

105年度產官學溝通會議-第5次會議

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

105年09月12日(星期一)下午3:00-4:00

近期法規資訊 (公告期間 105/07/01~105/08/31)

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

專案管理組 葉維揚 報告

公告日期	公告內容
105年07月04日 部授食字第1051407080號	檢送本部[公告刪除「含Pioglitazone成分藥品之風險管理計畫」相關事宜]公告影本乙份，請貴公司依上述公告辦理相關事宜，請查照。
105年07月19日 FDA藥字第1051406694號	自即日起，請配合登錄藥品生體可用率試驗及生體相等性試驗計畫內容摘要資訊事宜，詳如說明段，請查照，並轉知所屬會員。
105年07月22日 部授食字第1051406891號	修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，業經本部於中華民國105年7月22日以部授食字第1051406889號公告發布，茲檢送公告（含附件）影本1份，請查照。
105年08月01日 部授食字第1051407825號	檢送公告修正「新藥查驗登記精簡審查機制」一份，請查照。
105年08月03日 FDA藥字第1051406552號	有關國內製造硬空膠囊供藥品製造業及食品製造業分流管理措施，詳如說明，請查照。
105年08月11日 衛部醫字第1051665582號	檢送本部新版「新醫療技術人體試驗計畫執行報告表」1份(如附件)，供貴院研提人體試驗計畫執行報告依循運用，請查照。
105年08月11日 部授食字第1051407832號	「學名藥依藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗申請指引」業經本部於105年8月9日以部授食字第1051406824號公告施行，謹檢陳前揭公告影本(含附件)1份，請查照。
105年08月31日 FDA食字第1051302972號	檢送本署有關國內製造硬空殼膠囊供藥品製造業及食品製造業分流管理措施(如附件)乙份，請查照並轉知所屬知悉。

修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」 《105年07月22日 部授食字第1051406891號》

成分名	適應症
Cholie acid	AMACR deficiency、CYP7A1 deficiency、 3β -HSD及AKR1D1 deficiency (單一酵素缺乏造成之先天性膽酸合成障礙。輔助治療「過氧化體代謝異常[peroxisomal disorders (PDs)]」，包括「Zellweger spectrum disorders」病患呈現肝病表現、脂肪瀉或降低脂溶性維生素吸收併發症。
Human plasma coagulation factor XIII	先天性第十三凝血因子缺乏症的預防性治療以及圍手術期 (perioperative) 出血管理。
Imiglucerase	第一型(Type I)高雪氏症
	改善高雪氏症症狀，包括貧血、血小板減少症、肝臟或脾臟腫大、骨病變（但對於神經學症狀無效）。
Sodium Phenylbutyrate	缺乏Carbamyl phosphate synthetase (CPS), Ornithine transcarbamylase (OTC)或Argininosuccinic synthetase (AS)之先天性尿素循環障礙

公告修正「新藥查驗登記精簡審查機制」 《105年08月01日 部授食字第1051407825號》

一. 目的：

針對美國食品藥物管理局（FDA）、歐盟歐洲藥物管理局（EMA）或日本厚生勞動省（MHLW）其中兩地區已核准上的新成分新藥，訂定精簡審查程序。

公告修正「新藥查驗登記精簡審查機制」

《105年08月01日 部授食字第1051407825號》(續)

三. 適用對象：

申請新成分新藥查驗登記，具有美國FDA、歐盟EMA或日本MHLW其中兩地區核准證明，經評估未具族群差異者，且符合下列二項條件，得以精簡審查程序核准上市：

- ① 對美國FDA、歐盟EMA或日本MHLW/PMDA（獨立行政法人醫藥品醫療器材綜合機構）所要求之藥品風險管理計畫（Risk Management Plan; RMP）及上市後承諾（Post-marketing Commitment）提出最新進度報告。
- ② 提供美國FDA、歐盟EMA或日本MHLW/PMDA審查報告（官方英文版）。

公告修正「新藥查驗登記精簡審查機制」

《105年08月01日 部授食字第1051407825號》(續)

四. 應檢送資料 (精簡審查) :

- ① 依「藥品查驗登記審查準則」第六條之規定，提出該品已在美國、歐盟或日本其中兩地區**核准上市之證明**。(送件時可以**核准函**和**核准仿單**替代，惟領證前應補齊前述資料。)
- ② 美國FDA、歐盟EMA或日本MHLW/PMDA其中兩地區**審查報告 (assessment report)**。
- ③ 依「藥品查驗登記審查準則」第39條附件三或附件七之規定，檢附相關之技術性資料。
- ④ **免除銜接性試驗證明文件**。

公告施行「學名藥依藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗申請指引」

《105年08月11日 部授食字第1051407832號》

主旨：「學名藥依藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗申請指引」業經本部於105年8月9日以部授食字第1051406824號公告施行，謹檢陳前揭公告影本(含附件)1份，請查照。

公告施行「學名藥依藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗申請指引」

《105年08月11日 部授食字第1051407832號》(續)

製劑主成分列屬BCS Class I及Class III，其適用BCS-based biowaiver申請條件（符合其一）：

1. **口服固體速放製劑**，且同時符合下列條件：
 - ① 非經口腔吸收
 - ② 非屬療效濃度範圍狹窄
 - ③ 所含賦形劑亦無影響主成分吸收疑慮

公告施行「學名藥依藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗申請指引」

《105年08月11日 部授食字第1051407832號》(續)

2. 98年6月15日衛署藥字第0980360874號函所列學名藥品項。
3. 符合第1項之複方製劑，且各主成分之間無交互作用者。

成分名稱	適用之最高口服劑量		
acetylsalicylic acid	500mg	levonorgestrel	30µg
acetylsalicylic acid	100mg	metronidazole	500mg
allopurinol	100mg	nicotinamide	50mg
amiloride hydrochloride	5mg	norethisterone	5mg
amoxicillin anhydrous	500mg	paracetamol	500mg
amtriptyline HCl	25mg	Phenoxyethylpenicillin (as potassium salt)	250mg
ascorbic acid	50mg	potassium iodide	60mg
chloroquine phosphate or sulfate	150mg	prednisolone	25mg
clindamycin	150mg	primaquine diphosphate	15mg
diazepam	5mg	proguanil HCl	100mg
DL-methionine	250mg	propranolol HCl	40mg
doxycycline HCl	100mg	propylthiouracil	50mg
fluconazole	50mg	pyridoxine HCl	25mg
levonogrestrel	750µg*2	quinine bisulfate or sulfate	300mg
		riboflavin	5mg
		salbutamol sulfate	4mg

台灣藥物法規資訊網

(<http://regulation.cde.org.tw/>)

The screenshot shows a web browser window displaying the homepage of the Taiwan Drug Regulation Information Website. The browser's address bar shows the URL <http://regulation.cde.org.tw/index.html>. The website header features the title "台灣藥物法規資訊網" and a navigation menu with links for "法規區", "函釋區", "綜合查詢", and "回首頁". A "Knowledge Prescription" logo is also present. Below the header is a search form with the following fields and options:

- 關鍵字搜尋:** A text input field with a green border and a "開始查詢" button. A checkbox for "由下列結果繼續查詢" is located to the right.
- 法令類別:** Radio buttons for "法規" and "函釋", with a "清除" button.
- 發布日期:** Dropdown menus for year (50, 104) and month (1, 12), with a "清除" button.
- 產品類別:** Radio buttons for "藥品", "醫療器材", and "醫療技術", with a "清除" button.
- 專業類別:** Radio buttons for "查驗登記證合類", "化學製造管制類", "藥毒理試驗類", "臨床試驗類", and "上市後管理", with a "清除" button.

Below the search form, the text "查詢結果 共 0 筆" is displayed. The footer contains the Center for Drug Evaluation logo and contact information: "財團法人醫藥品查驗中心", "Center For Drug Evaluation", "Copyright 2006 © 財團法人醫藥品查驗中心", "台北市南港區11557忠孝東路六段465號3樓", "3F, No.465, Sec.6, Zhongxiao E. Rd., Taipei 11557, Taiwan, R.O.C".

收集議題回覆

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

專案管理組 蔡孟庭 報告

■ 議題一：

有關IRB入同一委員會審查的問題，基於人體研究法第5條內容如下：

第 5 條. 研究主持人實施研究前，應擬定計畫，經倫理審查委員會（以下簡稱審查會）審查通過，始得為之。但研究計畫屬主管機關公告得免審查之研究案件範圍者，不在此限。前項審查，應以研究機構設立之審查會為之。但其未設審查會者，得委託其他審查會為之。研究計畫內容變更時，應經原審查通過之審查會同意後，始得實施。

是否“原審查會不等於原委員會”？原審查會應可指原醫院的IRB 而非限定於固定之委員會 (例如第一委員會或第二委員會...等)，關於法規解讀各院看法可能不一致，可否請TFDA針對這條協助釋義？

□ 關於人體研究法，屬於醫事司訂定之法規，若對於人體研究法第五條條文之法規內容有所疑問，建議洽醫事司進行詢問。

■ 議題三：

目前所有送審之ICF皆須PI簽名，惟該ICF審查後有很大的機會被要求修改。建議ICF送審時免除PI簽名之要求以加快流程。

□ 受試者同意書送審查時需檢附試驗主持人簽名，其目的為確保試驗主持人確實知道此版本受試者同意書的內容，所以在受試者同意書送審時仍需檢附試驗主持人的簽名。

■ 議題四：

目前所有初版ICF皆須經IRB與TFDA審查，且被要求修改機會極大。因此於新臨床試驗計畫申請案送審時檢送初版ICF顯得多餘。建議可允許廠商送審新臨床試驗計畫申請案時可免附ICF，其ICF將於IRB批准後提交TFDA審核，以加速審查流程。

□ 於藥品臨床試驗新案申請時，申請者可以自行考量是否於檢送初版受試者同意書，但試驗執行前，執行試驗的受試者同意書版本需通過IRB與TFDA審查核准。另，於藥品臨床試驗案件審查時，受試者同意書為案件審查時應附資料之一，建議至少提供一間試驗執行機構的受試者同意書之資料，以供案件審查參考。

■ 議題五：

建議TFDA將公告之ICF checklist、審查標準與IRB之審查標準同步化，以求審查一致性。

□ TFDA已於105年5月11日FDA藥字第1051404165號函公告藥品臨床試驗受試者同意書checklist及審查標準，若需要求各醫院IRB之審查標準與此公告同步化，可以依此公告之TFDA的審查標準與各醫院IRB進行討論，以達到受試者同意書審查一致性。

■ 議題六：

建議簡化試驗藥品與Lab Kit進口/檢體出口許可證的審查。分享其他亞洲國家流程供參考：

- a. **KOR:** 只審查protocol和country ICF，一旦protocol批准，試驗用藥物可以protocol核准函直接進口。Lab kit進口許可證需要提交每盒總價值，有效期1年。Sponsor/CRO需要在研究結束時提交MFDS進口Lab kit總數。
- b. **SGP:** protocol和site ICF可同步送HA與IRB並在30天完成審查。IRB審查的任何修訂，沒有必要再重新提交給HSA審查。試驗藥品無需進口許可證，Lab kit之中如有未核准之醫材時始須申請進口許可證(未規定數量)，許可證有效期為1年。
- c. **THA:** THA FDA批准後才可提交IRB，需要申請試驗藥品/lab kit進口許可證，根據每次進口的invoice申請，3個工作日內拿到核准函。需要在研究結束時提供藥物進口總量及各醫院進貨量。Lab kit 則無需再提供進口總量。
- d. **HKG:** DOH批准函會在醫院IRB批准後才簽發。試驗藥品進口許可證依據每張invoice申請，1個工作日完成，有效期6個月。Lab Kit無需進口許可證。

□ 此資料已提供給TFDA參考。

綜合討論

臨時動議

仿單審查及送件之臨床常見缺失

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

新藥科技組
彭偉倫

本次演講內容僅代表查驗中心之
觀點，
凡涉及政策方向及法規解釋與適
用，
應依衛生主管機關之指示為準。

送件缺失

- 變更登記申請書未確實刊載欲變更的項目
- 變更項目判定錯誤
 - 是否涉及適應症,用法用量變更
 - 未依西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準繳納規費

送件缺失

- 未依查驗登記審查準則第54及55條檢附資料：
 - 經中央衛生主管機關認可之核准該適應症之證明，並經我國駐外館處簽證
 - 所宣稱適應症或用法用量之臨床文獻
 - 原廠變更通知函(須載明欲變更的項目)
 - 原核准並蓋有中央衛生主管機關騎縫章之外盒、仿單、標籤黏貼表
- 資料零散、未分類、未檢附電子檔、電子檔檔名未標示清楚

仿單擬稿缺失

- 未檢附含追蹤修訂之仿單擬稿
- 未標示或未完整標示仿單修改處或提供對照表
- 中文翻譯錯誤或不順暢 (會導致審查時間延長)
例如:

“IV infuse over 60 minutes”

翻譯成: “靜脈輸注超過60分鐘” ???

事關用法用量建議，敘述須精確，須請原廠解釋清楚

- 於NDA 審查補件時同意修改仿單內容但中文仿單擬稿仍未更新

仿單擬稿建議

- 變更後仿單擬稿刪除的部份仍須保留但加上刪除線，新增部份請用紅字；即使是將某一段落從某一欄位移到另一欄位(例如從不良反應欄位移到警語及注意事項欄位)，亦須依此方式呈現。
- 變更後仿單擬稿請加註頁碼及行號，以利溝通。
- 所有變更的敘述無論是刪除或新增都要提供依據。所提供之依據須是original document (例如study report、module 2.7或其他)。
- 建議提供變更前後對照表，並於對照表中說明依據之document的page number或章節。若僅為修飾中文wording，原意不變，亦請於對照表中說明。
- 若為罕見醫藥名詞，建議附註原文。

中文仿單參考版本

- US FDA核准仿單
- EMA核准仿單
- 其他醫藥十大先進國核准仿單

新劑型新藥

- 未依照參考藥品國內最新仿單提供仿單擬稿

申請新適應症、新使用劑量

- 未依據新的臨床試驗結果修改仿單

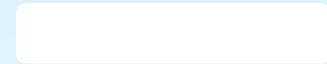
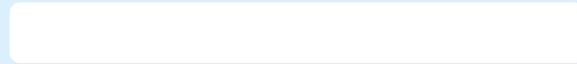
仿單之臨床試驗段落

原則上

- 針對核准適應症所執行之臨床試驗結果
- 應為設計良好且具合適對照組之臨床試驗

種族差異性

- 適應症與用法用量
- 安全性資訊



相關公告

- 國內相關公告
- 指示藥品審查基準

仿單變更一致性

- 同一公司不同劑型產品
 - 安瓶與針劑
 - 長效與短效
 - 錠劑及口服溶液劑
- 同一公司不同單位含量產品
- 需同步更新

審查中更新仿單擬稿

- 因應原廠通知更新仿單(如安全性部分)

核定草本

- 新增原本未刊載於變更登記申請書之變更項目
- 未依仿單核定草本修改

上市後變更臨床審查 考量重點



適應症變更

- 須檢送擬新增/變更適應症之樞紐試驗報告
- 針對新增/變更適應症的樞紐試驗，其用法用量及受試者族群須符合新仿單擬稿該新適應症之相關敘述
- 樞紐試驗之規模及數量要求須視個案而定

仿單變更 - 安全性

- 變更boxed warning、禁忌、警語及注意事項、不良反應。
- 需檢送上市後安全性資料
 - 更新臨床試驗報告
 - 該藥品其他適應症之安全性資料
 - 上市後研究
 - 文獻發表

仿單變更 – 新增臨床試驗資料

■ 臨床試驗資料更新：

更新臨床試驗之長期療效或安全性

新增次族群之臨床試驗結果

新增針對某些特定情況所執行之臨床試驗結果，
如：對不同disease status/stage或不同
treatment response的患者，使用特定療法或
劑量之臨床試驗

新增以安全性為評估指標之臨床試驗結果

➤ 需檢送臨床試驗報告支持上述更新

敬請指教



財團法人醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan