

藥品臨床試驗計畫-技術性資料申請  
作業指引（草案）

行政院衛生福利部食品藥物管理署 編印

中華民國一〇四年二月

# 藥品臨床試驗計畫-技術性資料申請作業指引(草案)

## 目 錄

前言 .....	- 1 -
第壹章 試驗中新藥申請臨床試驗須檢送資料.....	- 2 -
第貳章 主持人手冊 .....	- 3 -
第參章 化學、製造與管制.....	- 5 -
一、臨床試驗 Phase I.....	- 7 -
二、臨床試驗 Phase II .....	- 15 -
三、臨床試驗 Phase III／樞紐試驗.....	- 24 -
第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學.....	- 34 -
一、藥理學 .....	- 34 -
二、藥動學 .....	- 38 -
三、毒理學 .....	- 43 -
四、符合法規之聲明 .....	- 52 -
五、提供藥毒理資料時應注意事項 .....	- 52 -
第伍章 人體使用經驗（Effects in Human） .....	- 54 -
一、摘要 .....	- 54 -
二、臨床藥動學 .....	- 55 -
三、安全性和療效 .....	- 58 -
第陸章 其他資料.....	- 59 -
參考文獻.....	- 61 -
附錄、生物藥品種源批次系統之品質管制.....	- 64 -
附件：試驗中新藥申請臨床試驗須檢送之技術性資料查檢表	

## 前言

睽諸世界各醫藥先進國家，為確保上市藥品之品質安全性及有效性，無不明文規定申請廠商應提供充分的資料，包括：化學、製造與管制、非臨床藥理、毒理、藥動學以及人體臨床試驗等數據，確認該藥品之安全性及療效，提供醫療之用。

近年來，在政府大力推動生物技術產業的努力下，國內的藥品研發正蓬勃發展，在鼓勵研發藥品之同時，必須確認試驗中新藥具有穩定的品質及管控，具備必要的基礎藥理、毒理試驗數據，以及合於法規之臨床安全性、療效及使用方法的評估。藥品臨床試驗資料品質之良窳，除關係未來上市之可能性外，更重要的是要保障受試者和未來使用者的權益，須要有健全的藥品臨床試驗法規環境。為使藥品研發能循序漸進的發展，本署乃參考國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonization, ICH) 基準及世界各醫藥先進國家有關試驗中新藥之規範，制訂本指引。

本指引適用對象為於一般化學醫藥品及基因工程藥品，本基準不適用於疫苗類藥品、免疫血清、人用血漿製劑、過敏原生物藥品、人類細胞治療產品、生物相似性藥品及未經純化之中草藥產品。若有特殊情況時，將依專業法則做適度調整。

本指引之目的，在說明申請臨床試驗所需送審的數據及技術性資料，期使藥品研發者在清楚、一致、透明化的基礎上，明瞭如何扼要地提供法規單位需要的數據或資訊，以支持其所申請的臨床試驗計畫。因藥品研發範疇甚廣，從全新的新成分藥品，到新複方、新適應症等，所需的技術性資料要求差異甚大，無法在此指引一一敘明，因此可依藥品特性，適時與藥品審查相關單位進行個案討論，以避免不恰當的臨床試驗，或漏失重要的技術性資料，使藥品研發過程更有效率。

## 第壹章 試驗中新藥申請臨床試驗須檢送資料

任何未獲主管機關同意上市之試驗中新藥，規劃進入人體臨床試驗時，申請人應於臨床試驗進行前向衛生福利部食品藥物管理署提出試驗中新藥臨床試驗申請，經許可後方可執行。

提出 IND 申請，應檢具以下資料\*：

1. 案件類別表、案件基本資料表、藥商執照影本（申請者若為醫院，請附醫院證明。申請者若為受託研究機構（CRO），請附受託研究機構執照及藥廠委託書）。
2. 人體試驗委員會同意臨床試驗證明書，或說明是否為平行送審案。
3. 若有國外上市證明或國外衛生主管機關或國外人體試驗委員會同意進行臨床試驗證明，一併檢附。
4. 藥品臨床試驗計畫內容摘要表、計畫書中文及英文摘要。
5. 臨床試驗計畫書，請依據藥品優良臨床試驗準則辦理，加註版本與日期，且須由試驗主持人簽章。
6. 受試者同意書，加註版本與日期，須由試驗主持人簽章。
7. 個案報告表（Case Report Form）。
8. 藥物不良反應通報表。
9. 試驗主持人與協同研究人員之資歷、著作及符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明（須由試驗主持人簽章）。
10. 臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件。
11. 藥品特性資料（藥品物化性質、毒藥理作用、藥動學等非臨床及臨床試驗資料）或主持人手冊（Investigator brochure）。
12. 藥品化學、製造與管制（Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC）資料。
13. 若使用病人自行填寫之評估量表，須檢附經確效（validated）之中文版量表。
14. 其他相關資料請依 102 年 01 月衛生福利部食品藥物管理署公告修訂之「藥品臨床試驗申請須知」規定檢送。

## 第貳章 主持人手冊

為使試驗主持人明瞭藥品之療效與風險，申請者應將藥品相關之資料匯集成冊（主持人手冊，investigator's brochure），提供給試驗主持人和參與臨床試驗的其他人員，使其能瞭解試驗藥物特性和試驗設計的合理性。手冊內容應包括下列各項，各項目的內文會隨藥品研發進度逐漸增修，因此申請者應定時修訂主持人手冊，匯集試驗藥品的技術性資料文件。

主持人手冊內容：

1. 目錄。
2. 摘要：以下章結的摘要內容。
3. 簡介：檢單說明試驗藥品的化學名、主要作用成分的藥理分類、目前試驗中的治療領域和理由。
4. 藥品成分、配方、化學結構式。
5. 非臨床試驗/藥理學、藥動學與毒理學試驗：藥品在人體體外與動物的藥理、毒理、藥動摘要說明。
6. 人體使用經驗：藥品用於人體的相關技術性資料，包含藥動、藥效、代謝、劑量反應、安全性、療效或其他藥理作用資料。
7. 參考資料。

若研發適應症有多個領域且相關性不高（如癌症和自體免疫疾病），或是使用途徑不同導致不同的藥動藥效表現（如靜脈注射和關節內注射），建議以適應症分類，各自獨立說明。若不同適應症使用途徑相同，可只在臨床試驗章節時以適應症分類，說明臨床試驗的結果；若使用途徑不同且會有不同的藥動藥效表現，很可能 CMC 資料、藥毒理都需有另一套資料，因此建議另成一本主持人手冊較佳。

## 第參章 化學、製造與管制

### 前言

藥品研發的每一個階段，均應提供充分的化學、製造與管制(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)資料，使藥品之鑑別、品質、純度、效價及安定性有適切之保證，CMC所需之資料隨著不同的研究階段、擬定的試驗期間、劑型等而有所不同。為確保受試者的安全，若CMC資料發現有安全性顧慮或資料不足以做安全性評估時，則應建議不予以執行。其中，安全性顧慮包含：

- (1) 藥品由未明示或摻雜不純成分製成；
- (2) 藥品成分之化學結構顯示具有或極可能具有毒性；
- (3) 藥品執行安定性試驗時，無法維持安定性；
- (4) 藥品所含之不純物對受試者健康具潛在危害，或不純物有關資料不足以確定其對健康是否具威脅；
- (5) 生物藥品之種源細胞庫或工作細胞庫欠缺外來污染源或微生物管控；
- (6) 藥品含有人類或動物來源物質，此物質有病毒或牛海綿狀腦病變(Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE)感染之疑慮。

藥品之非臨床試驗研究係用於支持藥品臨床試驗之安全性，若臨床試驗使用之藥品批次與執行非臨床試驗之藥品批次於製造與管制上具差異性，則應討論這些差異是否影響藥品之安全性。若兩藥品批次於製造與管制上

無差異亦應予指明。

一般而言，藥品成品（drug product）之組成或製程在臨床研究的進程中，因各種須求而有所改變，當這些改變可能影響藥品的安全性時，則應提供原料藥或/及成品改變前與改變後之相關資料，如批次分析資料，以說明改變前後之藥品的品質與安全具相當性。

下節說明申請臨床試驗時，化學、製造與管制部分須提供的內容與格式，當化學藥品與生物藥品具有不同原則或檢送內容時，則會分別描述；若無特別說明，則兩者的檢送內容與原則是相同的。

## 一、臨床試驗 Phase I

### 1.1. 原料藥 (Drug Substance)

#### 1.1.1. 一般資料 (General Information)

##### a. 命名

應提供原料藥之命名，如 INN、藥典名、化學名、公司或廠內代碼、其他非專利名稱，如各國慣用名稱、USAN、JAN、BAN、及 CAS 編碼。

##### b. 結構

###### 化學藥品：

應提供原料藥之化學結構（包括立體結構）、分子式及分子量。

###### 生物藥品：

應概述胺基酸序列、轉譯後修飾（如醮化）及分子量。

##### c. 一般性質

###### 化學藥品：

應提供原料藥之基本物理化學特性。

###### 生物藥品：

應概述物物理化學特性、生物活性及作用機轉。

#### 1.1.2. 製造 (Manufacture)

##### a. 製造廠

應提供製造廠所的名稱與地址。

b. 製程及製程管制之描述

化學藥品：

簡述製造過程，應包含使用之起始物、試劑、溶劑及催化劑等。

生物藥品：

簡述製造過程，另應包含細胞來源、細胞的選殖過程、細胞庫的製備過程、製造的原物料、以及發酵與純化的方式皆須合適的陳述，並且需簡述安全相關的製程管制。

c. 物料管制

化學藥品：

應提供起始物之結構、來源、分析方法及檢驗結果。

生物藥品：

細胞株／庫應予規範，詳細內容請見附錄。另外，製造原物料若取自動物或人類來源，需有安全性評估與檢驗成績書；若取自反芻動物來源，則需提供動物產地與無海綿樣腦病變的聲明。

d. 關鍵步驟及中間體管制

化學藥品：

此階段暫不需提供。

生物藥品：

應提供製程中對於外來汙染源的監測與管控。

e. 製程確效及/或評估

化學藥品：

不需提供。

生物藥品：

應提供外來污染源的移除與去活化的製程確效。

f. 製程開發

可提供相關資料，如製程依據或規格制定之合理性。製程及/或製造廠所於製程開發時若有顯著變更，可提供說明及討論。

1.1.3. 特徵及結構鑑定 (Characterisation)

a. 結構解析及其他特徵

應提供原料藥之結構鑑定與圖譜解析。

b. 不純物

化學藥品：

此階段不純物之化學結構尚可不必要確定之，可使用代號表示，例如以相對滯留時間 (relative retention time) 表示。已知或未知之不純物應於原料藥規格中進行管制。

生物藥品：

應提供與安全性相關不純物的管控資料。

1.1.4. 原料藥管制 (Control of Drug Substance)

a. 規格

應提供原料藥規格及暫定之允收標準 (acceptance criteria)。

b. 分析方法

簡述原料藥規格之分析方法。

c. 分析方法確效

化學藥品：

此階段暫不需提供。

生物藥品：

應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。

d. 批次分析

化學藥品：

應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據（如 IR、HPLC）及臨床試驗批次之原料藥檢驗成績書（CoA）。

生物藥品：

另須提供非臨床試驗用批次與臨床試驗用批次的關聯性。

e. 規格合理性之依據

應說明制定原料藥規格及暫定允收標準合理性之依據，不純物之規格訂定應提供毒理試驗資料支持。

1.1.5. 對照標準品或對照物質（Reference Standards or Materials）

此階段暫不需提供。

1.1.6. 容器封蓋系統（Container Closure System）

一般不需提供，使用新容器封蓋系統者應說明包裝材質、規格、

分析方法及檢驗成績書等。

### 1.1.7. 安定性 (Stability)

#### a. 安定性概要及結論

簡述安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法、檢測結果，並提出儲存條件與暫定之再驗期/架儲期。

#### b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾

可提供核准後安定性試驗計畫書及承諾，預定執行之安定性試驗、儲存條件、及用以監測試驗用藥安定性之測試方法。

#### c. 安定性試驗數據

應表列代表性批次之初期數據。

## 1.2. 成品 (Drug Product)

### 1.2.1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)

說明劑型，並列出單位劑量的配方組成，列明各成分在處方中的作用。對於配方中使用，於製程中去除的溶劑亦應列出。

### 1.2.2. 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)

可提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，可提供說明及討論。

### 1.2.3. 製造 (Manufacture)

#### a. 製造廠

應提供製造場所的名稱與地址。

b. 批次配方

以表格的方式列出批次配方。

c. 製程及製程管制之描述

簡述並圖示製造流程，其中應包括製程步驟，各物料加入順序，

無菌產品應含滅菌過程。

d. 關鍵步驟及半製品管制

化學藥品：

此階段暫不需提供。

生物藥品：

若有安全相關的製程中管制則需提供。

e. 製程確效及/或評估

不需提供。

#### 1.2.4. 賦形劑管制 (Control of Excipients)

賦形劑若為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國所發行之藥

典所收載，且依藥典規格進行管制，不需提供詳細技術性資料，

可僅提供說明；若使用新賦形劑，應提供新賦形劑之製程、檢驗

規格、分析步驟及規格之合理性，此階段暫不需提供分析方法確

效。

#### 1.2.5. 成品管制 (Control of Drug Product)

a. 規格

依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。

b. 分析方法

提供所使用之檢測方法，如 HPLC 使用之分離管柱/沖提緩衝液。

c. 分析方法確效

化學藥品：

此階段暫不需提供。

生物藥品：

應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。

d. 批次分析

提供測試結果、分析數據(如層析圖)與試驗用藥之檢驗成績書。

e. 不純物特徵及結構鑑定

此階段不純物之結構可為未知，可使用代號，如相對滯留時間 (relative retention time) 表示。已知或未知之不純物應於成品規格中進行管制。

f. 規格合理性之依據

應說明制定成品規格及暫定允收標準合理性之依據，不純物之規格訂定應提供毒理試驗資料支持。

1.2.6. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)

此階段暫不需提供。

### 1.2.7. 容器封蓋系統 (Container Closure System)

應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。

### 1.2.8. 安定性 (Stability)

#### a. 安定性概要及結論

簡述安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法、檢測結果，並提出儲存條件與暫定之架儲期。

#### b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾

應提供安定性試驗計畫書及承諾，預定執行之安定性試驗、儲存條件、及用以監測試驗用藥安定性之測試方法。

#### c. 安定性試驗數據

應表列代表性批次之初期數據。

### 1.3. 安慰劑/對照藥 (Placebo/Active control)

提供安慰劑/對照藥之製造廠、組成及檢驗成績書。

### 1.4. 標籤 (Labeling)

提供試驗用藥、安慰劑/對照藥之標籤。

## 二、臨床試驗 Phase II

支持 Phase II 臨床試驗階段之 CMC 資料應著重在更新 Phase I 臨床試驗階段的 CMC 資料，以及與 Phase II 臨床試驗安全性議題相關之追加資料。

若相較於 Phase I 臨床試驗之製造廠有任何增加、刪除或改變，均應予指明。如提出之臨床試驗計畫係由 Phase II 臨床試驗開始，則 CMC 安全性資料應含前一節所列 Phase I 臨床試驗應提供者，以及本章所要求的資料。

### 2.1. 原料藥 (Drug Substance)

#### 2.1.1. 一般資料 (General Information)

##### a. 命名

應提供原料藥之命名，如 INN、藥典名、化學名、公司或廠內代碼、其他非專利名稱，如各國慣用名稱、USAN、JAN、BAN、及 CAS 編碼。

##### b. 結構

###### 化學藥品：

應提供原料藥之化學結構（包括立體結構）、分子式及分子量。

###### 生物藥品：

應概述胺基酸序列、轉譯後修飾（如醮化）及分子量。

##### c. 一般性質

###### 化學藥品：

應提供原料藥之物理化學特性。

生物藥品：

應概述物物理化學特性、生物活性及作用機轉。

2.1.2. 製造 (Manufacture)

a. 製造廠

應提供製造廠所的名稱與地址。

b. 製程及製程管制之描述

化學藥品：

應提供合成路徑或製造流程圖，其中應包含起始物、中間體、試劑及原料藥之化學結構（包括立體結構），並指明使用之溶劑、關鍵步驟、製程管制、設備及操作條件。

生物藥品：

應提供或更新製造過程，包含細胞來源、細胞的選殖過程、細胞庫的製備過程、製造的原物料、以及發酵與純化的方式皆須合適的陳述，並且需簡述安全相關的製程管制。

c. 物料管制

化學藥品：

應提供起始物之結構、來源、分析方法及檢驗結果。

生物藥品：

細胞株／庫應予規範，詳細內容請見附錄。另外，製造原物料若取自動物或人類來源，需有安全性評估與檢驗成績書；若取自反

芻動物來源，則需提供動物產地與無海綿樣腦病變的聲明。

d. 關鍵步驟及中間體管制

化學藥品：

應提供關鍵步驟與中間體之測試項目及允收標準。

生物藥品：

另應提供或更新製程中對外來污染源的監測與管控。

e. 製程確效及/或評估

化學藥品：

不需提供。

生物藥品：

應提供或更新外來污染源的移除與去活化製程確效。

f. 製程開發

可提供相關資料，如製程依據或規格制定之合理性。製程及/或

製造廠所於製程開發時若有顯著變更，可提供說明及討論。

2.1.3. 特徵及結構鑑定 (Characterisation)

a. 結構解析及其他特徵

應提供結構鑑定、圖譜解析及其他物理性質（如多晶型）。

b. 不純物

化學藥品：

此階段不純物之結構尚可以不必確定之，可使用代號表示，例如

以相對滯留時間（relative retention time）表示。已知或未知之不純物應於原料藥規格中進行管制。

生物藥品：

應提供與安全性相關不純物的管控資料。

#### 2.1.4. 原料藥管制（Control of Drug Substance）

##### a. 規格

應提供原料藥規格及暫定之允收標準。

##### b. 分析方法

應提供原料藥規格之分析方法。

##### c. 分析方法確效

化學藥品：

此階段暫不需提供。

生物藥品：

應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。

##### d. 批次分析

化學藥品：

應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據（如 IR、HPLC）及臨床試驗批次之原料藥檢驗成績書（CoA）。

生物藥品：

另須提供非臨床試驗用批次與臨床試驗用批次的關聯性。

e. 規格合理性之依據

應說明制定原料藥規格合理性之依據。不純物之規格訂定應提供毒理試驗資料支持。

2.1.5. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)

應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，應註明來源、純度標定程序；如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量（或效價）、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。

2.1.6. 容器封蓋系統 (Container Closure System)

簡述原料藥之容器封蓋系統。

2.1.7. 安定性 (Stability)

a. 安定性概要及結論

簡述安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件及預定之再驗期或架儲期。

b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾

應提供核准後安定性試驗計畫書及承諾，預定執行之安定性試驗、儲存條件、及用以監測試驗用藥安定性之測試方法。

c. 安定性試驗數據

應提供代表性批次之初期數據，及用於 Phase I 臨床試驗之原料藥安定性試驗結果。

**2.2. 成品 (Drug Product)**

### 2.2.1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)

說明劑型，並列出單位劑量的配方組成，列明各成分在處方中的作用。對於配方中使用，於製程中去除的溶劑亦應列出。

### 2.2.2. 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)

可提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，可提供說明及討論。

### 2.2.3. 製造 (Manufacture)

#### a. 製造廠

應提供製造場所的名稱與地址。

#### b. 批次配方

以表格的方式列出批次配方。

#### c. 製程及製程管制之描述

簡述並圖示製造流程，其中應包括製程步驟，各物料加入順序，無菌產品應含滅菌過程。

#### d. 關鍵步驟及半製品管制

##### 化學藥品：

針對無菌產品（如注射劑）或特殊劑型（如定量吸入劑、微脂粒包覆劑、植入劑、微粒注射劑等），應提供關鍵步驟及半製品管制與暫定之允收標準，以確認製造過程經管制可符合預定範圍。

生物藥品：

若有安全相關的製程中管制則另需提供。

e. 製程確效及/或評估

不需提供。

2.2.4. 賦形劑管制 (Control of Excipients)

賦形劑依藥典規格進行管制，該藥典為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國所發行，可僅檢送檢驗規格依據之版次；若使用新賦形劑，應提供新賦形劑之製程、檢驗規格、分析步驟及規格之合理性，此階段暫不需提供分析方法確效。

2.2.5. 成品管制 (Control of Drug Product)

a. 規格

依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。

b. 分析方法

提供所使用之檢測方法，如 HPLC 使用之分離管柱/沖提緩衝液。

c. 分析方法確效

化學藥品：

此階段暫不需提供。

生物藥品：

應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。

d. 批次分析

提供測試結果、分析數據(如層析圖)與試驗用藥之檢驗成績書。

e. 不純物特徵及結構鑑定

此階段不純物之化學結構尚可不確定之，可使用代號表示，例如以相對滯留時間 (relative retention time) 表示。已知或未知之不純物應於成品規格中進行管制。

f. 規格合理性之依據

應說明制定成品規格及暫定允收標準合理性之依據，不純物之規格訂定應提供毒理試驗資料支持。

2.2.6. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)

應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，應註明來源、純度標定程序；如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量 (或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。

2.2.7. 容器封蓋系統 (Container Closure System)

應說明包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。

2.2.8. 安定性 (Stability)

a. 安定性概要及結論

簡述安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法、檢測結果，並提出儲存條件與暫定之架儲期。

b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾

應提供安定性試驗計畫書及承諾，預定執行之安定性試驗、儲存

條件、及用以監測試驗用藥安定性之測試方法。

c. 安定性試驗數據

應表列代表性批次之初期數據，並提供更新之 Phase I 臨床試驗安定性試驗結果。

**2.3. 安慰劑/對照藥 (Placebo/Active control)**

提供安慰劑/對照藥之製造廠、組成及檢驗成績書。

**2.4. 標籤 (Labeling)**

提供試驗用藥、安慰劑/對照藥之標籤。

### 三、臨床試驗 Phase III / 樞紐試驗

Phase III 臨床試驗階段之 CMC 資料應更新 Phase II 臨床試驗階段之 CMC 資料及 Phase III 臨床試驗階段之品質與安全性資料。

#### 3.1. 原料藥 (Drug Substance)

##### 3.1.1. 一般資料 (General Information)

###### a. 命名

應提供原料藥之命名，如 INN、藥典名、化學名、公司或廠內代碼、其他非專利名稱，如各國慣用名稱、USAN、JAN、BAN、及 CAS 編碼。

###### b. 結構

###### 化學藥品：

應提供原料藥之化學結構（包括立體結構）、分子式及分子量。

###### 生物藥品：

應概述胺基酸序列、轉譯後修飾（如醣化）及分子量。

###### c. 一般性質

###### 化學藥品：

應提供原料藥之物理、化學、生物特性，例如中和當量、溶解度、分配係數、酸解離常數（pKa）、等電點（pI）、吸濕性、結晶結構、粒徑分布、表面積、熔點、沸點、比旋光度、立體化學等；若化合物具生物活性，應提供生物活性。

生物藥品：

應概述物物理化學特性、生物活性及作用機轉。

3.1.2. 製造 (Manufacture)

a. 製造廠

應提供各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造與檢驗之場所或設施之名稱、公司住址、廠址及責任範圍。

b. 製程及製程管制之描述

化學藥品：

應提供充分資料描述製程及製程管制。例如：

- i) 合成過程之流程圖，應含起始物、中間體、試劑及原料藥之分子式、重量及莫耳數、化學結構（包括立體結構），並指明操作條件及溶劑。
- ii) 依步驟順序說明用於量產規模如原物料、溶劑、催化劑、試劑之用量及各步驟之產率或總產率範圍，並指明關鍵步驟、製程管制、設備及操作條件（如溫度、壓力、酸鹼值、時間）。
- ii) 其他處理程序（如：重製與再製製程）須說明原因並提供與主製程相當之製程說明。

生物藥品：

另應執行細胞培養時基因安定性之確效，藉此定出繼代的代數。

c. 物料管制

化學藥品：

應列出使用於原料藥製造之各種物料(如原物料、起始物、溶劑、試劑、催化劑)，並提供各物料品質與管制之資料。若原物料、起始物、試劑或催化劑為動物來源，應提供海綿樣腦病變的風險評估報告。

生物藥品：

應列出使用於原料藥製造之各種物料，並提供各物料品質與管制之資料。另外，細胞株／庫應予規範，詳細內容請見附錄。若製造原物料若取自動物或人類來源，需有安全性評估與檢驗成績書；若取自反芻動物來源，則需提供動物產地與無海綿樣腦病變的聲明。

d. 關鍵步驟及中間體管制

化學藥品：

應提供關鍵步驟之測試項目及允收標準，並以實驗數據證實其合理性。應提供由製程中分離之中間體，其品質與管制之資料，包括完整之規格、分析方法及允收標準。

生物藥品：

應於製程中進行安全性相關的監測與管控。

e. 製程確效及/或評估

化學藥品：

不需提供。

生物藥品：

應提供外來污染源的移除與去活化的製程確效。

f. 製程開發

可提供相關資料，如製程依據或規格制定之合理性。製程及/或製造廠所於製程開發時若有顯著變更，可提供說明及討論。

3.1.3. 特徵及結構鑑定 (Characterisation)

a. 結構解析及其他特徵

化學藥品：

應提供結構鑑定資料，包含紫外光光譜(UV)、紅外光光譜(IR)、質譜(MS)、核磁共振譜(NMR)、元素分析、光學活性等，並依據合成路徑及光譜分析進行確認，其他如立體結構之鑑定、可能生成之異構物或多晶型等應予提供。原料藥具有多晶型(polymorph)時，應提供相關圖譜，例如 X 射線粉末繞射圖譜(XRD)、熱差掃描分析圖譜(DSC)等。

生物藥品：

原料藥的特性敘述，例如胺基酸序列、胜肽圖、轉譯後修飾(如醮化、g-羧基化)和二級/及三級結構等的資料、等電點(pI)、分子量、吸光系數、轉譯後修飾、雙硫鍵數目與位置、作用標的、

生物活性等。

b. 不純物

化學藥品：

依據原料藥之來源與製程，應提供不純物資料。原料藥規格所訂定之已確認結構不純物(identified impurities)，應執行結構鑑定。

生物藥品：

依據原料藥之來源與製程，應提供不純物資料。

3.1.4. 原料藥管制 (Control of Drug Substance)

a. 規格

應提供原料藥規格及暫定之允收標準。

b. 分析方法

應提供用以測試原料藥之分析方法及方法之依據（若適用）。

c. 分析方法確效

應提供測試原料藥之分析方法的確效資料，包含實驗數據等。依據分析方法確效作業指導手冊或 ICH Q2 執行分析方法確效。原料藥分析方法若依據藥典，可無需執行確效，應提供分析方法適用性報告。

d. 批次分析

化學藥品：

應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據（如 IR、HPLC）及臨

床試驗批次之原料藥檢驗成績書（CoA）。

生物藥品：

另須提供非臨床試驗用批次與臨床試驗用批次的關聯性。

e. 規格合理性之依據

應說明制定原料藥規格合理性之依據。不純物之規格訂定應提供毒理試驗資料支持。

3.1.5. 對照標準品或對照物質（Reference Standards or Materials）

應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，應註明來源、純度標定程序；如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量（或效價）、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。若一級標準品或工作標準品之合成路徑及純化步驟與原料藥不同，則應予指明。

3.1.6. 容器封蓋系統（Container Closure System）

詳述原料藥儲存及/或運送時使用之容器封蓋系統。

3.1.7. 安定性（Stability）

a. 安定性概要及結論

簡述安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件及預定之再驗期或架儲期。

b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾

應提供核准後安定性試驗計畫書及承諾，預定執行之安定性試驗、

儲存條件、及用以監測試驗用藥安定性之測試方法。

c. 安定性試驗數據

應提供代表性批次之數據，及 Phase II 臨床試驗使用之原料藥安定性試驗結果。原料藥安定性試驗資料亦應包含批號、製造廠名稱與地址、製造日期等。為了解原料藥可能之降解產物與分析方法之適用性，應執行虐待試驗(stress testing)，並提供試驗結果。

### 3.2. 成品 (Drug Product)

#### 3.2.1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)

說明劑型，並列出單位劑量的配方組成，列明各成分在處方中的作用。對於配方中使用，於製程中去除的溶劑亦應列出。

#### 3.2.2. 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)

可提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，可提供說明及討論。

#### 3.2.3. 製造 (Manufacture)

a. 製造廠

應提供製造場所的名稱與地址。

b. 批次配方

以表格的方式列出批次配方。

c. 製程及製程管制之描述

簡述並圖示製造流程，其中應包括製程步驟，各物料加入順序，無菌產品應含滅菌過程。

d. 關鍵步驟及半製品管制

化學藥品：

所有劑型均應提供關鍵步驟及半製品管制與暫定之接受基準，以確認製造過程經管制可符合預定之範圍。

生物藥品：

若有安全相關的製程中管制則另需提供。

e. 製程確效及/或評估

不需提供。

3.2.4. 賦形劑管制 (Control of Excipients)

賦形劑依藥典規格進行管制，該藥典為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國所發行，可僅檢送檢驗規格依據之版次；若使用新賦形劑，應提供新賦形劑之製程、檢驗規格、分析步驟及規格之合理性，並提供分析方法確效。

3.2.5. 成品管制 (Control of Drug Product)

a. 規格

依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。

b. 分析方法

提供所使用之檢測方法，如 HPLC 使用之分離管柱/沖提緩衝液。

c. 分析方法確效

應提供測試成品之分析方法的確效資料，包含實驗數據等。依據分析方法確效作業指導手冊或 ICH Q2 執行分析方法確效。

d. 批次分析

提供測試結果、分析數據(如層析圖)與試驗用藥之檢驗成績書。

e. 不純物特徵及結構鑑定

已確認結構不純物 (identified impurities)，應執行結構鑑定，且應於成品規格中進行管制。

f. 規格合理性之依據

應說明制定成品規格及暫定允收標準合理性之依據，不純物之規格訂定應提供毒理試驗資料支持。

3.2.6. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)

應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，應註明來源、純度標定程序；如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量 (或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。

3.2.7. 容器封蓋系統 (Container Closure System)

應說明包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。

3.2.8. 安定性 (Stability)

a. 安定性概要及結論

簡述安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法、檢測結果，並

提出儲存條件與暫定之架儲期。

b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾

應提供安定性試驗計畫書及承諾，預定執行之安定性試驗、儲存條件、及用以監測試驗用藥安定性之測試方法。

c. 安定性試驗數據

應表列代表性批次之初期數據，並提供更新之 Phase II 臨床試驗安定性試驗結果。

**3.3. 安慰劑/對照藥 (Placebo/Active control)**

提供安慰劑/對照藥之製造廠、組成及檢驗成績書。

**3.4. 標籤 (Labeling)**

提供試驗用藥、安慰劑/對照藥之標籤。

## 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學

試驗中新藥進入人體臨床試驗之前，皆須提供該藥品之療效及安全性資料，藉以評估該藥品於所擬臨床試驗之效益及風險，並於評估獲得該臨床試驗之預期療效大於風險的結論後，方可開始執行。必須提供的療效及安全性資料包括：（1）足以推衍出此試驗中新藥實際作用的非臨床試驗結果；（2）稍早的臨床試驗結果或在其他國家的藥品使用情況。非臨床試驗包括體外與活體內的藥理與毒理試驗，支持 IND 申請所需之動物和其他測試的種類、持續期間以及範圍，將依所擬臨床試驗的持續期間和性質而有所不同，針對化學藥品（附件三）、生物藥品（附件四）、抗癌藥品（附件五）的非臨床試驗要求也有所不同，相關試驗查檢表請見文後附件，審查標準將力求與國際法規（如 ICH）標準一致。藥品非臨床相關試驗執行方式可參考「藥品非臨床試驗安全性規範」，安全性試驗（包括安全性藥理試驗和毒理試驗）之執行應符合「非臨床試驗優良操作規範」（GLP）。

### 一、藥理學

藥理學包括描述試驗中新藥在動物的藥理作用和作用機轉。藥理試驗可分為三類：主要藥效試驗（Primary Pharmacodynamics），次要藥效試驗（Secondary Pharmacodynamics）以及安全藥理（Safety Pharmacology）試驗。每個藥品的藥效作用都不盡相同，因此這些實驗必須依各藥品的特性來作選擇與設計。

## 1.1 主要藥效學

**主要藥效試驗**是評估藥品的作用機轉與/或在預期治療標靶器官的藥理作用。可區分為體外和活體內藥理試驗：**體外藥理試驗**：如細胞株試驗、酵素交互作用試驗、接受器特異性試驗（receptor specificity）、藥物交互作用試驗、前驅藥對活性分子作用比較（prodrug vs. active molecule effect）試驗、平均抑制劑量/有效劑量（average of inhibitory dose/effective dose，ID<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>）、放射線標定/圖譜驗證（radio-labeling/ mapping）試驗、立體異構物比較試驗（comparative studies of stereoisomers）、原型藥對活性代謝物（parent vs. active metabolite）試驗。**活體藥理試驗**：如藥理/疾病模式試驗、劑量-反應(dose-response)試驗、治療指數（therapeutic index）試驗、前驅藥對與活性分子作用比較試驗、原型藥對活性代謝物試驗。

應將主要藥效學試驗予以總結和評估。儘可能將此藥品的藥理與同類其他藥品的現有數據（例如，選擇性、安全性、效價）進行相關比較。

## 1.2 次要藥效學

**次要藥效試驗**是評估藥品在非預期治療標靶（off-target effect）藥理作用與/或作用機轉（有時認為是一般藥理試驗的部份）。

一般而言，次藥效試驗的操作不需要遵循 GLP 操作。當如果沒有任何顧慮時（例如對於安全性藥理的指標或對此化學或治療類型沒有

新的發現），由化合物篩選過程中所獲得的次要藥效試驗結果可協助安全藥理的評估，這些試驗無需再遵循 GLP 重複操作。在某些情形下，次要藥效試驗的結果，可作為人體潛在不良影響安全性評估的重要參考，這些試驗的操作通常須遵循 GLP 操作。

次要藥效學試驗應以器官系統作總結，並在適當情況下進行評估。

### 1.3 安全藥理學

申請人體臨床試驗時，應提供充足的安全藥理試驗資料，以評估該藥品對人體正常生理功能可能產生的非預期不良藥效。所謂的安全藥理試驗是指藥品於療效劑量範圍內或更高曝露量時，觀察並探討藥品對試驗動物生理功能所產生的不良反應；而 QT 節段延長則是安全藥理試驗之重要環節，其目的是確認藥品及其代謝物造成心室再極化時間延遲之風險，並確認藥品或其代謝物的濃度與心室再極化延遲程度之關聯性。安全藥理之體外試驗應能建立出藥物濃度-反應（concentration-response）關係，活體試驗則應確認不良藥效的劑量反應曲線圖及時程研究（時程研究包含：不良藥效之起始時間與持續期間），完整的安全藥理試驗應就試驗結果做出總結，並評估該藥品對人體潛在之風險。當次要藥效學試驗預測或評估對人體有潛在的不良影響時，可以協助安全性評估。在這種情況下，應連同安全藥理學試驗，考慮這些次要藥效學試驗的意義。

安全藥理學包括核心群試驗（core battery studies）和後續與附屬試

驗：核心群試驗研究測試物質對於重要生命機能影響的評估試驗，應包括：中樞神經系統、心臟血管系統、呼吸系統；當潛在的不良影響與人類安全有關時，必須進行適當的試驗以作探索，後續及附屬試驗在有關主要生命機能上，提供比核心群試驗更深度的了解或額外的知識，例如，腎臟/生殖泌尿系統、自律神經系統、腸胃系統及其他。詳細內容及試驗方法請參考「藥品非臨床試驗安全性規範」。

#### **1.4 藥效相關之藥物交互作用(Pharmacodynamic Drug Interactions)**

引起藥物間藥效交互作用的機轉有很多種，目前只能依試驗藥品特性逐案討論，當同時使用有相同作用標靶及類似藥效的藥品，應考量進行藥物間藥效交互作用研究。

如果有執行藥效交互作用試驗，應予以簡要總結。

## 二、藥動學

以下有關藥動學試驗在藥品非臨床試驗中所建議執行之項目，乃針對非複合性藥品而言。對複合性藥品，除非有明顯可免除原因，否則應提供個別成分之相關數據。藥動學試驗所使用之動物品種應與藥理及毒理試驗所用之品種類似，如有不同應說明。試驗中新藥應以未來投藥途徑投予至少兩種以上哺乳類動物，其中應包含齧齒類與非齧齒類動物。

### 2.1 物質特性及分析方法

#### a. 物質特性

試驗藥品的物理及化學性質應詳細說明，產品之安定性亦應記載。

若試驗藥品為消旋混合物，最好執行個別光學異構物的藥動學試驗。如果在試驗中有使用放射性藥品，應說明其所使用之同位素種類、標記位置、純度及活性（specific activity），且應考慮標記位置對於藥品代謝之影響。

#### b. 分析方法

分析方法應完成確效試驗，包括：

##### (a) 專一性（specificity）

分析方法應能清楚標示特定的分析物並顯示相關的成分。

##### (b) 線性（linearity）

原則上，無論有無經過轉換（transformation），在分析的範圍內，其分析反應（analytical response）vs. 濃度應呈線性關

係，若由於特殊原因【例如使用免疫分析法(immunoassays)】以至於無法顯示線性關係，則應以適當函數 (function) 描寫其分析關係。此外，亦應提供其相關係數 (correlation coefficient)，y 軸截距 (y-intercept)，斜率 (slope) 和餘差平方和 (residual sum of square) 等資料。

(c) 分析範圍 (Range)

分析範圍應可以提供合理程度之線性、準確度 (accuracy) 及精密度 (precision)。此外，其範圍亦應涵蓋欲測濃度之範圍。

(d) 最低檢測濃度 (detection limit) 與最低定量濃度 (quantitation limit)

分析方法之靈敏度應以適當方式【例如訊號／雜訊比 (signal to noise ratio)】評估。此外，在最低檢測濃度附近應重複分析以確定其靈敏度。

(e) 分析確效 (Validation)

同次 (Within-run) 與異次 (Between-run) 之準確度 (Accuracy) 及精密度 (Precision)。包含至少三個濃度：Low QC (3 倍 LLOQ, 即 3 倍最低定量極限, Lower Limit of Quantification)、Medium QC 及 High QC。(Quantification Concentration, QC, 定量濃度)

(f) 檢體分析品管

包含至少三個濃度：Low QC (3 倍 LLOQ)、Medium QC 及 High QC，至少 N=2。

回收率 (Recovery)：與未經抽取之藥品溶液比較。分析物 (Analyte，至少三個不同濃度：Low QC、Medium QC 及 High QC) 及內部標準品 (Internal Standard) 均需測定回收率。

(g) 安定性

建議執行下列安定性相關試驗，冷凍與解凍安定性 (Freeze and Thaw Stability)、短期室溫安定性 (Short Term Room Temperature Stability)、長期安定性 (Long Term Stability)、貯液安定性 (Stock Solution Stability)、分析期間安定性 (Post Preparative Stability)，以確保標的物於分析過程之安定性。

(h) 系統適用性

分析所用之設備、操作步驟及樣品分析應執行整體的評估。

## 2.2 吸收 (absorption)

a. 藥品濃度與時間關係 (drug concentration vs. time course)

藥品在體液 (如血液、血漿或血清) 之濃度及時間關係應予定量測定。藥動參數如最高血中濃度 (concentration at the maximum or peak concentration,  $C_{\max}$ )，曲線下總面積 (area under the curve, AUC) 及到達最高濃度時間 (time to peak concentration,  $T_{\max}$ )

應予計算。此外，無論預期投予途徑為何，在可能的範圍內，應提供靜脈注射後之藥動參數。食物及性別可能造成吸收的不同，亦應進行評估。

b. 生體可用率 (bioavailability)

凡藥品經由非靜脈投予，應提供其絕對或相對生體可用率。

c. 劑量線性關係 (dose linearity)

藥品之劑量線性關係應經由單一劑量 (single dose) 或重覆給藥 (multiple dose) 至穩定狀態 (steady state)，且至少兩種以上的劑量予以評估。

## 2.3 分佈 (distribution)

藥品及其代謝物在組織及器官的分佈應在單次 (或重覆) 投予下，可經由全身自體射線攝影術 (whole body autoradiography) 評估。但當發現試驗藥品在組織或器官中有高濃度、蓄積或毒性等情形時，則應執行重覆劑量下之組織分佈試驗，並評估其累積程度與血中濃度之關係。此外，藥品對於血腦障壁 (blood brain barrier)、胎盤及乳汁之穿透與分佈亦應予以評估。血中蛋白質結合 (protein binding)、紅血球 (red blood cells) 分佈等資料亦建議提供。

## 2.4 代謝 (metabolism)

除了半衰期的計算外，藥品的代謝途徑及其代謝物之活性應予以鑑定。如果代謝物具有活性且可能對療效或安全性有貢獻時，則必須

提供其藥動資料。此外，應確定是否有任何明顯參與試驗藥品代謝的酵素。試驗藥品是否具有酵素誘發/抑制（enzyme induction / inhibition）的作用亦應加以研究。必要時，疾病對於藥品代謝的影響應加以探討。

## **2.5 排泄（excretion）**

藥品及其主要代謝物的排泄途徑（如尿液、膽汁、糞便等）應予以量化的研究。若試驗藥品主要經由膽汁排除，則需觀察試驗藥品及其代謝物是否經由腸肝循環再吸收。此外，藥品在每一個排泄途徑的清除率（clearance）應予以計算。如果需要，疾病對於藥品排泄的影響（如尿液酸鹼值等）應加以探討。

## **2.6 藥動相關之藥物交互作用（Pharmacokinetic drug interaction）**

任何可能的藥物交互作用關係應加以探討及研究。如果試驗藥品會影響其他藥品的代謝、排除或蛋白質結合率，或反之，則有可能產生藥物交互作用。

### 三、毒理學

毒理試驗目的是測試藥品之毒性反應，例如，標靶器官、劑量或暴露反應關係、毒性之可恢復性等。其結果有助於決定人體臨床試驗的安全起始給藥劑量及臨床試驗的觀察檢驗參數。藥品上市前的毒理試驗通常包括單一劑量與重覆劑量毒性（Single and Repeated-dose Toxicity）、毒理動力學（Toxicokinetics）、基因毒性（Genotoxicity）、致癌性（Carcinogenicity）、生殖與發育毒性（Reproductive and Development toxicity）、局部耐受性（Local Tolerance）、免疫毒性（Immunotoxicity）及光安全性（Photosafety）評估。

試驗中新藥應提供在動物和在體外試驗中所觀察到的毒理學影響之整合彙整。試驗項目取決於藥物性質和試驗階段，包括，一般毒性（急性、亞急性和慢毒性）試驗結果摘要、基因毒性測試分析、藥物對生殖和胚胎發育影響的試驗、任何與藥物特定給藥模式或使用條件（例如，吸入、皮膚或眼毒性）相關的特殊毒性試驗、及旨在評估藥品毒性的各種附加試驗。若已有相關審查及上市資訊，可檢送摘要彙整。

對於主要是以支持所擬臨床試驗安全性為目的之非臨床毒理學試驗，皆應提供相對應數據的完整表列，以便於詳細審查。對於須符合優良實驗室規範（GLP）的非臨床試驗研究，皆應提供試驗遵循 GLP 進行之聲明。此外，未遵循 GLP 所進行的非臨床試驗也應指明，並詳細描述實際操作和 GLP 要求步驟之間的所有差異。

應以摘要方式總結毒理學試驗的主要結果，並描述毒理學評估範圍與所擬臨床使用之相關性，且應載明各試驗的 GLP 狀態。可使用簡表條列出主要的毒理學試驗，簡表內容應包含：研究類型和期間、給藥途徑、動物品系、給予化合物，但不宜以簡表方式表示詳細的試驗結果，簡表格式建議如下：

### 毒理學計畫

研究類型和期間	給藥途徑	動物品系	給予化合物*
單劑量毒性	口餵和靜脈注射	大白鼠和鼯鼠	原型藥
單劑量毒性	口餵和靜脈注射	大白鼠和鼯鼠	代謝物X
重複劑量毒性			
1個月	口餵	大白鼠和狗	原型藥
6個月	口餵	大白鼠	原型藥
9個月	口餵	狗	原型藥

\*如果以代謝物進行試驗，此欄應呈現其名稱代號。

## 3.1 一般毒性試驗

### 3.1.1 單一劑量毒性

其目的為測試試驗藥品在 24 小時內經單一或多次給藥後所產生之急性毒性影響，此試驗結果有助於重覆劑量毒性試驗劑量範圍之選擇，同時可顯示該試驗物質的標靶器官與遲發之毒性，並且可協助選擇 Phase I 臨床試驗的安全起始劑量，並了解服藥過量可能引發之急性毒性。此項試驗須在人體臨床試驗前完成。使用兩種以上的哺乳類動物進行試驗。試驗的設計應考量以最少數目的動物獲得最大的毒性資訊，可接受

劑量遞增試驗的替代選擇。

單一劑量毒性試驗結果應依動物品系和給藥途徑做簡要總結。

在某些情況下，提供表列形式的結果是有幫助的。

### 3.1.2 重覆劑量毒性（包括支持性毒理動力學評估）

其目的是測試藥品經重覆給藥後對動物可能產生之毒性影響，

包括標靶器官、劑量或暴露反應關係，毒性之可恢復性等。

使用兩種以上哺乳動物，一種為非齧齒類動物。給藥途徑與

未來人體臨床使用給藥途徑相同。重覆劑量毒性試驗的試驗

週期須依該藥品將進入臨床試驗的給藥期間、規模大小、適

應症而定（表一、二）。一般而言，動物試驗週期不得短於

人體臨床試驗的週期，最長至重覆劑量試驗最大建議週期（齧

齒類 6 個月；非齧齒類 9 個月）。生物藥品及抗癌藥品所需

的動物試驗週期則依藥品類別逐案考量，請見文後附表。

**表一、人體 Phase I, II 臨床試驗與重覆劑量毒性試驗試驗週期對照表**

臨床試驗試驗週期	重覆劑量毒性試驗試驗週期	
	齧齒類	非齧齒
最多 2 週	2 週	2 週
介於 2 週至 6 個月	同臨床試驗	同臨床試驗
超過 6 個月	6 個月	9 個月

**表二、人體臨床試驗 Phase III 與重覆劑量毒性試驗試驗週期對照表**

臨床試驗試驗週期	重覆劑量毒性試驗試驗週期	
	齧齒類	非齧齒
≤2 週	1 個月	1 個月

2 週至 1 個月	3 個月	3 個月
1 個月至 3 個月	6 個月	3 個月
超過 3 個月	6 個月	9 個月

重覆劑量毒性試驗結果應該依照動物品系、給藥途徑、試驗持續期間做總結，簡要說明給藥方法的細節，並強調重要的發現〔例如，標靶器官毒性的性質和嚴重程度、劑量（曝露）反應關係、未觀察到不良影響的劑量（NOAEL）〕。非樞紐性試驗可以簡略摘要說明（ICH M3 指引中明述：樞紐性試驗應為符合 GLP 規範之試驗）。

### 3.2 基因毒性試驗

基因毒性試驗可分為體外試驗（微生物基因突變分析、體外哺乳類細胞基因毒性分析）及活體試驗（動物活體基因毒性分析）。這些檢測分析可以偵測化合物是否會直接或間接破壞基因。在進行人體臨床試驗前，一般須以體外致突變性測試方法評估試驗物質對基因之突變與染色體之傷害情形，若試驗產生陽性反應，則須進行其他致突變性測試。完整的標準綜合基因毒性試驗須在 Phase II 臨床試驗開始前完成，其為：

#### 3.2.1 微生物基因突變分析：

一般使用細菌突變測試法，建議使用以下 5 種菌株：

- a. *S. typhimurium* TA98
- b. *S. typhimurium* TA100
- c. *S. typhimurium* TA1535
- d. *S. typhimurium* TA1537、TA97 或 TA97a

e. *S. typhimurium* TA102、*E.coli* WP2 *uvrA*、或 *E.coli* WP2 *uvrA* (pKM101)

### 3.2.2 體外哺乳類細胞基因毒性分析

一般使用體外哺乳類細胞的染色體傷害分析法 (*In vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells) 或體外鼯鼠淋巴瘤 tk 分析法 (*In vitro* mouse lymphoma *tk* assay)。

### 3.2.3 動物活體基因毒性分析

一般使用啮齒類動物造血細胞的染色體傷害分析法，測試方法例如：

- a. 啮齒類骨髓細胞之染色異常測試法 (Chromosomal aberrations in bone marrow cells of rodents)
- b. 啮齒類骨髓細胞之微核測試法 (Micronuclei in bone marrow cells of rodents)
- c. 啮齒類紅血球細胞之微核測試法 (Micronuclei in peripheral blood of rodents)

試驗應依下列順序簡要歸納說明：體外非哺乳類動物細胞系統；體外哺乳類動物細胞系統；哺乳類動物活體內系統（包括支持性毒理動力學評估）；其他系統。

## 3.3 致癌性（包含支持性毒理動力學評估）

致癌性試驗的目的在於確認藥品在動物產生癌症的情形，並據此評估其在人類產生癌症的危險性。

一般完整的致癌性試驗不需要在人體臨床試驗前進行，除非有其他

因素考量，例如，(1) 未來須持續給藥 6 個月以上之藥品或試驗物質非在 6 個月中持續給藥，但經常以間隔給藥方式治療慢性或復發狀況；(2) 過去之數據顯示此類別之藥品可能引起致癌性者；(3) 藥品之作用機轉推測可能有致癌性者；(4) 重覆劑量毒性之試驗結果顯示有腫瘤生成現象之藥品；(5) 藥品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生理反應；或(6) 基因毒性試驗結果顯示有致突變性存在之藥品等，均應在藥品上市前完成致癌性測試。但是若是試驗物質只針對有限的特定疾病或病患進行治療，同時該試驗物質對病患治療十分有效時，則不在此範圍內。

若局部治療（皮膚、眼睛）之藥品其引起全身性作用非常低，則不須進行致癌性試驗，但若經由皮膚吸收之藥品會因光反應作用產生致癌性，則須進行經皮給藥之致癌性試驗。

應簡短說明執行致癌性試驗之理由，並提供致癌性試驗內試驗藥物最高劑量的選擇依據。應提供個別致癌性試驗的摘要及總結，並按照下列順序及動物品系排列：長期試驗；短期或中期試驗；其他試驗。若有劑量找尋試驗無法適當地歸類於重覆劑量毒性試驗或藥動學試驗，可酌情歸類於上述中短期及長期試驗。

### **3.4 生殖與發育毒性（包含劑量找尋試驗及支持性毒理動力學評估）**

生殖與發育毒性試驗的目的是評估從受精卵著床前延續到子代斷奶期之間，藥品對動物一般生殖能力及子代發育的影響，給藥劑

量應顯著高於人體劑量或產生較高的血中濃度及/或其它組織濃度。生殖毒性試驗可分為三期進行，藉由此三期試驗結果，可了解試驗物質對生殖力、胚胎毒性、引起畸胎之可能性及對新生兒及母體授乳等影響。

- a. 第一期生殖力及早期胚胎發育試驗：測試藥品由交配前至交配及著床期間給藥，對雄、雌兩性生殖力及受精卵運送與著床影響。
- b. 第二期胚胎發育試驗：測試藥品對懷孕母鼠、胚胎發育之影響及造成畸胎之可能性，其給藥週期自著床至器官形成完全階段。
- c. 第三期週產期及產後毒性試驗：測試藥品對懷孕/授乳母體、分娩、胚胎發育及新生兒成長之影響，其給藥週期自器官形成期或著床後至新生兒離乳之階段。因該階段引發的毒性可能遲發，因此觀察期應延續至性成熟階段。

試驗應該在哺乳動物進行，與其他毒理學試驗同一物種和品系，即大鼠。胚胎發育試驗需要第二種哺乳動物品系，兔子是非齧齒類動物的首選建議。

試驗應依下列順序總結，給予方法簡要細節，並強調重要的發現：生育力和早期胚胎發育；胎兒發育；週產期前後發育，包括母體功能；子代（幼年動物）給藥和/或進一步評估的試驗（如果有進行的話）。若採用的試驗設計並非典型的三期試驗，其標題應依照試驗設計內容做相對應的修改。

### 3.5 局部耐受性試驗

局部耐受性試驗是以未來人體臨床使用相同給藥途徑及部位，於動物進行給藥，觀察給藥部位的反應，評估其局部耐受性，此項試驗須在人體臨床試驗前完成。如果局部耐受性試驗已完成，應依照動物品系、給藥途徑、持續期間做總結，給予簡要的方法細節說明，並強調重要的發現。

**皮膚過敏性 (Skin Sensitization) 試驗：**一般所有會與皮膚接觸的新產品須進行皮膚過敏性試驗，一般使用天竺鼠作為試驗動物。此項試驗須在人體臨床試驗前完成。

**皮膚感光過敏性 (Skin Photosensitization) 試驗：**一般對皮膚可能引起感光過敏性，或與感光過敏物的化學結構相似的皮膚用藥須進行此測試。此項試驗須在人體臨床試驗前完成。

**皮膚刺激性 (Skin Irritation) 試驗：**一般所有會與皮膚接觸的新產品須進行皮膚刺激性測試，一般使用大白兔進行試驗。此項試驗須在人體臨床試驗前完成。

**眼睛刺激性 (Eye Irritation) 試驗：**一般所有會與眼睛接觸的藥品須進行眼睛刺激性測試，觀察試驗物質對眼睛及相關黏膜可能造成之傷害，一般使用大白兔進行試驗。此項試驗須在人體臨床試驗前完成。

### 3.6 其他毒性試驗

若以上幾種毒性試驗結果顯示該試驗物質具有特定的毒性，則須進行其他特定的毒性試驗。應提供進行試驗的理由。這些試驗包括：抗原性、免疫毒性、機轉試驗、成癮依賴性、代謝物/不純物試驗、其他試驗。

**免疫毒性 (Immunotoxicity) 試驗：**基本上，所有使用在人體的藥品都應該評估其造成免疫毒性的可能，採用的方法包括標準毒性試驗組及額外的免疫毒性試驗。額外的免疫毒性測試時機點可由測試化合物的效價特性及臨床試驗類型之需要而定，這些試驗通常應在藥品使用於大量病人之前（通常是第三期臨床試驗）完成。臨床試驗中可建議納入免疫系統參數的監測。如果療效目標是免疫功能不全的病人，則免疫毒性測試在藥品開發早期時即應著手。

**毒理動力學 (Toxicokinetics) 試驗：**毒理動力學乃是依據藥動學之原理，於動物毒性試驗中，評估動物全身性曝露量及重覆投予後之曝露藥量變化，以協助毒性試驗結果之解讀、藥品安全係數之評估及其臨床安全性試驗之設計。毒理動力學評估通常合併在毒性試驗中一起執行。若僅為了評估毒理動力學，也可單獨執行。通常應在 Phase I 臨床試驗完成時取得這些相關資料。

**光安全性 (Photosafety) 試驗：**執行與人體曝露相關之光安全性測試的適當性與時機應依據：(1) 分子的光化學特性（例如，光吸收

和光穩定性);(2) 具光毒性潛力化合物之化學資訊;(3) 組織分佈;  
(4) 臨床或非臨床試驗中發現，初步評估光毒性潛力。若評估所有  
可得數據和臨床試驗，顯示具有顯著人體光毒性風險性時，應對臨  
床試驗病患提供適當的保護措施。並應進一步完成對皮膚和眼睛之  
完整非臨床藥物分佈評估，以提供對人體的風險與是否必要進行進  
一步測試之資訊。必要時，潛在光毒性試驗評估（非臨床、離體或  
體內或臨床試驗）應在使用於大量病人之前（通常是第三期）完成。  
若在較早期的臨床試驗前，已完成部分光安全性試驗，則應提供該  
試驗的摘要及總結。

#### 四、符合法規之聲明

與安全性相關的試驗必須在符合 GLP 下進行，並提供聲明或簡短說明為  
何不在符合 GLP 下操作。

#### 五、提供藥毒理資料時應注意事項

所有已知的臨床前藥理、藥動與毒理試驗結果可以摘要的形式提供，但  
須討論試驗重要的發現。其討論重點包括：

5.1 藥理或毒性作用性質、頻率與嚴重性：a.作用發生的時間與期限；b.  
可恢復性；c.所觀察作用的劑量反應與其無作用劑量（NOAEL or  
NOEL）。

5.2. 與毒性和治療活性相關代謝物的重要性

5.3 試驗產品在所有測試動物品系的藥動學、藥物代謝與排泄的摘要

5.4 其發現與人類的相關性：依據藥效與藥動的結果，上述的討論須包含臨床前試驗所使用動物模式的評估。在許可的情形下，應使用毒理動力學試驗中獲得之試驗動物全身性暴露量，與臨床試驗之人體全身性暴露量做比較，盡量避免用  $\text{mg}/\text{m}^2$  體表面積或  $\text{mg}/\text{kg}$  體重做推算。

## 第五章 人體使用經驗 (Effects in Human)

此章係說明研發中藥品在人體觀察到的所有試驗結果，包括藥動、藥效、安全性與療效，內容分為摘要、人體藥動藥效和療效安全性。

### 一、摘要

先簡要說明迄今的研發狀態、研發期別及臨床試驗總件數，包括進行中和已完成的臨床試驗分別敘明、受試者人數和藥品累積暴露量，若受試者有健康人和病人，需分別敘明。主持人手冊須定期更新，主持人手冊需定期更新，若更新了上述資料，則須敘明該資料的更新截止日期（非指 IB 版本日期）。

若已進行多個臨床試驗或是已進行到第三期，建議可以表列彙整 (Table of all Clinical Studies)，簡述以下內容：試驗編號 (Study ID)、期別 (Phase)、參與國家/地區 (Country)、重要試驗目的 (Key Study Objectives)、使用劑量 (Dosing regimen)、試驗人數 (Study Population)、試驗進度/收納人數 (Status of Trial/Subject exposure) 等。

## 二、臨床藥動學

以下有關臨床藥動學試驗在藥品臨床試驗中所建議提供或執行之項目乃針對非複合性產品而言。對複合性產品，除非有明顯可免除原因，否則應提供個別成分之相關數據。對於已經進行的任何臨床藥動學試驗建議提供這些試驗的結果摘要。

### 2.1. 物質特性及分析方法

#### a. 物質特性

應提供關於動物藥動學（參見第肆章第二節）的最新補充資料。

#### b. 分析方法

同動物藥動學（參見第肆章第二節）。

### 2.2. 藥品劑量與投予方式

應提供藥品在人體試驗中所用藥品的組成、劑量、劑型及投予方式。

### 2.3. 人體藥動學試驗

應在不同的臨床試驗階段中執行相關試驗，以提供藥品在健康受試者或相關疾病病患之下列資料。

#### 2.3.1 吸收

2.3.1.1 藥品在血中（血漿）之濃度

2.3.1.2 生體可用率

2.3.1.3 劑量線性關係

2.3.1.4 食物之影響

### 2.3.1.5 性別之影響

## 2.3.2 分佈

### 2.3.2.1 蛋白質結合率

### 2.3.2.2 紅血球分佈情形

### 2.3.2.3 分佈體積

### 2.3.2.4 胎盤穿透及乳汁分泌

### 2.3.2.5 血腦障壁之穿透

## 2.3.3 代謝

### 2.3.3.1 藥品代謝之半衰期，途徑及代謝物之構造與活性確認

### 2.3.3.2 活性代謝物之藥動資料

### 2.3.3.3 代謝酵素之確定

### 2.3.3.4 藥品對酵素之誘發或抑制

## 2.3.4 排泄

### 恆量試驗 (mass balance study)

## 2.3.5 其他相關試驗

### 2.3.5.1 藥物交互作用試驗

### 2.3.5.2 藥品在特殊族群之資料 (參考本署相關規範)

#### a. 小兒族群

#### b. 年老病患

#### c. 腎功能不全病患

d. 肝功能不全病患

### 2.3.5.3 藥動與藥效之相互關係 (pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship)

可以以劑量-反應關係 (dose-response relationship) 或濃度-反應關係 (concentration- response relationship) 來形容藥動與藥效間之相互關係

### 2.3.5.4 生體相等性試驗

如試驗中藥品之組成、劑量、劑型、製程或投予方式等有重大變更，除特殊情形（如靜脈注射劑或口服溶液製劑等）外，應提供相關之溶離試驗比較結果及人體生體相等性試驗資料。

### 2.3.5.5 銜接性試驗 (bridging study)

如果藥品的藥動性質有可能因種族的不同而有所改變，則應提供銜接性試驗相關資料以顯示種族是否會造成影響。

### 三、安全性和療效

主要是臨床試驗的試驗結果摘要簡述，進行中的試驗亦需適時更新。可以視藥品研發進度，採用不同的呈現方式，可用個別臨床試驗一一說明，或是將同一期別多個臨床試驗綜合分析結果說明。例如在 Phase I，因受試者人數不多，且受試者同質性低，可綜合分析，在 Phase II 若試驗族群不同（如乳癌、大腸癌）可能分別敘明較佳。

格式可以安全性和療效分別敘述各試驗的結果（或綜合分析結果），或是以個別臨床試驗的安全性和療效（類似結案報告）。不論何種方式，敘述重點應包括：

1. 簡述個別臨床試驗設計、對象、劑量、治療期等資料。

2. 安全性資料：

應有所有不良事件分項、發生率、嚴重度（severity）分布外，對嚴重不良事件需特別加以描述說明。若有發生 SUSAR，需特別敘明，最好能對個別案件有進一步的敘述性資料（narrative）。若進行中試驗對重大安全性議題有期間分析或定期檢視（例如設有 Safety Monitoring Committee），其結果亦需適時更新於主持人手冊。

3. 療效性：

摘要說明前期試驗或同期其他試驗的療效指標和試驗結果，若進行中試驗對療效有期間分析，亦需適時更新於主持人手冊。

## 第陸章 其他資料

### 1. 補充之資訊

在某些申請情況下，可能需要針對特定主題提供下列資訊：

#### 1.1 藥品依賴和濫用之潛在可能性。

如果藥品是影響精神的物質或有濫用的潛在可能性，應另闢章節敘述相關的臨床試驗經驗及動物試驗。

#### 1.2 放射性藥品。

放射性藥品當使用於人體時，需有由動物或人體試驗的足夠資料，以茲合理計算當該藥施用於人體時整個人體和重要器官之放射線吸收劑量。放射性藥品在第一期臨床試驗時，應包括足以計算總放射線曝露劑量（dosimetry calculation）之充分資料之試驗。

#### 1.3 小兒試驗（pediatric study）。

小兒試驗時，需有小兒的安全性與有效性之評估計畫。

#### 1.4 其他資訊

扼要說明其他任何有助於評估該擬定臨床試驗相關之安全性或其計畫設計之資料，以及以對照組臨床試驗來支持該藥品上市的可能性之資料。

### 2. 相關資訊

在法規單位要求之下，須提供申請審查所需之其他相關資訊。

## 2.1 先前已提出之資訊。

通常申請者無須再提供先前已提出的資料，然仍得以參考文獻之方式，納入新資訊。惟，欲使新增參考文獻與先前已提出之資訊有所區分，須註明該參考文獻之檔案名稱、參考文件編碼、冊、頁數。至於由申請者以外之個人向法規單位提出之參考文獻，應附有該提出資訊之個人所簽名授權利用該文獻之聲明。

## 2.2 外語文件

凡 IND 相關之原始文獻資料以非中文或非英文寫成者，廠商應提出精確及完整之中、英文譯本各一份。

## 2.3 複本數目

(1) 依「藥品臨床試驗申請須知」，紙本文件份數原則如下：

- 臨床試驗申請新案：一正六副。
- 臨床試驗申請申復案：一正六副。
- 臨床試驗申請變更案：一正三副。
- 銜接性試驗評估新案：一正四副。

(2) 為加速收文建檔及審查作業，申請案另請依「藥品臨床試驗申請須知」附錄五「各類申請案檢送電子檔資料清單」提供電子檔。

## 參考文獻

### 一、衛生署規範

1. 行政院衛生署 (2004) 藥品優良臨床試驗準則
2. 行政院衛生署 (2013) 藥品臨床試驗申請須知
3. 行政院衛生署 (2014) 藥品非臨床試驗安全性規範
4. 行政院衛生署 (2000) 藥品非臨床試驗優良操作規範
5. 行政院衛生署 (2001) 肝功能不全病患的藥動學試驗基準
6. 行政院衛生署 (2002) 腎功能不全病患的藥動學試驗基準
7. 行政院衛生署 (2002) 小兒族群的藥動學試驗基準
8. 行政院衛生署 (2001) 年老病患的藥品臨床試驗基準
9. 行政院衛生署 (1999) 內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗基準
10. 行政院衛生署 (2005) 藥品安定性試驗基準

### 二、FDA Guidance for Industry

1. Content and format of Investigational New Drug applications (INDs) for Phase I studies of drugs, including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products. Nov. 1995.
2. INDs for Phase II and III studies of drugs, including specified therapeutic biotechnology-derived products, Chemistry, Manufacturing, and Controls Content and Format, Feb. 1999
3. CMC Content and format of INDs for Phase II and III studies of drugs, including specified therapeutic biotechnology-derived produces, Dec. 1997
4. Environmental assessment of human drug and biologics applications, Jul. 1998.
5. Fast track drug development programs-designation, development, and applications review, Nov.
6. Submitting samples and analytical data for methods validation, Feb. 1987.
7. Submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances, Feb. 1987.
8. Sterilization process validation, Nov. 1994.
9. Bioanalytical methods validation for human studies, Jan. 1999.
10. Validation of chromatographic methods, Nov. 1994.
11. Food-effect bioavailability and bioequivalence studies, Dec. 1997.
12. Guideline for the format and content of the human pharmacokinetics and bioavailability section of an application, Feb. 1987.
13. Conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review, Nov. 1996.
14. In vivo drug metabolism/drug interaction studies, Nov. 1998.

15. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function-study design, data analysis, and impact on dosing and labeling, May 1998.
16. Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impacting on dosing and labeling, Nov. 1999.
17. General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products, Nov. 1998.
18. Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly, Nov. 1989.

### 三、ICH Guidance

1. ICH Q1A Stability testing of new drug substances and products, Sep. 1994.
2. ICH Q1B Photostability testing of new substances and products, May 1997.
3. ICH Q1C Stability testing of new dosage forms, Nov. 1996.
4. ICH Q2A Validation of analytical procedures, March 1995.
5. ICH Q2B Validation of analytical procedures: Methodology, Nov. 1996.
6. ICH Q5A Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, March 1997.
7. ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived proteins products, Feb. 1996.
8. ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability testing of biotechnological/biological products, July 1996.
9. ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products, Draft, May 1997.
10. ICH Q6B Specification: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/ biological products, Draft, June 1998
11. ICH Q6A Specification: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances, Draft, Nov. 1997.
12. ICH M3 Timing of pre-clinical studies in relation to clinical trials, Nov. 2000.
13. ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice, Jun. 1996.

### 四、Code of Federal Regulations, 1999

Title 21, Sec. 312.23: IND content and format

### 五、其他

1. Australia :  
CTX application format and content for clinical trials of medicines acts and regulations governing the manufacture of therapeutic goods for use

- in clinical trial.
2. Canada :  
Policy issues from the drugs directorate: clinical trial review and approval.  
Appendix a: Investigational New Drug submission guideline, chemistry and manufacturing
  3. Japan :  
Drug approval and licensing procedures in Japan 2001  
醫藥品製造指針 2001 ( guidelines on the manufacturing of medicinal products )  
Japan 2000 pharmaceutical change: new Good Clinical Practice (GCP) requirements.
  4. Sweden :  
Swedish medical products agency's provisions on authorization for the manufacturing of medicinal products.  
Swedish medical products agency's provisions and guidelines on the clinical trials of medicinal products.
  5. United Kingdom :  
Medicines Act 1968: Guidance notes on application for clinical trials exemptions and clinical trials certificates. revised May 2001.  
Section 1 - Introduction documentation and the defining criteria and requirements  
Section 2 - Clinical trials exemptions  
Section 3 - Clinical trials certificates  
Section 4 - Information required to support an application  
Section 5 - Adverse drug reaction reporting

## 附錄、生物藥品種源批次系統之品質管制

生物技術醫藥品的來源非常廣泛，且產品種類眾多，涵蓋由基因工程、細胞工程及蛋白質工程方法製造而得之藥品或檢驗試劑，基於生物藥品在生產及製造過程中可能因宿主細胞株的來源被污染，使所製造之產品會引起過敏性反應或其他免疫病理效應，而造成毒害。若生物藥品是利用昆蟲、植物或哺乳類細胞、或基因轉殖動物製造的，更應確定是否受病毒感染。因此生物藥品在製程過程中必須能除去或消滅這些病毒及其他不純物，以確保其安全性，並詳細鑑定產品中的成份，方可進入非臨床試驗。

基因工程藥品通常以細胞進行原料藥的生合成，其所使用的細胞庫通常以種源批次系統 (Seed Lot System) 表示，種源批次系統的組成包括：(1) 種源細胞庫 (Master Cell Bank, MCB); (2) 工作細胞庫 (Working Cell Bank, WCB) ; (3) 最終產品細胞 (End-of-Production Cells, EPC)<sup>2</sup>。細胞庫種源批次系統應進行相關的品質管制 (表一) 以確保生物藥品的安全性。

表一、種源批次系統的品質管制

	MCB	WCB	EPC
無菌測試	+	+	+
黴漿菌測試	+	+	+
病毒測試	+	+	+
動物品種專一性*	+	-	+
反錄病毒測試**	+	-	+
確定性測試	+	+	+

\* 若適用，測試齧齒類、靈長類或人類反錄病毒以外的病毒。

\*\* 除動物融合瘤外，其餘細胞物質均需進行反錄病毒測試。

## 一、細胞株的鑑定<sup>2,3</sup>

基因工程蛋白質的製造須基於定義良好的種源細胞庫 (MCB) 與工作細胞庫 (WCB) (說明 1)。細胞株須經過無菌及黴漿菌 (mycoplasma) 之測試，細胞株之歷史及細胞庫的製造須詳細敘述，包括細胞培養方法與使用之試劑、體外細胞的代數與儲存條件，同時各細胞庫須標明其基因型 (genotype) 與表現型 (phenotype)，包括重組蛋白質的表現或重組基因載體構造的表现，並對 MCB 中的表現基因載體構造進行鑑定，若無法對 MCB 進行測試，則應對每個 WCB 進行測試。種源細胞庫 (MCB) 表現結構之分析方法：

1. 使用 Restriction endonuclease mapping 或其他適當的技術分析表現基因載體構造的複製數目，插入或刪除、及連結位置個數。對於 extrachromosomal 表現系統，則測定原有表現基因構造之宿主細胞所佔之百分比。
2. 確定表現基因載體構造之重組蛋白質的蛋白質序列 (protein coding sequence)。對於 extrachromosomal 表現系統，則分離表現基因載體構造並確定產品的核酸序列。對於具有表現基因載體構造之複製染色體細胞，可由複製染色體的再複製與定序確定其核酸序列。
3. 生物藥品的核酸序列可以其他的技術加以確認，如 sequencing of pooled c-DNA clones 或 polymerase chain reaction 技術。

## 二、細胞庫及製程的污染測試<sup>4</sup>

一般由細胞株製造之生物藥品常會有受到病毒污染的危險，這樣的污染會在臨床上造成嚴重的後果，且污染可源自於來源細胞株或生產過程。因此在製造過程中須進行病毒偵測試驗，以確保所使用的細胞成份安全無虞，且無有害的病源體污染。

### 1. 病毒來源

生物藥品的病毒污染可能源自於細胞株的來源，或在製造過程中引入病毒。

#### a. 內源性的病毒污染

細胞可能受潛伏或殘存的病毒感染，或由代代細胞垂直轉移的內源性反轉錄病毒感染，而這些病毒會以原性質呈現或呈現感染性病毒。MCB 受病毒感染的途徑有：(1) 由受感染之動物的細胞株感染；(2) 使用含病毒細胞建立細胞株；(3) 使用受污染的生物來源之試劑；及(4) 細胞處理過程中被污染。

#### b. 外源性的病毒污染

外源性病毒可經由許多途徑介入最終產品：(1) 使用受污染的生物來源之試劑；(2) 使用含病毒細胞所引發表現之蛋白質；(3) 使用受污染的試劑，如單株抗體親和層析凝膠；及(4) 在配方過程中使用受污染的輔劑。

## 2. 病毒檢驗（表二）

### a. 種源細胞庫（MCB）

須對種源細胞庫進行廣泛的內源性（endogenous）與非內源性（nonendogenous）的病毒檢驗，由於人類或其他靈猿類動物之病毒污染會引起特別的傷害，因此須對異源融合細胞株進行測試，以偵測該病毒。

非內源性病毒測試須包括體外與活體接種測試及其他特定之測試，包括特定品種測試，如利用小鼠產生抗體（mouse antibody production, MAP）測試。若適用，根據細胞株過去之歷史偵測可能的病毒污染。

### b. 工作細胞庫（WCB）

每一個生產用之 WCB 或 EPC 進行外源性病毒測試。若 MCB 及 EPC 之細胞已進行非內源性病毒測試，則不須對 WCB 進行類似的測試，但也可對 WCB 進行完整的病毒測試。

### c. 最終產品細胞（EPC）

最終產品細胞須進行內源性及外源性病毒測試一次以上，以確保製造過程未受病毒污染。若測得外源性病毒，則須詳細檢查製造過程，以查出污染的來源。

表二 細胞種源批次之病毒測試

	MCB	WCB	EPC
反轉錄病毒及內源性病毒檢測			
感染性測試	+		
電子顯微鏡試驗 <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>		a
反轉錄酶 <sup>b</sup>	+ <sup>b</sup>		b
其他特定病毒測試 <sup>c</sup>	若適用 <sup>c</sup>	—	若適用 <sup>c</sup>
非內源性病毒檢測			
體外測試方法	+	— <sup>d</sup>	+
活體測試方法	+	— <sup>d</sup>	+
抗體產生測試 <sup>e</sup>	+ <sup>e</sup>		
其他特定病毒測試 <sup>f</sup>	+ <sup>f</sup>		

<sup>a</sup> 可同時測定其他作用物。

<sup>b</sup> 若反錄病毒感染測試為正反應，則不需進行。

<sup>c</sup> 適用於細胞株已知受該作用物感染。

<sup>d</sup> WCB 的首次細胞，使用由 MCB 所衍生之可使用的極限代數的細胞進行測試，由 WCB 首次細胞所衍生之 WCB 細胞，則只須對 WCB 或其極限代數的細胞進行體外及活體測試。

<sup>e</sup> 如 MAP, RAP, HAP - 一般適用於齧齒類細胞株。

<sup>f</sup> 測試由人類及靈長類來源之細胞株，若適用，可測試其他細胞株。

### 三、病毒鑑定<sup>4</sup>

偵測內源性及外源性病毒之分析方法非常多<sup>4</sup>，這些分析方法為目前建議的方法，但不完全侷限於此，須隨著科技之進步，及生物藥品之性質使用適當的分析方法。分析方法須包含對照組以確定其方法之靈敏度與專一性。若由細胞種類可預測某種特定的病毒之出現機率很大，則須針對該病毒進行偵測，如免疫缺陷及肝炎病毒。若用於生產之細胞株來源為人類或靈猿類動物，則須進行人體病毒之測試，如聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）方法可偵測人體病毒及其

他病毒的序列。

#### 1. 反轉錄病毒測試

對於 MCB 或 EPC 之細胞須進行反轉錄病毒測試，包括以敏感性細胞培養進行的感染性測試及電子顯微鏡試驗（electron microscopy，EM），若試驗結果並無測得感染性及在 EM 中並無觀察到反轉錄病毒或類似粒子，則需以反轉錄酶（reverse transcriptase，RT）或其他適當的方法偵測不具感染性之反轉錄病毒。

#### 2. 體外試驗

體外試驗之方法為將試驗物質接種在各種靈敏且可廣泛偵測人類或相關動物病毒的細胞培養中，測試細胞的選擇須依待測細胞庫的種類而定，但須包括對人體病毒敏感的人類或靈長類細胞株。測試方法及樣品須依病毒種類而定，並偵測細胞病變及血球吸附病毒。

#### 3. 活體試驗

活體試驗是將試驗物質接種於動物體內（包括幼鼠、成鼠及受胎卵），觀察無法在細胞培養中生長之病毒。依待測細胞株的性質與來源決定是否須對其他動物品種進行測試。試驗期間須觀察試驗動物之健康情況及異常現象，以了解發病的原因。

#### 4. 抗體產生試驗

齧齒類細胞株之品種特定病毒可藉由將試驗物質接種至無病毒動物中，經過一段期間後，檢驗血清抗體濃度或酵素活性而測得，例

如小鼠抗體產生測試法 (MAP)、大鼠抗體產生測試法 (RAP)、  
倉鼠抗體產生測試 (HAP)。

#### 說明 1

- (1) 種源細胞庫 (MCB) 是將相同成分的細胞於特定的條件下儲存，一般 MCB 為經挑選之含有表現基因載體的細胞株。
- (2) 工作細胞庫 (WCB) 是由 MCB 所衍生的細胞庫。

#### 參考文獻

1. International Conference on Harmonization Topic S6 Document “Preclinical Testing of Biotechnology- Derived Product”. (Step3)
2. FDA/CBER (1994). Draft Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use.
3. International Conference on Harmonization (1996). Final Guideline on Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of  $\gamma$ -DNA Derived Protein Products. Federal Register 61(37):7006-7008.
4. International Conference on Harmonization (1996). Guideline Availability: Biotechnological/Biological Pharmaceutical Products; Viral Safety Evaluation. Federal Register 61(92):21882-21891.

附件：試驗中新藥申請臨床試驗須檢送之技術性資料查檢表

一、化學藥品之化學、製造與管制

項目	Phase I	Phase II	Phase III
1. 原料藥 (Drug Substance)			
1.1 一般資料 (General Information)			
a. 命名	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 結構	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
c. 一般性質	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
1.2 製造 (Manufacture)			
a. 製造廠	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 製程及製程管制之描述	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
c. 物料管制	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
d. 關鍵步驟及中間體管制	暫不需提供	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
e. 製程確效及/或評估	無須提供	無須提供	無須提供
f. 製程開發	視個案而定	視個案而定	視個案而定
1.3 特徵及結構鑑定 (Characterisation)			
a. 結構解析及其他特徵	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 不純物	暫不需提供	暫不需提供	應提供或簡述，並予更新
1.4 原料藥管制 (Control of Drug Substance)			
a. 規格	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 分析方法	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
c. 分析方法確效	暫不需提供	暫不需提供	應提供或簡述，並予更新
d. 批次分析	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新

e. 規格合理性之依據	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
1.5 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)	暫不需提供	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
1.6 容器封蓋系統 (Container Closure System)	視個案而定	應提供或簡述	應提供或簡述
1.7 安定性 (Stability)			
a. 安定性概要及結論	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾	視個案而定	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
c. 安定性試驗數據	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
2. 成品 (Drug Product)			
2.1 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
2.2 藥劑開發/起源發現經過	視個案而定	視個案而定	視個案而定
2.3 製造 (Manufacture)			
a. 製造廠	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 批次配方	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
c. 製程及製程管制之描述	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
d. 關鍵步驟及半製品管制	暫不需提供	視個案而定	應提供或簡述，並予更新
e. 製程確效及/或評估	無須提供	無須提供	無須提供
2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)	視個案而定	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
2.5 成品管制 (Control of Drug Product)			
a. 規格	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 分析方法	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
c. 分析方法確效	暫不需提供	暫不需提供	應提供或簡述，並予更新

			更新
d. 批次分析	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
e. 不純物特徵及結構鑑定	暫不需提供	暫不需提供	應提供或簡述，並予更新
f. 規格合理性之依據	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)	暫不需提供	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
2.8 安定性 (Stability)			
a. 安定性概要及結論	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
b. 核准後安定性試驗計畫書及承諾	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
c. 安定性試驗數據	應提供或簡述	應提供或簡述，並予更新	應提供或簡述，並予更新
3. 安慰劑/對照藥 (Placebo/Active control)	應提供製造廠、組成及檢驗成績書	應提供製造廠、組成及檢驗成績書，並予更新	應提供製造廠、組成及檢驗成績書，並予更新
4. 標籤 (Labeling)	應提供試驗用藥、安慰劑/對照藥標籤	應提供試驗用藥、安慰劑/對照藥標籤，並予更新	應提供試驗用藥、安慰劑/對照藥標籤，並予更新

註 1：試驗用藥之研發若屬新成分藥品，應依本查檢表檢送資料。

註 2：試驗用藥之研發若屬新複方、新使用途徑、新劑型與新單位含量，原則上應依本查檢表檢送，若原料藥已使用於上市產品且來源相同(即製造廠、製程與規格等相同者)，或於其它已核准臨床試驗中使用，原料藥部份可僅檢送欲於臨床試驗使用之原料藥檢驗成績書；成品部分應依本查檢表檢送資料。

註 3：試驗用藥或安慰劑/對照藥為國內已上市之藥品，則應提供許可證字號並免除 CMC 資料。

## 二、生物藥品之化學、製造與管制

項目	Phase I	Phase II	Phase III
1. 原料藥 (Drug Substance)			
1.1 一般資料 (General Information)			
a. 命名	應提供或簡述	應提供或簡述	應提供或簡述
b. 結構	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
c. 一般性質	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
1.2 製造 (Manufacture)			
a. 製造廠	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
b. 製程及製程管制之描述	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
c. 物料管制	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與生物安全性相關物料之管控資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與生物安全性相關物料之管控資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
d. 關鍵步驟及中間體管制	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的管控資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的管控資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
e. 製程確效及/或評估	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關製程之管控資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關製程之管控資料	視個案而定。一般而言，須要提供與藥品安全性相關製程之管控資料
f. 製程開發	無須提供	無須提供	無須提供
1.3 特徵及結構鑑定 (Characterisation)			
a. 結構解析及其他特徵	應提供或簡述	應提供或簡述	應提供或簡述
b. 不純物	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關不純物之管控資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關不純物之管控資料	應提供並更新不純物之管制資料

1.4 原料藥管制 (Control of Drug Substance)			
a. 規格	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
b. 分析方法	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
c. 分析方法確效	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的確效資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的確效資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
d. 批次分析	應提供臨床試驗用藥檢驗成績書	應提供臨床試驗用藥檢驗成績書	應提供臨床試驗用藥檢驗成績書或批次分析數據
e. 規格合理性之依據	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
1.5 對照標準品或對照物質	無須提供	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
1.6 容器封蓋系統	視個案而定	應提供或簡述	應提供或簡述
1.7 安定性 (Stability)			
a. 安定性概要及結論	應提供或簡述現有資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
b. 安定性試驗計畫書及承諾	視個案而定	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
c. 安定性試驗數據	應提供或簡述現有資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
2 成品 (Drug Product)			
2.1 成品性狀及配方組成	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
2.2 藥劑開發/起源發現經過	無須提供	無須提供	無須提供
2.3 製造 (Manufacture)			
a. 製造廠	應提供或簡述	應提供或簡述	應提供或簡述
b. 批次配方	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
c. 製程及製程管制之描述	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
d. 關鍵步驟及半製品管制	視個案而定。一般而	視個案而定。一般而	應提供或簡述，並依

	言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的管控資料	言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的管控資料	研發進展予以更新
e. 製程確效及/或評估	無須提供	無須提供	無須提供
2.4 賦形劑管制	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與生物安全性相關賦形劑之管控資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與生物安全性相關賦形劑之管控資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
2.5 成品管制 (Control of Drug Product)			
a. 規格	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
b. 分析方法	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
c. 分析方法確效	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的確效資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關的確效資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
d. 批次分析	應提供臨床試驗用藥檢驗成績書	應提供臨床試驗用藥檢驗成績書	應提供臨床試驗用藥檢驗成績書或批次分析數據
e. 不純物特徵及結構鑑定	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關不純物之管控資料	視個案而定。一般而言，早期試驗階段至少應提供與藥品安全性相關不純物之管控資料	應提供並更新不純物之管制資料
f. 規格合理性之依據	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
2.6 對照標準品或對照物質	無須提供	應提供或簡述	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
2.7 容器封蓋系統	應提供或簡述	應提供或簡述	應提供或簡述
2.8 安定性 (Stability)			
a. 安定性概要及結論	應提供或簡述現有資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
b. 安定性試驗計畫書及承諾	視個案而定	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新

c. 安定性試驗數據	應提供或簡述現有資料	應提供或簡述，並依研發進展予以更新	應提供或簡述，並依研發進展予以更新
3. 安慰劑/對照藥	應提供或簡述	應提供或簡述	應提供或簡述
4. 標籤	應提供或簡述	應提供或簡述	應提供或簡述

註 1：新成分試驗用藥應依本查檢表檢送資料。

註 2：凡牽涉到配方改變（如：新劑型或新使用途徑等）的試驗用藥，若原料藥已使用於上市產品且來源相同（即製造廠、製程與規格等相同者），或於其它已核准臨床試驗中使用，原料藥部份可僅檢送檢驗成績書；成品部分應依照本查檢表檢送資料。

註 3：試驗用藥或安慰劑/對照藥為國內已上市之藥品，則應提供許可證字號並免除 CMC 資料。

### 三、化學藥品之非臨床藥理、藥動與毒理學

項目	Phase I	Phase II	Phase III
所有已知的非臨床藥理、藥動與毒理試驗結果可以摘要/簡表形式提供，但須討論試驗重要的發現。			
1. 藥理			
1.1 主要藥效學	提供臨床前的原理驗證 (proof of principle)		
體外藥理試驗	除特殊理由外，須提供作用機轉、療效活性分析的初步說明	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
活體藥理試驗	提供給藥時程依存性及活體內有效性試驗	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
1.2 次要藥效學	鼓勵提供次要藥效學或藥物偏離原訂標靶之效應 (off-target effect)。	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
1.3 安全藥理學	須提供體外 hERG 分析結果、核心群試驗 (中樞神經/呼吸道/心血管功能) 評估，可併入重覆劑量毒性試驗中進行。	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
1.4 藥效之藥物交互作用	鼓勵提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
2. 藥動學試驗			
2.1 物質特性及分析方法	除特殊理由外，需提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
2.2 吸收	除特殊理由外，需提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
2.3 分佈	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.4 代謝	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.5 排泄	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.6 藥物交互作用	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
3. 毒理			
3.1. 一般毒性試驗			
a. 單一劑量毒性	提供於兩種哺乳動物品系試驗，可接受劑量遞增試驗	如 Phase I	如 Phase I
b. 重覆劑量毒性 (包括支持性毒理動力學評估)	須提供於兩種哺乳類動物試驗* (包含一種非啮齒類動物)	如 Phase I 並予更新*	如 Phase II 並予更新*
3.2 基因毒性	須提供體外試驗	須提供完整標準綜合試驗	如 Phase II 並予更新

3.3 致癌性 (包含支持性毒理動力學評估)	除非有特殊考量，否則一般不需要，在 NDA 申請前完成即可		
3.4. 生殖與發育毒性 (包含劑量找尋試驗及支持性毒理動力學評估)	一般不須提供，但須全程避孕	一般不須提供，但須全程避孕	須提供第一期及第二期試驗，NDA 送件時須提供完整評估結果(兩個物種胚胎毒性試驗)
3.5. 局部耐受性	須提供與臨床給藥途徑相同之給藥部位刺激性觀察		
a. 皮膚過敏性	若藥品會與皮膚接觸，須提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
b. 皮膚光敏感性	若有特殊考量，須提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
c. 皮膚刺激性	若藥品會與皮膚接觸，須提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
d. 眼睛刺激性	若藥品會與眼睛接觸，須提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
3.6. 其他毒性試驗			
a. 免疫毒性	建議提供	建議提供	應提供免疫毒性評估
b. 毒理動力學	除特殊理由外，需提供 C <sub>max</sub> & AUC	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
c. 光安全性	應提供光安全性初始評估，必要時採避光措施		初始評估陽性，應提供光毒性試驗完整評估
4. 符合法規之聲明	相關安全性試驗應提供 GLP 之聲明，否則應敘述理由		
5. 臨床試驗建議安全起始劑量的依據	NOAEL 或 NOEL 的 1/10	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新

\*於兩種哺乳類動物(包含一種非啮齒類)的動物毒性試驗週期應等於或超過人體臨床試驗之週期，最長至重覆劑量試驗建議週期(啮齒類 6 個月；非啮齒類 9 個月)。

## 四、生物藥品之非臨床藥理、藥動與毒理學\*

項目	Phase I	Phase II	Phase III
所有已知的非臨床藥理、藥動與毒理試驗結果可以摘要/簡表形式提供，但須討論試驗重要的發現。			
1. 藥理			
1.1 主要藥效學	由活體試驗評估產品的藥理作用和作用機制常用以說明試驗物質在臨床試驗中的藥效。		
體外藥理試驗	除特殊理由外，須提供作用機轉、療效活性分析的初步說明	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
活體藥理試驗	提供給藥時程依存性及活體內有效性試驗	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
1.2 次要藥效學	鼓勵提供次要藥效學或藥物偏離原訂標靶之效應（off-target effect）。	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
1.3 安全藥理學	視個案而定，核心群試驗（中樞神經/呼吸道/心血管功能）評估，可併入重覆劑量毒性試驗中進行	如 Phase I 並予更新，必要時須在臨床試驗偵測	如 Phase II 並予更新，必要時須在臨床試驗偵測
1.4 藥效之藥物交互作用	鼓勵提供		
2. 藥動學試驗			
2.1 物質特性及分析方法	除特殊理由外，需提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
2.2 吸收	除特殊理由外，需提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
2.3 分佈	除特殊理由外，不需提供	除特殊理由外，不需提供	除特殊理由外，不需提供
2.4 代謝	除特殊理由外，不需提供	除特殊理由外，不需提供	除特殊理由外，不需提供
2.5 排泄	除特殊理由外，不需提供	除特殊理由外，不需提供	除特殊理由外，不需提供
2.6 藥動之藥物交互作用	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
3. 毒理			
3.1. 一般毒性試驗	基於生物藥品的多樣性，其生物活性亦隨結構的變化而改變，因此當傳統的毒性測試方法不適用於此類產品時，則可考慮採用較彈性的方式，依試驗物質特性而進行評估。		
a. 單一劑量毒性	觀察劑量與全身或局部毒性的關係，並可協助重覆劑量毒性試驗的劑量選擇。綜合單一劑量毒性及藥理試驗可建立試驗物質的劑量-		

	反應關係，也可考慮將安全藥理試驗中觀察的項目納入此試驗加以檢測。		
b. 重覆劑量毒性（包括支持性毒理動力學評估）	須提供至少一種哺乳類動物試驗	如 Phase I 並予更新 長期試驗可考慮只使用相關的動物種類**	如 Phase II 並予更新 長期試驗可考慮只使用相關的動物種類**
3.2 基因毒性	除非有特殊考量（蛋白質產品含有有機連結物），否則一般不需要		
3.3 致癌性 （包含支持性毒理動力學評估）	一般傳統致癌性測試方法並不適用於生物製劑，須視臨床給藥期間、給藥對象及其生物活性（如是否為生長因子、免疫抑制劑等等）來決定是否須進行致癌性評估。 長期重覆劑量試驗時可檢測細胞是否有增殖現象。若生物製劑在啮齒類動物活體中有生物活性且無免疫性，可針對這類產品使用一種啮齒動物進行致癌性的評估。		
3.4 生殖與發育毒性 （包含劑量找尋試驗及支持性毒理動力學評估）	依據生物藥品的性質、臨床應用及給藥對象來決定是否需要進行，須全程避孕		依據生物藥品的性質、臨床應用及給藥對象來決定是否需要進行，NDA 送件時須提供對新生子代的免疫功能完整評估結果
3.5. 局部耐受性	須提供上市劑型配方以臨床給藥途徑相同之給藥部位刺激性觀察，可藉由單一劑量或重覆劑量毒性試驗所得之資訊進行評估。		
a. 皮膚過敏性	若藥品會與皮膚接觸，須提供		
b. 皮膚光敏感性	若有特殊考量，須提供		
c. 皮膚刺激性	若藥品會與皮膚接觸，須提供		
d. 眼睛刺激性	若藥品會與眼睛接觸，須提供		
3.6. 其他毒性試驗			
a. 免疫毒性	應在重覆劑量毒性試驗中測量抗體產生的情形，提供免疫活性與過敏性評估		
b. 毒理動力學	除特殊理由外，需提供 C <sub>max</sub> & AUC	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
c. 光安全性	應提供光安全性初始評估，必要時採避光措施，通常胜肽、蛋白、單株抗體產品、寡核苷酸可免除。		初始評估陽性，應提供光毒性試驗完整評估
4. 符合法規之聲明	相關安全性試驗應提供 GLP 之聲明，否則應敘述理由		
5. 臨床試驗建議安全起始劑量的依據	NOAEL 或藥理劑量的 1/10，必要時採用 MABEL	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新

\* 依據 ICH S6 規定制訂此查檢表。

\*\*動物毒性試驗週期應等於或超過人體臨床試驗之週期，最長重覆劑量試驗最大建議週期（6 個月）。

## 五、抗癌藥品之非臨床藥理、藥動與毒理學\*

項目	Phase I	Phase II	Phase III
所有已知的非臨床藥理、藥動與毒理試驗結果可以摘要/簡表形式提供，但須討論試驗重要的發現。			
1. 藥理			
1.1 主要藥效學	提供臨床前的原理驗證 (proof of principle)		
體外藥理試驗	說明作用/抗藥性機轉、體內抗癌活性分析的初步說明	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
活體藥理試驗	提供給藥時程依存性及活體內有效性試驗	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
1.2 次要藥效學	鼓勵提供次要藥效學或藥物偏離原訂標靶之效應(off-target effect)。		
1.3 安全藥理學	必要時，提供體外 hERG 分析結果、核心群試驗(中樞神經/呼吸道/心血管功能)評估，可併入毒性試驗進行。 若沒有特定的風險，這些試驗將不會在臨床試驗或 NDA 前要求。		
1.4 藥效之藥物交互作用	鼓勵提供		
2. 藥動學試驗			
2.1 物質特性及分析方法	除特殊理由外，需提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
2.2 吸收	除特殊理由外，需提供	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新
2.3 分佈	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.4 代謝	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.5 排泄	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.6 藥動之藥物交互作用	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
3. 毒理			
3.1 一般毒性試驗			
a. 單一劑量毒性	1 至 2 個哺乳類物種試驗，可接受劑量遞增試驗	如 Phase I	如 Phase I
b. 重覆劑量毒性 (包括支持性毒理動力學評估)	一般藥品可選擇 1 個相關的哺乳類物種；新作用機轉藥物則須提供於兩種哺乳類動物試驗 (包含一種非齧齒類動物)，試驗期間 2 至 4 週或是 1 至 2 個給藥周期，給藥途徑/時程與臨床相同，至少 1 個物種需追加恢復期		2 個哺乳類物種，齧齒類及非齧齒類各 1，試驗時間最少需與臨床試驗期間等長，試驗期間最長 3 個月，需追加恢復期**
3.2 基因毒性	暫不要求	暫不要求	NDA 前應提供完整基因毒性試驗系列評估
3.3 致癌性	不需要，在查登上市後補作即可		

(包含支持性毒理動力學評估)			
3.4 生殖與發育毒性 (包含劑量找尋試驗及支持性毒理動力學評估)	可暫不要求, 但須全程避孕	可暫不要求, 但須全程避孕	可與 Phase III 同步進行胚胎毒性試驗, 但須全程避孕 申請 NDA 送件時提供胚胎發育毒性試驗(若結果陽性, 可不要求第二個物種)
3.5 局部耐受性	須提供與臨床給藥途徑相同之給藥部位刺激性觀察		
a. 皮膚過敏性	若藥品會與皮膚接觸, 須提供, 可併入一般毒性試驗觀察		
b. 皮膚光敏感性	若有特殊考量, 須提供		
c. 皮膚刺激性	若藥品會與皮膚接觸, 須提供, 可併入一般毒性試驗觀察		
d. 眼睛刺激性	若藥品會與眼睛接觸, 須提供, 可併入一般毒性試驗觀察		
3.6 其他毒性試驗			
a. 免疫毒性	建議提供	建議提供	免疫毒性評估可納入到一般毒理學試驗設計中
b. 毒理動力學	鼓勵提供 C <sub>max</sub> & AUC	盡可能提供 C <sub>max</sub> & AUC	完整的動物藥動學試驗 (ADME)
c. 光安全性	應提供光安全性初始評估, 必要時採避光措施		初始評估陽性, 應提供光毒性試驗完整評估
4. 符合法規之聲明	相關安全性試驗應提供 GLP 之聲明, 否則應敘述理由		
5. 臨床試驗建議安全起始劑量的依據	啮齒類 STD10 的 1/10 或非啮齒類 HNSTD 的 1/6, 必要時採用 MABEL	如 Phase I 並予更新	如 Phase II 並予更新

\* 依據 ICH S9 規定制訂此查檢表。

\*\*於兩種哺乳類動物 (包含一種非啮齒類) 的動物毒性試驗週期應等於或超過人體臨床試驗之週期, 最長重覆劑量試驗建議週期 (3 個月)。

## 六、臨床藥動學

項目	Phase I	Phase II	Phase III
2.1 物質特性及分析方法	需提供	更新相關資料	更新相關資料
2.2 藥品劑量與投予方式	需提供	更新相關資料	更新相關資料
2.3 人體藥動學試驗			
2.3.1 吸收	除特殊理由外，需提供	如 Phase I，並予更新 相關資料	更新相關資料
2.3.2 分佈	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.3.3 代謝	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.3.4 排泄	儘可能提供	更新相關資料	更新相關資料
2.3.5 其他相關試驗	儘可能提供	儘可能提供	儘可能提供