



新藥加速核准之成效

行政院衛生署食品藥物管理局

康照洲 局長

102年7月29日

大綱

- 我國藥政管理體系與架構
- 臨床試驗審查機制改革與成效
- 新藥查驗登記審查機制改革與成效
- 諮詢輔導機制與成效
- 未來展望

我國藥政管理體系與架構



行政院衛生署食品藥物管理局—TFDA

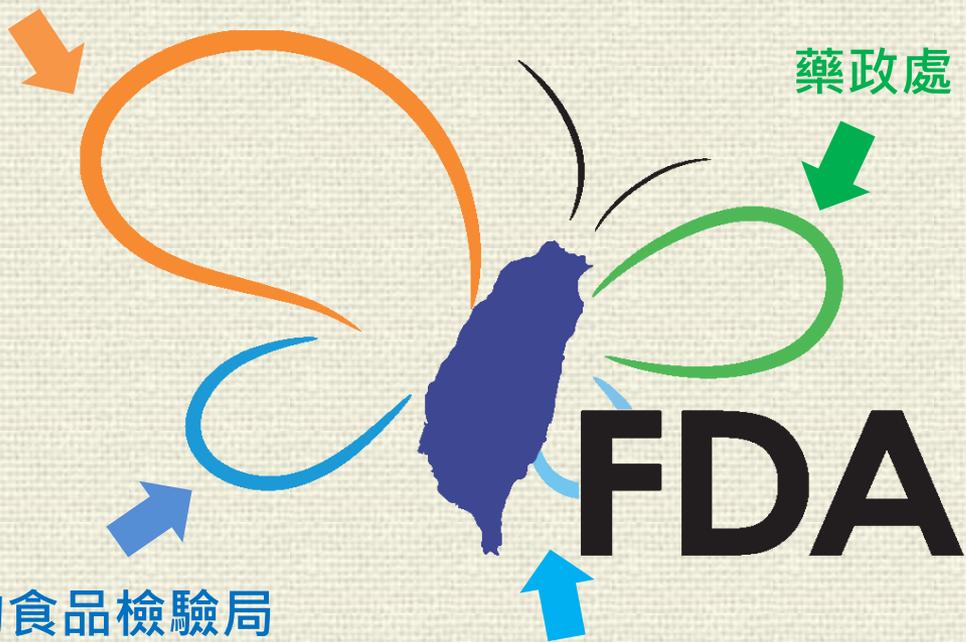
- 食品藥物管理局於101年1月1日掛牌成立
- 整合衛生署原四大局處行政審查量能

食品衛生處

藥政處

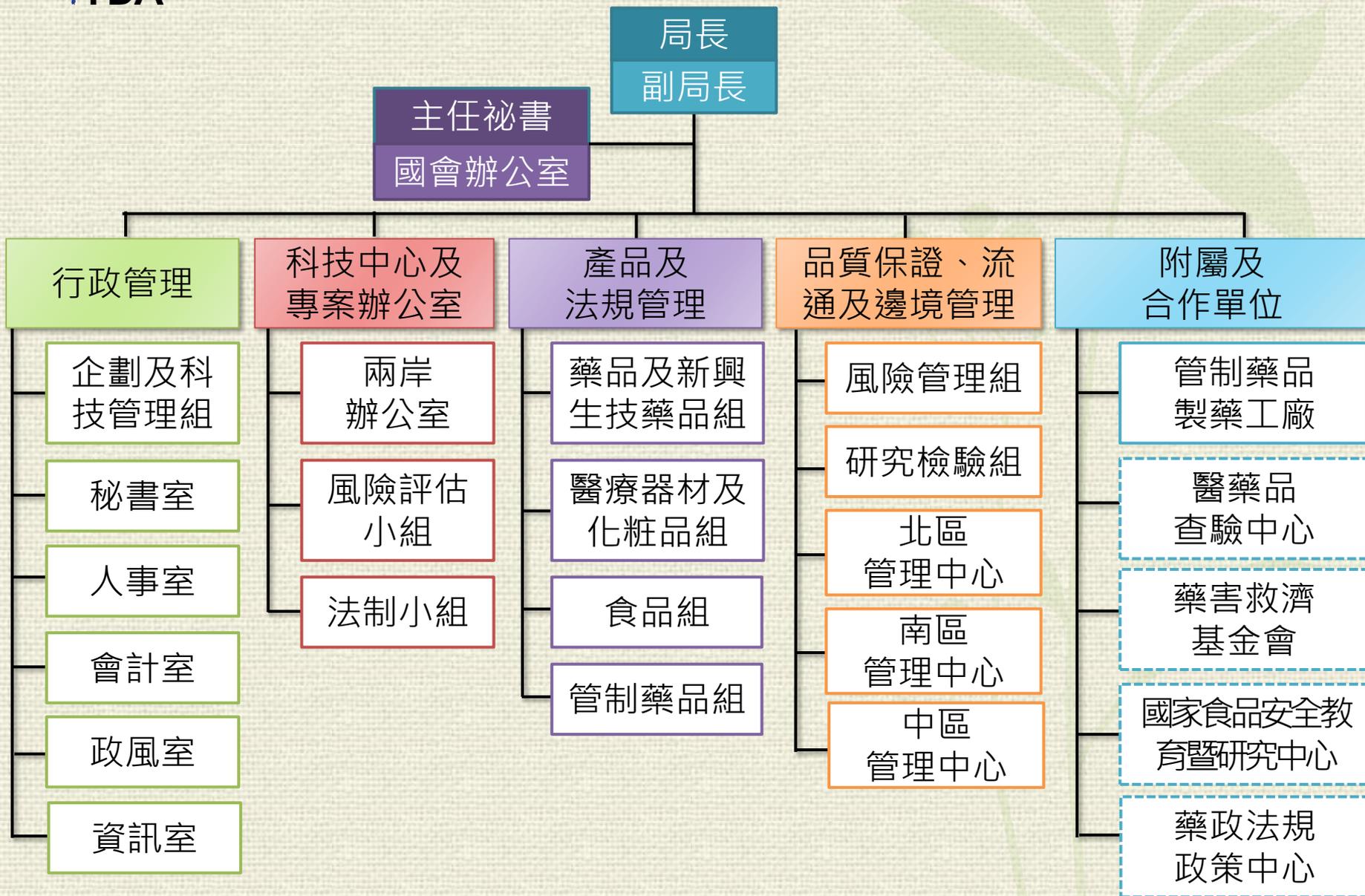
藥物食品檢驗局

管制藥品管理局



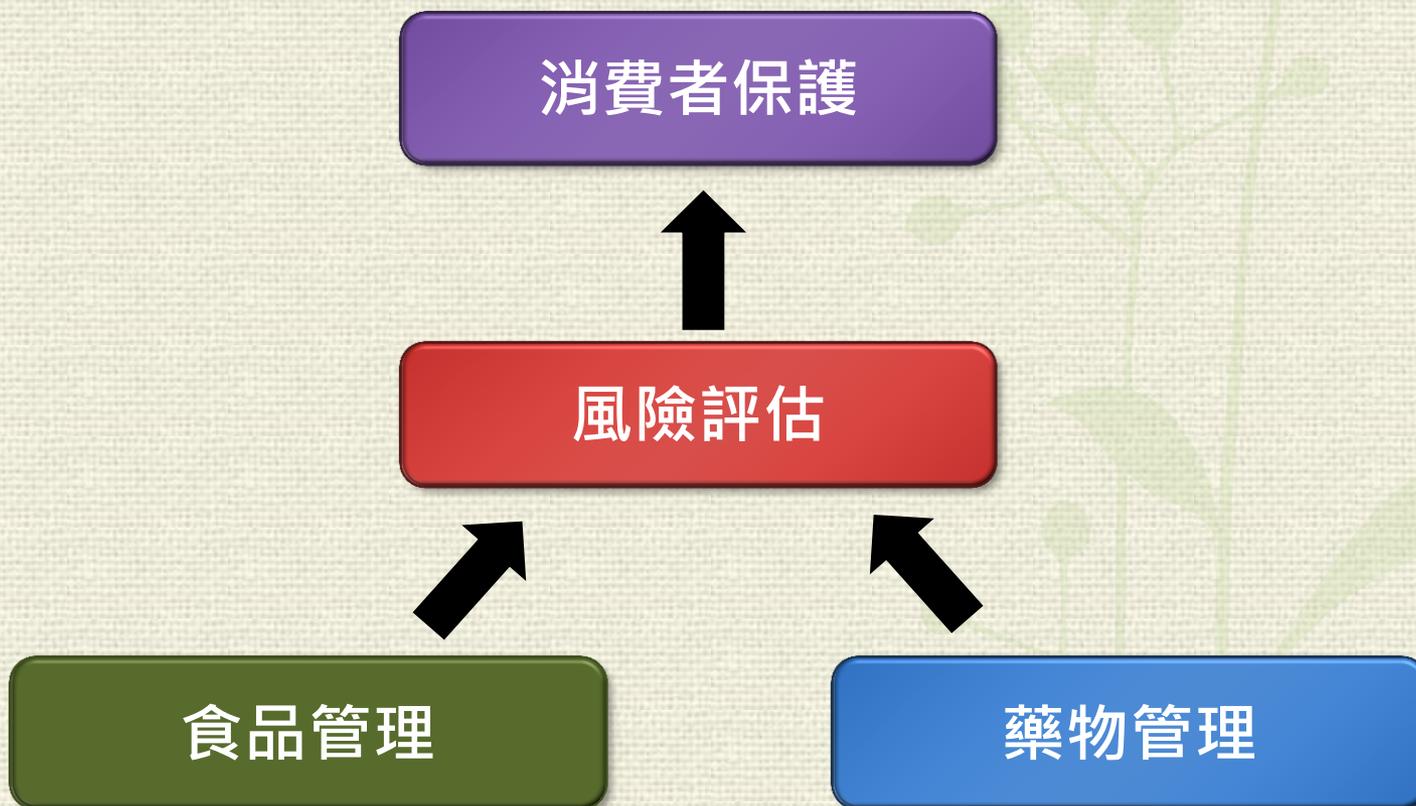


行政院衛生署食品藥物管理局組織架構



TFDA的核心價值

- From **Product** Center to **Consumer** Center





TFDA在藥政管理的角色

■ 保障大眾健康

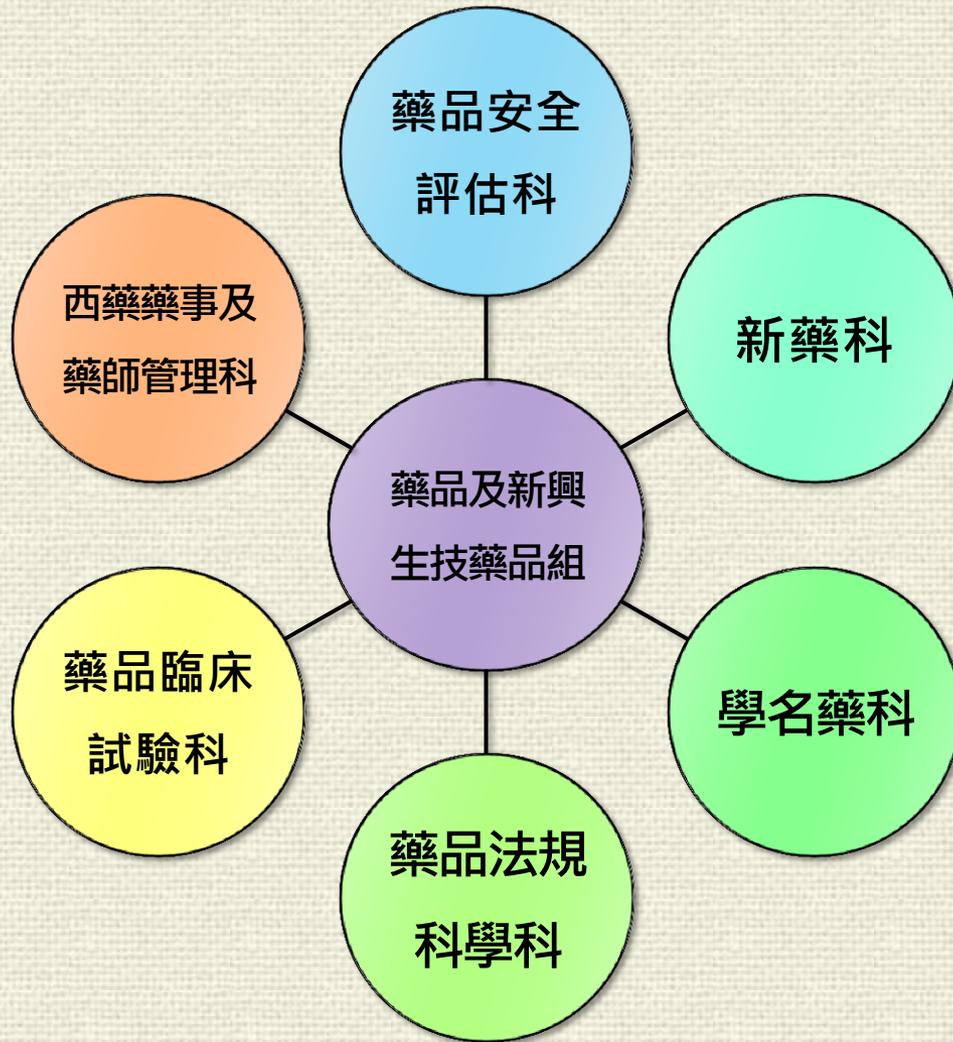
- 依循優良審查規範(Good Review Practice, GRevP)進行嚴謹評估
- 確保藥品之品質(Quality), 安全 (Safety), 以及療效 (Efficacy)

■ 增進用藥之可近性

- 鼓勵創新新藥之研發
- 建立諮詢及主動輔導機制
- 有效率及透明化之審查流程
- 與國際接軌的法規環境

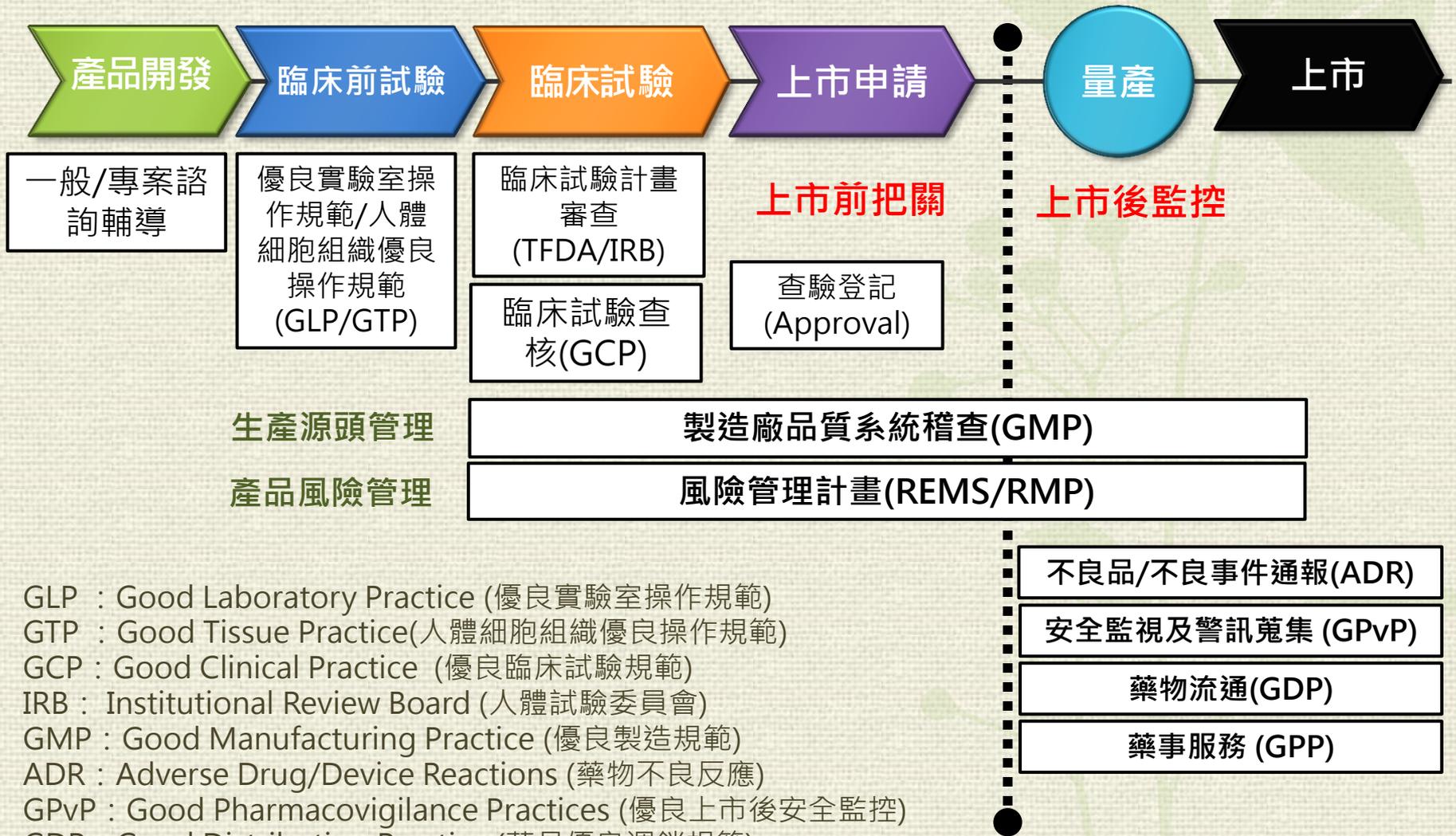


TFDA藥品管理組織架構



外部合作單位
醫藥品查驗中心
醫藥工業技術發展中心
藥害救濟基金會
國家藥政法規中心

TFDA藥品管理方式—藥品生命週期之管理



- GLP : Good Laboratory Practice (優良實驗室操作規範)
- GTP : Good Tissue Practice(人體細胞組織優良操作規範)
- GCP : Good Clinical Practice (優良臨床試驗規範)
- IRB : Institutional Review Board (人體試驗委員會)
- GMP : Good Manufacturing Practice (優良製造規範)
- ADR : Adverse Drug/Device Reactions (藥物不良反應)
- GPvP : Good Pharmacovigilance Practices (優良上市後安全監控)
- GDP : Good Distribution Practice (藥品優良運銷規範)
- GPP : Good Pharmacy Practice (優良藥事作業規範)
- REMS/RMP: Risk evaluation and mitigation strategy/risk management plan(風險管理計畫)

上市前藥品審查項目

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/BA/BE) ● 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, GMP 	
仿單	<ul style="list-style-type: none"> ● Labeling (direction of use) 	

臨床試驗審查機制改革與成效

■ 提升國內臨床試驗環境

- 強化臨床試驗執行架構
- 提升臨床試驗執行水準

■ 提升IND審查效率



藥品臨床試驗相關規範

■ 醫療法、人體試驗管理辦法、藥事法、藥品優良臨床試驗準則

試驗計畫書
Protocol

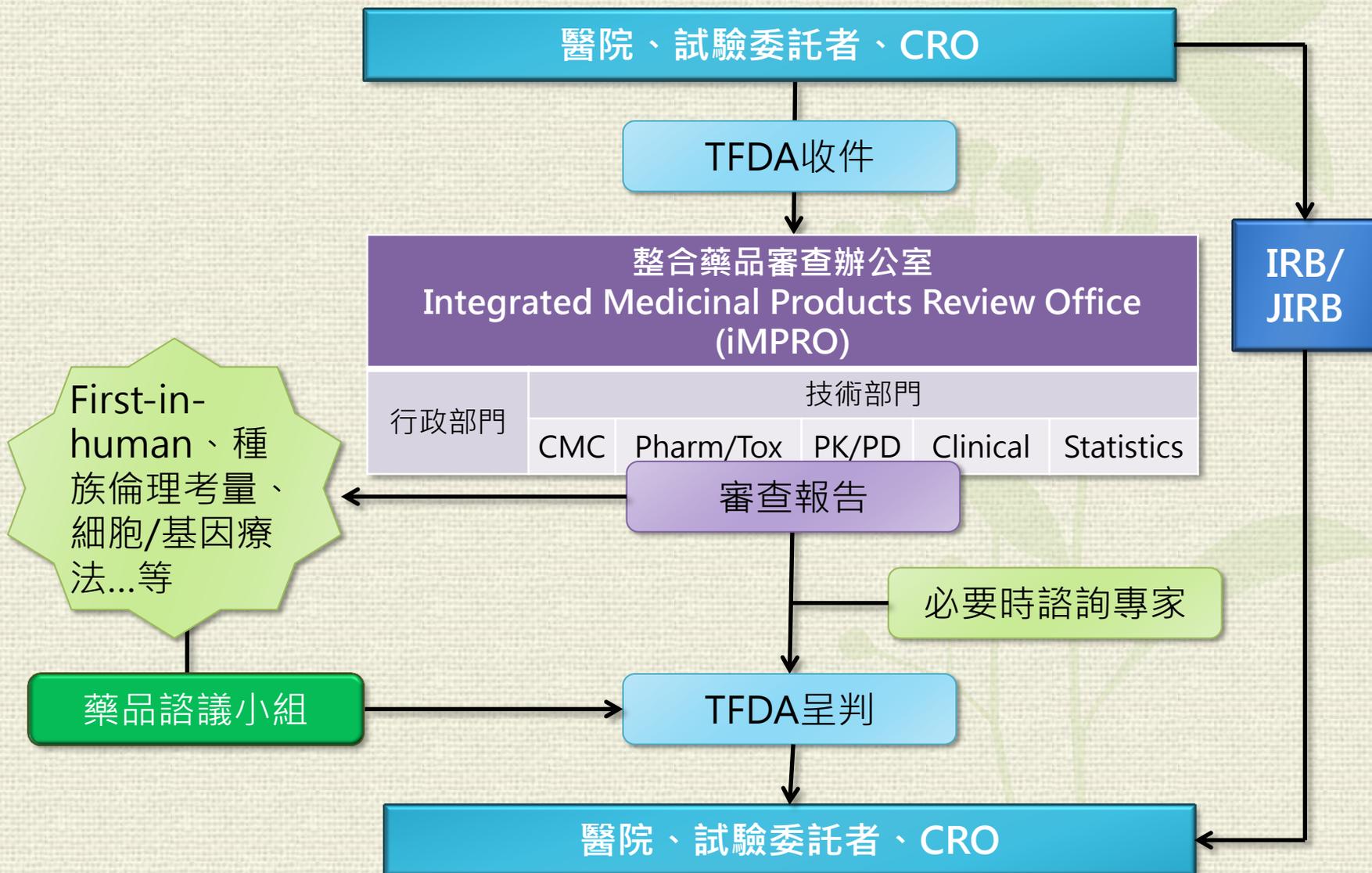
計畫執行
Conduction

結案或終止
Results or
Termination

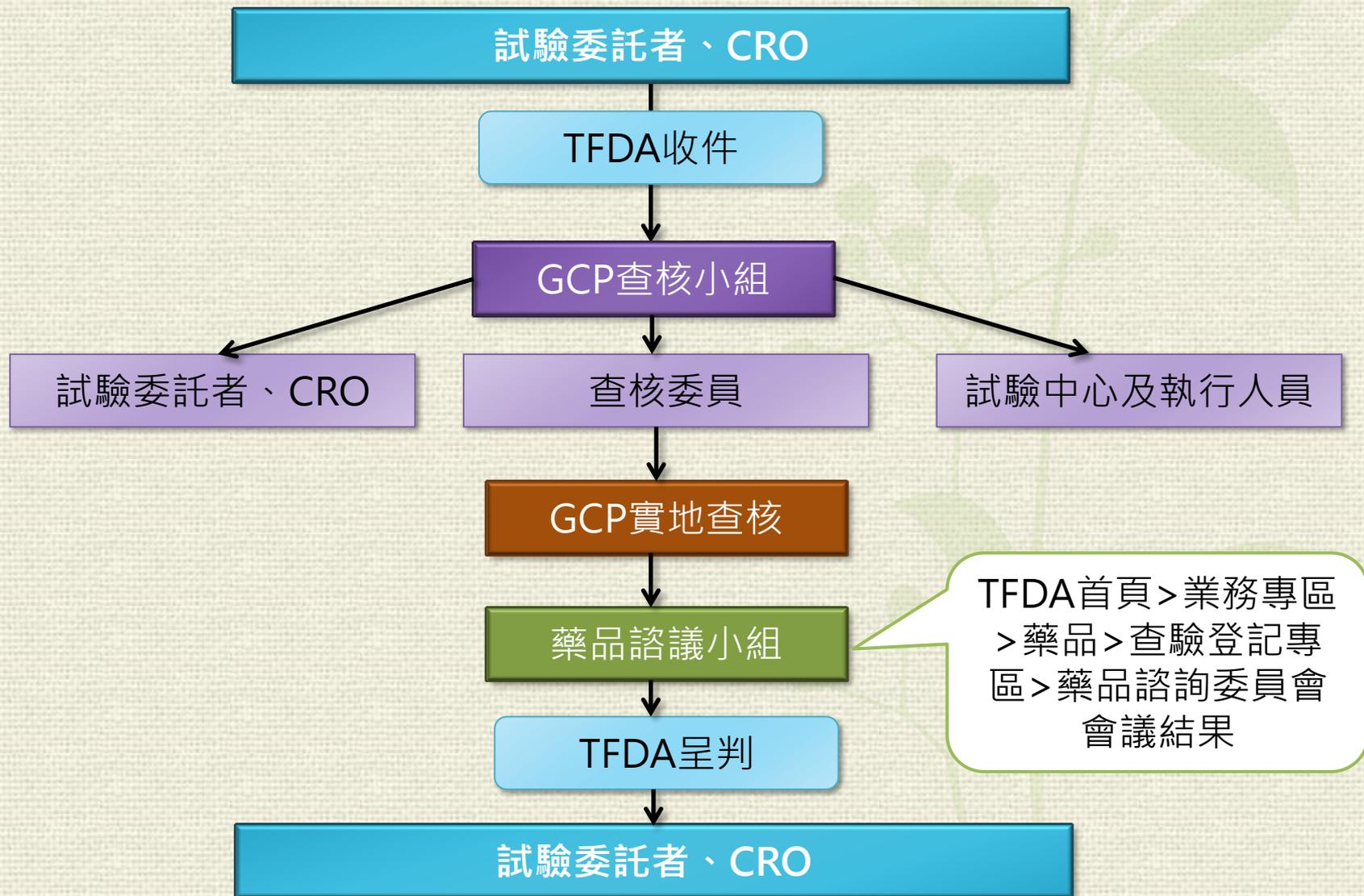
- **藥品臨床試驗申請須知 (102.2.25)**
- 各類藥品臨床試驗基準 (88.3.6~90.8.7)
- 各類藥動學試驗基準 (90.8.23~91.8.23)
- 植物藥新藥臨床試驗基準 (98.3.31)
- 銜接性試驗基準 (98.7.9)
- 藥品臨床試驗計畫書主要審查事項 (93.2.18)
- 藥品臨床試驗受試者同意書範本 (96.5.30)
- 藥物基因體學研究者之受檢者同意書內容參考指引 (94.10.13)
- 藥品臨床試驗受試者招募原則 (96.6.6)
- 藥物樣品贈品管理辦法 (92.4.30)
- 研究用人體檢體採集與使用注意事項 (95.8.18)
- 生物檢體輸入輸出作業要點 (101.1.5) [含人體生物資料庫管理條例、人體器官組織細胞輸入輸出管理辦法]
- 臨床試驗報告之格式及內容基準 (92.2.8)
- 臨床試驗用藥品銷毀規定 (100.9.27)



藥品臨床試驗計畫書標準審查程序



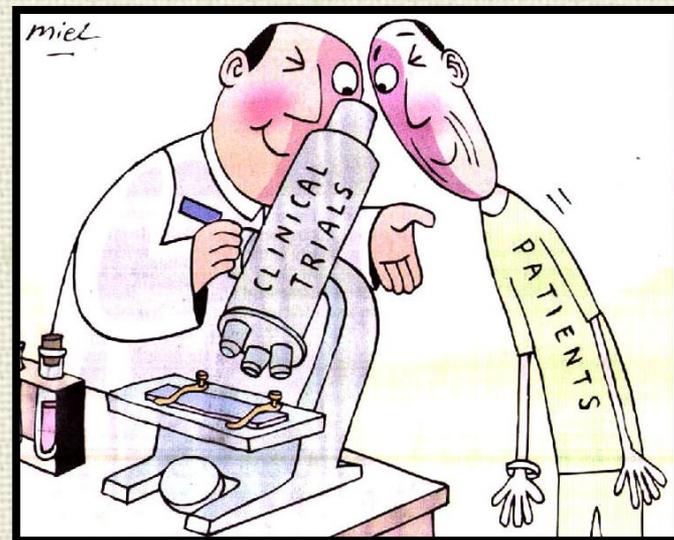
藥品臨床試驗結案報告標準辦理流程



改革項目(1)—提升國內臨床試驗環境

■ 目標

- 強化臨床試驗執行架構，建置符合國際標準之軟硬體設備
- 參與全球藥物研發，引進早期多國多中心臨床試驗
- 加強臨床試驗執行水準





強化臨床試驗執行架構

- 政府補助建立研究中心 (101年度經費2200萬元)
 - 新藥臨床試驗中心 (Good Clinical Research Center, GCRC)共12家
 - 卓越臨床試驗研究中心(Center of Excellence) 共5家
 - 癌症卓越研究中心 (Cancer Center of Excellence) 共8家
 - 臨床試驗醫院管理顧問公司 (Site Management Organization, SMO)
- 台灣臨床試驗合作聯盟(共12項專業領域)
 - 於國科會、經濟部、衛生署、原能會等部會署共同參與之「生技醫藥國家型科技計畫」(National Research Program for Biopharmaceuticals, NRPB)下成立
 - 研究資訊及資源共享平台
- 合格臨床試驗執行場所
 - 教學醫院共131家



台灣臨床試驗研究中心

林口長庚紀念醫院*#

國家衛生研究院#

中國醫藥大學附設醫院*#
台中榮民總醫院+
中山醫學大學附設醫院+

彰化基督教醫院+

署立嘉南療養院+

成功大學醫學院附設醫院*#
奇美醫療財團法人奇美醫院+

高雄醫學大學附設中和紀念醫院#+
高雄市立凱旋醫院+

台灣大學醫學院附設醫院*#
台北市立萬芳醫院*
台北榮民總醫院#
台北醫學大學附設醫院#+
馬偕紀念醫院+
和信治癌中心醫院+
署立八里療養院+

署立玉里醫院+

臨床試驗研究中心種類	數量
卓越臨床試驗研究中心*	5
癌症卓越研究中心#	8
新藥臨床試驗研究中心+	12



台灣臨床試驗合作聯盟

—醫院與學術單位之臨床試驗研究資訊交流平台

肺癌臨床試驗聯盟 (9家)



肺癌臨床試驗聯盟

Lung Cancer Clinical Trial Consortium



臺灣肝炎及肝癌臨床試驗聯盟

Taiwan LiverNet Consortium

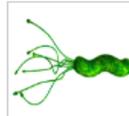
台灣肝炎及肝癌臨床試驗聯盟(14家)

癌症早期臨床試驗聯盟 (5家)



癌症早期臨床試驗聯盟

Oncology Phase I Consortium



臺灣胃腸疾病及幽門桿菌臨床試驗聯盟

Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium

台灣胃腸疾病及幽門桿菌臨床試驗聯盟(14家)

婦科癌症研究聯盟(18家)



婦科癌症研究聯盟

Gynecologic Oncology Group



乳癌臨床試驗合作聯盟

Breast Cancer Consortium

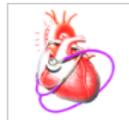
乳癌臨床試驗聯盟(17家)

血脂和動脈粥樣硬化聯盟(18家)



血脂和動脈粥樣硬化聯盟

Consortium of Lipid and Atherosclerosis



高血壓相關疾病試驗聯盟

Consortium of Hypertension associated Cardiac Disease

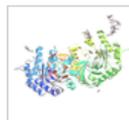
高血壓相關疾病試驗聯盟(6家)

慢性阻塞性肺病聯盟(10家)



慢性阻塞性肺病聯盟

COPD consortium



法布瑞氏症試驗聯盟

Fabry Disease Consortium

法布瑞氏試驗聯盟(6家)

小兒感染症聯盟(10家)



小兒感染症聯盟

Pediatric Infectious Diseases Alliance



精神疾病臨床試驗聯盟

Consortium for Mental Disorders

精神疾病臨床試驗聯盟19家)



臺灣臨床試驗合作聯盟

Taiwan Clinical Trial Consortium

提升臨床試驗執行水準

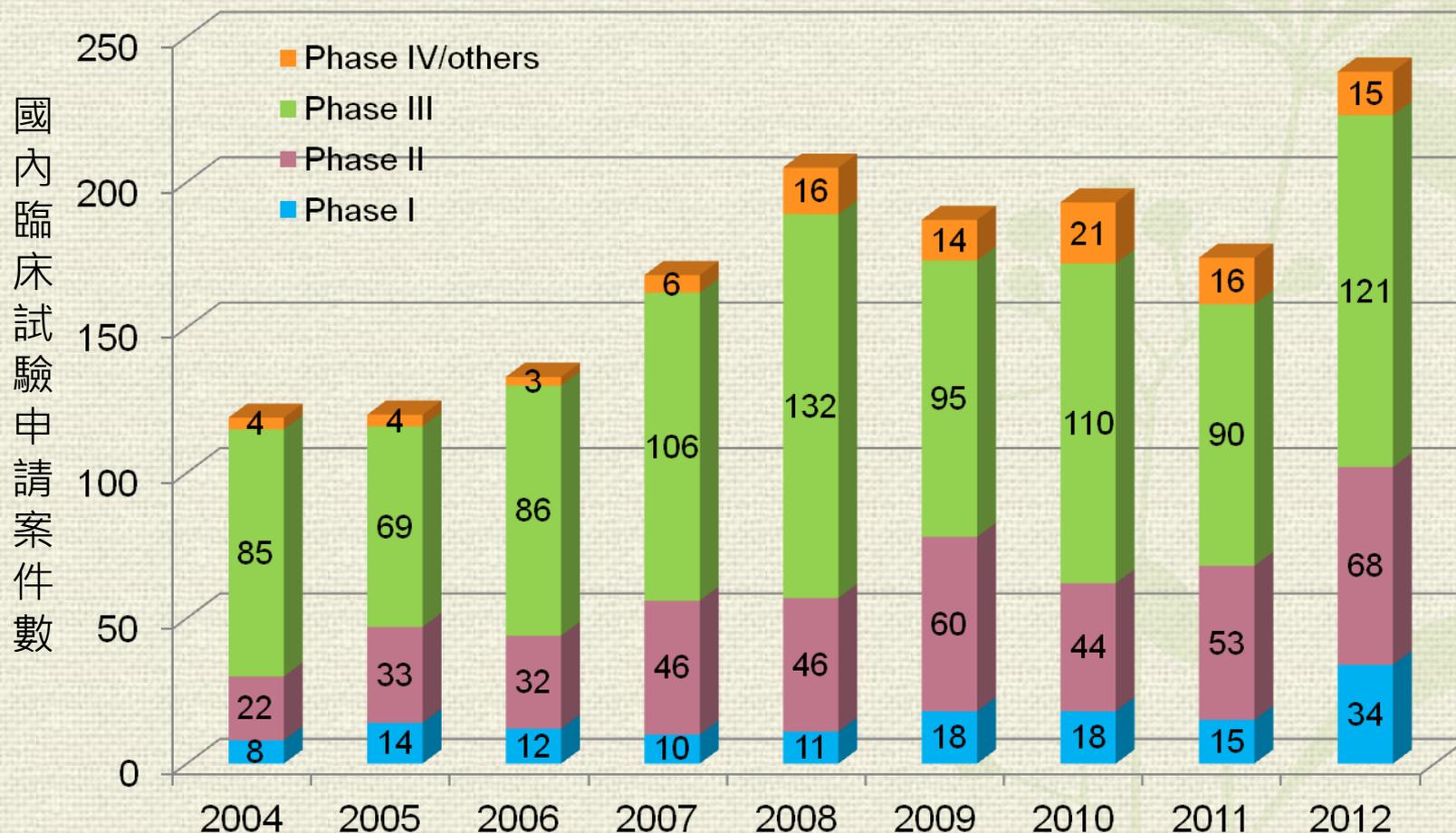
■ 藥事法 第41條 (102.1.16修正)

- 為提升藥物製造工業水準與臨床試驗品質，對於藥物科技之研究發展，中央衛生主管機關每年應委託專業醫療團體辦理教育訓練，培育臨床試驗人才。

■ 人體試驗管理辦法 第4條

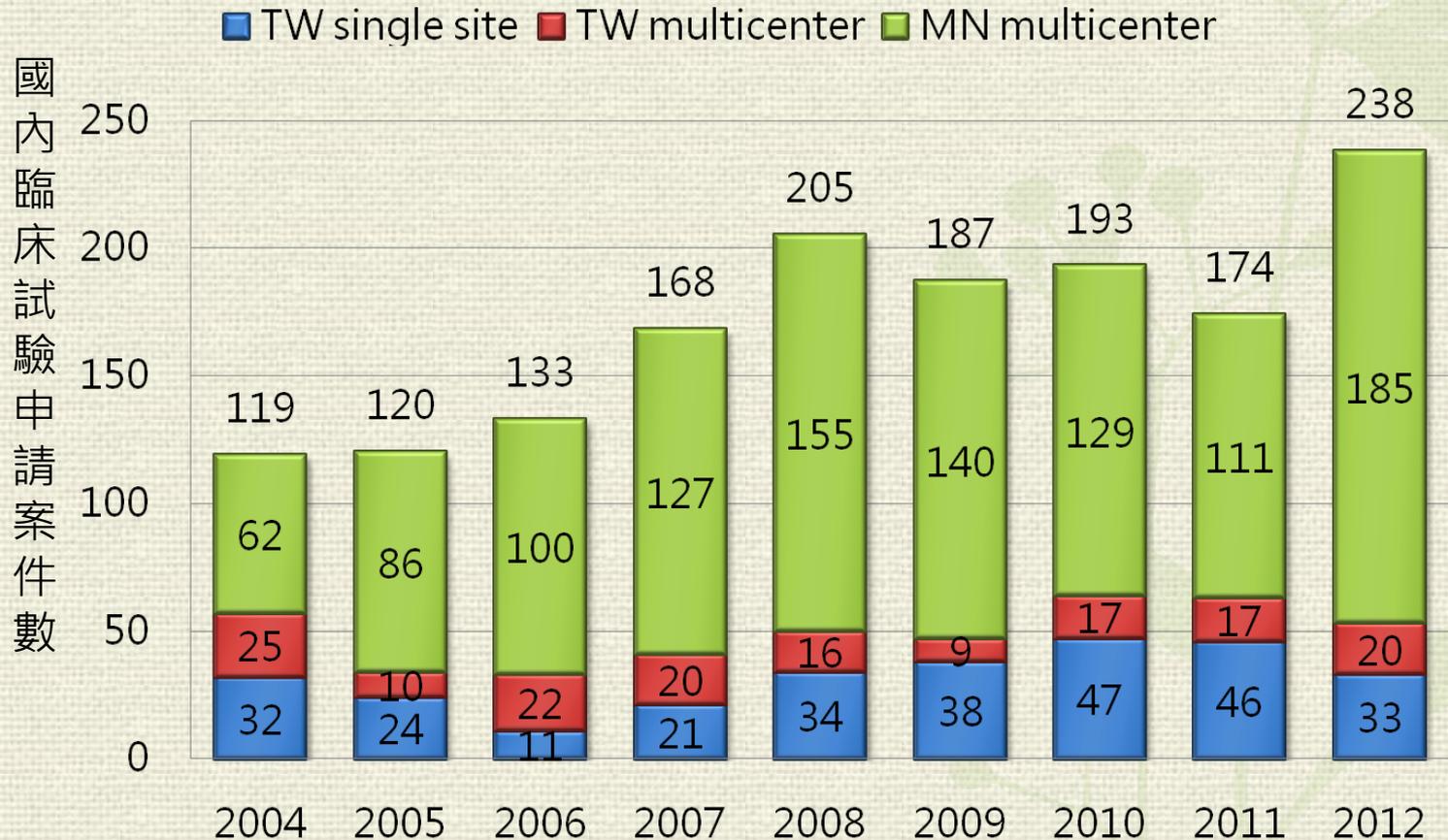
- 人體試驗主持人應具備訓練時數條件：
 - ▶ 最近6年曾受人體試驗相關訓練30小時以上；於體細胞或基因治療人體試驗之主持人，另加5小時以上之有關訓練
 - ▶ 最近6年研習醫學倫理相關課程9小時以上

改革成效—國內執行臨床試驗能力提升



早期臨床試驗申請案數目增加=國內參與新藥研發機會增加

改革成效—國內執行臨床試驗能力提升



多國多中心IND申請逐年增加

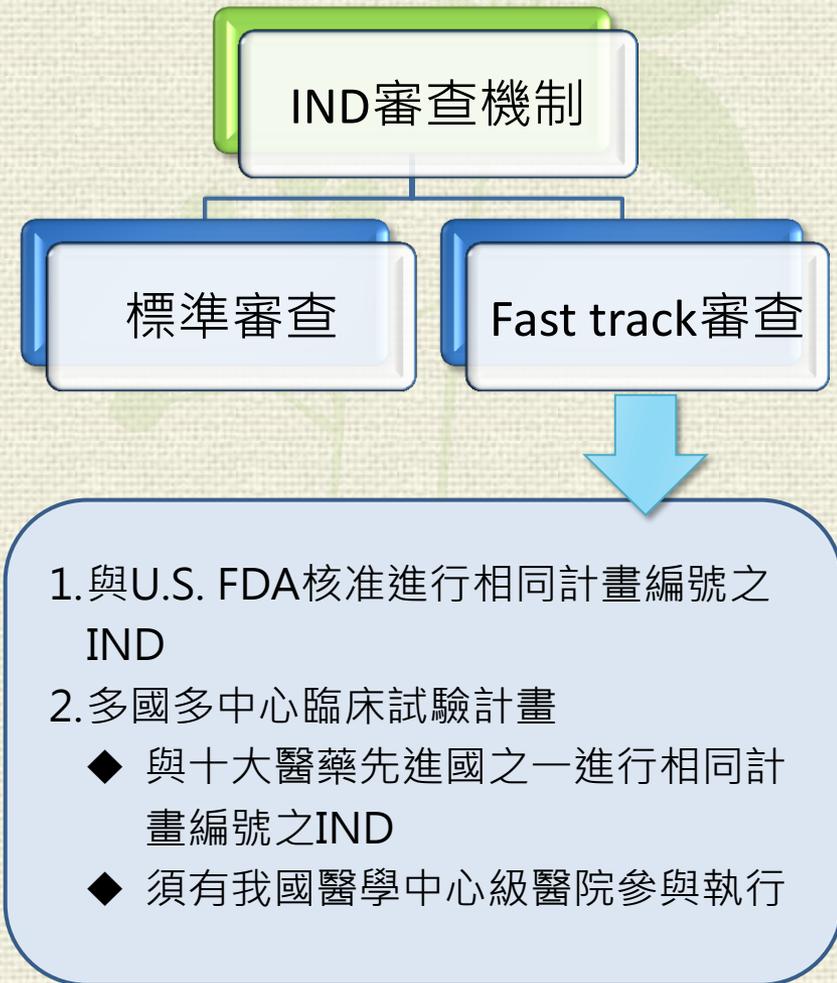


改革項目(2)—提升IND審查效率

■ TFDA制定IND加速審查程序 (Fast track)

- 避免重複審查，縮短審查時程，以提升我國醫藥研發之國際競爭力
- TFDA藥品臨床試驗計畫之加速審查項目包括：

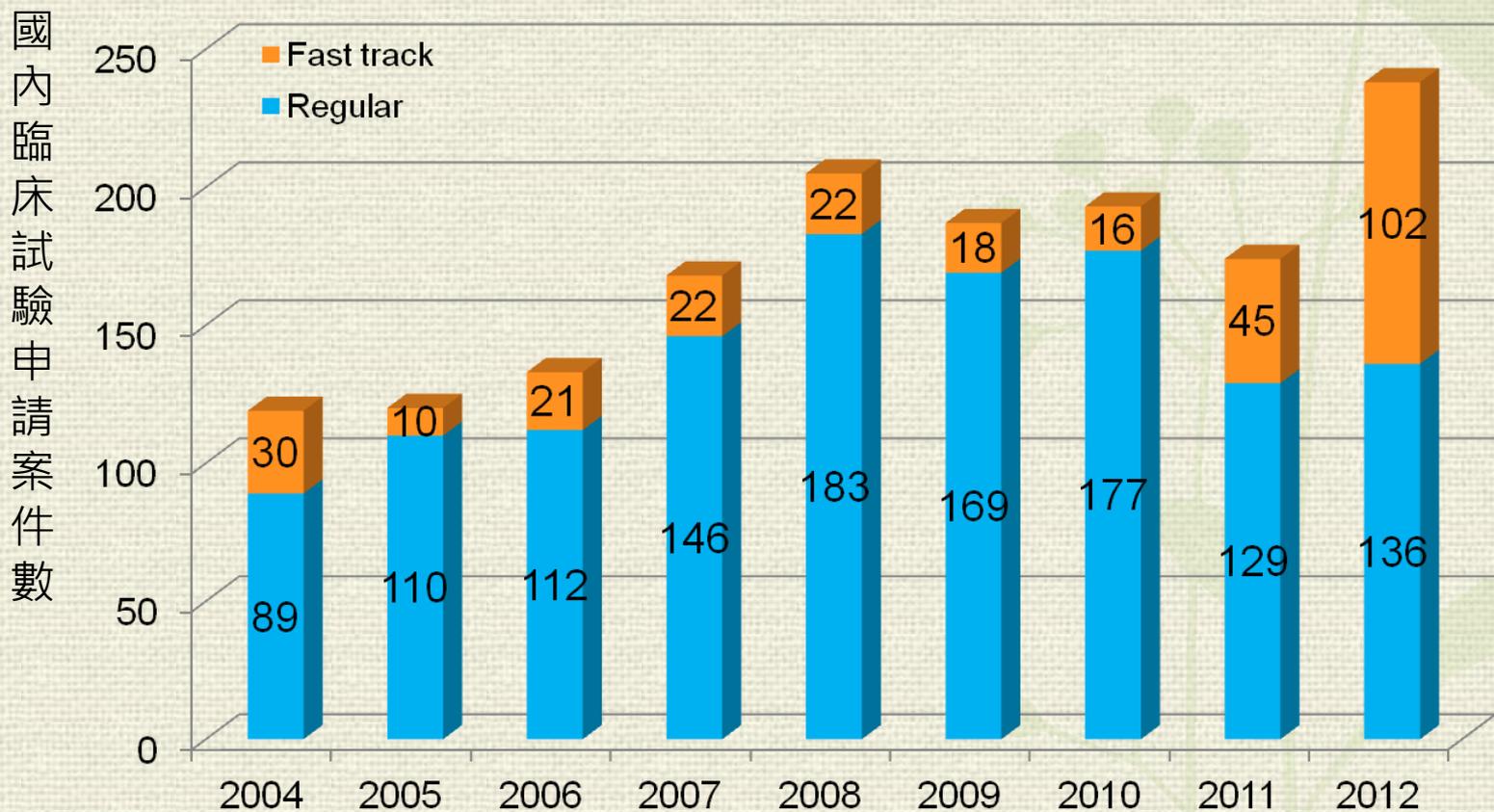
1. 美國FDA已核准執行之藥品臨床試驗(93.7.2)
2. 於多國多中心同步執行之藥品臨床試驗(99.8.18)





改革成效一

符合加速審查IND申請案逐年增加





改革成效—IND審查效率提升

統計期間	標準審查		加速審查	
	完成案件數	平均審查天數	完成案件數	平均審查天數
2011	130	23.8	44	16.4
2012	165	26.8	29	17.5
2013 Q1	52	33.4	12	9.8

Source: CDE database, 2013

臨床試驗審查機制改革未來規劃

- 協助推動Central IRB審查機制
- GCP查核制度轉型規劃

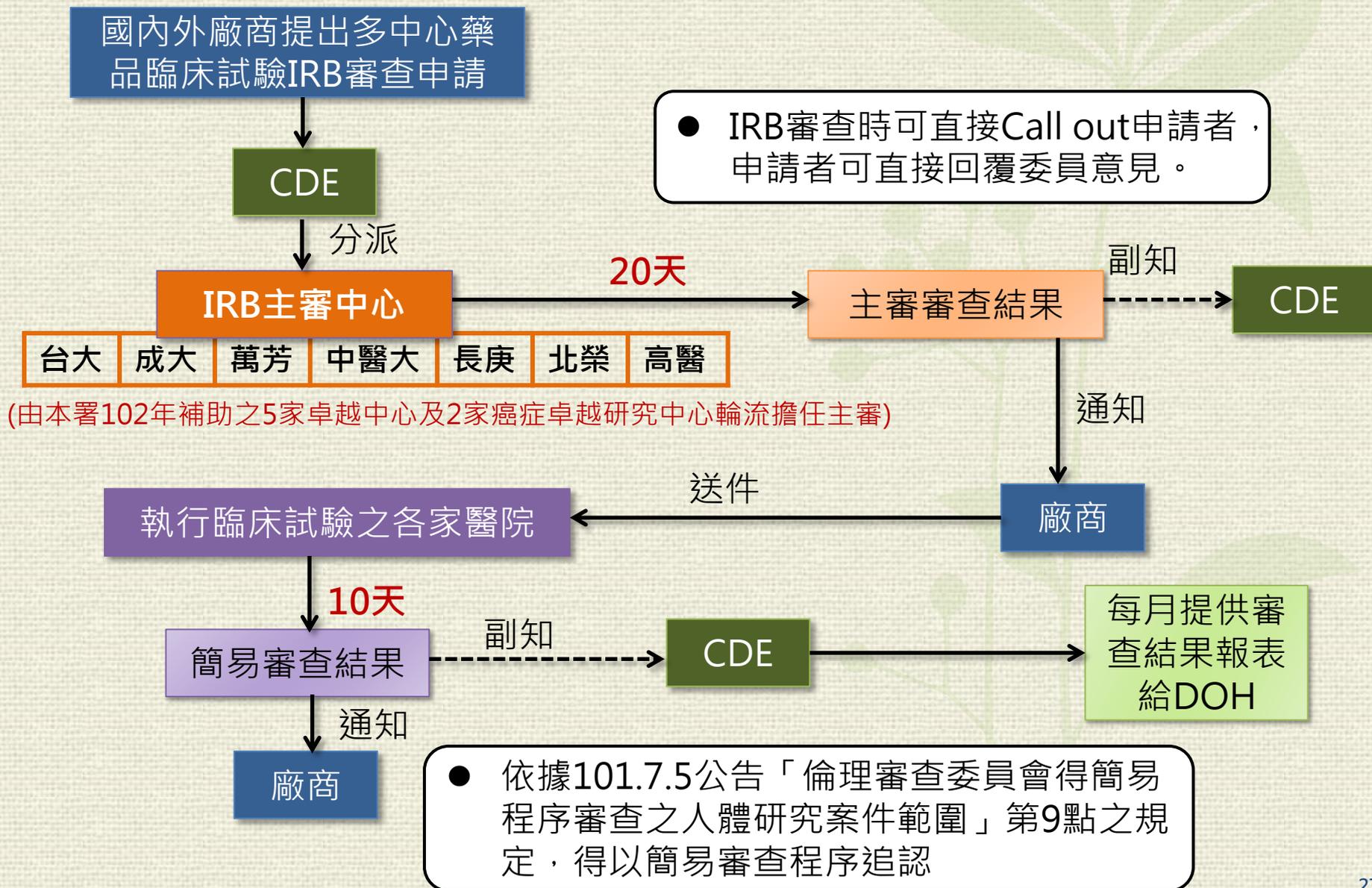


協助推動Central IRB審查機制

■ 目標與預期效益

- **避免IRB重複審查**，縮短審查時程，以提升我國醫藥研發之國際競爭力
- **規劃中：**
 - ▶ 由衛生署訂定Central IRB管理方式
 - 成立IRB主審中心 (由卓越中心及癌症卓越研究中心組成)
 - 針對試驗執行醫院，要求其以簡易審查追認IRB主審中心之審查結果
 - ▶ 研擬國家版合約書

Centralized IRB之管理概念—組織圖





Centralized IRB之管理概念—配套措施

	IRB審查時程	IRB審查費用	相關配套措施
IRB主審中心	應於收件翌日起 20個工作天 (扣除補件時間)完成審查	訂定統一標準費用	<ul style="list-style-type: none"> • 表現優良，納入下一期評審加分之參考 • 納入102年合約規定，每案逾期一日，應扣款補助經費5000元，扣款總額以不超過該案IRB審查費為限。 • 超過扣款總額，尚未完成審查者，於下一期公開徵求時納入評審考量
	審查完成後，翌日應將審查結果以公文副知CDE審查結果		
各執行臨床試驗醫院之IRB	應於收件日翌日起 10個工作天 內(不扣除補件時間)以簡易審查方式完成審查	維持個別IRB審查費用	<ul style="list-style-type: none"> • IRB簡易審查追認作業，依法列入IRB查核重點。 • 經審查通過之臨床試驗，後續追蹤審查、查核、SAE通報、捷案等作業及收費等行政程序，由執行臨床試驗之各醫療機構IRB依自定之程序處理
	審查完成後，翌日應將審查結果以公文副知CDE審查結果		



GCP查核制度轉型規劃

■ GCP查核原則(不逐案查核)

102.3.12FDA藥字第1011411038號函

● 目的：

- ▶ 為推動我國GCP查核制度逐步與國際接軌，**提升我國查驗登記用藥品臨床試驗報告案審查時效**，爰參考歐美等先進國家之GCP查核制度，**實施不逐案查核制度**。

● 原則上須接受本局GCP實地查核之案件

- ▶ 在國內進行之Pivotal trials
- ▶ 在國內進行之First-in-human trials
- ▶ 查驗登記時經本局要求進行上市後Phase IV studies
- ▶ 其餘案件如必要時本局仍得進行實地查核



GCP查核制度轉型規劃

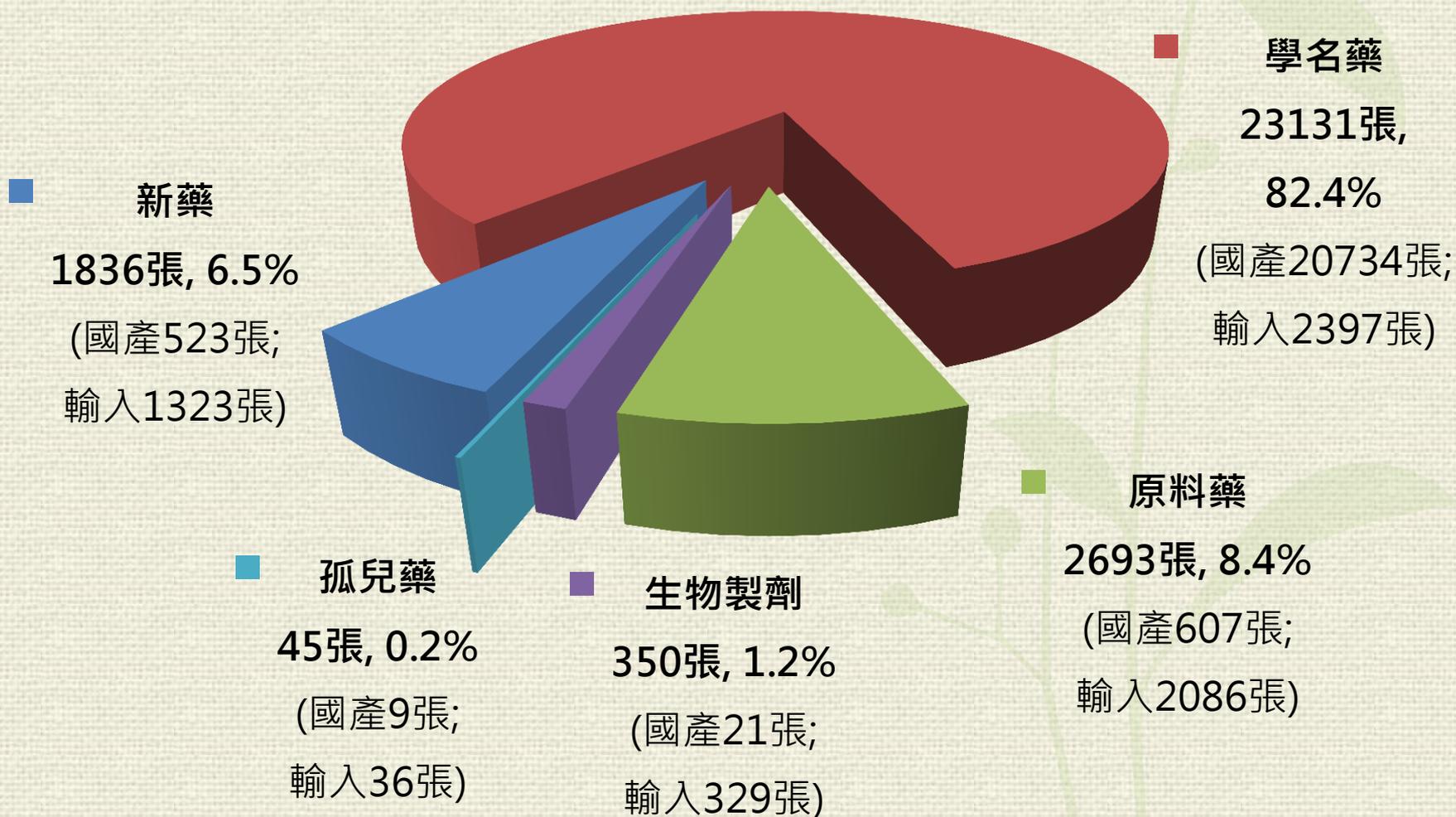
■ 規劃中：

- 改革現行GCP查核制度，建立與國際接軌的查核制度
 - ▶ 參考國際間GCP查核制度，於國內執行的藥品臨床試驗毋須單獨檢送報告備查，所有資料於NDA一併審查。
 - ▶ **由NDA package所附之臨床試驗報告中選擇需查核的試驗案(不分查驗登記用或學術研究用、不分國內外試驗機構一起考量挑選受查核機構)。**
- 強化無預警(for cause)查核及查核後之監督管理
 - ▶ 加強臨床試驗機構之無預警查核。
 - ▶ 增加CRO公司之無預警查核。
 - ▶ 加重查核後處置(違失分級及其罰則規劃)。

新藥查驗登記審查機制改革與成效

- 合理化審查流程
- 法規科學

我國藥品許可證統計(2012)

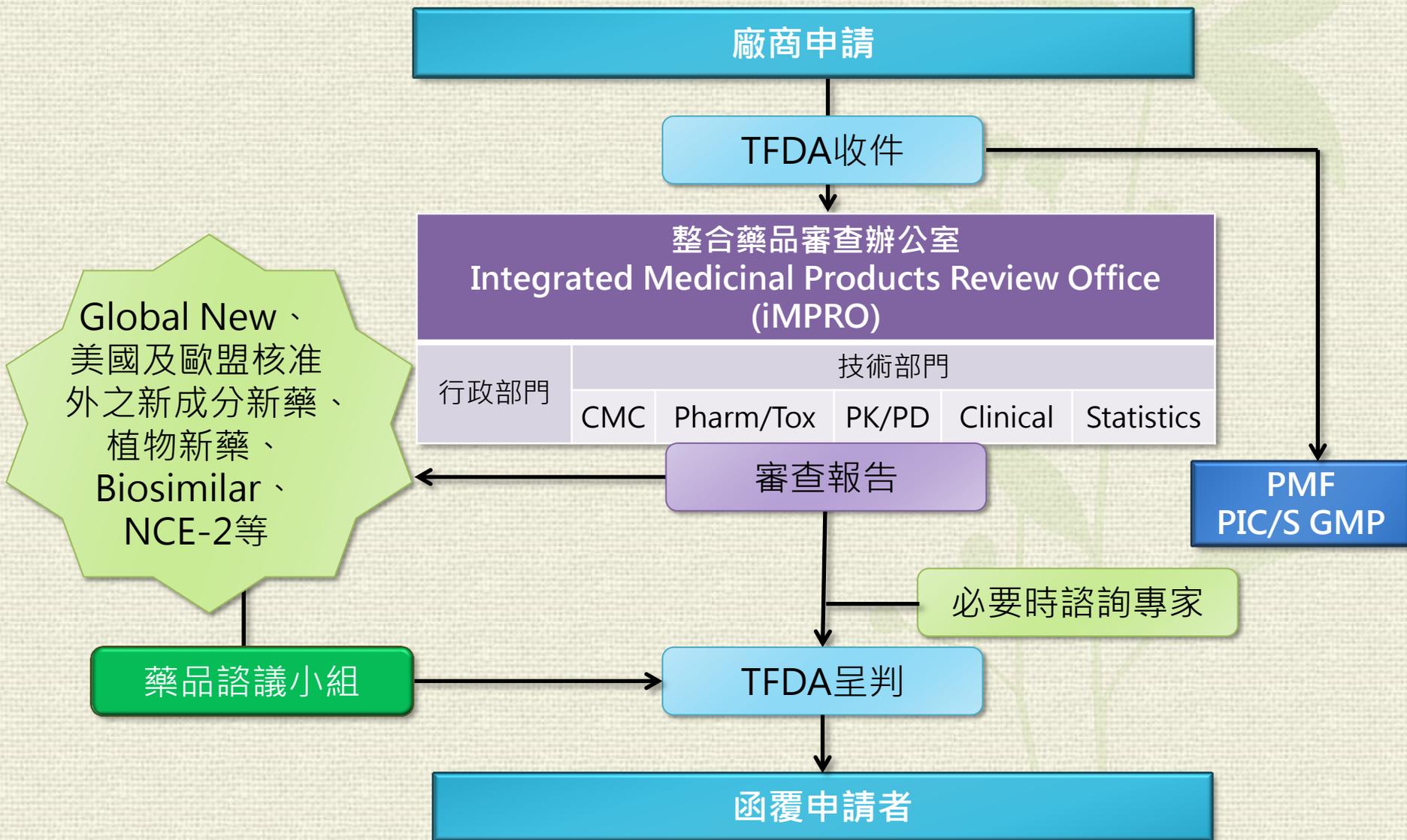




新藥查驗登記相關法規

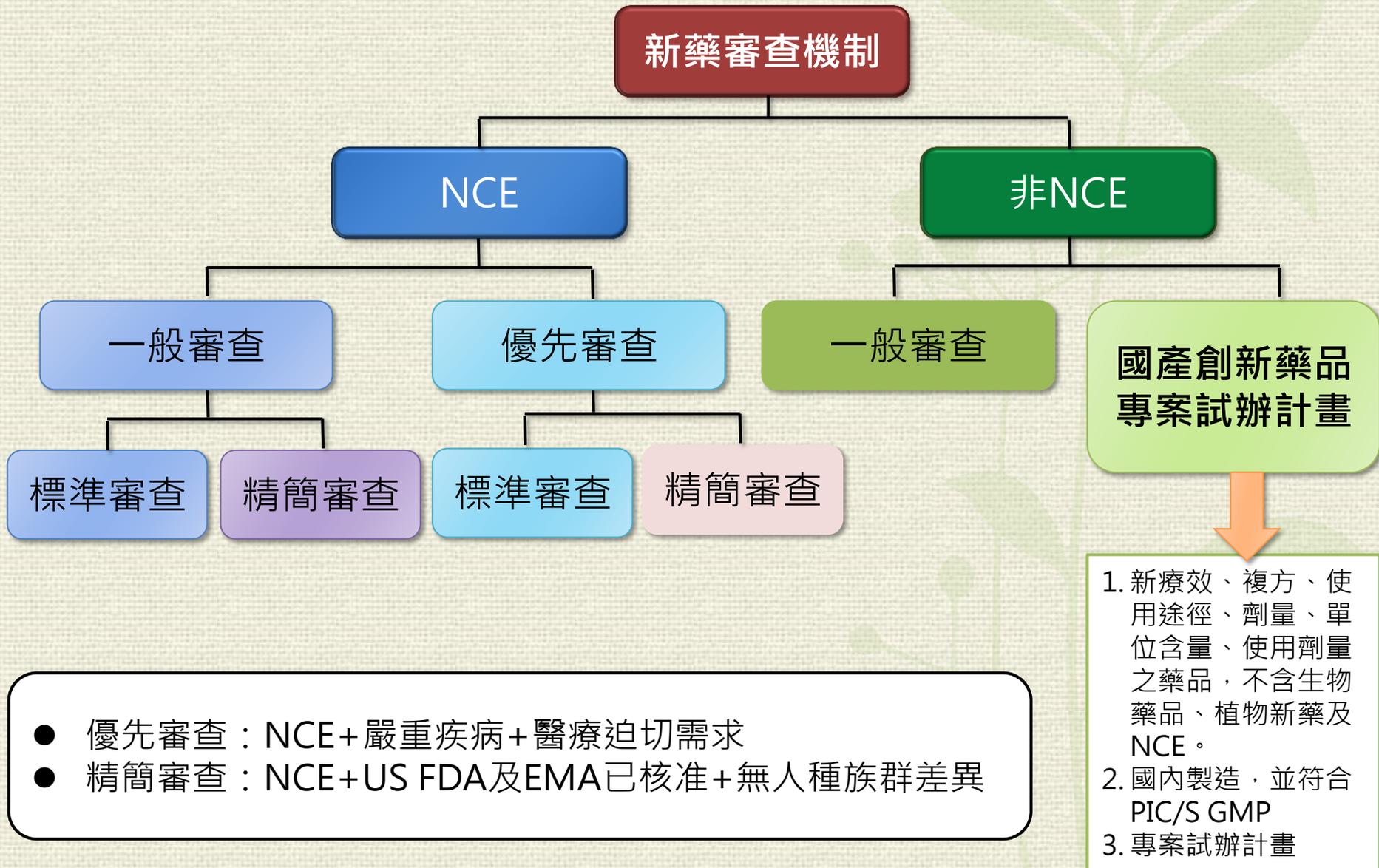
- 藥品查驗登記審查準則(101.7.30)
- 中藥新藥查驗登記須知(87.6.29)
- 藥品查驗登記審查準則—生物相似性藥品之查驗登記(97.11.21)
- 植物藥新藥查驗登記審查基準(草案)(99.12.10)
- 罕見疾病藥物查驗登記審查準則(89.8.7)
- 罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法(89.7.31)
- 因倫理或實際上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準(101.2.24)

新藥查驗登記審查流程





改革項目(1)-合理化審查流程

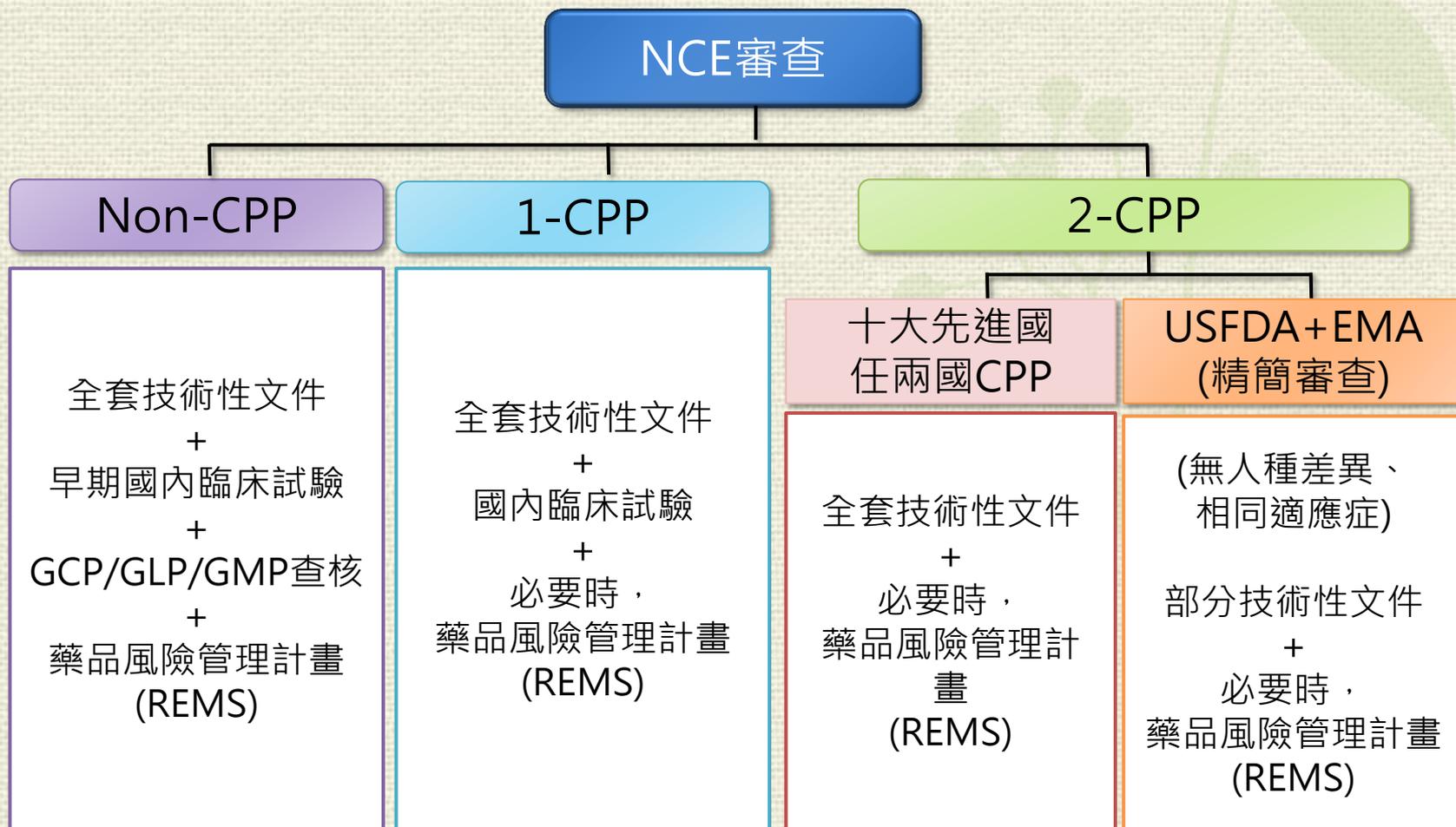


- 優先審查：NCE+嚴重疾病+醫療迫切需求
- 精簡審查：NCE+US FDA及EMA已核准+無人種族群差異

1. 新療效、複方、使用途徑、劑量、單位含量、使用劑量之藥品，不含生物藥品、植物新藥及NCE。
2. 國內製造，並符合PIC/S GMP
3. 專案試辦計畫

改革項目(1)-合理化審查流程

■ 新成分新藥製售證明(CPP)合理化





Non-CPP 案例

■ Afatinib—肺癌標靶治療新藥

- NCE (Non-CPP)
- 102年領先全球核准上市
- 台灣主導全球多國多中心臨床試驗
- 意義：
 - ▶ 肺癌第一線治療新趨勢，治療藥物新選擇
 - ▶ 台灣臨床試驗品質獲得世界肯定

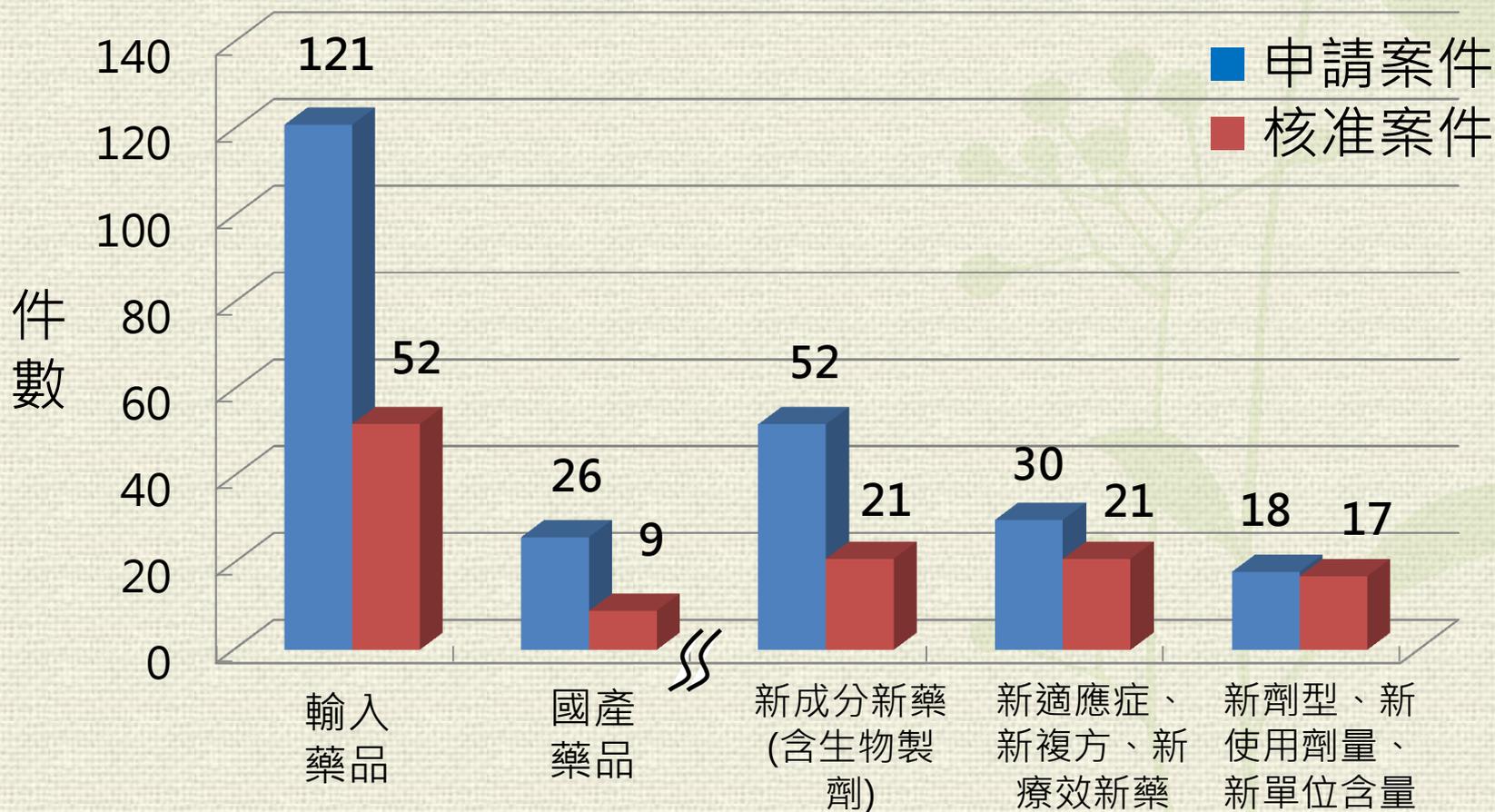


改革項目(2)–法規科學

■ 陸續更新修訂NDA相關規範

- 公告我國「新成分新藥審查核准摘要格式」，公開我國新核准之新成分新藥審查報告供各界參考 (99.8.10)
- 新成分新藥查驗登記療效及安全性之考量重點(101.1.19)
- 藥品風險管理計畫及內容格式參考指引(101.4.5)
- 合理化CPP (101.5.8)
- 實施通用技術文件格式(CTD)(101.11.1)
- 修正藥事法施行細則第二條新藥定義(101.12.7)
- 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;即NCE-2）之查驗登記審查重點 (102.4.18)

101年度NDA審查案件統計



新藥查驗登記審查改革未來規劃

- 加速核准機制(Accelerated Approval)



加速核准機制(Accelerated Approval)

■ 規劃中(102.3.29公告草案)

- 為滿足國人醫療迫切需求，在科學證據的支持下，以選擇替代療效指標(surrogate endpoint)之方式，縮短新成分新藥研發時程，使藥物可提早上市
 - ▶ 必要時須進行Phase IV confirmatory study，證明替代療效指標缺時達到臨床效益
- 適用對象
 - ▶ 屬藥事法第七條定義之新成分新藥
 - ▶ 向中央衛生主管機關申請評估後，認定列入適用者
 - ▶ 藥品宣稱適應症符合下列情形：
 1. 嚴重威脅生命之疾病；且該適應症具有臨床上之優勢，可滿足醫療迫切需求者，且為醫療上主要進展者
 2. 已於十大醫藥先進國取得罕藥認定
 3. 於國內非罕藥製造或輸入確有困難者

諮詢輔導機制施行成效

藥品諮詢輔導機制

藥品諮詢輔導機制

線上資訊
及出版品

函詢及諮詢

主動輔導

產業溝通平台
(定期)

藥品專案
諮詢輔導
(早收清單)

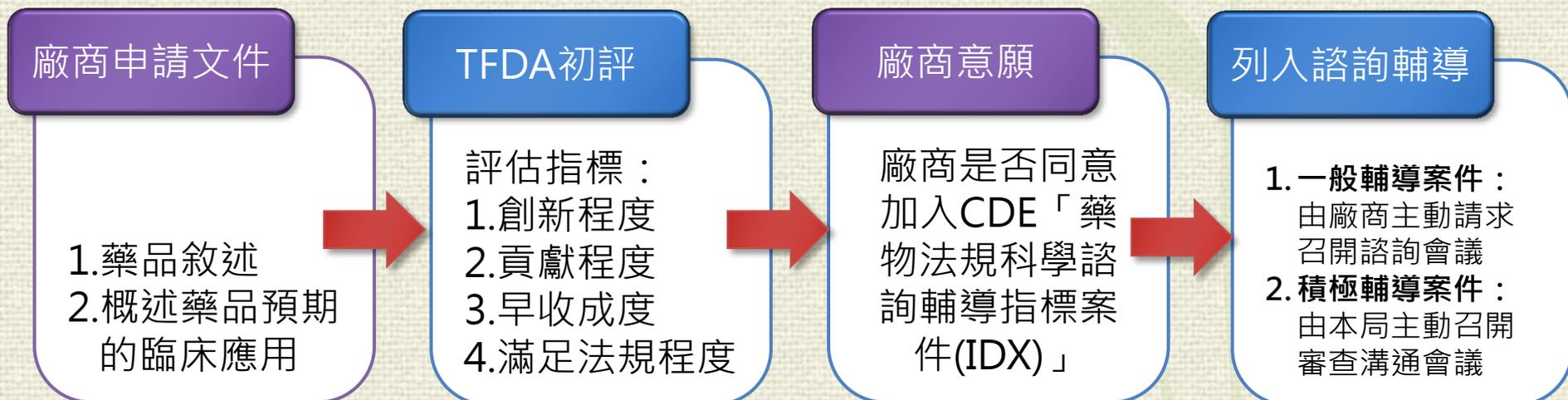
關鍵途徑

國家型
科技發展計畫

主動輔導機制—藥品專案諮詢輔導

■ 藥品專案諮詢輔導要點 (100.8.2)

- 針對國內準備上市或研發中之新藥(含生物藥品)進行專案諮詢輔導
- 協助專案進入臨床試驗(First in human, next phase or pivotal trial)、申請藥品查驗登記、取得藥證等目標



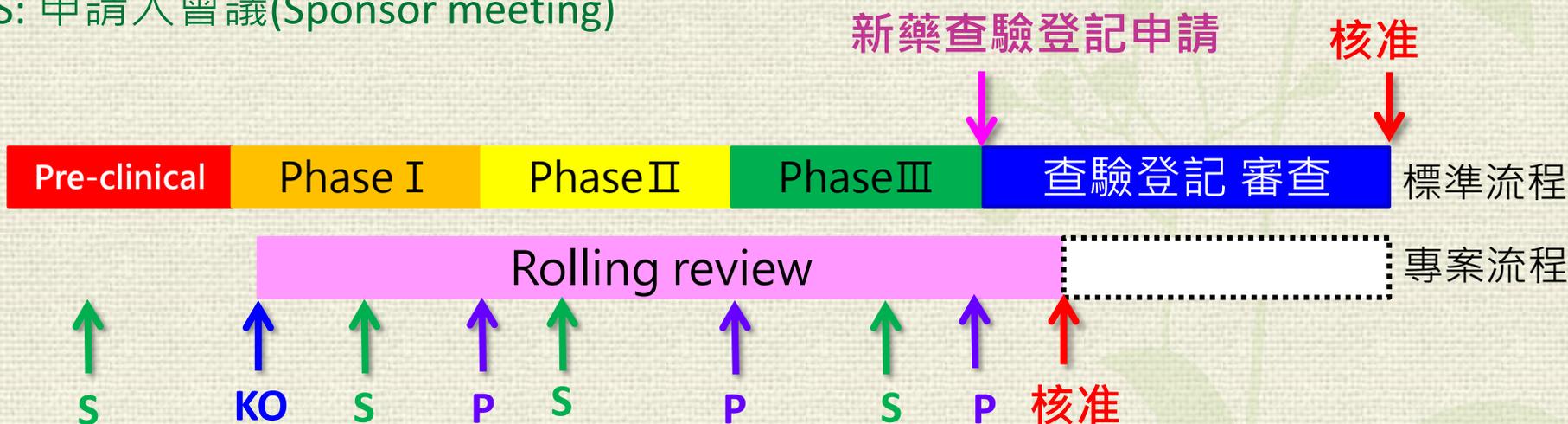


主動輔導機制—藥品專案諮詢輔導

KO: 專案諮詢輔導起始會議 (Kick-off meeting)

P: IND或NDA申請前輔導會議 (Pre-filing meeting)

S: 申請人會議(Sponsor meeting)



專案諮詢輔導進度 (102.6.30)	核准上市	NDA 申請中	Phase III	Phase II	Phase I	其他
總計23件	2	2	7	7	3	2

諮詢輔導機制未來規劃

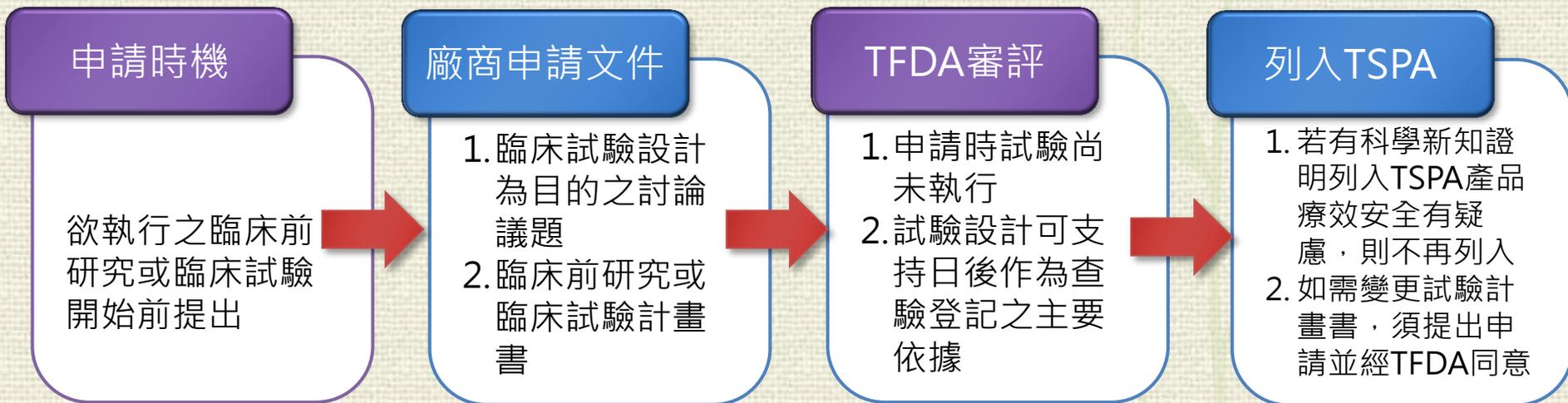


主動輔導機制一

臨床試驗設計特殊考量申請指引草案

■ Taiwan Special Protocol Assessment, TSPA (101.10.12)

- 使新藥研發廠商於執行臨床試驗前有所依循
- 針對國產具創新性或具重大公共衛生價值之新藥研發



未來展望

TFDA藥品審查改革重要目標





TFDA藥品審查品質系統之落實

創新性的
審查機制

提升審查
人員素質
及效率

嚴謹的案件
管控機制及
周延便捷的
申請流程

全方位思考
的政策規劃



謝謝聆聽
敬請指教