

# 討論

## 藥品臨床試驗計畫 - 技術性文件指引

- ◆ 化學製造管制(化學藥品)
- ◆ 化學製造管制(生物藥品)
- ◆ 臨床前藥毒理
- ◆ 藥動/藥效部份
- ◆ 臨床部份

Regulatory Science, Service for Life

# 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引 化學、製造與管制(化學藥品)

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

藥劑科技組

梁丕偉博士

大綱：

審查CMC的目的在確保藥品的品質，以保障人民用藥安全。

1. 原料藥
2. 成品
3. 安慰劑/對照藥/併用藥

## 臨床試驗：

### 1. 原料藥

在原料藥部分，應包括：

- 結構及物化特性的描述
- 製造廠的名稱與地址
- 新成分之合成/製備方法（包括：所使用的試劑原料、合成過程相關安全性資訊等）
- 可接受的規格合理性
- 以適當分析方法來確保其品質，含鑑別、純度與效價及檢測項目等（如提供臨床試驗用原料藥的檢驗成績書）
- 安定性

## 2. 成品

### 應包括：

- 表列其產品組成
- 所有活性/非活性的種類與數量
- 製造廠的名稱與地址
- 以流程圖表示之製造方法(如有滅菌過程亦應包括)與包裝
- 可接受的規格及其合理性與分析方法（如臨床試驗藥品的檢驗成績書等）
- 足以支持其臨床試驗期間的安定性試驗資料（如試驗方法的簡要敘述與試驗結果，包括所使用的包裝容器等）
- 如為臨床使用前需調配之藥品，需提供 in-use stability 試驗結果。

### 3. 安慰劑/對照藥/併用藥

- 試驗用藥或安慰劑/對照藥/併用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。
- 對照藥/併用藥若屬國內尚未上市，且未於其它國內已核准臨床試驗中使用，應參照本指引檢送原料藥與成品之資料。
- 若於藥品查驗登記審查準則所指之十大醫藥先進國家上市，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名廠址、組成及檢驗成績書。

## 原料藥之檢送資料

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	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 結構	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
c. 一般性質	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
1.2 製造 (Manufacture)			
a. 製造廠	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 製程及製程管制之描述	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
c. 物料管制	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
d. 關鍵步驟及中間體管制	暫不須提供	應提供並予更新	應提供並予更新
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	應提供	應提供	應提供
1.3 特徵及結構鑑定 (Characterisation)			
a. 結構解析及其他特徵	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 不純物	視個案而定	視個案而定	應提供並予更新
1.4 原料藥管制 (Control of Drug Substance)			
a. 規格	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 分析方法	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
c. 分析方法確效	暫不須提供	暫不須提供	應提供並予更新
d. 批次分析	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
e. 規格合理性之依據	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
1.5 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)	暫不須提供	應提供並予更新	應提供並予更新
1.6 容器封蓋系統 (Container Closure System)	視個案而定	應提供	應提供
1.7 安定性 (Stability)			
a. 安定性概要及結論	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 安定性試驗計畫書及承諾	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
c. 安定性試驗數據	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新

## 成品之檢送資料

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	應提供並予更新	應提供並予更新
2.2 藥劑開發/起源發現經過	應提供	應提供	應提供
2.3 製造 (Manufacture)			
a. 製造廠	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 批次配方	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
c. 製程及製程管制之描述	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
d. 關鍵步驟及半製品管制	暫不須提供	視個案而定	應提供並予更新
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	應提供並予更新	應提供並予更新
2.5 成品管制 (Control of Drug Product)			
a. 規格	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 分析方法	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
c. 分析方法確效	暫不須提供	暫不須提供	應提供並予更新
d. 批次分析	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
e. 不純物特徵及結構鑑定	視個案而定	視個案而定	應提供並予更新
f. 規格合理性之依據	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)	暫不須提供	應提供並予更新	應提供並予更新
2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
2.8 安定性 (Stability)			
a. 安定性概要及結論	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
b. 安定性試驗計畫書及承諾	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
c. 安定性試驗數據	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
3. 安慰劑/對照藥/併用藥 (Placebo/Active control/ Concomitant drug)	應提供	應提供並予更新	應提供並予更新
4. 標籤 (Labeling)	應提供試驗藥品(試驗用藥、安慰劑、對照藥及併用藥)標籤	應提供試驗藥品(試驗用藥、安慰劑、對照藥及併用藥)標	應提供試驗藥品(試驗用藥、安慰劑、對照藥及併用藥)標

		籤，並予更新	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），或於其它國內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/併用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。

註 4：對照藥/併用藥若屬國內尚未上市，且未於其它國內已核准臨床試驗中使用，應參照本指引檢送原料藥與成品之資料。若於藥品查驗登記審查準則所指之十大醫藥先進國家上市，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名廠址、組成及檢驗成績書。

敬請指教



財團法人醫藥品查驗中心  
Center for Drug Evaluation, Taiwan

# 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引 化學、製造與管制(生物藥品)

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

藥劑科技組

范育芬小組長

# 原料藥

- 申請第一期臨床試驗時應提供
  - 一般資料：命名、結構、物化/生物活性與機轉
  - 製造：
    - ◆ 製造廠
    - ◆ 自細胞庫製備至發酵純化製程及管制之陳述
    - ◆ 物料管制：尤其是與病毒安全性相關之生物性物料
    - ◆ 關鍵步驟及中間體管制：外來汙染源的監測與管控
    - ◆ 製程確效及/或評估：外來汙染源的移除與去活化製程確效
    - ◆ 製程開發：應提供相關資料及說明

## 原料藥 (cont'd)

- 特徵及結構鑑定
  - 特性分析
  - 不純物: 安全性相關
- 原料藥管制
  - 暫定規格與說明、方法、安全性相關之方法驗證/確效
  - 批次分析: 代表性批次之檢驗結果、分析數據及臨床批次之檢驗成績書。並另須提供非臨床試驗用批次與臨床試驗用批次的關聯性。
  - 規格合理性
- 對照標準品: 暫不須提供
- 容器封蓋系統: 個案而定

## 原料藥 (cont'd)

- 安定性
  - 概要及結論
  - 試驗計畫書及承諾
  - 代表性批次之初期數據

# 成品

- 表列配方組成/作用、配方與製程等開發歷程
- 製造
  - 製造廠
  - 批次配方
  - 製程及製程管制之描述
  - 關鍵步驟及半製品管制:安全相關者
  - 製程確效及/或評估:不須提供
- 賦形劑管制
  - 與生物安全性相關之賦形劑管控
  - 新賦形劑應提供製程、檢驗規格/合理性、分析步驟

## 成品 (cont'd)

- 成品管制
  - 暫定規格/合理性、方法、安全性相關之方法驗證/確效
  - 批次分析: 測試結果、分析數據與試驗用藥之檢驗成績書
  - 不純物: 與安全性相關之不純物管控
- 對照標準品: 暫不須提供
- 容器封蓋系統
- 安定性: 概要及結論、試驗計畫書及承諾、代表性批次之初期數據
- 標籤: 包括安慰劑

## 安慰劑/對照藥/併用藥

- 應提供安慰劑之製造廠、組成及檢驗成績書
- 對照藥/併用藥
  - 若屬國內尚未上市，且未於國內其它已核准臨床試驗中使用，應參照本指引檢送原料藥與成品之資料。
  - 若於藥品查驗登記審查準則所指之十大醫藥先進國家上市，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名廠址、組成及檢驗成績書。

## 申請第二、三期臨床試驗

- 所有資料均應予以更新
- 應提供對照品資料
- 除了安全性相關之製程確效外，其餘確效於臨床試驗階段無須提供

敬請指教



財團法人醫藥品查驗中心  
Center for Drug Evaluation, Taiwan

# 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引 臨床前藥毒理

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

新藥科技組

謝仁宗小組長

# Pharmacological Studies

- Primary Pharmacodynamics
  - ◆ *In vitro* studies
  - ◆ *In vivo* studies
- Secondary Pharmacodynamics
  - ◆ 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
- Mechanism of Action

# Pharmacological Studies

- Safety Pharmacology Studies
- 通常須於first-in-human臨床試驗前完成
- Core Battery Studies (CNS, Cardiovascular, and Respiratory)
- Cardiovascular Function
  - ◆ *In vitro* hERG assay
  - ◆ *In vivo* studies
- Follow-up and Supplemental Studies
- Complied with GLP

# Toxicological Studies

- 一般毒性試驗
- 急性試驗
- 亞慢性試驗(重覆劑量)
- 慢性試驗(重覆劑量)

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

# Toxicological Studies

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	
	嚙齒類	非嚙齒
≤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

# Toxicological Studies

- 基因毒性試驗
  - ◆ 體外試驗：須於first-in-human臨床試驗前完成
  - ◆ 活體試驗
- 完整的標準綜合基因毒性試驗(包括兩個體外試驗和一個活體試驗)須在Phase II臨床試驗開始前完成
- 致癌性試驗：一般完整的致癌性試驗不須要在藥品上市前進行，除非有其他因素考量。

# Toxicological Studies

## ➤ 生殖與發育毒性試驗

- ◆ 生育力試驗：通常須於第三期臨床試驗前提供
- ◆ 胚胎-胎兒發育毒性試驗：視是否納入具懷孕可能性的婦女而定(參考ICH M3(R2)規範)
- ◆ 週產期及產後毒性試驗：通常須於第三期臨床試驗前提供

## ➤ 局部耐受性試驗

- ◆ 局部耐受性試驗 ≠ 局部毒性試驗

# Toxicological Studies

- 其他毒性試驗
  - ◆ 免疫毒性
  - ◆ 毒理動力學
  - ◆ 光安全性
  - ◆ 成癮性
- 支持臨床試驗的所有非臨床安全性試驗皆須遵照GLP規範執行

# First-in-Human Clinical Trial Conducted in Taiwan

- 除了提供臨床前藥毒理技術性文件的摘要報告外，應提供非臨床安全性試驗的完整報告（包括Appendix）。

## 總結

- 一般而言，臨床前藥毒理技術性文件通常以摘要報告方式呈現，但請依個別試驗書寫。在台灣執行第一次人體臨床試驗時，除了提供摘要報告外，還須提供完整的非臨床安全性試驗報告（包括 Appendix）。
- 支持臨床試驗的所有非臨床安全性試驗皆須遵照 GLP 規範執行。
- 治療嚴重且威脅生命的惡性腫瘤抗癌藥品、生物製劑藥品和細胞治療藥品請參考相關的 ICH 規範提供非臨床安全性試驗摘要報告。

敬請指教



財團法人醫藥品查驗中心  
Center for Drug Evaluation, Taiwan

Regulatory Science, Service for Life

# 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引

## 藥動/藥效部份

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

王藝琳

藥劑科技組 PK1 小組長

# Outline

- 非臨床藥動學(含毒理動力學)
- 臨床藥動學
- 總結



# 非臨床藥動學(含毒理動力學)

## ◆ 物質特性及分析方法

### ■ API特性

### ■ 試驗藥品配方

- 若動物試驗與FIH trial使用不同配方，應詳細說明。

### ■ 生物檢品分析方法

- 應使用經確效的生物檢品分析方法 (ex. dog or rat plasma/blood)。

# 非臨床藥動學(含毒理動力學)

## ◆ 吸收

- 單一劑量藥動試驗 →  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $T_{1/2}$
- 重複劑量藥動試驗 → Accumulation ratio
- 劑量線性關係
- 生體可用率
  - 若可行，應提供靜脈注射後的藥動參數。
  - 若動物試驗可評估食物/性別的影響，請一併提供。

# 非臨床藥動學(含毒理動力學)

## ◆ 分佈

- 全身自體射線攝影術(whole body autoradiography)
  - 藥品及代謝物的組織/器官分佈，ex.  $^{14}\text{C}$ -labeled
  - 原則上為單劑量試驗，若有高濃度蓄積或毒性疑慮，應改為重複劑量試驗。
- 蛋白質結合率、胎盤/乳汁穿透、紅血球分佈

# 非臨床藥動學(含毒理動力學)

## ◆ 代謝

- 半衰期、藥品代謝途徑及**確認參與代謝的酵素**
- 原型藥及代謝物之活性鑑定
- **人體CYP酵素誘發/抑制試驗 (in vitro)**

與藥物交互作用有關

## ◆ 排泄

- 半衰期( $T_{1/2}$ )、清除率(CL)
- 恆量試驗(mass balance study)

# 臨床藥動學

- 人體試驗藥品配方/劑型及 human dose rationale
  - 任何已經進行的臨床藥動學試驗結果
  - 人體吸收、分佈、代謝及排泄資料
  - 藥物交互作用試驗
  - 特殊族群
  - 藥動/藥效之相互關係
  - 其他藥動試驗資料 ex. 生體相等性試驗
- \*應使用經確效的生物檢品分析方法 (human plasma)
- \*在台灣執行First-in-human trial，應提供所有非臨床藥動試驗完整報告(含appendix)。

## 總結

- 藥動部份除特殊理由外，應盡可能提供非臨床及臨床ADME資訊，並持續更新。
- 提醒，非臨床及臨床藥動試驗之生物檢品分析方法應經過確效，但不需在IND申請時提供分析確效報告。
- 在台灣執行第一次人體臨床試驗，應提供非臨床藥動試驗之完整報告(含appendix)。

敬請指教



財團法人醫藥品查驗中心  
Center for Drug Evaluation, Taiwan

Regulatory Science, Service for Life

# 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引 臨床部份

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

新藥科技組

陳筱筠小組長

## 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引

### 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 -
<u>第貳章 主持人手冊 .....</u>	- 3 -
第參章 化學、製造與管制.....	- 4 -
一、臨床試驗 Phase I.....	- 5 -
二、臨床試驗 Phase II .....	- 12 -
三、臨床試驗 Phase III / 樞紐試驗.....	- 19 -
第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學.....	- 27 -
一、藥理學 .....	- 27 -
二、藥動學 .....	- 30 -
三、毒理學 .....	- 34 -
四、符合法規之聲明 .....	- 41 -
五、提供藥毒理資料時應注意事項 .....	- 41 -
<u>第伍章 人體使用經驗 (Effects in Human) .....</u>	- 43 -
一、摘要 .....	- 43 -
二、臨床藥動學 .....	- 44 -
<u>三、安全性和療效 .....</u>	- 47 -
第陸章 其他資料.....	- 48 -
參考文獻.....	- 50 -
附件：試驗中新藥申請臨床試驗須檢送之技術性文件查檢表	



## 第貳章 主持人手冊 (p.3)

- 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文件。



## 第貳章 主持人手冊 (p. 3)

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：簡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文件，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。



## 第五章 人體使用經驗

### 一、摘要 (p.43)

- 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，須分別敘明。主持人手冊須定期更新，若更新了上述資料，則須敘明該資料的更新截止日期。
- 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，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。



## 第五章 人體使用經驗

### ■ 三、安全性和療效 (p.47)

- 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）。



## 第五章 人體使用經驗

### ■ 三、安全性和療效 (p.47)

- 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，對嚴重不良事件須特別加以描述說明。若有發生SUSAR，須特別敘明，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)，其結果亦須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，亦須適時更新於主持人手冊。



敬請指教



財團法人醫藥品查驗中心  
Center for Drug Evaluation, Taiwan