



NCE-2之查驗登記審查重點

衛生福利部食品藥物管理署

藥品組

楊雅婷 審查員

102年8月26日

TFDA藥品組讀書會



報告大綱

- 訂定緣由
- 訂定目的
- 定義與重點
- 技術性資料審查重點
 - 共通性原則
 - 個別項目要求
 - ◆ 製造管制CMC
 - ◆ 藥動/藥效
 - ◆ 藥理/毒理
 - ◆ 臨床

訂定緣由

- 「t-NCE草案」預告 (95年12月26日)
- 「已在十大醫藥先進國核准上市滿五年但屬國內新成分藥品(不包括生物藥品)，辦理查驗登記應檢送資料(草案)」(簡稱t-NCE草案) (100年1月19日)
- 已在醫藥先進國上市已久，但未在我國上市的藥品，此類新藥的特色，因其業已經醫藥先進國核准上市，具有相當的品質、安全與有效性之技術性資料可供審查。而已在他國上市販售之藥品，更已有上市後的人體使用經驗，得以支持此藥品的安全與療效。
- 是以藥廠從事此類新藥的研發，若非原開發廠，通常只進行該新藥的製造開發，對於申請查驗登記所應檢附之非臨床與臨床研究的技術性資料，期引用有關該成分藥品的公開文獻資料來取代，以節省其新藥開發所需之花費與時間。
- 惟此類藥品所應檢附之技術性資料，能否以此一文獻資料來取代，並未在我國查驗登記相關法規中明文規定，導致藥廠申請者與審查人員之困擾，也增加藥廠開發此類新藥的法規不確定性的風險。

訂定目的與前提

■ 公告條文

- 已在十大醫藥先進國核准上市滿十年，但屬國內新成分新藥（不包括生物藥品）之查驗登記**審查重點** (102年4月18日公告)

■ 目的

- 促進國人健康福祉: 引進安全新藥，以供病患使用
- 建立公開透明之審查體制: 提供一致性規範以供依循

■ 前提

- 不侵害他人藥品專利
 - 廠商出具切結書保證之，並依據藥事法97條，倘使用不實資料，除撤銷該藥品許可證外，2年內不得申請該藥品許可證之查驗登記；涉及刑事責任者，並移送司法機關辦理

定義與重點

■ 定義

- 已在十大醫藥先進國核准上市滿十年，但屬國內新成分新藥（**不包括生物藥品**），係指在國內申請新藥查驗登記時，尚未有**同成分藥品**核准上市。
- 且該成分藥品已於十大醫藥先進國之至少一國核准上市滿十年

■ 重點

- **已具有長期上市後使用經驗** (在10大醫藥先進國中至少1國核准滿10年)
- 在我國仍為**新成分新藥 (不包括生物藥品)**
- 技術性資料: 接受廠商適度引用國外已上市藥品的公開資料，作為支持該藥品在我國上市核准所需之品質、安全與有效之部分參考資料

審查重點

技術性資料要求-共通性原則

技術性資料要求:共通性原則

■ 必須申請銜接性試驗評估

- 如認定不得免除，應擬定試驗計畫書供審，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送本局備查。
- 若於國內執行銜接性試驗或臨床試驗並完成報告備查者，自發證日起五年內，凡製造或輸入相同成分、劑型、劑量之學名藥廠商、除現行規範檢附資料外，應另檢附相同標準之銜接性試驗或臨床試驗報告。

■ 應提供藥品與對照藥品之**生體相等性試驗報告(BE)**或體外溶離曲線比對報告

■ 申請查驗登記時，**應提供同成分在國外上市藥品的銷售情形，與該成分之副作用通報與相關文獻資料、上市國家數量與人口數與所有可得之他國上市後的有效性與安全性資料，以資評估其人體使用經驗。**

對照藥品:即引用文獻的樞紐性試驗所使用之藥品



技術性資料要求:共通性原則 (續)

- 必須提供以下綜合摘要報告
 - 化學製造與管制、藥理/毒理、藥動/藥效及臨床等項目
 - 廠商可引用非該廠但**為同成分之公開各項技術性資料**如文獻報告、他國公定書資料或他國法規單位之審查報告。
- 仿單
 - 應包含該藥品之重要試驗研究資料，如與對照品比較之BE試驗資料、國內臨床試驗結果，與其他送審技術性資料之整理。
- 基於科學性考量，本署得要求廠商另行檢附相關資料以資佐證。
- 不得同時申請精簡審查。
- 不適用藥事法第40條之2有關資料專屬權之規範。
- 需檢附之製售證明與採用證明，應依藥品查驗登記審查準則第6、7條之規範辦理。

審查重點

■ 技術性資料要求-個別類別

- CMC、PK/PD、Pharm/Tox、Clinical
- 部分可引用文獻資料
- CMC資料須為該品
- BE試驗需為該品與對照藥品之BE試驗

對照藥品:即引用文獻的樞紐性試驗所使用之藥品



技術性資料要求:

1.化學製造與管制(CMC)資料要求

- 須為該品
- 應依本規範附件之技術性資料表內容檢送化學製造與管制資料(CMC)，包含原料藥(Drug Substance)及藥品 (Drug Product):
 - 結構、製程管控、確效、批次製造紀錄、容器封裝、賦形劑、檢驗規格方法成績書、安定性資料
- GMP核備函
- 原料藥如含1家以上，應分別提供CMC資料，並說明不同來源之原料藥其物理化學性質對製劑品質之影響。

技術性資料要求:

1.化學製造與管制(CMC)資料要求(續)

- 原料藥與藥品之規格，其單一不純物/分解產物須符合下列條件之一
 - A.如表一與表二之規範(參考ICH Q3A與Q3B)
 - 或提出文獻資料證明安全性，或係為自然代謝產物或含量小於對照品
 - 在無法符合前述條件時，原則上須進行毒性試驗。

表一：原料藥不純物/分解產物限量

每日最大劑量	標定限量
≤ 2 g	0.15% 或 1.0 mg 每日攝取量，二者中取較低量者
> 2 g	0.05%

表二：藥品不純物/分解產物限量

每日最大劑量	標定限量
< 10 mg	1%或每日總攝取量 50 μ g，二者中取較低量者
10 mg – 100 mg	0.5%或每日總攝取量 200 μ g，二者中取較低量者
> 100 mg - 2 g	0.2%或每日總攝取量 3 mg，二者中取較低量者
> 2 g	0.15%

技術性資料要求:

2.藥理/毒理資料要求

- 應依本規範附件之技術性資料表內容檢相關試驗報告
- 或核准國之評估報告或文獻資料 (同成分藥品)。
- 有安全疑慮者，必須執行毒性試驗
 - 若藥品安全指數很低，或藥品之吸收性質獨特而有安全疑慮者
 - ◆ 如:微脂體、控釋製劑、植入劑、穿皮貼片、奈米微粒造影劑和奈米抗癌治劑等
 - 若含新穎之賦形劑、或使用之賦形劑因人體使用經驗不足夠者
 - ◆ 新穎之賦形劑如: 該賦形劑未曾於我國或他國上市的同劑型藥品中使用過者
 - ◆ 使用之賦形劑因人體使用經驗不足夠如:曝露量、曝露期間和給藥途徑
 - 若有如1.「化學製造與管制(CMC)資料要求」所示，該藥之不純物/分解產物有安全性考量者



技術性資料要求:

3.藥動/藥效資料要求

- 應依本規範附件之技術性資料表內容檢送在試驗動物與/或人體之吸收(A)、分布(D)、代謝(M)、排除(E)、特殊族群(special population)及藥物交互作用(DDI)之試驗報告或文獻資料供審。
- BE:
 - 該品與對照藥品之BE試驗報告
 - 對照藥品之BA資料
 - 特殊狀況下，BE可以BA+臨床試驗(CT)或BA+藥效試驗(PD)取代。
惟其所執行之臨床或藥效試驗，必須具統計上的意義。

技術性資料要求:

4.臨床資料要求

- 應依本規範附件之技術性資料表內容檢送該成分藥品臨床試驗報告或文獻資料供審。
- 對只在十大醫藥國之一國核准上市者(只檢送1-CPP)，應依藥品查驗登記審查準則第38條-2規定，提供可證明對國人用藥安全性、有效性具臨床上、統計學上有意義之臨床試驗報告供審。
- 臨床試驗可參考93年7月12日衛署藥字第0930316102號公告草案之要求
- 必要時，應提供藥品風險管理計畫(REMS/RMP)

參考資料

- 1. US CFR (Code of Federal Regulations) 505(b2)
- 2. International Conference on Harmonization (ICH) Q3A: Impurities in New Drug Substances, 2006.
- 3. International Conference on Harmonization (ICH) Q3B: Impurities in New Drug Products, 2006.
- 4. 藥品查驗登記審查準則
- 5. 衛生署98 年2 月13 日衛署藥字第0980303366 號公告
- 6. 衛生署91 年6 月25 日衛署藥字第0910041469 號公告
- 7. 衛生署98 年4 月2 日衛署藥字第0980316268 號公告
- 8. 衛生署93 年7 月12 日衛署藥字第0930316102 號公告草案
- 9. 衛生署93 年12 月10 日衛署藥字第0930338696 號公告



謝謝聆聽
敬請指教

公告附表

NCE2應檢附之技術性資料表

- 化學製程管制(CMC ; Chemistry; Manufacturing and Controls)
 - 1. 綜合報告(Summary/Expert Report)
 - 2. 仿單 (Package Insert)
 - 3. 原料藥 (Drug Substance)
 - 4. 藥品(Drug Product)
- 藥理/毒理 (Pharmacology/Toxicology)
 - 1. 綜合報告(Summary/Expert Report)
 - 2. 仿單 (Package Insert)
 - 3. 藥理 (Pharmacology)
 - 4. 毒理 (Toxicology)
 - 5. 參考資料 (References)
- 藥動/藥效 (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)
 - 1. 綜合報告 (Summary/Expert Report)
 - 2. 仿單 (Package Insert)
 - 3. 動物之藥動資料 (Animal Pharmacokinetics)
 - 4. 人體之藥動資料
- 臨床(Clinical)
 - 1. 仿單 (Package Insert)
 - 2. 在國內以所申請查驗登記藥品執行可證明對國人用藥之安全性、有效性臨床上、統計學上意義之臨床試驗報告
 - 3. 該品或同成分藥品之臨床文獻資料
 - 4. 整合性療效分析綜合報告 (Integrated summary of efficacy)
 - 5. 整合性安全資料分析綜合報告 (Integrated summary of safety)
 - 6. 該品或同成分藥品在他國上市後安全資料
 - 7. 銜接性試驗評估
 - 8. 風險管控計畫(REMS/RMP)

應檢送資料項目	備註	說明
化學製程管制(CMC；Chemistry; Manufacturing and Controls)		
1. 綜合報告 (Summary/Expert Report)	△	
2. 仿單 (Package Insert)	O	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其它所送審技術性資料(文獻)之整理。
3. 原料藥 (Drug Substance)	O	
3.1. 一般資料 (General Information)	O	含命名(Nomenclature)、結構(Structure)與物化性質(Physical Chemical Properties)。
3.2. 製造 (Manufacture)	O	含製造廠(Manufacturer(s))、製程敘述與製程管控(Description of Manufacturing Process and Process Controls)、物質管制(Control of Materials)、關鍵性步驟與中間體管制(Controls of Critical Steps and Intermediates)及批次製造紀錄(或以「製程確效計畫書及報告書」代替)。
3.3. 結構鑑定 (Characterization)	O	含主成分之結構鑑定並可能產生之不純物，不純物之鑑定視個案而定。
3.4. 原料藥管控 (Control of drug substance)	O	含規格(Specification)、試驗方法(Analytical Procedures)、分析方法確效、批次分析與原料藥檢驗成績書(CoA)。
3.5. 標準品 (Reference standard)	O	含來源、批號、標示含量、標定程序、檢驗規格與檢驗成績書。
3.6. 容器封裝系統 (Container closure system)	O	
3.7. 安定性 (Stability)	O	含安定性試驗計畫書與報告書。

備註：

○：表示須檢附該項目之資料。

△：表示視個案而定。

◎：表示依下述方法擇一辦理：

(1)生體相等性試驗

(2)生體可用率及臨床試驗。

CMC

• 原料藥：

- 一般資料(命名結構物化性質)
- 製造(製程管制、批次製造紀錄)
- 結構鑑定
- 原料藥管控(檢驗規格方法成績書)
- 標準品(含檢驗規格成績書)
- 容器封裝系統
- 安定性

• 藥品：

- 組成
- 製造發展沿革
- 製造
- 賦形劑管控
- 成品管控
- 標準品
- 容器封裝系統
- 安定性
- 清潔確效或工廠GMP核備函

4. 藥品(Drug Product)	O	
4.1. 組成 (Description and composition of the drug product)		
4.2. 製造發展沿革 (Pharmaceutical development)	O	如原料藥、賦形劑與容器封裝系統之選擇、製程發展等。
4.3. 製造 (Manufacture)	O	含製造商、製程與管控、關鍵性步驟與製程管制、製程確效與批次製造紀錄或以「製造管制標準書」代替。
4.4. 賦形劑管控 (Control of excipients)	△	含規格、試驗方法與檢驗成績書。
4.5. 成品管控 (Control of drug product)	O	含規格、檢驗方法、分析方法確效與檢驗成績書。
4.6 標準品 (Reference standard)	O	含來源、批號、標示含量、標定程序、檢驗規格與檢驗成績書。
4.7. 容器封裝系統 (Container closure system)	O	
4.8 安定性 (Stability)	O	含安定性試驗計畫書與報告書。
4.9 清潔確效或工廠 GMP 核備函 (Clean validation or GMP certificate)	O	

CMC

- 原料藥：
 - 一般資料(命名結構物化性質)
 - 製造(製程管制、批次製造紀錄)
 - 結構鑑定
 - 原料藥管控(檢驗規格方法成績書)
 - 標準品(含檢驗規格成績書)
 - 容器封裝系統
 - 安定性
- 藥品：
 - 組成
 - 製造發展沿革
 - 製造(製程管制、批次製造紀錄)
 - 賦形劑管控(檢驗規格方法成績書)
 - 成品管控(檢驗規格方法、分析確效、成績書)
 - 標準品(含檢驗規格成績書)
 - 容器封裝系統
 - 安定性
 - 清潔確效或工廠GMP核備函

藥理/毒理 (Pharmacology/Toxicology)		
1. 綜合報告(Summary/Expert Report)	O	
1.1. 藥理 (Pharmacology)		
1.2. 毒理 (Toxicology)	O	
2. 仿單 (Package Insert)	O	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其它所送審技術性資料(文獻)之整理。
3. 藥理 (Pharmacology)	O	得以文獻取代。
3.1.體外藥理試驗 (<i>In vitro</i> pharmacological studies)		
3.1.1. 細胞株試驗 (Cell line studies)		
3.1.2. 接受器特異性試驗 (Receptor specificity studies)	O	得以文獻取代。
3.1.3. 離體器官試驗 (Isolated organ preparations)	O	得以文獻取代。

- 藥理/毒理
 - 綜合報告
 - 藥理
 - 毒理
 - 仿單
 - 藥理
 - 體外藥理試驗
 - 活體內藥理試驗
 - 安全性藥理試驗
 - 毒理
 - 單一劑量毒性試驗
 - 重複劑量毒性試驗
 - 生殖毒性試驗
 - 致突變性試驗
 - 致癌性試驗
 - 局部耐受性試驗
 - 毒理動力學
 - 參考資料

3.1.4 劑量-反應試驗 (Dose-response studies)	O	得以文獻取代。
3.1.5. 其他	△	若有，請提供。例如： - 藥物交互作用試驗 (Drug interaction studies) - 前驅物與活性分子作用試驗 (Prodrug vs. active molecule effect studies) - 平均抑制劑量/平均有效劑量 (ID₅₀/ED₅₀) - 母藥與(活性)代謝物試驗(Parent vs. (active) metabolite studies) - 放射線標定(Radio-labeling/mapping studies)等 得以文獻取代。
3.2. 活體內藥理試驗 (<i>In vivo</i> pharmacological studies)	O	得以文獻取代。
3.2.1. 藥理/疾病模式試驗 (Pharmacological/disease model studies)		
3.2.1.1. 劑量-反應試驗 (Dose-response studies)	O	得以文獻取代。
3.2.2. 其他	△	若有，請提供。例如： - 前驅物與活性分子作用試驗 - 母藥與(活性)代謝物試驗 得以文獻取代。
3.3. 安全性藥理試驗 (Safety pharmacological studies)	O	全身器官作用之評估例如神經、心臟血管、呼吸、腸胃、生殖泌尿、免疫系統等 得以文獻取代。

- 藥理/毒理
 - 綜合報告
 - 藥理
 - 毒理
 - 仿單
 - 藥理
 - 體外藥理試驗
 - 活體內藥理試驗
 - 安全性藥理試驗
 - 毒理
 - 單一劑量毒性試驗
 - 重複劑量毒性試驗
 - 生殖毒性試驗
 - 致突變性試驗
 - 致癌性試驗
 - 局部耐受性試驗
 - 毒理動力學
 - 參考資料

4. 毒理 (Toxicology)	O	得以文獻取代。	
4.1. 單一劑量毒性試驗 (Single dose toxicity studies)			
4.2. 重複劑量毒性試驗 (Repeated dose toxicity studies)	O	依臨床需求作個案考量。 得以文獻取代。	
4.2.2. 其他	△	若有，請提供。	
4.3. 生殖毒性試驗 (Reproduction toxicity studies)	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.3.1. 第一期：生殖力影響試驗 (Fertility & reproductive performance)			
4.3.2. 第二期：致畸胎性試驗 (Teratogenicity studies)	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.3.3. 第三期：週產期及產後毒性試驗 (Peri- and postnatal toxicity study)	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.4. 致突變性試驗 (Mutagenicity toxicity studies)	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.4.1. 細菌基因突變分析 (Gene mutation in bacteria)			
4.4.2. 體外哺乳類細胞遺傳毒性分析	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.4.2.1. 哺乳類細胞染色體傷害分析 (chromosomal aberration in mammalian cells)	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.4.2.2. 小鼠淋巴瘤 tk 分析 (mouse lymphoma tk assay)	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.4.3. 動物活體基因毒性分析	△	視個案而定。 得以文獻取代。	
4.4.3.1. 活體微核測試 (<i>In vivo</i> micronucleus test)			
4.4.4. 其他	△	若有，請提供。	
4.5. 致癌性試驗 (Carcinogenicity studies)	△	對於(1) 未來須經持續給藥 6 個月以上之試驗物質，(2) 過去之數據顯示此類別之試驗物質可能引起致癌性者，(3) 試驗物質之作用機制推測可能有致癌性者，(4) 重複劑量毒性試驗之結果顯示有腫瘤生成現象的試驗物質，(5) 試驗物質之成分或其代謝產物長期滯留在組織中，產生局部的組織作用或病理生理反應，或 (6) 基因毒性試驗結果顯示有致突變性存在之試驗物質等，須提供。 得以文獻取代。	
4.6. 局部耐受性試驗 (Local tolerance studies)	△	藥品有局部安全性考量者，應提供。 例如： ● 眼睛刺激性 ● 皮膚刺激性 ● 皮膚過敏性 ● 皮膚感光過敏性試驗 得以文獻取代。	
4.7. 毒理動力學 (Toxicokinetic studies)	△	如有資料，請提供。 得以文獻取代。	
5. 參考資料 (References)	△	如有資料，請提供。	

藥動/藥效(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)		
1. 綜合報告 (Summary/Expert Report)	O	
2. 仿單 (Package Insert)	O	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其它所送審技術性資料(文獻)之整理。
3. 動物之藥動資料 (Animal Pharmacokinetics)		得以文獻取代。
3.1. 藥物之吸收試驗 (Absorption)	O	
3.2. 藥物之分佈試驗 (Distribution)	O	得以文獻取代。
3.3. 藥物之代謝試驗 (Metabolism)	O	得以文獻取代。
3.4. 藥物之排泄試驗 (Excretion)	O	得以文獻取代。

- 藥動/藥效
 - 綜合報告
 - 仿單
 - 動物之藥動資料
 - 藥物之分佈試驗
 - 藥物之代謝試驗
 - 藥物之排泄試驗
 - 人體之藥動資料
 - 藥物之吸收試驗
 - 藥物之分佈試驗
 - 藥物之代謝試驗
 - 藥物之排泄試驗
 - 藥物交互作用試驗
 - 藥物在特殊族群之資料
 - 其他

4. 人體之藥動資料 (Human Pharmacokinetics)	O	得以文獻取代。
4.1. 藥物之吸收試驗 (Absorption)	O	
4.1.1 藥物在血中之分佈 (Plasma concentration profile; Cmax, Tmax, AUC)		
4.1.2 生體可用率或/及生體相等性試驗 (Bioavailability or/and bioequivalent study)	◎	● 提供申請藥品與對照藥品之生體相等性試驗報告。 ● 提供對照藥品之生體可用率資料。 ● 對照藥品係指引用文獻的樞紐性試驗所使用之藥品。 ● 在特殊情形下,「生體相等性試驗」可以「生體可用率試驗併臨床或藥效試驗」取代,惟其所執行之臨床或藥效試驗,必須具統計上的意義。 ● 應遵循本署所公告之「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」。
4.1.3 劑量與藥效之關係 (Dose-response study)	△	
4.1.4 劑量之線性關係 (Dose-linearity study)	O	得以文獻取代。
4.1.5 食物之影響 (Food effect study)	O	得以文獻取代。
4.2. 藥物之分佈試驗 (Distribution)		得以文獻取代。
4.2.1 蛋白質結合率 (Protein binding study)	O	
4.2.2 紅血球分佈情形 (Red blood cell distribution study)	△	
4.2.3 分佈體積 (Volume of distribution)	O	得以文獻取代。
4.2.4 胎盤穿透及乳汁分泌 (Placental transfer and milk secretion study)	△	
4.2.5 其他	△	例如:血腦障壁(Blood- brain barrier (BBB))之穿透試驗資料等,且得以文獻取代。

- 藥動/藥效
 - 綜合報告
 - 仿單
 - 動物之藥動資料
 - 藥物之分佈試驗
 - 藥物之代謝試驗
 - 藥物之排泄試驗
 - 人體之藥動資料
 - 藥物之吸收試驗
 - 藥物之分佈試驗
 - 藥物之代謝試驗

4.3. 藥物之代謝試驗 (Metabolism)		得以文獻取代。
4.3.1 藥物代謝之半衰期、途徑、代謝物之構造及活性確認 (Metabolic profiles: pathways, half-life and identification of possible metabolites and pharmacological activities)	O	得以文獻取代。
4.3.2 活性代謝物之藥動資料 (Properties of active metabolites)	O	得以文獻取代。
4.3.3 代謝酵素之確定 (Identification of involved metabolic enzymes)	O	得以文獻取代。
4.3.4 藥物對酵素之誘發或抑制 (Enzyme induction or inhibition study)	O	得以文獻取代。
4.4. 藥物之排泄試驗 (Excretion)		得以文獻取代。
4.4.1 恒量試驗 (Mass balance study)	△	
4.5. 藥物交互作用試驗 (Drug-Drug Interaction)	O	得以文獻取代。
4.6. 藥物在特殊族群之資料 (Special Populations)	O	得以文獻取代。
4.7 其他	△	

應檢附之技術性資料表

臨床

臨床(Clinical)		
1. 仿單 (Package Insert)	○	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其它所送審技術性資料(文獻)之整理。
2. 在國內以所申請查驗登記藥品執行可證明對國人用藥之安全性、有效性具臨床上、統計學上意義之臨床試驗報告	△	依本規範參、二、4.臨床資料要求之規定辦理。
3. 該品或同成分藥品之臨床文獻資料	○	
4. 整合性療效分析綜合報告 (Integrated summary of efficacy)	○	
5. 整合性安全資料分析綜合報告 (Integrated summary of safety)	○	
6. 該品或同成分藥品在他國上市後安全資料	○	如在國外上市藥品的銷售情形與使用該成分的副作用通報與相關文獻資料、上市國家數量與人口數等。
7. 銜接性試驗評估	○	依據藥品查驗登記審查準則二十二之一條之規定辦理。
8. 風險管控計畫(REMS/RMP)	△	必要時，需提供。

附件

藥事法第40條之2

- 中央衛生主管機關於核發新藥許可證時，應公開申請人檢附之已揭露專利 字號或案號。
- 新成分新藥許可證自核發之日起五年內，其他藥商非經許可證所有人同意，不得引據其申請資料申請查驗登記。
- 新成分新藥許可證核發之日起三年後，其他藥商得依本法及相關法規有關 藥品查驗登記審查之規定提出同成分、同劑型、同劑量及同單位含量藥品 之查驗登記申請，符合規定者，得於新成分新藥許可證核發屆滿五年之翌 日起發給藥品許可證。
- 新成分新藥在外國取得上市許可後三年內，必須向中央衛生主管機關申請 查驗登記，始得準用第二項之規定。
- 新藥專利權不及於藥商申請查驗登記前所進行之研究、教學或試驗。

藥品查驗登記審查準則第6條

- 本章所稱出產國許可製售證明，係指出產國最高衛生主管機關出具之許可 製造及准在該國自由販賣之證明文件正本，且符合下列規定者：
- 一、應檢附之證明文件如非中文或英文者，應另附中文或英文譯本。
- 二、限出具日起二年內有效，並應經中華民國駐外使領館、代表處、辦事 處或外交部授權之駐外機構（以下簡稱我國駐外館處）簽證。
- 三、記載之產品名稱、製造廠名稱、地址及處方內容、劑型、含量，應與 申請書相符。其產品名稱應刊載外銷品名於許可製售證明上；未能刊 載者，應有原廠函說明未能刊載之理由及其外銷品名，並說明除品名 外，其餘內容均與許可製售證明所刊載者相符。如係膠囊劑者，除應 載明其內容物之全處方外，軟膠囊應載明軟膠囊殼之全處方，硬膠囊 應載明膠囊殼之色素名稱；其製售證明無法載明硬膠囊殼之色素名稱 者，應以原廠函說明。
- 四、其內容應載明該藥品之製造廠及准在該國自由販售，且記載之製造及 販售情形應明確。
- 前項出產國許可製售證明，得以下列文件替代之：
 - 一、中央衛生主管機關認可之販售國核准販售證明。
 - 二、申請之藥品係列載於美國藥典藥物資訊（United States Pharmacop- eia Drug Information；USPDI）、或美國食品藥物管理局（以下簡 稱美國 FDA）出版之處方藥品核准名冊 Approved Prescription Dr- ug Product With Therapeutic Equivalence Evaluations（Orange Book）者，得影印刊載之頁數或其網路版或電子書版，並檢附美國州 政府衛生主管機關核發之許可製售證明，替代美國 FDA 出具之許可 製售證明。
 - 三、藥品出產國係德國者，其許可製售證明得由德國邦政府衛生主管機關 出具，免其聯邦政府簽章。
 - 四、藥品出產國係歐洲聯盟（European Union，以下簡稱歐盟）會員國之 一者，得以歐盟藥品審核機關 European Medicinal Agency（以下簡 稱 EMA）出具核准製售證明替代之。
 - 五、輸入藥品係委託製造且未於受託製造廠所在國家上市者，得以委託者 所在國出具自由販賣證明及受託製 造廠所在國出具製造證明替代之， 或以委託者所在國出具有載明製造廠名、廠址之自由販賣證明替代之 。
- 前項替代文件內容及出產國核准變更證明，除本準則另有規定外，準用第 一項第一款至第四款規定。

藥品查驗登記審查準則第7條

- 本章所稱採用證明，除本準則另有規定外，應由採用國之最高衛生主管機關出具，且經我國駐外館處簽證。
- 前項採用證明，指德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典等十國（以下簡稱十大醫藥先進國家）中之一國出具之採用證明，或 EMA 出具之採用證明替代之。
- 採用證明，得以採用國收載該處方成分之下列醫藥品集（以下簡稱公定書）或其網路版或電子書版影本，與採用國核准含該成分之處方藥品仿單替代，免由該國最高衛生主管機關出具，並免經我國駐外館處簽證；其引用之公定書，應載明版次，並以最近五年內之版本為限：
 - 一、美國：Physicians' Desk Reference (PDR)。
 - 二、英國：British National Formulary (B.N.F.)、Medicines Compendium (published by Association of British Pharmaceutical Industries, ABPI)。
 - 三、日本：日本醫藥品集 (Drugs in Japan)、日本最近之新藥。
 - 四、瑞士：Arzneimittel-Kompendium der Schweiz。
 - 五、加拿大：Compendium of Pharmaceuticals and Specialities。
 - 六、法國：Dictionnaire Vidal。
 - 七、澳洲：MIMS。
 - 八、德國：Rote Liste。
 - 九、比利時：Repertoire Commenté des Médicaments。
 - 十、瑞典：Farmaceutiska specialiteter i Sverige (FASS)。

藥品查驗登記審查準則第38-2條

- 申請新成分新藥查驗登記，檢附十大醫藥先進國家中之一國採用證明者，除依第三十九條規定外，另應提供可證明對國人用藥之安全性、有效性具臨床上、統計學上有意義之臨床試驗，且其試驗結果，應經中央衛生主管機關審查通過。
- 必要時，中央衛生主管機關得另要求檢附上市後風險管理計畫。
- 前項臨床試驗，應符合下列規定：
 - 一、在我國執行之臨床試驗，其試驗性質屬第一期（Phase I），如藥動學試驗（PK study）或藥效學試驗（PD study）等，可評估之受試者人數至少十人為原則。
 - 二、多國多中心之第二期臨床試驗（Phase II study），我國可評估之受試者人數至少二十人為原則，或我國受試者人數占總人數百分之十以上。
 - 三、多國多中心之第三期臨床試驗（Phase III study），我國可評估之受試者人數至少八十人為原則，或我國受試者人數占總人數百分之十以上。
 - 四、有十大醫藥先進國家之一參與之多國多中心第三期臨床試驗（Phase III study），且其試驗報告將向美國 FDA 或歐盟 EMA 申請查驗登記之臨床資料，並符合下列條件之一者：
 - ◆ （一）單次試驗總受試者人數二百人（含）以上，我國可評估之受試者人數至少三十人為原則，或我國受試者比例占總人數百分之五以上。
 - ◆ （二）單次試驗總受試者人數二百人以下，我國可評估之受試者人數至少十人為原則。
 - 五、其他對藥品品質安全、療效有顯著改進，或造福我國民眾、或特殊情況，經中央衛生主管機關認定者，得視實際情況，調整前四款執行試驗數目及受試者人數。

衛署藥字第0930316102號公告草案

■ 公告日期: 93年7月12日

■ 說明:

- 查驗登記檢附臨床試驗報告相關資料，以生體相等性試驗報告為主。若以生體可用率試驗併臨床試驗報告取代，該品所執行之臨床試驗，必須具統計上有意義之估算基礎。
- 臨床試驗之對照設計，得為下列選項之一：
 - ◆ 有效藥對照(active control)，包括較優性(superiority)、不劣於(non-inferiority)、相等性(equivalence)之試驗設計，對照品以原廠或原廠之positive control為原則，non-inferiority之margin需先經本署同意。若執行Clinical Equivalence Study，其藥效(pharmacodynamic endpoint, PD)統計結果(不得取對數轉換數值)值介於80~120%，可以不檢送生體可用率資料。
 - ◆ 安慰劑對照(placebo control)，因倫理考量，以add-on study為原則。採安慰劑對照之臨床試驗，其生體可用率之統計值(ANOVA, 90% Confidence Interval, IR: C_{max} 、 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ；SR: $C_{ss, max}$ 、 $AUC_{ss, 0 \rightarrow T}$)需介於70~143%。
 - ◆ 統計數值取至小數以下第二位，臨床試驗設計及對照品應報署同意，上述資料適用於新藥及學名藥查驗登記檢附之臨床試驗報告相關資料。
 - ◆ 對於草案內容，任何人得於草案公告日起一個月內，將意見連同相關資料送達本署，逾期視同無意見。