

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 書函

機關地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號

傳 真：02-2787-7498

聯絡人及電話：詹雲涵 02-27878000#7444

電子郵件信箱：yhchan05@fda.gov.tw

70060

台南市民族路三段271號1樓

受文者：宇昌國際有限公司

發文日期：中華民國104年7月31日

發文字號：FDA藥字第1041407561號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：收據1張

主旨：貴公司申請「CORTISONE ACETATE」(製造廠：HENAN LIHUA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)原料藥主檔案(DMF)技術資料審查乙案(案號：1046031267)，請於104年10月1日前依說明段檢送資料至署審查，逾期未補，逕予結案，請查照。

說明：

一、復貴公司104年5月7日字法字第10400016號函。

二、經核，技術性資料尚有以下缺失，請補齊資料：

(一)請提供廢棄物處理符合原料藥製造廠當地環保法規之相關證明文件，或符合PIC/S GMP之相關證明文件。

(二)因關鍵化合物debrominationcompound結構已具原料藥之主架構，請重新定義起始物，並提供以下資料，包括：

1、請提供起始物之規格(應包含外觀描述、專一性鑑別試驗與含量)、分析方法、廠內分析報告與檢驗成績書。

2、請提供起始物之製造廠名稱與廠址，若有多家製造廠，應分別提供之，並提供使用不同製造廠之起始物製得debrominationcompound之批次分析結果，以利確認debrominationcompound之品質具一致性。

3、請提供起始物之結構鑑定資料(例如：IR、¹H-NMR、¹³C-NMR與MS等)。



4、請提供起始物合成至debrominationcompound之詳細製程描述、化學合成路徑圖、製造流程圖、製程參數、製程管控與中間體管控、分析方法、實際下料量、產率、製程確效計畫書及三批連續量產批次製程確效報告書，其中製程確效報告書可以至少一批代表性批次製造紀錄替代。

5、請提供起始物合成至debrominationcompound製程中使用之試劑與溶劑(raw materials)之規格及分析方法。

(三)關於關鍵化合物debrominationcompound，請提供以下資料：

- 1、請增列"Appearance"與"Assay"檢測項目於關鍵化合物規格中，並提供分析方法與更新之廠內分析報告書。
- 2、請提供關鍵化合物debrominationcompound結構鑑定資料（例如：IR、¹H-NMR、¹³C-NMR與MS等）。

(四)關於原料藥製程，請提供以下資料：

- 1、請說明預計之量產批量為何。
- 2、請提供原料藥製程中關鍵步驟（controls of critical steps）之管控項目與分析方法。

(五)關於製程確效，請提供以下資料：

- 1、請提供完整之製程確效計畫書，應包括實施時間、步驟、製程管制控制點、取樣計畫及相關人員簽名蓋章等。
- 2、請提供完整之三批量產批次之製程確效報告書應包含試劑、起始物、溶劑與催化劑之實際下料量、產率、批號、批量、製造日期、關鍵步驟管控與中間體規格之檢測結果及相關人員簽名蓋章，其中製程確效報告書可以一批具代表性批量之批次製造紀錄代替。

(六)關於原料藥結構鑑定與不純物管控，請提供以下資料：

- 1、因原料藥具多晶型，請增列"polymorphism"於原料藥放行規格中，並提供分析方法與檢測結果，或提供連續三批原料藥XRD光譜與檢測結果，以利確認原料藥晶型之一致性。

- 2、請提供已知結構不純物之結構鑑定資料（例如：IR、¹H-NMR、¹³C-NMR與MS等）。
- 3、於原料藥製程中使用methanol與recoveredDMF溶劑，該些溶劑可能含有不純物benzene，應於原料藥放行規格進行管控，請更新原料藥規格與檢驗成績書，並提供分析方法、分析方法確效報告與檢測結果，或提供科學性依據支持未管控之合理性，其合理科學性依據應包含分析方法、分析方法確效資料及至少連續三批量產批次或連續六批先導批次之檢測結果與檢測頻率。
- 4、於原料藥製程中使用dichloromethane溶劑，該溶劑可能含有不純物carbon tetrachloride，應於原料藥放行規格進行管控，請更新原料藥規格與檢驗成績書，並提供分析方法、分析方法確效報告與檢測結果，或提供科學性依據支持未管控之合理性，其合理科學性依據應包含分析方法、分析方法確效資料及至少連續三批量產批次或連續六批先導批次之檢測結果與檢測頻率。

(七)關於原料藥放行規格，請提供以下資料：

- 1、因提供之原料藥放行規格與3.2.S.4.2使用之分析方法不相符，請確認並依據更新之原料藥放行規格更新之。
- 2、承(七)1.，因提供之原料藥chromatographic purity規格與美國藥典個論不相符，請確認並依據更新之原料藥放行規格提供分析方法、分析方法確效報告書與檢測結果。
- 3、承(七)1.，於原料藥製程中有使用部份溶劑須於原料藥放行規格中加以管控，請增列"residual solvents"檢測項目於原料藥規格中，並提供允收標準、分析方法、分析方法確效報告書與檢測結果
- 4、因提供之原料藥檢驗成績書之規格與3.2.S.4.1所提供之不相符，請確認並依據更新之原料藥放行規格更新之。
- 5、請提供清晰足以辨別之含量HPLC分析方法確效報告

書中各確效項目之代表性圖譜。

6、於3.2.S.4.5中，針對residual solvents之說明與本案之原料藥製程不相符，請確認並更新之。

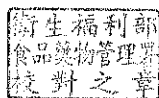
(八)關於標準品，請提供以下資料：

- 1、請提供原料藥工作標準品之純度標定程序與IR光譜。
- 2、請提供現行有效之原料藥標準品的來源（公信單位名稱）、批號、IR光譜與購買證明（如，含標準品批號與來源等資訊之發票或出貨單），其中購買證明可以標準品包裝外觀照片代替。
- 3、請提供不純物（包含prednisone acetate與RSA）標準品之結構鑑定相關資料（例如：IR、¹H-NMR、¹³C-NMR與MS等）。

(九)關於安定性試驗，請提供以下資料：

- 1、請分別提供六批（批號02B140201、02B140202、02B140203、02B20070901、02B20070902與02B20070903）原料藥安定性試驗使用之批量與製造日期。
- 2、請提供中國藥典規格之允收標準與分析方法，並提供與美國藥典個論使用分析方法之比較，以利確認分析方法之適用性與結果之合理性。
- 3、請提供苛酷試驗之試驗條件、檢測規格與試驗結果，並提供清晰足以辨別之代表性圖譜。

正本：宇昌國際有限公司
副本：



衛生福利部
食品藥物管理署