缺失排名
次要缺失		
5	溶離試驗之對照藥品與在BE試驗所使用之藥品，在批量、原料藥來源、配方、製程設備、製造廠是否相同?	2
5.1	若否，廠商是否有提供相關連結性資料《註1》?	2
6	變異係數是否符合規定《註2》?	2
7	溶離試驗轉速是否符合規定《註3》?	--
8	是否有提供系統適用性測試(system suitability)報告?	1
9	是否有提供3個不同pH值溶媒的分析方法確效報告?	1

RTF缺失項目:是否有提供系統適用性測試 (system suitability)報告?

■ 依據:「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」 第21條

-第二十二條執行溶離曲線比對試驗所用之設備及分析方法，應檢具所用溶離裝置之系統適用性 (System Suitability) 及定量分析方法確效 (Analytical Methods Validation)之資料。

RTF缺失項目:是否有提供系統適用性測試 (system suitability)報告?

■ 常見缺失:

1. 完全未提供相關資料

RTF缺失項目:是否有提供系統適用性 測試 (system suitability)報告?

■ 如何檢送該項資料?

- 提供USP標準品prednisone 10 mg tablet執行的驗證試驗
- **USFDA Guidance for Industry
The Use of Mechanical Calibration of Dissolution
Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing
Practice (cGMP)**

RTF缺失項目:是否有提供3個不同pH值溶媒的分析方法確效報告?

■ 依據:「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」 第21條

-第二十二條執行溶離曲線比對試驗所用之設備及分析方法，應檢具所用溶離裝置之系統適用性 (System Suitability) 及 **定量分析方法確效 (Analytical Methods Validation)**之資料。

RTF缺失項目:是否有提供3個不同 pH值溶媒的分析方法確效報告?

■ 常見缺失:

1. 僅有提供在QC媒液下的確效報告

RTF缺失項目:是否有提供3個不同pH值溶媒的分析方法確效報告?

■ 如何檢送該項資料?

- 提供另外兩種不同pH值溶媒下的分析方法確效報告。
- 若僅有在單一媒液 (QC)中的確效資料，亦可提供資料說明，以單一pH媒液所進行之確效資料，得以外推至其他pH媒液之確效結果。

敬請指教



財團法人醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan