

# 應用通用技術文件格式於學名藥查 驗登記--生體相等性試驗資料或溶 離率比對資料送件說明

---

張雅雯 審查員  
財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

- 本次學術研討會中查驗中心同仁之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適用應依衛生主管機關之指示為準

# Requirements

新藥	學名藥
1. Chemistry	1. Chemistry
2. Manufacturing	2. Manufacturing
3. Controls	3. Controls
4. Labeling	4. Labeling
5. Testing	5. Testing
6. Animal Studies	6. Bioequivalence
7. Clinical Studies	
8. Bioavailability	



## 3.2.P.2 Pharmaceutical Development

To provide a comprehensive understanding of the product and manufacturing process for reviewers and inspectors – ICHQ8

- Content:
  - 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product (name, dosage form)
    - 3.2.P.2.1.1 Drug Substance (name, dosage form)
    - 3.2.P.2.1.2 Excipients (name, dosage form)
  - 3.2.P.2.2 Drug product (name, dosage form)
    - **3.2.P.2.2.1 Formulation Development**
    - 3.2.P.2.2.2 Overages (name, dosage form)
    - 3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties (name, dosage form)
  - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development (name, dosage form)
  - 3.2.P.2.4 Container Closure System (name, dosage from)
  - 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes (name, dosage form)
  - 3.2.P.2.6 Compatibility (name, dosage form)

### 3.2.P.2.2.1 Formulation development

- Describing the development of the formulation (including identifying critical or interacting variables that might be important to ensure the quality of the drug product).
- The choice of drug product components, the manufacturing process.
- Any changes between the proposed commercial formulation and those formulations used in pivotal clinical batches and primary stability batches should be clearly described and the rationale for the changes provided.
- Information from comparative in vitro studies (e.g. dissolution) or comparative in vivo studies (e.g. BE) that links clinical formulations to the proposed commercial formulation should be summarized.
- Selection of the dissolution method used in pharmaceutical development.

# Pharmaceutical development report

- Characteristics of the reference product
  - Drug release
  - Physicochemical characterization
    - Average weight, diameter, thickness, hardness, assay, related compound...
  - Composition
    - Based on the RLD labeling, patent literature...
- Evaluation of the drug substance properties
  - Crystalline forms, particle size distribution, aqueous solubility as a function of pH, hygroscopicity, density, flowability, chemical stability in solid state and in solution...
- Formulation development
  - Process selection, chose of the excipients, compatibility of the excipients with the drug substance, composition of the formulation

# Pharmaceutical development report

- Selection of the dissolution method
  - Dissolution method development
  - Discriminatory power of routine dissolution method

Example: for a BCS class II compound (by OGD, US FDA)

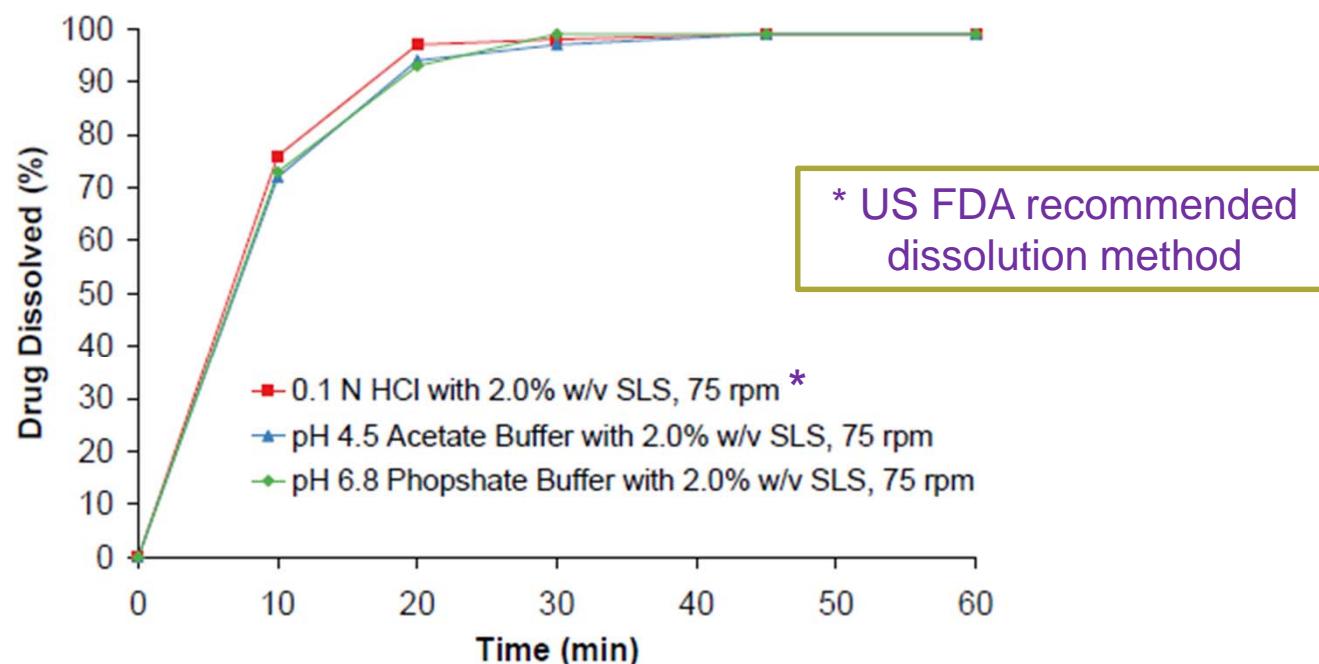


Figure 1. RLD dissolution profile in 900 mL of medium (pH as shown) with 2.0% w/v SLS using USP apparatus 2 at 75 rpm

# Pharmaceutical development report

Table 6. Acetriptan solubility in different media

Media	Solubility (mg/mL)
--	
Biorelevant FaSSGF <sup>2</sup>	0.12
Biorelevant FaSSIF-V2 <sup>2</sup>	0.18
0.1 N HCl with 0.5% SLS	0.075
0.1 N HCl with 1.0% SLS	0.15
0.1 N HCl with 2.0% SLS	0.3

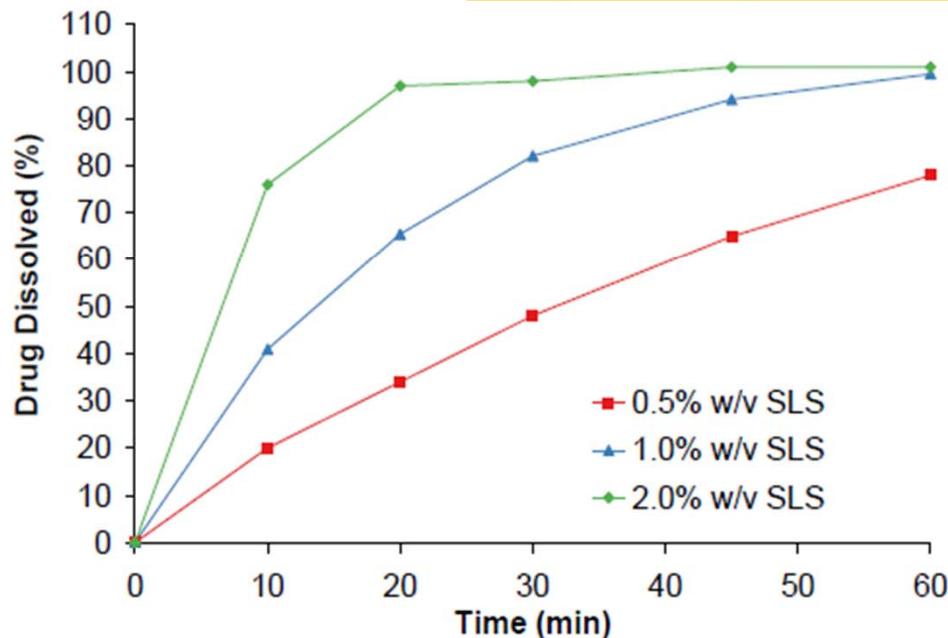


Figure 2. RLD dissolution profile in 900 mL of 0.1 N HCl with various SLS concentrations using USP apparatus 2 at 75 rpm

By Office of Generic Drugs, US FDA

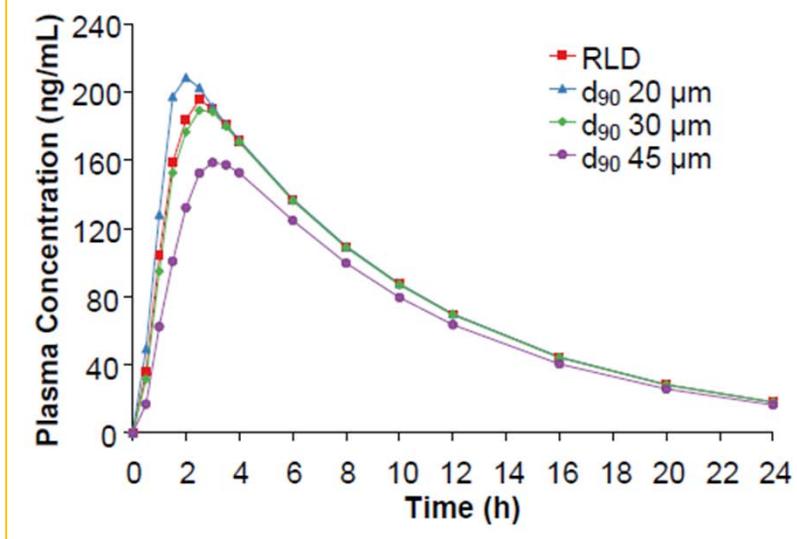


Figure 3. Mean PK profiles obtained from Pilot BE Study #1001

# Pharmaceutical development report

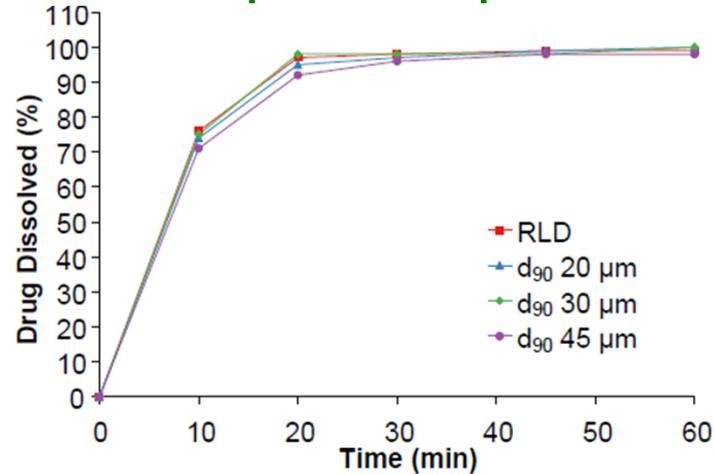


Figure 5. Dissolution of acetriptan tablets (RLD and three prototypes) using FDA-recommended method  
(900 mL of 0.1 N HCl with 2.0% w/v SLS using USP apparatus 2 at 75 rpm)

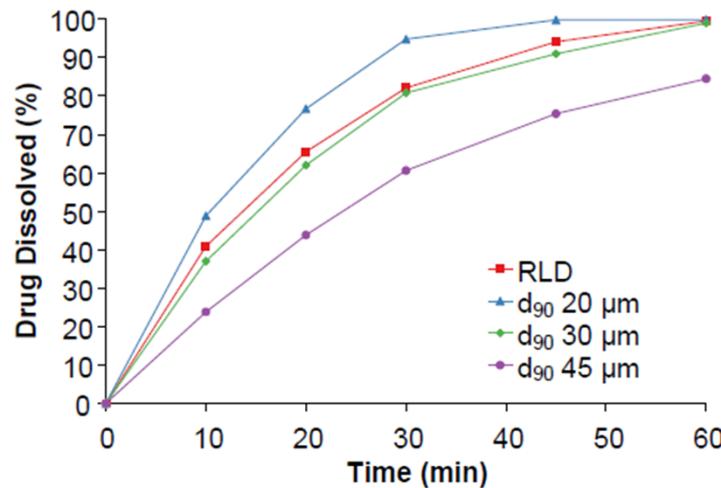


Figure 4. Dissolution of acetriptan tablets (RLD and three prototypes) using in-house method  
(900 mL of 0.1 N HCl with 1.0% w/v SLS using USP apparatus 2 at 75 rpm)

More sensitive to detect particle size differences

## Pharmaceutical development report

- Comparative pH dissolution studies
  - Bio-batch vs Reference products used in BE studies
  - Bio-batch vs commercial products
  - Biowaiver for different strength

Examples of pharmaceutical development reports that exhibit principles of QbD for an IR dosage form and a modified release dosage form

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM304305.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM286595.pdf>

### 3.2.P.2.2.1 Formulation development 重點訊息

1. 製劑開發過程的簡述(包含配方與製程)
2. Bio-batch是否能真正代表查驗登記的藥品 (如有任何改變，如製造廠、配方、製程...等，應提供連結性資料 )
3. 若溶離試驗條件為自行開發，請提供合理的說明(如 dissolution development report)
4. 與RLD的體外溶離特性之比對 (須於模擬胃腸道pH值或至少包含三個足以模擬胃腸道pH值下進行)
  - 須包含bio-batch(BE試驗中的受試藥品批次)和RLD (BE試驗中的對照品批次)的溶離比對資料
  - 高低單位含量符合得以溶離試驗取代BE試驗者，相關溶離比對結果請檢附於此

### 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

- 應用於溶離率曲線比對試驗之分析方法的確效資料，請檢附於此

# Module 5: Clinical Study Reports

- Content:

- 5.1 Table of Contents for Clinical Study Reports
- 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies
  - Summary tables or synopsis
- 5.3 Clinical Study Reports (complete study data)
  - 5.3.1 Report of Biopharmaceutic Studies
    - 5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports
    - 5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Reports
    - 5.3.1.4 Report of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies

# BA/BE試驗報告書申請表

## 藥品生體相等性試驗報告書申請表

申請者：

蓋章：

地址：

電話：

### 一、藥品資料

	受試藥品(本品)	對照藥品
商品名 (或擬定名稱)		
主成分名稱		
劑型		
劑量(單位含量)		
批號		
製造廠名稱		
製造廠址 (含國名)		
國內登記現況	<input type="checkbox"/> 尚未登記 <input type="checkbox"/> 登記中 (收文號 ) <input type="checkbox"/> 已核准 (許可字號 )	<input type="checkbox"/> 已核准 (許可字號 ) <input type="checkbox"/> 國外原開發廠 (曾許可字號 ) <input type="checkbox"/> 未核准

受試藥品批量：

執行機構：

參與執行醫院：

主持人：

簽名：

藥動專業人員：

簽名：

協同醫師：

簽名：

1. 應為用在BE試驗同批次的藥品資訊
2. 國外執行的BE試驗，使用的對照品製造廠不一定會與我國上市藥品相同

## 二、本品配方：

用途別 (如主成分、填充劑、崩散 劑、結合劑、潤滑劑、膜衣、 香料、色素、矯味劑、其他)	成分名	單位含量	來源 (註明國 別、廠名)
---	-----	------	---------------------

## 三、檢附資料(有檢附者，請於□內打 V；並註明頁數)

檢附資料查檢表	資料	頁數
<b>第一部份：藥品基本資料</b>		
1. 本品及對照品外觀敘述、圖樣	<input type="checkbox"/>	
2. 一般成品檢驗，試驗藥品須包含本品及對照品，且須與生體相等性試驗藥品同批次。規格及方法若依藥典者應檢附藥典影本。	<input type="checkbox"/>	
2-1. 含量測定(Assay)：規格、方法及結果	<input type="checkbox"/>	
2-2. 單位劑量均一度試驗(Uniformity of Dosage Units)：規格、方法及結果	<input type="checkbox"/>	
2-3. 溶離品管：規格、方法及結果	<input type="checkbox"/>	
3. 溶離率試驗資料，本品及對照藥品之溶離百分率對時間曲線圖：規格、方法及結果。本項須於模擬胃腸道 pH 值或至少包含三個足以模擬胃腸道 pH 值下進行，檢品數量至少 6 顆。	<input type="checkbox"/>	
4. 藥動學資料摘要：文獻上平均值： $T_{max} =$ _____ $T_{1/2} =$ _____ $C_{max} =$ _____ $AUC =$ _____	<input type="checkbox"/>	
5. 參考文獻	<input type="checkbox"/>	
<b>第二部份：臨床設計</b>		
6. 主持人、藥動學專業人員及協同醫師之學經歷、研究等背景資料	<input type="checkbox"/>	
7. 委託執行及協同醫師同意書，人體試驗委員會同意函影本	<input type="checkbox"/>	
8. 受試者同意書格式(包括試驗目的及方法、可能發生之副作用及危險、可能之治療方式及說明、受試者權益)	<input type="checkbox"/>	
9. 詳細試驗設計步驟(包括 Subject, Method, Assay, Statistical Analysis) 受試者人數：女 人 / 男 人 採樣時間： 性別差異分析評估資料：	<input type="checkbox"/>	
10. 個案報告書格式(包括健康檢查項目)	<input type="checkbox"/>	
<b>第三部份：生體含量分析</b>		
11. 生體含量分析方法確效(Bioanalytical Method Validation)	<input type="checkbox"/>	

應說明Bio-batch配方資訊

## 三、檢附資料

此為checklist，申請者請根據此表確認應檢送的資料是否有提供即可，若廠商已有制式的CTD format report及完整clinical study report，不需再將報告拆解，照完整原始資料檢送即可

此部份的技術性資料請歸類在  
**3.2.P.2.2.1**

1. 與臨床試驗有關的所有資訊  
(如Clinical study report)請歸類在**5.3.1.1或5.3.1.2**
2. 分析方法確效與試驗檢品分析報告可包含在clinical study report中或歸類在**5.3.1.4**中

# Dissolution報告申請表

Dissolution試驗中分析方法的確效報告可放在**3.2.P.5.3**

其餘部分的資料請歸類在  
**3.2.P.2.2.1**

檢附資料查檢表（分兩大部分，請依序排列；有檢附者，請打V）	資料	頁數
第一部份：執行本試驗之目的：說明理由		
<input type="checkbox"/> 供查驗登記 <input type="checkbox"/> 供變更登記 <input type="checkbox"/> 其他		
1、本品及對照品之配方及製程比對表及資料（含原料來源、規格及製造設備）。		
<input type="checkbox"/>		
2、成品品管資料（Quality Control），須包含本品及對照品。		
<input type="checkbox"/>		
2-1、含量測定(Assay)：規格、方法及結果		
<input type="checkbox"/>		
2-2、單位劑量均一度試驗(Uniformity of Dosage Units)：規格、方法及結果。		
<input type="checkbox"/>		
2-3、溶離率試驗(Dissolution)：規格、方法及結果		
<input type="checkbox"/>		
第二部份：溶離率曲線比對(Dissolution Rate Profile)		
1、規格		
<input type="checkbox"/>		
2、方法		
2-1 試驗設計		
<input type="checkbox"/> 檢品數量至少 12 顆		
<input type="checkbox"/> 儀器_____ <input type="checkbox"/> 速率_____		
2-2 媒液（須於模擬胃腸道 pH 值或至少包含 3 個足以模擬胃腸道 pH 值下進行） <input type="checkbox"/> 量_____ <input type="checkbox"/> 溫度_____		
種類如： <input type="checkbox"/> 先進國家藥典方法（中華藥典、USP、JP、BP、EP）		
<input type="checkbox"/> 模擬胃腸道之 pH 值		
<input type="checkbox"/> 其他_____（適合之緩衝液，pH 1.2~6.8）		
2-3 採樣時間		
<input type="checkbox"/> 速放劑型：適當採點直到 90% 藥物溶出或形成漸近線 (asymptote，至少 3 點證明)，且採樣時間足以表示完整溶離曲線；若 15 分鐘內已超過 85% 藥物溶出，則不在此限。		
<input type="checkbox"/> 控釋劑型：15、30、45、60、120 分鐘及 120 分鐘以後則每隔 2 小時採樣乙次，採樣時間不得少於給藥間隔。		
3、含量測定方法		
<b>4、分析方法確效(Validation)【注意執行日期之時效性】</b>		
4-1.Assay Validation		
a. 專一性 (Specificity)		
<input type="checkbox"/>		
b. 校正曲線 (Calibration Curve) 及其線性範圍 (Linear Range) (至少 5 個濃度)		
<input type="checkbox"/>		
c. 準確度 (Accuracy) (應以能涵蓋適用濃度範圍全域之濃度 3 個或 3 個以上，須至少有 9 個測定值)		
<input type="checkbox"/>		
d. 精密度 (Precision)		
* 可重複性(應以能涵蓋適用濃度範圍全域之濃度 3 個或 3 個以上，須至少有 9 個測定值。或在正常操作濃度之 100%處，至少做 6 個測定值。)		
<input type="checkbox"/>		
* 中間精密度或再現性		
<input type="checkbox"/>		
4-2.System Validation		
先進國家藥典方法（中華藥典、USP、JP、BP、EP）		
<b>5、結果：原始數據 (圖譜)、列表、列圖 (% vs. Time) 表示之。</b>		
<input type="checkbox"/>		
6、統計分析 (至少須有 $f_2$ 值之分析或其他適當之統計結果；若 15 分鐘內溶出 85% 以上藥物者，則無須計算 $f_2$ 值)。		
<input type="checkbox"/>		