

行政院衛生署 公告

發文日期：中華民國95年12月26日

發文字號：衛署藥字第0950350684號

附件：「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(t-NCE)」(草案)1份。

主旨：預告「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(t-NCE)」(草案)。

依據：行政程序法第154條。

說明：

- 一、訂定之目的：為促進國人健康福祉，建立公開透明之新藥查驗登記審查體制(Guidance for industry、Guidance for reviewer)及補充現行之規範，明訂符合t-NCE定義者，申請新藥查驗登記時應檢送之技術性資料要求。
- 二、本規範主要原則：以不侵害他人智慧財產權，與藥事法第40條之一與之二所規定“資料專屬權”為前提，在有適當試驗資料連結該廠藥品與在他國上市之對照藥品時，可接受廠商適當引用國外已上市藥品的公開資料，作為支持該藥品核准上市所需之品質、安全與有效之部分參考資料；適用本規範之新成分藥品，包括原開發廠、他國學名藥廠及國內藥廠產品，得依規定檢齊資料，申請新藥查驗登記，並作為審查之依據。本規範未盡之事宜，仍應依相關法規規定辦理。
- 三、t-NCE定義：在國內申請新藥查驗登記時，未有其他同成分藥

品在台核准上市之新成分藥品；此新成分藥品業已於本署「藥品查驗登記審查準則」第七條所列之十大醫藥先進國中至少一國核准上市滿五年，並得有採用證明或處方依據以資佐證者；但不包括生物藥品。

- 四、本規範內容包括背景說明、定義及技術性資料要求三部分，其中技術性資料要求有：共通性原則、各類別的技術性資料、化學製造與管制資料、成品之放行與架貯期規格要求、藥理/毒理資料、藥動/藥效資料及臨床資料要求等。

公告事項：

- 一、主管機關：行政院衛生署。
- 二、訂定依據：藥事法第39條、第40條之一、第40條之二及本署於94年1月7日發布施行之「藥品查驗登記審查準則」第6條、第7條、第38條及第39條。
- 三、預告t-NCE（草案）內容，詳見附件。
- 四、對於前開草案內容，任何人得於96年3月1日前，將意見連同相關支持資料送達行政院衛生署（地址：台北市愛國東路100號），逾期視同無意見。

副本：臺灣區製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國西藥代理商業同業公會、臺北市西藥代理商業同業公會、臺北市進出口商業同業工會、財團法人製藥工業技術發展中心、財團法人醫藥品查驗中心（均含附件）

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 (t-NCE)

(草案)

壹、前言

依據本署於民國 94 年 1 月 7 日所公佈之「藥品查驗登記審查準則」第三十八條規定，申請新成分新藥查驗登記時，應檢附出產國許可製售證明及第七條規定之採用證明，惟其他對藥品品質安全、療效有顯著改進，或對我國有貢獻造福民眾、或特殊情況，經中央衛生主管機關認定者，得簡化此項要求。而同準則第三十九條所規定申請新藥、新劑型、新使用劑量、新單位含量製劑查驗登記應檢附之資料，僅為表列要項。對於已在他國核准上市之藥品，通常已具備有相當的技術性資料可供審查，而為他國中央衛生主管機關認可其品質安全與有效性。且已在他國上市販售之藥品，具有上市後的人體使用經驗，可合理用於支持此藥品的安全性與有效性。

基於促進國人健康福祉之需要，與建立公開透明之新藥查驗登記審查體制，本署訂定本規定，明定已在十大醫藥先進國核准滿五年但屬國內新成分藥品(不包括生物藥品)，申請查驗登記時應檢送之技術性資料。本規定之主要精神，以不侵害他人智慧財產權，與藥事法第 40 條之一與之二所規定“資料專屬權”為前提，在有適當試驗資料連結該廠藥品與在他國上市之對照藥品時，可接受廠商適當引用國外已上市藥品的公開資料，作為支持該藥品核准上市所需之品質、安全與有效之部分參考資料；適用本規定之新成分藥品，得依本規定檢齊資料，申請新藥查驗登記，並作為審查之依據。本規定未盡之事宜，悉依相關法規規定辦理。

貳、定義

「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」，係指在國內申請查驗登記時，尚未有同成分藥品核准上市，且該新成分藥品已於本署 94.1.7.公告之「藥品查驗登記審查準則」第七條所列之十國中至少一國核准上市滿五年，並檢附採用證明或處方依據以資佐證者（註 1），但不包括生物藥品（註

2)。所有適用本規定之新成分新藥，不得有侵害他人智慧財產權與藥事法第 40 條之一與之二所規定之「資料專屬權」之情事，廠商需於申請新藥查驗登記時併檢具切結書敘明。

註 1：十大醫藥先進國為德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典等十國。採用證明應由採用國之最高衛生主管機關出具且經我國駐外單位簽證，但得以採用國收載該處方成分之醫藥品集影本，及採用國核准含該成分之處方藥品仿單替代。引用之醫藥品集，應載明版次並以最近五年內之版本為限。國內廠商申請查驗登記得檢附處方依據。

註 2：依據本署 94.1.7.公告「藥品查驗登記審查準則」第 4 條規定，生物藥品之定義為「依據微生物學、免疫學學理製造之血清、抗毒素、疫苗、類毒素及菌液等」。另生物藥品包括基因工程類藥品、疫苗類藥品、人用血漿藥品、過敏原藥品與其他類等五大類。

上述時點，以廠商向本署申請新藥查驗登記之受理日為基準。本規定適用包括原開發廠、他國學名藥廠與國內藥廠之產品等。

參、技術性資料要求

一、共通性原則

1. 適用本規定之新藥查驗登記申請案，須依據本署 89.12.12 衛署藥字第 0890035812 號公告之規定，檢送相關資料申請銜接性試驗評估，以確認國外臨床數據能外推至本國相關族群。若不能免除銜接性試驗者，須依本署 91.5.29 衛署藥字第 0910034816 號公告之規定執行適當之銜接性試驗，並應於領證前完成銜接性試驗，將報告送交本署備查。
2. 廠商必須於其查驗登記申請案補件完成前，提供所製造藥品與對照藥品（說明：主要試驗所使用之藥品）具有藥劑相等性（pharmaceutical equivalence）之資料，以連結主要試驗之資料，原則應包括該品與對照藥品之生體相等性試驗報告與體外溶離率曲線比對報告。僅於特殊情形下，經本署認可者，生體相等性試驗得以其他試驗資料來取代（詳見「藥動/藥效資料要求」部分）。
3. 廠商於申請新藥查驗登記時，必須提供至少包括下列各部份之綜合摘要報告：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、他國公定書所記載資料或他國衛生主管機關的審查報告等。

4. 適用本規定之新藥查驗登記申請案，廠商應提供同成分在國外上市之藥品的銷售情形與使用該成分藥品的藥物不良反應通報資料與相關文獻資料、上市國家數量與人口數與所有可得在他國上市後的有效性及安全性資料，以評估其人體使用經驗。
5. 廠商送審仿單應至少包含執行該申請廠產品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性試驗，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其他所送審技術性資料（文獻）之整理。若要引用國外仿單，須註明出處。
6. 適用本規定之申請案，廠商申請新藥查驗登記時，應依規定檢送相關資料辦理，但於審查過程中若基於科學性考量，本署得進一步要求廠商另行檢送相關資料以資佐證。

二、個別類別的技術性資料要求

「已在十大醫藥先進國中至少一國核准上市滿五年」之新藥查驗登記申請案，依其技術性資料要求的不同，可區分成兩類：

1. 只在十大醫藥先進國家一國核准者
2. 已於十大醫藥先進國家至少二國核准者

第 1 類：只在十大醫藥先進國家一國核准者

廠商除提供如第 2 類所列之各項技術性審查資料要求外，尚必須檢送於我國執行臨床上、統計上有意義之臨床試驗計畫書及其報告供審。經函詢且經本署認定得替代銜接性試驗者，並可取代銜接性試驗。若經本署核准可免除國內臨床試驗者，只可免除銜接性試驗，不可免除上述之於我國執行臨床上、統計上有意義之臨床試驗。若廠商所檢送已執行之臨床試驗資料中，已有兩個設計良好，符合現行法規之樞紐性試驗，且具正向（positive）療效安全結果，則上述之臨床上、統計上有意義臨床試驗之設計要求可適度酌予放寬，如型一誤差（type I

error) 可不嚴格要求為單尾 0.025，雙尾 0.05 等。

第 2 類：已於十大醫藥先進國家至少二國核准者

(1) 化學製造與管制資料要求：

- a. 廠商應依新成分新藥查驗登記審查資料查檢表之各項要求送件。
- b. 若廠商檢送非為該申請廠藥品執行之資料，廠商應提供該申請廠產品與對照藥品之體外溶離率比對曲線 (comparative dissolution profile)，並計算其 f_2 值。
- c. 關於成品之放行與架貯期規格，應有數據顯示申請製造廠產品與對照藥品，以經過確效之分析方法進行分析比對，經比對後其不純物含量等於或小於對照藥品者。此分析方法應可測得此新成份藥品之所有單一不純物/分解產物。若不能符合此要求，其單一不純物/分解產物若超過限量或其他相關之規定，但符合下列條件者，則產品仍可放行：
 - (a) 如表一之規定（參考 ICH Q3B(R) impurities in new drug products）。
 - (b). 如果超過限量之不純物/分解產物是有效成分之代謝產物，則不受限量規範。
 - (c). 提供藥典或文獻安全性資料佐證，證明此單一不純物/分解產物之限量若超過表一之限量，但仍無藥物安全上之顧慮者，則依藥典或文獻報告之標準。
- d. 在無法符合前述條件時，原則上須依（2）「藥理/毒理資料要求」規定進行毒性試驗或提供藥典依據。

表一：不純物/分解產物限量

每日最大劑量	限量
<10 mg	1%或每日總攝取量 50 µg，二者中取較低量者
10 mg – 100 mg	0.5%或每日總攝取量 200µg，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%

(2) 藥理/毒理資料要求：

- a. 廠商應依新成分新藥查驗登記審查資料查檢表，檢附該成分藥品非臨床藥理/毒理之相關試驗報告或文獻資料供審。惟若廠商能檢附客觀、充足之實證數據資料，經本署評估該藥為社會大眾亟需，或由上市人體經驗顯示安全無虞者，可適當減免之。
- b. 若有特殊毒性考量，如：藥品之安全指數很低且藥品之吸收性質獨特、或含新穎之賦形劑（如尚未在藥典記載者）等，廠商需以該申請廠產品執行必要且適當之毒性試驗。
- c. 若有如（1）「化學製造與管制資料要求」所示，具有成品不純物/分解產物之安全性考量時，尚需以該申請廠之原料藥或產品至少進行下列兩項試驗，並提供試驗完整報告供審，以評估其不純物/分解產物之安全性(註 3)：
 - (a) 一個為期兩週或以上的齧齒類動物重覆劑量毒性試驗。惟該品在臨床使用為單一劑量投與時，得以一個齧齒類動物單一劑量毒性試驗（含組織病理學檢查報告）為之。
 - (b) 體外細菌致突變性測試及體外染色體傷害試驗。

註 3：可分別採用載體(vehicle)、新製與降解之原料藥/產品進行試驗，比較各試驗組毒性；或以不純物/分解產物進行試驗，試驗之設計與執行應符合衛生署相關規範。降解原料藥/產品係指已進行過三個月加速儲存條件測試的原料藥/產品。

(3) 藥動/藥效資料要求：

- a. 廠商應依新成分新藥查驗登記審查資料查檢表，檢附該成份藥品在試驗動物與/或人體之吸收、分佈、代謝、排除、特殊族群及藥物交互作用之試驗報告或文獻資料供審。
- b. 檢送資料若非該申請藥品之資料，則廠商須另行檢送該藥品與對照

藥品之藥品生體相等性試驗報告。(相關試驗設計與原則，須符合本署 92.2.17 衛署藥字第 0920914824 號公告之規定)。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。(臨床試驗可參考本署 93.7.12 衛署藥字第 0930316102 號公告；臨床藥效試驗設計可參考本署 93.12.10 衛署藥字第 0930338696 號公告)。

(4) 臨床資料要求：

- a. 廠商應依新成分新藥查驗登記審查資料查檢表，檢送該成分藥品臨床試驗報告或文獻資料供審，以評估其臨床的安全性與有效性。
- b. 同 (3)「藥動/藥效資料要求」b 項之規定。

肆、參考資料

1. International Conference on Harmonization (ICH) Q3B: Impurities in New Drug Products, 2003.
2. 衛生署 94.01.07.藥品查驗登記審查準則
3. 衛生署 89.12.12 衛署藥字第 0890035812 號公告
4. 衛生署 90.12.27 衛署藥字第 0900080584 號公告草案
5. 衛生署 91.05.29 衛署藥字第 0910034816 號公告
6. 衛生署 91.06.25 衛署藥字第 0910041469 號公告
7. 衛生署 92.02.17 衛署藥字第 0920914824 號公告
8. 衛生署 93.07.12 衛署藥字第 0930316102 號公告
9. 衛生署 93.12.10 衛署藥字第 0930338696 號公告