

## 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)之查驗登記審查重點

### 壹、前言

依據「藥品查驗登記審查準則」規定，申請新成分新藥查驗登記時，應檢附完整之技術性資料以資審查其藥品之品質、安全與療效。惟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，為他國法規單位認可其品質安全與有效性。此外，已在他國上市販售之藥品，更具有上市後的人體使用經驗，應可合理用於支持此藥品的安全性與有效性。

經參考美國聯邦法規 (Code of Federal Regulation, CFR) 505(b2) 之立法精神，以在不侵害他人藥品專利為前提，且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，中央衛生主管機關可接受廠商適當引用國外已上市藥品的公開資料，作為支持該藥品在我國上市核准所需之品質、安全與有效之部分參考資料。

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，故公告本規範，說明已在十大醫藥先進國核准滿十年但屬國內新成分新藥 (不包括生物藥品) (簡稱 NCE-2)，其查驗登記審查之技術性資料考量。廠商得參考本規範說明檢齊相關資料，提出新藥查驗登記申請。

### 貳、定義

「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者」，係指在國內申請新藥查驗登記時 (以廠商向中央衛生主管機關申請新藥查驗登記之受理日為基準)，尚未有同成分藥品核准上市，且該成分藥品已於中央衛生主管機關公告「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十年，並檢附採用證明或處方依據以資佐證者，但不包括生物藥品。所有適用本規範之新成分新藥 (含原開發廠、他國學名藥廠與國內藥廠之產品等)，不得有侵害

他人藥品專利之情事。廠商需於申請新藥查驗登記時擬具切結書保證之，並適用藥事法第九十七條規定。

## 參、技術性資料要求

### 一、共通性原則

1. 適用本規範之新藥查驗登記申請案，皆必須依據「藥品查驗登記審查準則」第二十二條之一規範，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。如經評估認定不得免除銜接性試驗者，申請人應依評估結果，擬定適當之銜接性試驗計畫書送交中央衛生主管機關審查。俟審查同意後，申請人應執行銜接性試驗，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送交中央衛生主管機關備查。
2. 廠商必須於申請查驗登記時，提供申請藥品與對照藥品（即引用文獻的樞紐性試驗所使用之藥品）具有藥劑相等性/藥劑替代性之資料，為連結樞紐性試驗之資料，原則應包括該藥品與對照藥品之生體相等性試驗報告或體外溶離率曲線比對報告。僅於特殊情形下，經中央衛生主管機關認可者，生體相等性試驗得以其他試驗資料來取代。生體相等性試驗與溶離率曲線比對之相關事項，應遵循公告之「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」。
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法規單位的審查報告等。
4. 適用本規範之新藥查驗登記申請案，廠商應提供同成分在國外上市藥品的銷售情形與使用該成分的副作用通報與相關文獻資料、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，以茲評估其人體使用經驗。

5. 廠商送審仿單應至少包含執行該藥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。
6. 所有廠商於適用本規範申請新藥查驗登記時，均應依照本規範之規範檢送相關資料，但於審查過程中若基於科學性考量，中央衛生主管機關得要求廠商另行檢附相關資料以資佐證。
7. 依據本規範申請之查驗登記案件，若於國內執行銜接性試驗或該藥品之臨床試驗並完成報告備查者，於中央衛生主管機關核准該藥品後，自發證日起五年內，凡製造或輸入相同成分、劑型、劑量之學名藥廠商，除現行規範檢附資料外，應另檢附經中央衛生主管機關首先核發許可證廠商相同標準之國內銜接性試驗或臨床試驗報告。
8. 依據本規範申請之新藥查驗登記產品不得同時申請精簡審查程序。
9. 依據本規範提出之申請案，不適用藥事法第四十條之二有關資料專屬權之規範，且需檢附之製售證明與採用證明，應依藥品查驗登記審查準則第六條、第七條之規範辦理。

## 二、 個別類別的技術性資料要求

1. 化學製造與管制資料要求：
  - (1) 廠商應依本規範附件”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查驗登記應檢附之技術性資料表”內容，檢送化學製造與管制資料。
  - (2) 原料藥如含一家以上的製造廠，應分別提供化學製造管制之資料，並說明不同來源的原料藥其物理化學性質對製劑品質之影響，廠商更換原料藥來源，依現行法規規範辦理。
  - (3) 關於原料藥與藥品之規格，其單一不純物/分解產物須符合下列條件之一：
    - a. 如表一與表二之規範（參考 ICH Q3A 與 Q3B）。

表一：原料藥不純物/分解產物限量

每日最大劑量	標定限量
≤2 g	0.15% 或 1.0 mg 每日攝取量，二者中取較低量者
>2 g	0.05%

表二：藥品不純物/分解產物限量

每日最大劑量	標定限量
<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 200 μg，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%

- b. 如果超過限量之不純物/分解產物為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. 數據顯示申請製造廠之藥品與對照藥品，以經過確效之分析方法進行分析，經比對後其不純物/分解產物規格小於或等於對照藥品者。

(4) 在無法符合前述條件時，原則上須依 2.「藥理/毒理資料要求」規範進行毒性試驗。

## 2. 藥理/毒理資料要求：

- (1) 廠商應依本規範附件”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查驗登記應檢附之技術性資料表”內容，檢送該成份非臨床藥理/毒理之相關試驗報告或核准

國的評估報告或文獻資料供審。

- (2) 若藥品之安全指數很低或藥品之吸收性質獨特而有安全疑慮者（例如：微脂體、控制釋放製劑、植入劑、穿皮貼片、奈米微粒造影劑和奈米抗癌製劑等），廠商需檢附以該藥品在一個適當之動物物種執行最長不超過三個月的一般毒性試驗技術性資料，若執行上述毒性試驗時，試驗組包括對照藥品，則試驗之期間可以縮短為一個月。
  - (3) 若廠商製造生產之藥品含新穎之賦形劑（即廠商未能提供資料佐證，該賦形劑曾於我國或他國上市的同劑型藥品中使用過者）或使用之賦形劑因人體使用經驗不足夠（包括曝露量、曝露期間和給藥途徑）而有安全性疑慮者，則廠商應檢附以該賦形劑執行的非臨床安全性資料，同時應檢附以該藥品在一個適當之動物物種執行最長不超過三個月的一般毒性試驗技術性資料。
  - (4) 若有如 1. 「化學製造與管制資料要求」所示，具有該藥品不純物/分解產物之安全性考量時，尚需以該申請製造廠之原料藥或該藥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 1）：
    - a. 一個為期兩週或以上的齧齒類動物重覆劑量毒性試驗。惟該藥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 1：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中央衛生主管機關新藥審查相關規範。

### 3. 藥動/藥效資料要求：

- (1) 廠商應依本規範附件”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查驗登記應檢附之技術性資料表”內容，檢送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。

- (2) 檢送資料若非該藥品之資料，則廠商應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，須符衛生署 98 年 4 月 2 日衛署藥字第 0980316268 號公告之規範（藥品生體可用率及生體相等性試驗準則）。在特殊情形下，此「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。上述該臨床試驗可參考衛生署 93 年 7 月 12 日衛署藥字第 0930316102 號公告草案之要求；上述該臨床藥效試驗設計可參考衛生署 93 年 12 月 10 日衛署藥字第 0930338696 號公告之要求。

#### 4. 臨床資料要求：

- (1) 廠商應依本規範附件”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查驗登記應檢附之技術性資料表”內容，檢送該成份藥品臨床試驗之試驗報告或文獻資料供審，以茲評估其臨床的安全性與有效性。
- (2) 針對輸入藥品，若該藥品或同成分藥品只在十大醫藥先進國家一國核准者，依藥品查驗登記審查準則之相關規範，檢附十大醫藥先進國家中之一國採用證明者，在辦理新成分新藥查驗登記時，應提供可證明對國人用藥之安全性、有效性具臨床上、統計學上有意義之臨床試驗報告供審（藥品查驗登記審查準則中第三十八條之二）。
- (3) 同 3. 「藥動/藥效資料要求」第(2)項之規範。
- (4) 必要時，廠商應提供藥品風險管理計畫（REMS/RMP; Risk Evaluation and Mitigation Strategy/Risk Management Plan）。

#### 肆、參考資料

1. US CFR (Code of Federal Regulations) 505(b2)
2. International Conference on Harmonization (ICH) Q3A: Impurities in New Drug Substances, 2006.
3. International Conference on Harmonization (ICH) Q3B: Impurities in New Drug Products, 2006.
4. 藥品查驗登記審查準則
5. 衛生署 98 年 2 月 13 日衛署藥字第 0980303366 號公告
6. 衛生署 91 年 6 月 25 日衛署藥字第 0910041469 號公告
7. 衛生署 98 年 4 月 2 日衛署藥字第 0980316268 號公告
8. 衛生署 93 年 7 月 12 日衛署藥字第 0930316102 號公告草案
9. 衛生署 93 年 12 月 10 日衛署藥字第 0930338696 號公告

附件、已在十大醫藥先進國核准上市滿十年但屬國內新成分藥品  
查驗登記應檢附之技術性資料表

應檢送資料項目	備註	說明
<b>化學製程管制(CMC；Chemistry; Manufacturing and Controls)</b>		
1. 綜合報告 (Summary/Expert Report)	△	
2. 仿單 (Package Insert)	O	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其它所送審技術性資料(文獻)之整理。
3. 原料藥 (Drug Substance)	O	
3.1. 一般資料 (General Information)	O	含命名(Nomenclature)、結構(Structure)與物化性質(Physical Chemical Properties)。
3.2. 製造 (Manufacture)	O	含製造廠(Manufacturer(s))、製程敘述與製程管控(Description of Manufacturing Process and Process Controls)、物質管制(Control of Materials)、關鍵性步驟與中間體管制(Controls of Critical Steps and Intermediates)及批次製造紀錄(或以「製程確效計畫書及報告書」代替)。
3.3. 結構鑑定 (Characterization)	O	含主成分之結構鑑定並可能產生之不純物，不純物之鑑定視個案而定。
3.4. 原料藥管控 (Control of drug substance)	O	含規格 (Specification)、試驗方法 (Analytical Procedures)、分析方法確效、批次分析與原料藥檢驗成績書 (CoA)。
3.5. 標準品 (Reference standard)	O	含來源、批號、標示含量、標定程序、檢驗規格與檢驗成績書。
3.6. 容器封裝系統 (Container closure system)	O	
3.7. 安定性 (Stability)	O	含安定性試驗計畫書與報告書。

4. 藥品(Drug Product)	O	
4.1. 組成 (Description and composition of the drug product)		
4.2. 製造發展沿革 (Pharmaceutical development)	O	如原料藥、賦形劑與容器封裝系統之選擇、製程發展等。
4.3. 製造 (Manufacture)	O	含製造商、製程與管控、關鍵性步驟與製程管制、製程確效與批次製造紀錄或以「製造管制標準書」代替。
4.4. 賦形劑管控 (Control of excipients)	△	含規格、試驗方法與檢驗成績書。
4.5. 成品管控 (Control of drug product)	O	含規格、檢驗方法、分析方法確效與檢驗成績書。
4.6 標準品 (Reference standard)	O	含來源、批號、標示含量、標定程序、檢驗規格與檢驗成績書。
4.7. 容器封裝系統 (Container closure system)	O	
4.8 安定性 (Stability)	O	含安定性試驗計畫書與報告書。
4.9 清潔確效或工廠 GMP 核備函 (Clean validation or GMP certificate)	O	
<b>藥理/毒理 (Pharmacology/Toxicology)</b>		
1. 綜合報告(Summary/Expert Report)	O	
1.1. 藥理 (Pharmacology)		
1.2. 毒理 (Toxicology)	O	
2. 仿單 (Package Insert)	O	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其它所送審技術性資料(文獻)之整理。
3. 藥理 (Pharmacology)	O	得以文獻取代。
3.1.體外藥理試驗 ( <i>In vitro</i> pharmacological studies)		
3.1.1. 細胞株試驗 (Cell line studies)		
3.1.2. 接受器特異性試驗 (Receptor specificity studies)	O	得以文獻取代。
3.1.3. 離體器官試驗 (Isolated organ preparations)	O	得以文獻取代。

3.1.4 劑量-反應試驗 (Dose-response studies)	O	得以文獻取代。
3.1.5. 其他	△	若有，請提供。例如： ● 藥物交互作用試驗 (Drug interaction studies) ● 前驅物與活性分子作用試驗 (Prodrug vs. active molecule effect studies) ● 平均抑制劑量/平均有效劑量 (ID <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> ) ● 母藥與(活性)代謝物試驗(Parent vs. (active) metabolite studies) ● 放射線標定(Radio-labeling/mapping studies)等 得以文獻取代。
3.2. 活體內藥理試驗 ( <i>In vivo</i> pharmacological studies) 3.2.1. 藥理/疾病模式試驗 (Pharmacological/disease model studies)	O	得以文獻取代。
3.2.1.1. 劑量-反應試驗 (Dose-response studies)	O	得以文獻取代。
3.2.2. 其他	△	若有，請提供。例如： ● 前驅物與活性分子作用試驗 ● 母藥與(活性)代謝物試驗 得以文獻取代。
3.3. 安全性藥理試驗 (Safety pharmacological studies)	O	全身器官作用之評估例如神經、心臟血管、呼吸、腸胃、生殖泌尿、免疫系統等 得以文獻取代。
4. 毒理 (Toxicology) 4.1. 單一劑量毒性試驗 (Single dose toxicity studies)	O	得以文獻取代。
4.2. 重覆劑量毒性試驗 (Repeated dose toxicity studies)	O	依臨床需求作個案考量。 得以文獻取代。
4.2.2. 其他	△	若有，請提供。

4.3. 生殖毒性試驗 (Reproduction toxicity studies) 4.3.1. 第一期：生殖力影響試驗 (Fertility & reproductive performance)	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.3.2. 第二期：致畸胎性試驗 (Teratogenicity studies)	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.3.3. 第三期：週產期及產後毒性試驗 (Peri- and postnatal toxicity study)	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.4. 致突變性試驗 (Mutagenicity toxicity studies) 4.4.1. 細菌基因突變分析 (Gene mutation in bacteria)	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.4.2. 體外哺乳類細胞遺傳毒性分析	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.4.2.1. 哺乳類細胞染色體傷害分析 (chromosomal aberration in mammalian cells)	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.4.2.2. 小鼠淋巴瘤 tk 分析 (mouse lymphoma tk assay)	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.4.3. 動物活體基因毒性分析 4.4.3.1. 活體微核測試 ( <i>In vivo</i> micronucleus test)	△	視個案而定。 得以文獻取代。
4.4.4. 其他	△	若有，請提供。
4.5. 致癌性試驗 (Carcinogenicity studies)	△	對於(1) 未來須經持續給藥 6 個月以上之試驗物質，(2) 過去之數據顯示此類別之試驗物質可能引起致癌性者，(3) 試驗物質之作用機制推測可能有致癌性者，(4) 重覆劑量毒性試驗之結果顯示有腫瘤生成現象的試驗物質，(5) 試驗物質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理生理反應，或 (6) 基因毒性試驗結果顯示有致突變性存在之試驗物質等，須提供。 得以文獻取代。

4.6. 局部耐受性試驗 (Local tolerance studies)	△	藥品有局部安全性考量者，應提供。 例如： ● 眼睛刺激性 ● 皮膚刺激性 ● 皮膚過敏性 ● 皮膚感光過敏性試驗 得以文獻取代。
4.7. 毒理動力學 (Toxicokinetic studies)	△	如有資料，請提供。 得以文獻取代。
5. 參考資料 (References)	△	如有資料，請提供。
<b>藥動/藥效(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)</b>		
1. 綜合報告 (Summary/Expert Report)	○	
2. 仿單 (Package Insert)	○	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，如與對照藥品比較之生體相等性，與/或在國內所執行臨床試驗結果，與其它所送審技術性資料(文獻)之整理。
3. 動物之藥動資料 (Animal Pharmacokinetics)		得以文獻取代。
3.1. 藥物之吸收試驗 (Absorption)	○	
3.2. 藥物之分佈試驗 (Distribution)	○	得以文獻取代。
3.3. 藥物之代謝試驗 (Metabolism)	○	得以文獻取代。
3.4. 藥物之排泄試驗 (Excretion)	○	得以文獻取代。
4. 人體之藥動資料 (Human Pharmacokinetics)		得以文獻取代。
4.1. 藥物之吸收試驗 (Absorption)	○	
4.1.1 藥物在血中之分佈 (Plasma concentration profile; Cmax, Tmax, AUC)	○	

<p>4.1.2 生體可用率或/及生體相等性試驗 (Bioavailability or/and bioequivalent study)</p>	<p>◎</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 提供申請藥品與對照藥品之生體相等性試驗報告。</li> <li>● 提供對照藥品之生體可用率資料。</li> <li>● 對照藥品係指引用文獻的樞紐性試驗所使用之藥品。</li> <li>● 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。</li> <li>● 應遵循本署所公告之「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」。</li> </ul>
<p>4.1.3 劑量與藥效之關係 (Dose-response study)</p>	<p>△</p>	
<p>4.1.4 劑量之線性關係 (Dose-linearity study)</p>	<p>○</p>	<p>得以文獻取代。</p>
<p>4.1.5 食物之影響 (Food effect study)</p>	<p>○</p>	<p>得以文獻取代。</p>
<p>4.2. 藥物之分佈試驗 (Distribution) 4.2.1 蛋白質結合率 (Protein binding study)</p>	<p>○</p>	<p>得以文獻取代。</p>
<p>4.2.2 紅血球分佈情形 (Red blood cell distribution study)</p>	<p>△</p>	
<p>4.2.3 分佈體積 (Volume of distribution)</p>	<p>○</p>	<p>得以文獻取代。</p>
<p>4.2.4 胎盤穿透及乳汁分泌 (Placental transfer and milk secretion study)</p>	<p>△</p>	
<p>4.2.5 其他</p>	<p>△</p>	<p>例如：血腦障壁(Blood- brain barrier (BBB))之穿透試驗資料等，且得以文獻取代。</p>

4.3. 藥物之代謝試驗 (Metabolism)		得以文獻取代。
4.3.1 藥物代謝之半衰期,途徑及代謝物 之構造及活性確認 (Metabolic profiles: pathways, half-life and identification of possible metabolites and pharmacological activities)	O	
4.3.2 活性代謝物之藥動資料 (Properties of active metabolites)	O	得以文獻取代。
4.3.3 代謝酵素之確定 (Identification of involved metabolic enzymes)	O	得以文獻取代。
4.3.4 藥物對酵素之誘發或抑制 (Enzyme induction or inhibition study)	O	得以文獻取代。
4.4. 藥物之排泄試驗 (Excretion)		得以文獻取代。
4.4.1 恒量試驗 (Mass balance study)	△	
4.5. 藥物交互作用試驗 (Drug-Drug Interaction)	O	得以文獻取代。
4.6. 藥物在特殊族群之資料 (Special Populations)	O	得以文獻取代。
4.7 其他	△	
<b>臨床(Clinical)</b>		
1. 仿單 (Package Insert)	O	應至少包含執行該品之重要試驗研究 資料,如與對照藥品比較之生體相等 性,與/或在國內所執行臨床試驗結 果,與其它所送審技術性資料(文獻) 之整理。
2. 在國內以所申請查驗登記藥品執行可 證明對國人用藥之安全性、有效性具 臨床上、統計學上意義之臨床試驗報 告	△	依本規範參、二、4.臨床資料要求之 規定辦理。
3. 該品或同成分藥品之臨床文獻資料	O	

4. 整合性療效分析綜合報告 (Integrated summary of efficacy)	O	
5. 整合性安全資料分析綜合報告 (Integrated summary of safety)	O	
6. 該品或同成分藥品在他國上市後安全資料	O	如在國外上市藥品的銷售情形與使用該成分的副作用通報與相關文獻資料、上市國家數量與人口數等。
7. 銜接性試驗評估	O	依據藥品查驗登記審查準則二十二之一條之規定辦理。
8. 風險管控計畫(REMS/RMP)	△	必要時，需提供。

備註：

O：表示須檢附該項目之資料。

△：表示視個案而定。

◎：表示依下述方法擇一辦理：(1)生體相等性試驗 (2)生體可用率及臨床試驗。