



新藥審查

衛生福利部食品藥物管理署

藥品組

鄒玫君 組長

內容大綱

- 新藥研發與上市流程
- 法規科學
- 藥品上市前審查要項
- IND藥品臨床試驗管理與相關法規
- NDA新藥查驗登記與相關法規
- TFDA對藥品審查改革之努力

新藥研究開發與上市流程

發現活性新成分
(建立智財保護措施)

IND
試驗用新藥

NDA
新藥

Approval
許可證核准

★ 建議事先與主管機關討論

生合成及純化

動物藥/毒理、
藥動試驗、製
程確效、安定
性試驗

短期毒性試驗
(急性、亞急性)

生殖及發育毒性試驗
(第一、二、三期)

免疫、基因、致癌性、長期
毒性試驗

Phase I

Phase II

Phase III

孤兒藥及臨床特殊
用藥申請

其他必要之
毒性試驗

長期毒性試驗
(3-6個月)

Phase IV

監視藥物不良反應
蒐集產品缺陷報告

產品抽樣調查、
上市後追蹤調查、
處方藥市場及廣
告監視

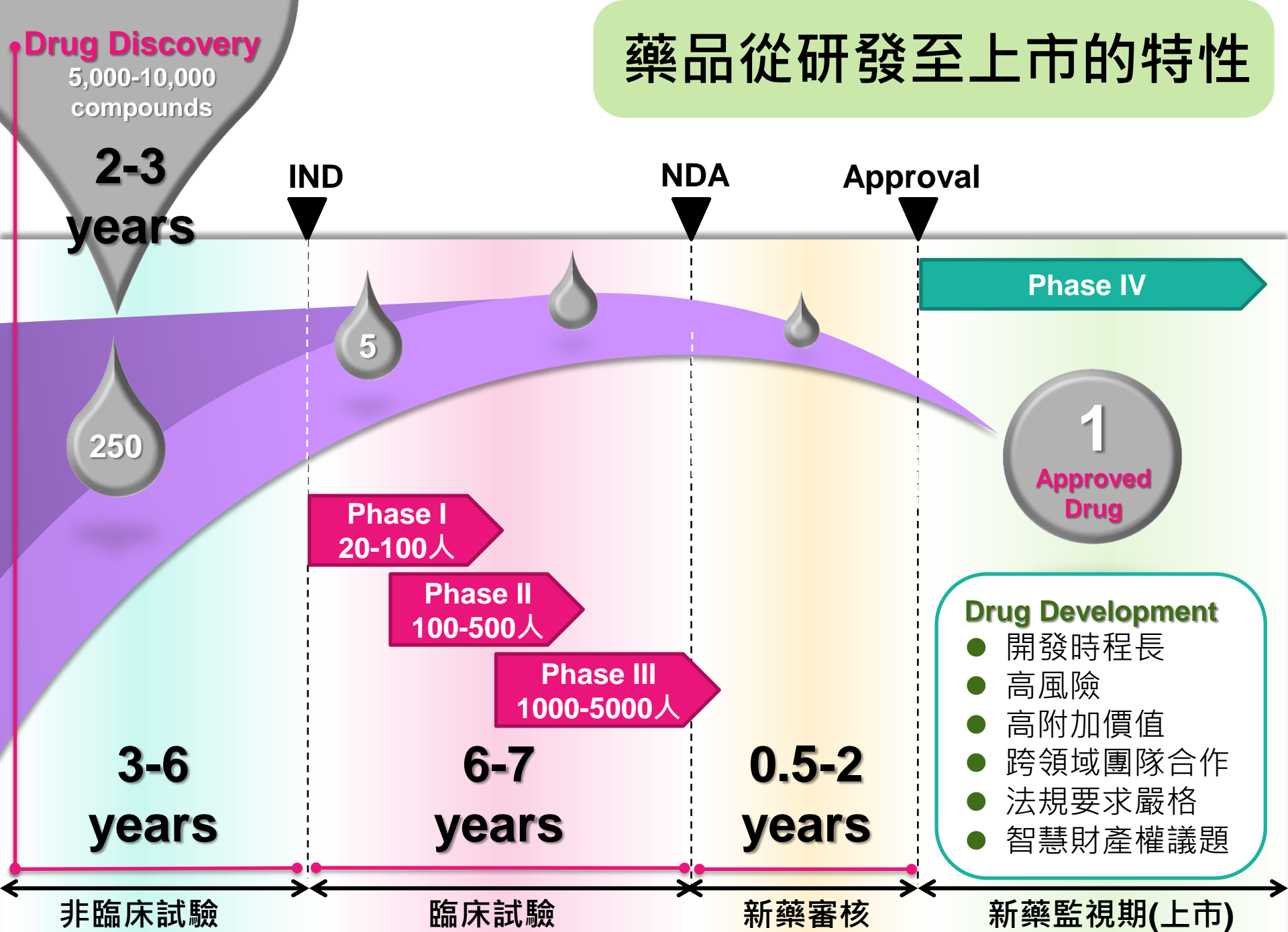
非臨床試驗

臨床試驗

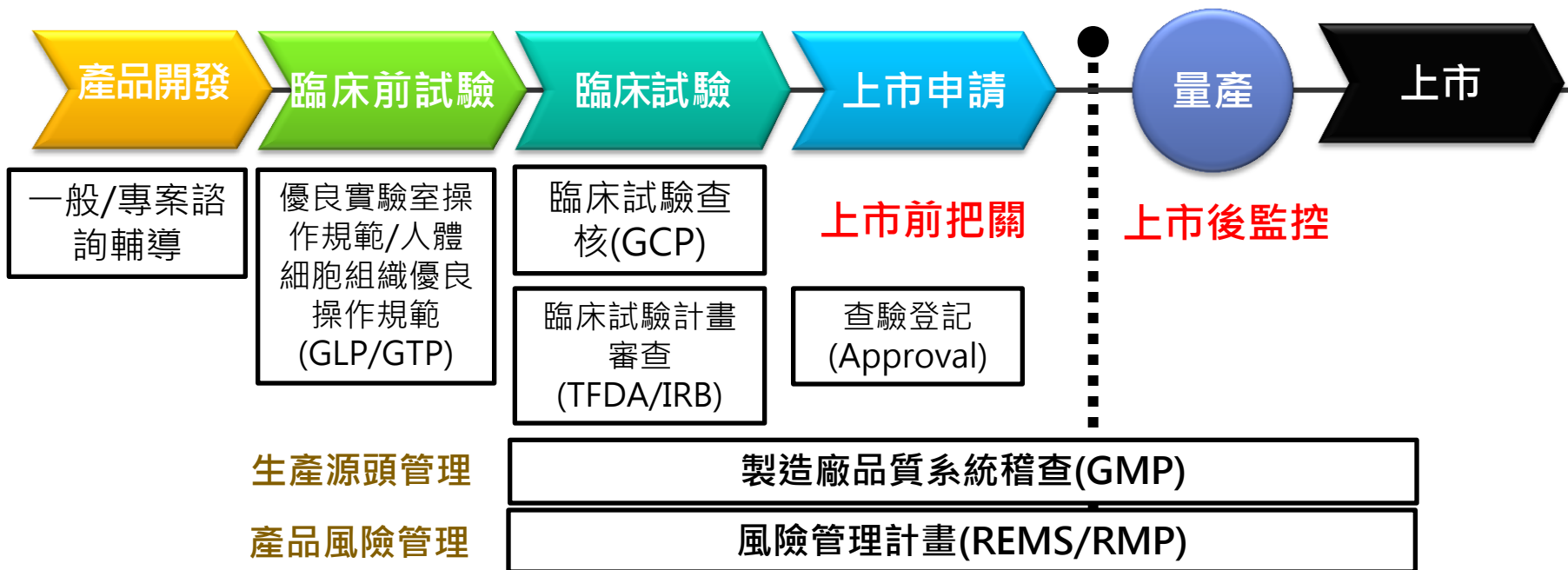
新藥審核

新藥監視期

藥品從研發至上市的特性



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)



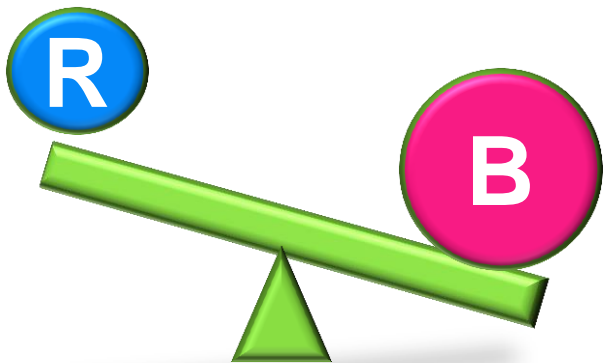


法規科學

The Science of Pharmaceutical Regulation (法規科學)

■ Science and Risk-based regulation

- 藥品核准是基於有力的科學原則 (Sound scientific principle)，並應以風險評估 (Risk evaluation) 確認其具備合理的安全及療效。
- Risk/Benefit assessment
 - Safety (**risk**) is always relative to efficacy (**benefit**)



當正確使用及適當警示下，用在某一適應症 (intended use)，對大多數人 (significant portion of the target population) 具有臨床效益、且其效益 (benefit) 超過其危害 (risk)

The Science of Pharmaceutical Regulation (法規科學)

■ Regulatory Science

- Pure science 與 Practical Science (limited by reality) 之平衡
- 適時的審查程序，避免不必要的延遲上市 (undue delay)
- 適當的審查要求，確保管理的負荷 (regulatory burden) 是適當與負責的 (appropriate and responsible)
- No perfect answers (evidence-based)
- Consensus building, common opinion of experts (advisory committee)

■ Update of Regulation

- 科技不斷進步，法規亦應不斷更新
- 審查要求應與科技發展同步



藥品上市前審查要項

藥品上市前審查

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

技術審查

Requirements for Drug Approval (1)

- 療效與安全性相關資料 (Safety, Efficacy)
 - 藥/毒理 (Pharm/Tox): Drug substance, excipients
 - 藥物動力學 (PK/PD/BA): Drug substance, pilot formulations
 - 臨床試驗
 - Phase I & II clinical trials: Drug substance, pilot formulations
 - Phase III clinical trials: Pivotal clinical formulation (exhibition batch)
 - 銜接性試驗評估
 - 生體相等性試驗 (BE): Drug products
 - Marketed formulation
 - Generic drug products
 - Post-approval changes for both brand and generic drug products

技術審查

Requirements for Drug Approval (2)

■ 品質相關資料 (Quality)

● Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC)

- Quality-Raw materials, drug substance, excipients, drug product, container/closure, equipment, process, specifications, release, stability
- Demonstrate manufacturing capacity
- Validation, specifications, controls, scale up, PAI

● Direction of use (Labeling)

● Data integrity and honest communication

- PAI-cGMP, GLP, GCP audit

● Continue to commit to product quality and performance

- Post-approval commitments and post-marketing monitoring

*PAI

(Pre-approval Inspection) 批准前檢查

臨床試驗

- 臨床試驗資料是證明藥物安全性、有效性的最關鍵依據

Phase I study

- First Human Dose
- 建立PK/PD profile (ADME、交互作用等)
- 確認人體安全使用劑量範圍
- 少數受試者(10-100人，通常為健康人)

Phase II study

- First Efficacy Dose
- 建立藥品有效性，並持續監測藥品安全性
- 確認藥品療效，並作為是否進入Phase III之參考
- 少數病患(100-200人)
- 可能由多國多中心執行

Phase III study

- 收集特定療效及安全性資料
- 通常以新藥查驗登記為目的進行
- 針對特定的病患族群，大規模收納受試者(數百至數千人)
- 由多國多中心聯合執行

Phase IV study

- 經由藥物上市後的監視，針對藥物不良反應事件，進行長期的追蹤，為消費者安全把關

樞紐性試驗 (Pivotal Trial): 作為新藥查驗登記用的驗證性試驗，以支持藥品之適應症、給藥劑量、使用途徑、安全性...等資料。

銜接性試驗

- 根據國際醫藥法規協和會 (ICH) E5 Guidance- Ethic factor in the acceptability of foreign clinical data
- 銜接性試驗定義
 - 銜接性試驗 (Bridging study) 為可提供與國人相關之藥動/藥效學或療效、安全、用法用量等臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推至本國相關族群之試驗。
- 銜接性試驗目的
 - 訂定可以顯示族群因素對安全、療效、用法用量之影響的藥品研發策略
 - 提供不同疾病、族群有意義之臨床試驗資料，以調整適用於國人的劑量

生體相等性試驗

Bioequivalence Study, BE

■ 學名藥查驗登記時

- 用以銜接學名藥與對照藥品(通常為原開發廠藥品)間之療效及安全性

■ 新藥研發過程中或藥品核准上市後

- 隨著對藥品特性的了解，為進一步改良或因應臨床上使用需求等目的，會改變藥品劑型、配方、製程或製造新單位含量藥品，為連結之前所獲得的臨床安全性與療效性資料，必要時亦會進行生體相等性試驗
 - 證明變更前後，或同廠牌同成分同劑型不同單位含量的藥品，具有相似的吸收速率及吸收程度，進而推論兩藥品間距有相似的臨床療效與安全性



IND藥品臨床試驗管理與相關法規

新藥研究開發與上市流程

發現活性新成分
(建立智財保護措施)

IND
試驗用新藥

★ 建議事先與主管機關討論

NDA
新藥

Approval
許可證核准

生合成及純化

動物藥/毒
理、藥動試
驗、製程確
效、安定性試
驗

短期毒性試驗
(急性、亞急性)

生殖及發育毒性試驗
(第一、二、三期)

免疫、基因、致癌性、長期
毒性試驗

Phase I

Phase II

Phase III

孤兒藥及臨床特殊
用藥申請

其他必要之
毒性試驗

長期毒性試驗
(3-6個月)

監視藥物不良反應
蒐集產品缺陷報告

Phase IV

產品抽樣調查、
上市後追蹤調查、
處方藥市場及廣
告監視

非臨床試驗

臨床試驗

新藥審核

新藥監視期

藥品臨床試驗管理之法源依據 (I)

醫療法

- 第8條：本法所稱人體試驗，係指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥生體可用率、生體相等性之試驗研究。人體試驗之施行應尊重接受試驗者之自主意願，並保障其健康權益與隱私權。
- 第78條：為提高國內醫療技術水準或預防疾病上之需要，教學醫院經擬定計畫，報請中央主管機關核准，或經中央主管機關委託者，得施行人體試驗。但學名藥生體可用率、生體相等性之人體試驗研究得免經中央主管機關之核准。
- 非教學醫院不得施行人體試驗。但醫療機構有特殊專長，經中央主管機關同意者，得準用前項規定。

人體試驗管理辦法

- 98.12.14 發布施行。
- 依據醫療法79-1規定訂定之。（有關人體試驗之申請程序、審查作業基準及利益迴避原則、資訊揭露、監督管理、查核、其他告知內容等事項。）

藥品臨床試驗管理之法源依據(II)

藥事法

- 第5條：本法所稱試驗用藥物，係指醫療效能及安全尚未經證實，專供動物毒性藥理評估或臨床試驗用之藥物。
- 第44條：試驗用藥物，應經中央衛生主管機關核准始得供經核可之教學醫院臨床試驗，以確認其安全與醫療效能。

藥品優良臨床試驗準則 (GCP)

- 第3條：臨床試驗定義: 以發現或證明藥品在臨床、藥理或其他藥學上之作用為目的，而於人體執行之研究
- 依藥事法第42條第2項規定訂定之。
- 目的：
 - 保障受試者的權利、安全及福祉（倫理）
 - 確保臨床試驗數據的可信度（科學）

赫爾辛基宣言

■ 1964, Declaration of Helsinki

- 芬蘭赫爾辛基召開之世界醫學大會(World Medical Association, WMA)
 - 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008經WMA陸續修訂
- 作為醫師及醫學研究人員進行人體醫學試驗的倫理指導原則—“The health of my patient will be my first consideration”
 - 要求所有以人為對象之研究計畫都必須通過倫理審查委員會 (Ethic Review Committee) 的審查與核准
 - 人體試驗倫理審查委員會之最早設立依據
 - 重視受試者保護
 - 受試者同意書的簽署(Inform Consent)
- **GCP**建立的重要參考依據之一

GCP架構

人體試驗委員會

試驗主持人

試驗委託者

倫理
安全
科學

監測(monitor)、
稽核(audit)、
及查核 (inspection)

受試者同意書

試驗計畫書

試驗藥品

試驗執行

數據處理

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

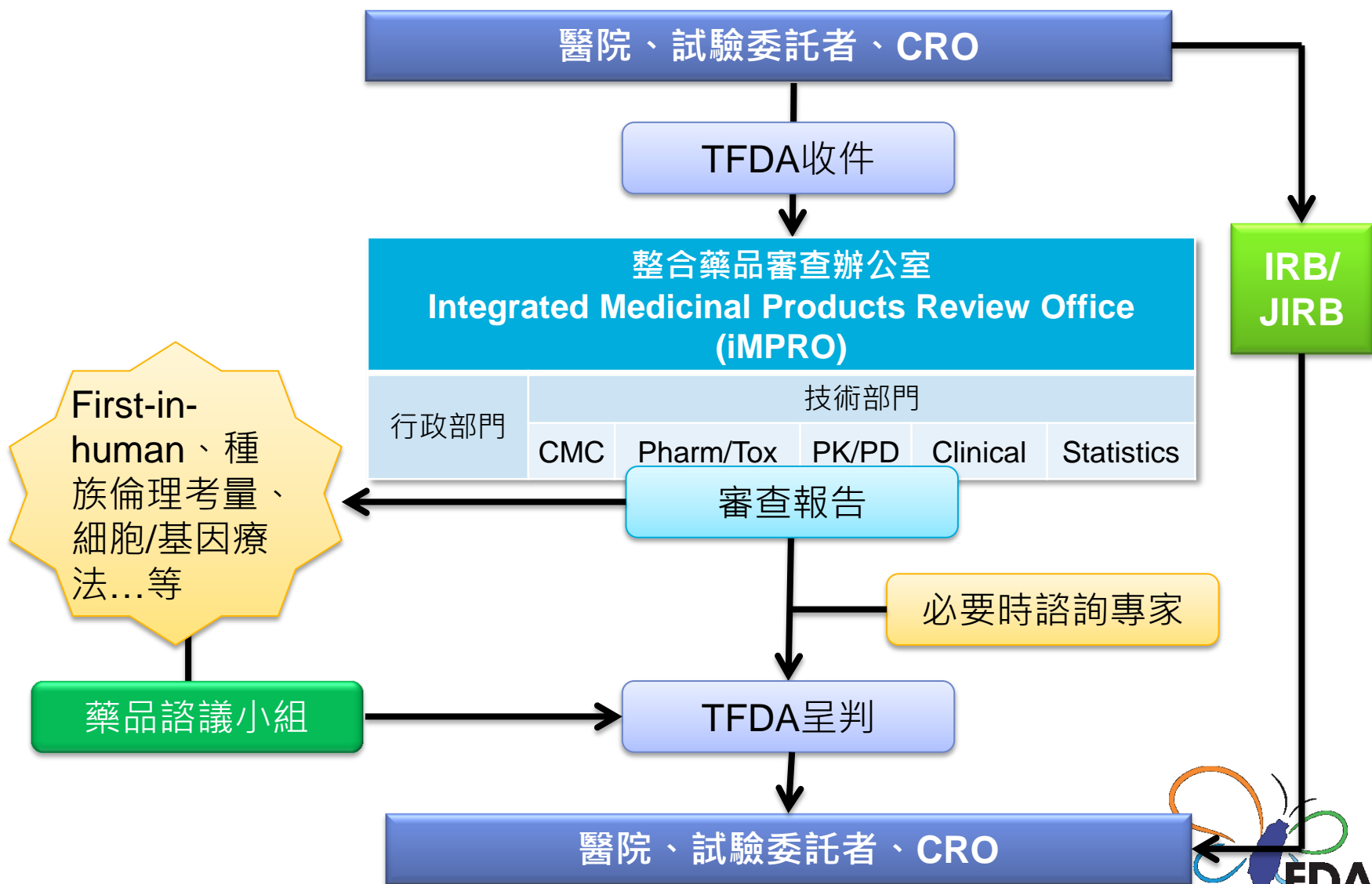
試驗計畫書
Protocol

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



申請藥品臨床試驗計畫案應檢附資料(I)

藥品臨床試驗申請須知

- 藥商執照影本
- 人體試驗委員會同意臨床試驗證明書
- 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
- 藥品臨床試驗計畫內容摘要表、計畫中/英文摘要
- 臨床試驗計畫書 (Clinical Trial Protocol)
 - 加註版本與日期，且須由計畫主持人簽章
- 受試者同意書 (Informed Consent Form)
 - 加註版本與日期，須由試驗主持人簽章
- 個案報告表 (Case Report Form)
- 藥物不良反應通報表
- 藥品特性資料或主持人手冊 (Investigator Brochure)

申請藥品臨床試驗計畫案應檢附資料(II)

- 計畫主持人與協同研究人員之資歷及著作(含訓練時數證明)
- 臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件
- 主成分、成品檢驗規格成績書及成品安定性試驗 (必要時得要求檢送製造管制標準書、批次製造紀錄)
- 供查驗登記用藥品臨床試驗計畫案應繳交繳費證明
- 視個案而定之其他相關資料

試驗執行應注意重點

I. 試驗執行

- 招募受試者
- 知情同意與退出試驗
- 檢體採集與使用
- 偏離或變更計畫書
- SAE通報
- 試驗中止、終止

II. 藥品管理

III. 詳實記錄與文件的保存管理

試驗執行期間嚴重不良事件通報

■ 藥品優良臨床試驗準則第106條

- 受試者發生任何嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並儘快提供書面報告。發生未預期嚴重藥品不良反應，試驗主持人應立即通知人體試驗委員會。但若試驗計畫書或其他文件明確排除者，不在此限。
- 試驗委託者獲知未預期之死亡或危及生命之嚴重藥品不良反應，應於獲知日7日內通報主管機關或其委託機構，並在獲知日起15日內提供詳細書面資料。
- 試驗委託者獲知未預期之死亡或危及生命以外之嚴重藥品不良反應，應於獲知日15日內通報主管機關或其委託機構，並提供詳細書面資料。
- 嚴重不良事件與嚴重藥品不良反應之項目由中央主管機關公告之

嚴重藥物不良反應

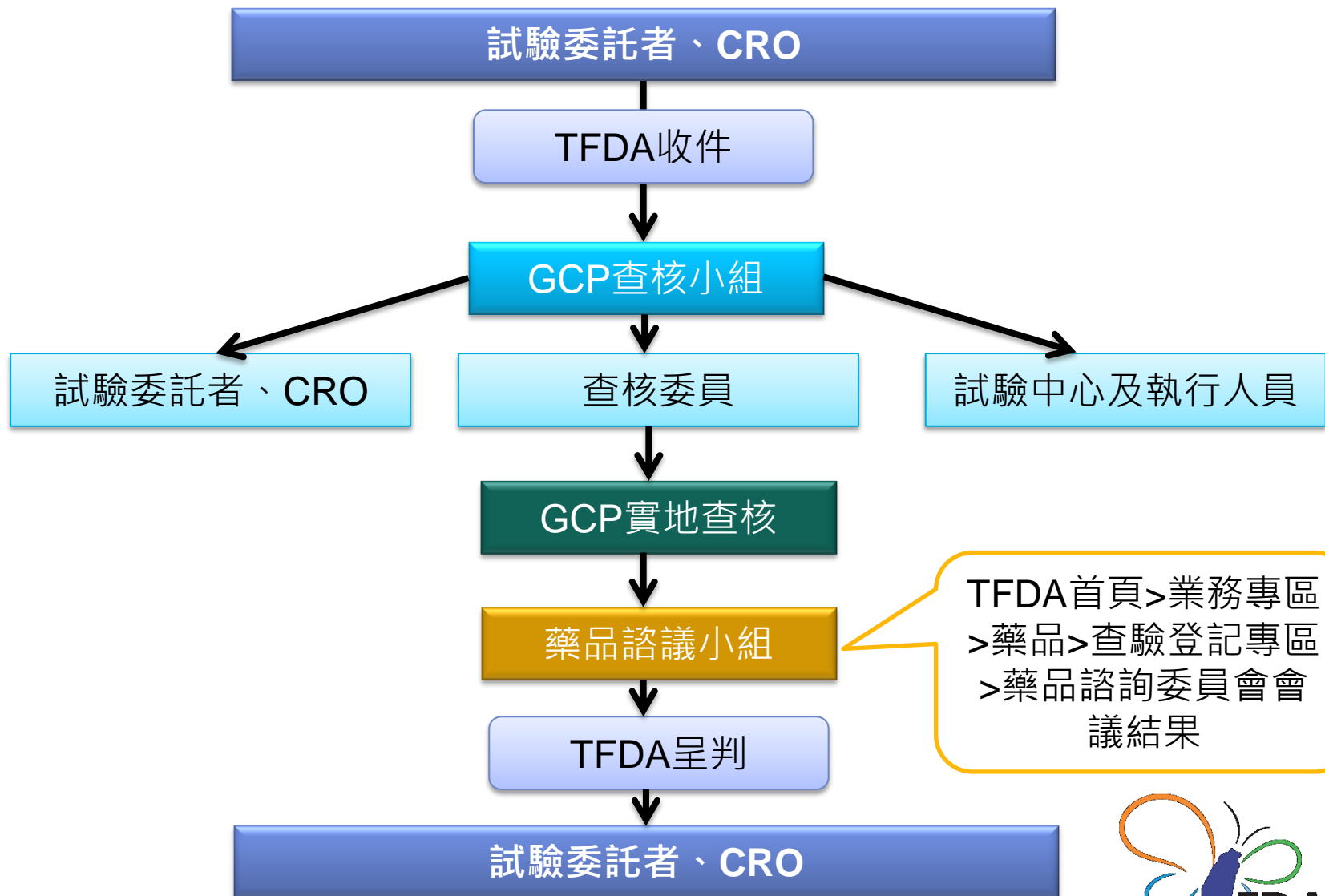
■ 通報者

- 因藥物所引起之嚴重藥物不良反應發生時，醫療機構、藥局、藥商應依本辦法填具通報書，連同相關資料，向中央衛生主管機關或其委託機構通報。

■ 嚴重藥物不良反應，係指：

- 死亡
- 危及生命
- 造成永久性疾病
- 胎嬰兒先天性畸形
- 導致病人住院或延長病人住院時間
- 其他可能導致永久性傷害需作處置者

藥品臨床試驗結案報告標準辦理流程



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

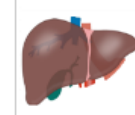
—醫院與學術單位之臨床試驗研究資訊交流平台

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

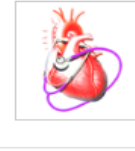
乳癌臨床試驗聯盟(17家)

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

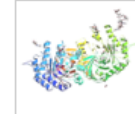
高血壓相關疾病試驗聯盟(6家)

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





NDA新藥查驗登記與相關法規

新藥研究開發與上市流程

發現活性新成分
(建立智財保護措施)

IND
試驗用新藥

NDA
新藥

Approval
許可證核准

★ 建議事先與主管機關討論

生合成及純化

動物藥/毒理、
藥動試驗、製
程確效、安定
性試驗

★ Phase I

★ Phase II

★ Phase III

孤兒藥及臨床特殊
用藥申請

Phase IV

其他必要之
毒性試驗

短期毒性試驗
(急性、亞急性)

長期毒性試驗
(3-6個月)

生殖及發育毒性試驗
(第一、二、三期)

免疫、基因、致癌性、長期
毒性試驗

監視藥物不良反應
蒐集產品缺陷報告

產品抽樣調查、
上市後追蹤調查、
處方藥市場及廣
告監視

非臨床試驗

臨床試驗

新藥審核

新藥監視期

藥品之定義

■ 藥事法第7條

- 本法所稱**新藥**，係指經中央衛生主管機關審查認定屬**新成分、新療效複方或新使用途徑製劑**之藥品。

■ 藥事法施行細則第2條

- 本法第七條，用詞定義如下：

- 一. **新成分**：係指新發明之成分可供藥用者。
- 二. **新療效複方**：指已核准藥品具有新適應症、降低副作用、改善療效強度、改善療效時間或改變使用劑量之新醫療效能，或二種以上已核准成分之複方製劑具有優於各該單一成分藥品之醫療效能者。
- 三. **新使用途徑**：指已核准藥品改變其使用途徑者。

■ 藥品查驗登記審查準則第4條

- **學名藥**：指與國內已核准之藥品具**同成分、同劑型、同劑量、同療效**之製劑

NDA Classifications (US FDA的新藥定義)

■ CDER (Center for Drug Evaluation and Research)

1. **New molecular entity**
2. **New Salt** (not a new molecular entity)
3. **New Formulation** (not a new salt or a new molecular entity)
4. **New combination** of two or more drugs
5. **New manufacturer** (Duplication)
6. **New indication** (claim)
 - Including switching marketing status from prescription to OTC
7. **Already marketed drug products with no previously approved NDA**

■ CBER (Center of Biologics Evaluation and Research)

- **Biological products** (vaccines, serum & blood products)
- Human cells, tissues, and cellular- and tissue-based products

US FDA- Drug Development and Review Definitions

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalsApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm176522.htm>



Definition of a new active substance (EMA的新藥定義)

- A chemical, biological or radiopharmaceutical substance not previously authorised as a medicinal product in the European Union ;
- An isomer, mixture of isomers, a complex or derivative or salt of a chemical substance previously authorised as a medicinal product in the European Union but differing in properties with regard to safety and efficacy from that chemical substance previously authorised ;
- A biological substance previously authorised as a medicinal product in the European Union, but differing in molecular structure, nature of the source material or manufacturing process ;
- A radiopharmaceutical substance which is a radionuclide, or a ligand not previously authorised as a medicinal product in the European Union, or the coupling mechanism to link the molecule and the radionuclide has not been authorised previously in the European Union

Review Checklist for NDAs

(US FDA的NDA審查要項)

- Introduction
- General issues
- Organizing the main folder
- Organizing the electronic submission
 - A. Item 1: table of contents (Index)
 - B. Item 2: **labeling**
 - C. Item 3: summary
 - D. Item 4: **chemistry, manufacturing, and control (CMC)**
 - E. Item 5: **nonclinical pharmacology and toxicology**
 - F. Item 6: **human pharmacology and bioavailability/bioequivalence**
 - G. Item 7: **clinical microbiology**
 - H. Item 8: **clinical**
 - I. Item 9: **safety update**
 - J. Item 10: statistical
 - K. Item 11: case report tabulations (crts)
 - L. Item 12: case report forms
 - M. Item 13: patent information
 - N. Item 14: patent certification
 - O. Item 15: establishment description (CBER only)
 - P. Item 16: debarment certification
 - Q. Item 17: field copy certification
 - R. Item 18: user fee cover sheet
 - S. Item 19: other

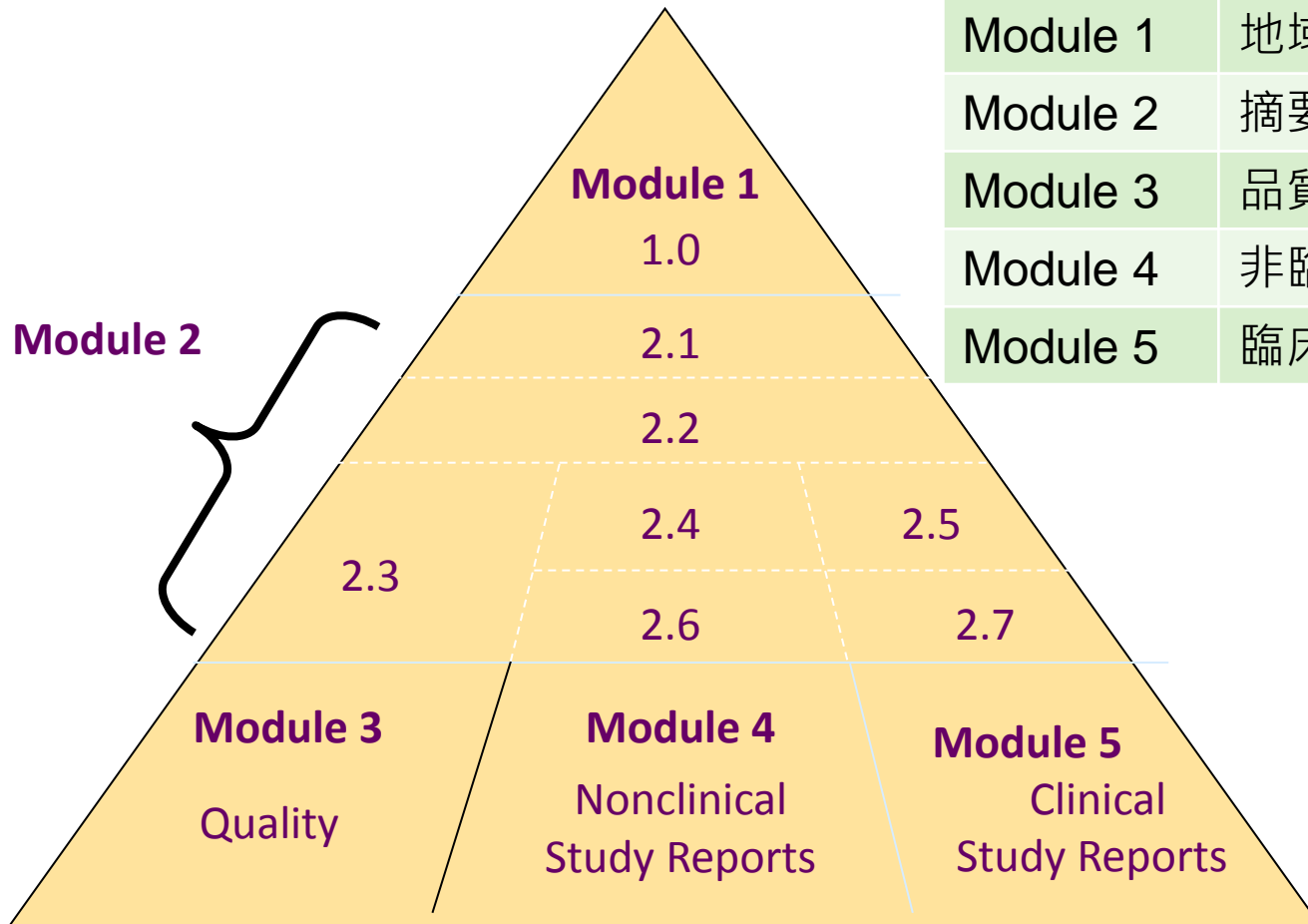
Guidance documents for NDA (US FDA)

- [Bioavailability and Bioequivalence](#) Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations
- [Changes to an Approved NDA or ANDA](#)
- [Container Closure Systems for Packaging](#) Human Drugs and Biologics
- Format and Content of the [Microbiology](#) Section of an Application
- Format and Content of the [Clinical and Statistical](#) Sections of an Application
- Format and Content of the Summary for [New Drug and Antibiotic Applications](#)
- Formatting, Assembling and Submitting New Drug and Antibiotic Applications
- Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the [Manufacture of Drug Substances](#)
- Submitting Samples and Analytical Data for [Methods Validation](#)
- Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the [Manufacture of Drug Products](#)
- NDAs: [Impurities in Drug Substances](#)
- Format and Content of the Human [Pharmacokinetics and Bioavailability](#) Section of an Application
- Format and Content of the [Nonclinical Pharmacology/Toxicology](#) Section of an Application
- Providing [Clinical Evidence of Effectiveness](#) for Human Drug and Biological Products
- [Drug Master Files](#)
- Required Specifications for FDA's IND, NDA, and ANDA Drug Master File Binders
- Qualifying for Pediatric Exclusivity
- PET Drug Applications-Content

ICH國際醫藥協和組織訂定的 NDA審查資料要求

- International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
 - ICH-M4: Common Technical Document (CTD)
- ICH-M4之重點
 - 制定多國共通的CTD格式
 - 清楚列明必要之文件以及非必要之試驗資料
 - 申請者必須依照格式填報
 - 資訊必須清楚、透明化，以利審查人員判定，使審查流程順暢
 - 文件格式包含文字、表格、紙張、排版都必須一致

ICH M4: Common Technical Document



單元	內容
Module 1	地域性之行政管理資料
Module 2	摘要 (產品簡介)
Module 3	品質
Module 4	非臨床試驗報告 (安全性)
Module 5	臨床試驗報告 (有效性)

ICH M4: Common Technical Document

- Module 1. Administrative Information and Prescribing Information
 - This module contain documents specific for each region specified by the relevant regulatory authorities
 - Application forms
 - Proposed label for use in this region
- Module 2. Common Technical Document Summaries
 - CTD Table of Contents
 - CTD Introduction
 - Quality Overall Summary
 - Nonclinical Overview
 - Clinical Overview
 - Nonclinical Written and Tabulated Summaries
 - Clinical Summary
- Module 3. Quality
- Module 4. Nonclinical Study Reports
- Module 5. Clinical Study Reports

我國新藥查驗登記應檢送資料

- 採用證明/處方依據
- 技術性資料
 - 安全性、有效性
 - 動物藥理/毒理試驗
 - 藥物動力學、生體可用率
 - 臨床試驗資料
 - 品質
 - 化學、製造、管制 (CMC)
- 國內臨床試驗報告 (民國82年起需檢附)
 - 轉型為銜接性試驗 (民國89-93年起)

銜接性試驗

■ 82.7.7公告

- 新藥查驗登記應執行國內臨床試驗
 - 中美智慧財產權協議結果→ 引進臨床試驗，帶動新藥發展
- 為鼓勵藥品之研究發展、保障醫藥品之創新，並提升國內臨床試驗之水準，修訂新藥安全監視制度
- 申請新藥查驗登記，應另檢附國內臨床試驗報告，國內臨床試驗為新藥查驗登記之必要條件
- 新藥核准後五年內，申請學名藥查驗登記需檢附相同標準之國內臨床試驗

■ 89.12.12公告

- 國內臨床試驗轉型為銜接性試驗
 - 新藥研發臨床試驗與國際接軌

銜接性試驗

轉型前-七七公告 (1993)

轉型後-銜接性臨床試驗 (2000)

背景

中美智慧財產權協議-過渡期之智財權保護

國際醫藥法規協會化(ICH E5)

特點

執行確認性試驗
(confirmatory trial)

根據疾病、種族等的不同，執行差異性試驗，可依試驗結果調整適用於國人之使用劑量-避免重覆進行臨床試驗

衝擊

引進國內臨床試驗，促進新藥研發

臨床試驗與國際接軌，引進早期臨床試驗

銜接性試驗評估

Bridging Study Evaluation, BSE

- 98年02月13日衛署藥字第0980303366號令
 - 新成分新藥須於其查驗登記申請案前或與查驗登記申請案同時申請銜接性試驗評估
- 98年9月3日衛署藥字第0980325056號公告
 - 基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑為應申請銜接性試驗評估之藥品品項
- 同意免除銜接性試驗之意義
 - 認定該藥品不具內因性(如遺傳、生理)及外因性(如文化、環境)族群差異、或其差異在臨床上是可接受的
 - 同意免除銜接性試驗並不代表認可此藥之臨床試驗數據之療效及安全性已完備
 - 申請銜接性試驗評估，應檢附藥品之完整臨床試驗數據資料 (complete clinical data package)，且宜含亞洲人種資料。

我國新成分新藥NDA審查資料

一. 藥理

1. 體外藥理試驗
2. 活體內藥理試驗
3. 安全性藥理試驗

二. 毒理

1. 單一劑量毒性試驗
2. 重複劑量毒性試驗
3. 生殖毒性試驗
4. 致突變性試驗
5. 致癌性試驗
6. 局部容忍性試驗
7. 毒理動力學
8. 其他

我國新成分新藥NDA審查資料

三. 動物之藥動資料

1. 藥物之吸收試驗
2. 藥物之分布試驗
3. 藥物之代謝試驗
4. 藥物之排泄試驗
5. 性別之影響
6. 其他

四. 人體之藥動資料

1. 藥物之吸收試驗
2. 藥物之分布試驗
3. 藥物之代謝試驗
4. 藥物之排泄試驗
5. 藥物交互作用試驗
6. 藥物在特殊族群之試驗

我國新成分新藥NDA審查資料

五. 臨床試驗

1. 仿單

- 原產國/其他以上市國家
- 原產國仿單之中譯本

2. 綜合臨床報告 (Clinical Summary)

- 整合性療效摘要 (Integrated Summary of Efficacy)
- 整合性安全摘要 (Integrated Summary of Safety)
- 危險效益評估 (Risk/Benefit Assessment)

3. 臨床樞紐試驗報告 (Reports of Pivotal Studies)

我國新成分新藥NDA審查資料

五. 臨床試驗 (續)

4. 其他

- 劑量—反應試驗報告 (Report of Dose-Response Study)
- 其他臨床試驗資料 (Other Supportive Studies and Information)

5. 銜接性試驗之考量 (Consideration of Bridging Studies)

- 亞洲人種資料 (Clinical Data of Asian Population)
- 國內臨床試驗 (Local Clinical Trials)
- 自我評估 (Self-Evaluation)

我國新成分新藥NDA審查資料

五. 臨床試驗 (續)

6. 各國上市後安全報告 (Post-Marketing Safety Update)
7. 參考資料 (References)
8. ICH所屬國家之審查報告 (Review Report of Regulatory Agency in ICH Regions)
 - 美國
 - 歐盟/會員國
 - 日本

我國新成分新藥NDA審查資料

六. 化學、製造、管制 (CMC)—原料藥

1. 化學名稱與結構 (Chemical Name and Chemical Structure)
2. 化學式 (Chemical Formula)
3. 物化性質 (Physical and Chemical Properties)
4. 結構鑑定 (Characterization)
5. 不純物與分解產物資料
6. 製造 (Manufacture)
 - 製造廠
 - 合成/製造方法
 - 製程管制/確效
7. 原料藥 (主成分) 分析方法與規格 (Control of Drug Substance)
8. 標準品之檢驗報告 (Reference Standard)
9. 容器及包裝 (Container/Closure System)
10. 安定性 (Stability)

我國新成分新藥NDA審查資料

六. 化學、製造、管制 (CMC)—成品

1. 成分/組成 (Component/Composition)
2. Pharmaceutical Development
3. 製造 (Manufacture)
 - 製造廠
 - 製造方法與包裝過程 (Methods of Manufacture and Packaging)
 - 製程管制/確效
4. 主成分、賦形劑之規格與分析方法 (Specification and Analytical Method)
 - 主成分、不純物與分解產物資料、分析方法確效
5. 標準品之檢驗報告 (Reference Standard)
6. 容器封裝系統 (Container/Closure System)
7. 安定性—長期儲存與加速安定性試驗 (Stability: Long-Term Storage and Accelerated Stability Studies)
8. 溶離率曲線比對或生體相等性試驗 (Dissolution Profile or Bioequivalence)

新藥查驗登記應檢附之技術性資料表(1)

新藥類別	技術性資料				
	CMC	安全性試驗	藥理作用	PK (ADME)	臨床試驗
新成分	○	○	○	○	BA+CT*
新使用 途徑	X	⊖	○ △	○	BA+CT
新療效	X	X	○ △	△	BA+CT**
新複方	X	⊖	○	○	BA+CT

*臨床試驗之CT:國內臨床試驗→銜接性試驗評估

**新療效(新適應症)藥品，得自行決定是否執行CT

△表示視個案而定

⊖表示部分資料

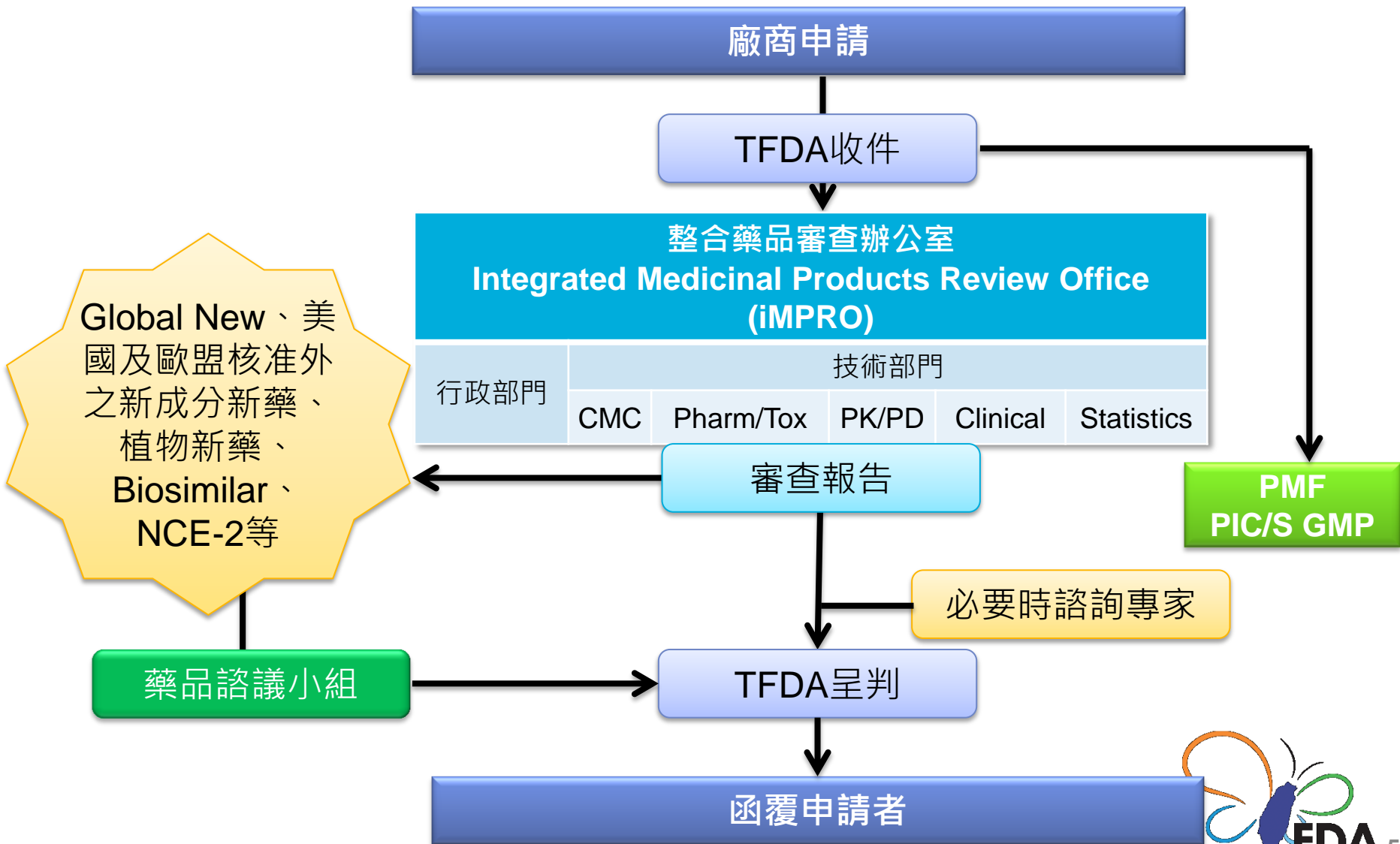
新藥查驗登記應檢附之技術性資料表(2)

新藥類別	技術性資料				
	CMC	安全性試驗	藥理作用	PK (ADME)	臨床試驗
新劑型 (控釋)	X	⊖	X	X	BE or BA+CT
新劑型 (速放)	X	X	X	X	BE or BA+CT
新使用 劑量	X	⊖	⊖	X	BA+CT
新單位 含量	X	⊖	X	X	BE or BA+CT

△表示視個案而定

⊖表示部分資料

新藥查驗登記審查流程



藥物安全監視管理辦法

■ 適用範圍

- 藥事法第7條所稱之新藥
- 其他經本屬公告認定之適用者

■ 增加適用範圍 (94.4.11公告)

- 監視中成分之新劑型、新劑量、新單位含量及其學名藥等藥品

■ 安全監視期間

- 藥品：發證日起5年

藥物安全監視管理辦法

■ 第4條

- 藥物安全監視期間，持有藥物許可證之藥商應積極收集國內、外藥物使用安全資料，除依嚴重藥物不良反應通報辦法之規定為通報外，其他藥物不良反應需一併收錄，並列於藥物定期安全性報告內，依本署指定時間通報之。
- 藥商未依前項規定進行通報者，本署得重新評估其安全性。

資料公開與資料專屬

■ 藥事法第40條之1 (資料公開)

- 中央衛生主管機關為維護公益之目的，於必要時，得公開所持有及保管藥商申請製造或輸入藥物所檢附之藥物成分、仿單等相關資料。但對於藥商申請新藥查驗登記屬於營業秘密之資料，應保密之。
- 前項得公開事項之範圍及方式，其辦法由中央衛生主管機關定之。

資料公開與資料專屬

■ 藥事法第40條之2 (資料專屬)

- 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至五年內，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內，其他藥上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。

資料公開與資料專屬

■ 藥事法第40條之2 (資料專屬) (續)

- 新成分新藥在國外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。

■ 補充公告 (94.10.28)

- 前開藥事法增訂條文生效後，新成分新藥許可證核發時，本署將暫給予五年資料專屬期間。其他藥商可依前開條文第四項規定，舉証該新成分新藥是否在國外取得上市許可後三年內在我國申請查驗登記，以作為得取消該新成分新藥資料專屬期之依據。



TFDA對藥品審查改革之努力

藥品審查改革目標

法規管理

建置與國際銜接
之藥物法規環境

整合技術審查能量與加
強專業審查人才培訓

審查制度

優質創新

銜接國際

產業輔導

強化審查及
輔導機制

加速推動兩岸藥
物研發合作

兩岸合作

藥品管理審查改革方向

■ 藥品管理審查規範與國際接軌

- 新藥審查技術法規協合化 (ICH, CTD, Guidance)
- 加強風險管理
- 加強國際合作
- 強化藥品審查品質、效率、透明、公開、一致性
 - Good Review Practice, GRevP

■ 新興生技製藥產品管理規範

- 藥品及醫療器材複合性新產品
- 奈米科技、新興傳輸性產品、基因工程，體細胞治療產品

Regulate Product, Not Technology

完善法規環境，與國際接軌

■ 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)

藥品管理審查未來挑戰

■ 新興生技製藥產品管理規範

- 植物新藥
- 生物相似性藥品
- 結合生物技術、製藥、材料、奈米及醫學工程
- 生醫材料及組織工程技術與產品
 - 膠原蛋白、玻尿酸、聚乳酸等生醫材料
 - 人工皮膚、人工軟骨等組織工程產品
- 醫用或研究用生物晶片 (蛋白質或基因)
- 基因治療/細胞治療
- 兼具藥品及醫療器材性質之複合式新產品
 - 含藥血管支架、含降血糖輸液幫浦之血糖計
 - 離子電導入法的藥物經皮傳送、配合光源之抗癌光感藥物

■ 緊急使用授權(Emergency Use Authorization, EUA)

- 藥物之輸入、製造，應申請查驗登記並取得藥物許可證後，始得為之。
- 擬修正藥事法，定義未取得許可證藥物，例外可進行輸入製造之類型：
 - 針對目前國內尚無可比較或適宜的替代療法之危及生命或嚴重失能疾病
 - 因應公共衛生需求之緊急狀況，而有緊急使用之必要者等情形

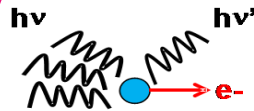
新興生技產品管理挑戰

■ 案例：NBTXR3—癌症放射線治療提升劑(Radioenhancer)

為奈米鈹氧化物(nanoparticle formulation of hafnium oxide crystals, HfO_2)，直接注射於腫瘤組織，因帶負電之特性，可與表面偏正電之腫瘤細胞結合並吞噬於細胞內，再藉由外部給予放射線，透過鈹金屬之電子交換，激發水分子產生過氧化物，以破壞癌細胞，等腫瘤縮小後再以外科手術將腫瘤及奈米金屬產品取出。

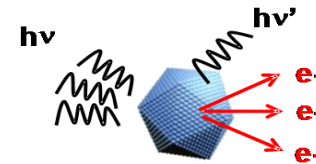
Conventional Radiotherapy

Interaction with water generates limited number of electrons



Radiotherapy with NanoXray

Interaction with Hafnium oxide nanoparticles generates large number of electrons



醫療器材?
藥品?

藥品?

注射方式投與、可能涉及劑量差異、透過化學反應產生作用、美國目前認定為藥品

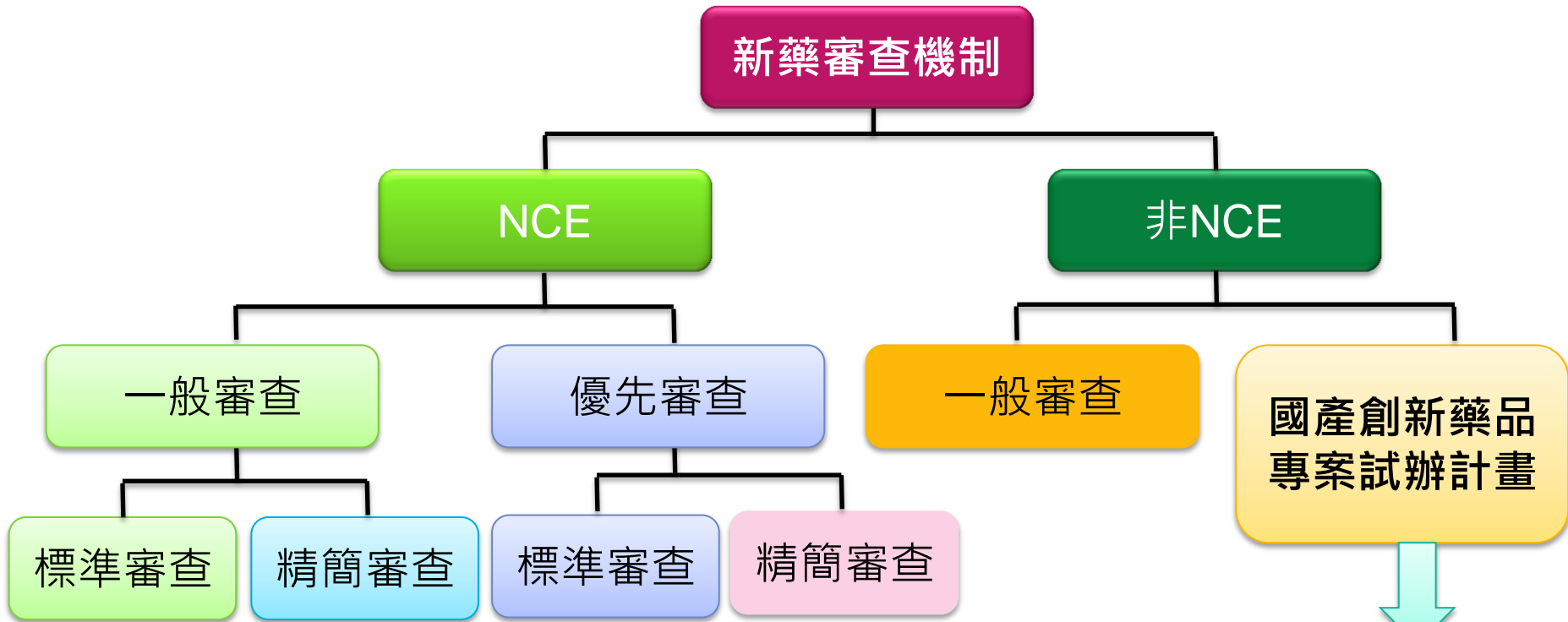
醫療器材?

不涉及藥理作用，不被代謝，於原產國(歐盟國)被認定為醫材，我國藥事法醫療器材之定義亦係比照歐盟

暫定為藥品

考量我國臨床環境，透過藥師調劑及把關，以提升民眾用藥安全。

合理化NDA審查流程

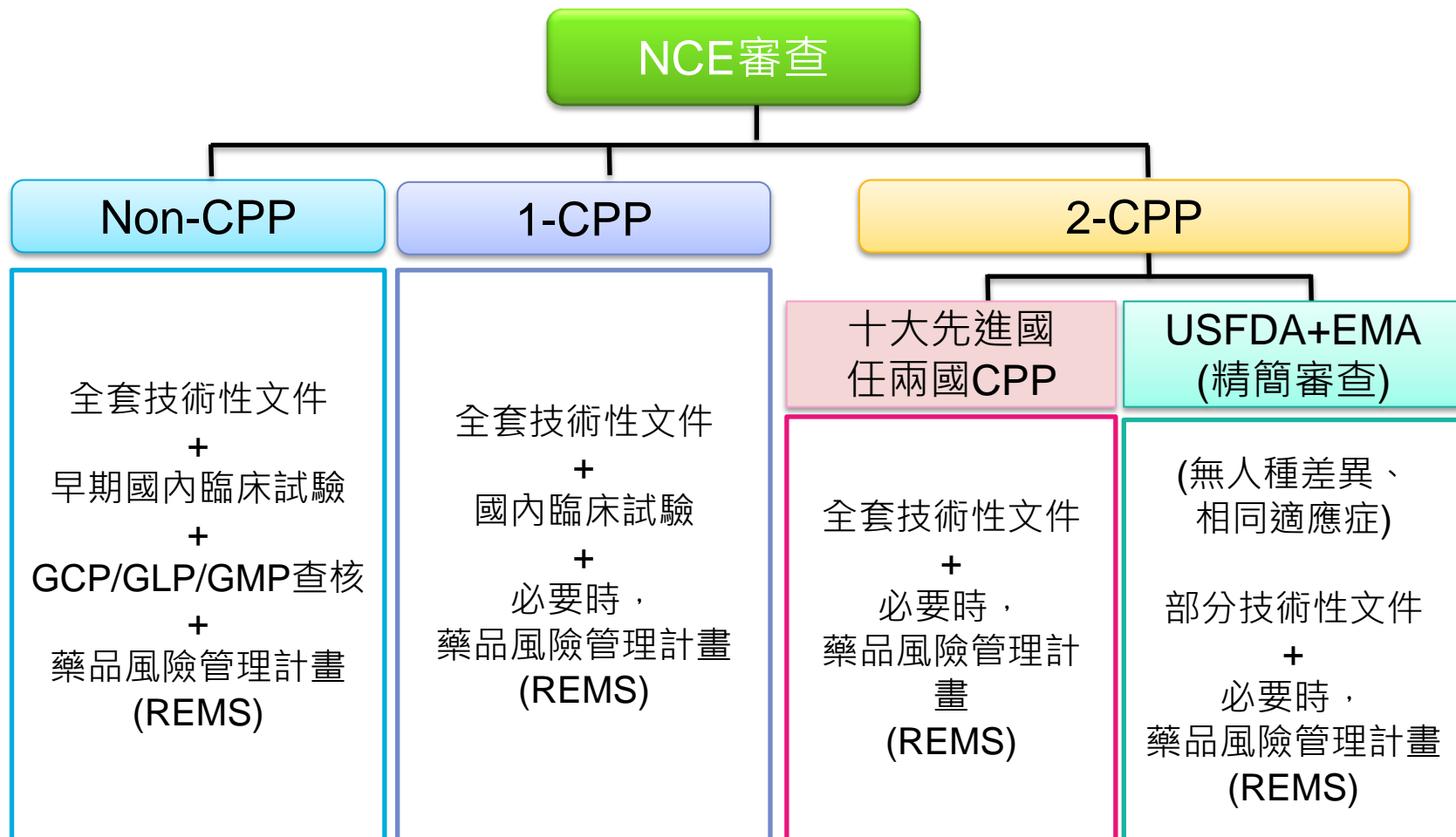


- 優先審查：NCE+嚴重疾病+醫療迫切需求
- 精簡審查：NCE+US FDA及EMA已核准+無人種族群差異

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

合理化NDA審查流程

■ 新成分新藥製售證明(CPP)合理化



提供藥品諮詢輔導機制

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

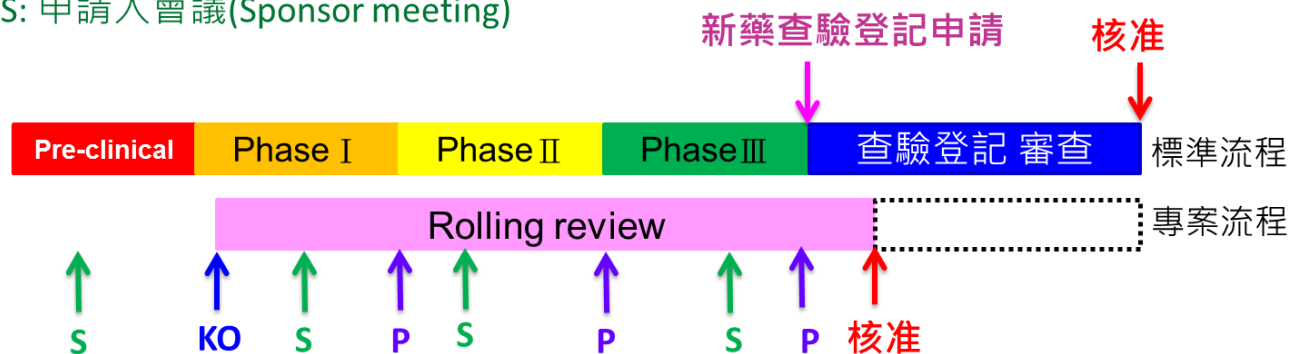
■ 藥品專案諮詢輔導要點 (100.8.2)

- 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

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)

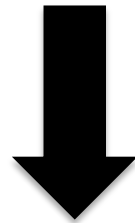


在藥品研發過程及時融入法規要求

TFDA在生技製藥產業扮演之角色

- 保障國民健康之前提下，兼顧製藥產業發展

全民健康的提升者
(Public Health
Protection)



健康產業的推動者
(Public Health Promotion)

