

## 「藥品臨床試驗計畫-技術性文件資料申請作業指引」修訂前後對照表

| 章節 | 原指引內文                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 修改後內文                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 說明               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 前言 | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>本指引之目的，在說明申請臨床試驗所須送審的數據及技術性文件，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須要</p> | <p>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。</p> <p>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，<u>需</u>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。</p> <p>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。</p> <p>本指引之目的，在說明申請臨床試驗所須送審的數據及技術性文件，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<u>需</u>要</p> | 統一修改用字將「須」改為「需」。 |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                           |                                                                     |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>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，所須的技術性文件要求差異甚大，無法在此指引一一敘明，本指引僅代表中央主管機關目前對臨床試驗計畫之技術性文件之審查考量，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可依藥品特性，適時與藥品審查相關單位進行個案討論，使藥品研發過程更有效率。另外，中央主管機關亦保留額外要求技術性資料之權利。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>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，所須的技術性文件要求差異甚大，無法在此指引一一敘明，本指引僅代表中央主管機關目前對臨床試驗計畫之技術性文件之審查考量，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可依藥品特性，適時與藥品審查相關單位進行個案討論，使藥品研發過程更有效率。另外，中央主管機關亦保留額外要求技術性資料之權利。</p> |                                                                     |
| <p>第壹章<br/>試驗<u>中新藥品</u>申請臨床試驗須檢送資料</p> | <p>任何未獲主管機關同意上市之試驗<u>中新藥品</u>，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。</p> <p>提出 IND 申請，應檢具以下資料*：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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）。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>4. 藥品臨床試驗計畫內容摘要表、計畫書中文及英文摘要。</li> <li>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。</li> <li>6. 受試者同意書，加註版本與日期，須由試驗主持人簽章。</li> <li>7. 個案報告表（Case Report Form）。</li> <li>8. 藥物不良反應通報表。</li> </ol> | <p>任何未獲主管機關同意上市之試驗<u>中新藥品</u>，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<u>中新藥品</u>臨床試驗<u>計畫</u>申請，經許可後方可執行。</p> <p><u>提出藥品臨床試驗計畫案申請，請依衛生福利部食品藥物管理署公告最新版之「藥品臨床試驗申請須知」應檢附資料規定檢送。</u></p>                    | <p>修正標題。</p> <p>請參閱衛生福利部食品藥物管理署公告最新版之「藥品臨床試驗申請須知」，建議不再於本指引重複敘述。</p> |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|           | <p>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）。</p> <p>10. 臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件。</p> <p>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）。</p> <p>12. 藥品化學、製造與管制（Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC）資料。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                           |
| 第貳章 主持人手冊 | <p>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。</p> <p>主持人手冊內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 目錄。</li> <li>2. 摘要：以下章結的摘要內容。</li> <li>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。</li> <li>4. 藥品成分、配方、化學結構式。</li> </ol> | <p>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<u>非臨床與臨床</u>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（<u>例如：劑量、給藥頻率／間隔、給藥投予途徑以及安全性監測之方法</u>），並<u>對於受試者在臨床試驗中發生任何狀況時，皆能予以適當處置。主持人手冊之編纂應以簡單、明瞭、平衡、客觀為原則，才能使試驗主持人及相關人員能了解及客觀評估所將執行臨床試驗之危險／效益的適當性。因此，手冊之編纂應有專業醫師參與，但主持人手冊的內容仍應由提供其內資料之專家，再予以確認。</u></p> | <p>參考「藥品優良臨床試驗作業指引」以及 ICH E6(R3)主持人手冊相關章節，補充重要資訊。調整內文編排，使段落語意順暢。修正錯字。</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>7. 參考資料。</p> <p>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、藥毒理都須有另一套資料，因此建議另成一本主持人手冊較佳。</p> | <p>手冊內容應包括下列各項，<del>各項目的內容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。</del></p> <p><del>主持人手冊內容：</del></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 目錄。</li> <li>2. 摘要：以下章<del>結節</del>的摘要內容。</li> <li>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。</li> <li>4. 藥品成分、配方、化學結構式。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>7. 參考資料。</li> </ol> <p><u>手冊涵蓋的資訊類型與廣度，將隨藥品研發階段與進度而異。若藥品只有一個研發適應症但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），建議特定章節以使用途徑分類，各自獨立說明；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），但以適應症分類，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；若不同研發適應症下藥品使用途徑不同且會有不同的藥動藥效表現，很可能 CMC 資料、藥毒理都須有另一套資料，因此建議另成一本獨立的主持人手冊較佳。</u></p> <p><u>試驗委託者至少每年應重新審視主持人手冊一次，並視需要予以修訂；且修訂</u></p> |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <u>之頻率應視藥品研發階段及新藥品資訊產生之情形與以調整。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 第參章 化學、製造與管制<br>前言 | <p>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 所須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：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 藥品未明示或摻雜不純成分製成；</li> <li>(2) 藥品成分之化學結構顯示具有或極可能具有毒性；</li> <li>(3) 藥品執行安定性試驗時，無法維持安定性；</li> <li>(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；</li> <li>(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；</li> <li>(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。</li> </ol> <p>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。</p> <p>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/</p> | <p>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 <u>所須之</u>資料<u>要求將</u>隨著不同的研究發階段、<u>擬定的試驗期別、劑型及產品特性等因素</u>而有所不同。</p> <p>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：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 藥品未明示或摻雜不純成分製成；</li> <li>(2) 藥品成分之化學結構顯示具有或極可能具有毒性；</li> <li>(3) 藥品執行安定性試驗時，無法維持安定性；</li> <li>(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；</li> <li>(5) 生物藥品之<u>種源細胞庫或工作細胞庫</u>欠缺外來<u>污染源</u>病原或微生物管控；</li> <li>(6) 藥品含有人類或動物來源物質，此物質具有病毒或<u>牛</u>海綿狀腦病變（<u>Bovine</u>——Spongiform Encephalopathy→<u>BSE</u>）等傳染性病原體之安全性風險<u>感染之疑慮</u>。</li> </ol> <p>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。</p> <p>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</p> | 更新文字敘述、使其貼近實際。 |

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | <p>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。</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>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。</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>一、臨床試驗 Phase I</p> <p>1.1. 原料藥 (Drug Substance)</p> | <p>1.1.1. 一般資料 (General Information)</p> <p>無修正</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                            | <p>1.1.2 製造(Manufacture)</p> <p>a. 製造廠</p> <p>應提供製造廠所的名稱與地址。</p> <p>b. 製程及製程管制之描述</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>簡述製造過程，應包含使用之起始物、試劑、溶劑及催化劑等。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>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，並且須簡述安全相關的製程管制。</p> <p>c. 物料管制</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>應提供起始物之結構、來源、規格及檢驗結果。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>細胞株／庫應予規範。另外，製造原物料若取自動物或人類來源，須有安全性評估與檢驗成績書；若取自反芻動物來源，則須提供動物產地與無海綿樣腦病變的聲明。</p> <p>d. 關鍵步驟及中間體管制</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>此階段暫不須提供。</p> | <p>1.1.2 製造(Manufacture)</p> <p>a. 製造廠</p> <p>應提供<u>各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施</u>的名稱與、地址及責任範圍。</p> <p>b. 製程及製程管制之描述</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p><u>應提供合成路徑圖，並簡述製造過程，應包含使用之起始物、試劑、溶劑及催化劑等。</u></p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p><u>簡述製造過程並提供流程圖，另應通常包含細胞來源、細胞的選殖過程、細胞庫的製備過程、製造的原物料、以及發酵細胞培養、收穫、與純化、修飾反應、充填、儲存和運輸。此外，的方式皆須合適的陳述，並且亦須簡述提供安全相關的製程管制。</u></p> <p>c. 物料管制</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>應提供物料清單，並提供起始物之結構、來源、規格及檢驗結果。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p><u>應描述細胞受質(cell substrate)的起源、製備與選殖歷程。說明細胞庫系統之建立、分析鑑定及放行規格。另外，提供</u></p> | <p>a. 製造廠：</p> <p>現行指引對製造廠資訊已有相關要求，惟多僅要求提供製造廠名稱及地址。考量臨床試驗用藥品之製造及品質管理涉及多元製造場所及委託作業，爰參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引，修正製造廠應提供之資訊，增列委託製造廠、涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施，以及各單位責任範圍等內容，以完善產品製造與品質管理資訊。</p> <p>b. 製程及製程管制之描述：</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>提供合成路徑圖較為直觀。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述，使其可適用於例如 ADC 等類型產品製程中含有額外修飾反應之步驟。</p> <p>c. 物料管制：</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>依據現行製程提供物料清單，呼應 b.所提及起始物、試劑、溶劑及催化劑等資訊。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>d. 關鍵步驟及中間體管制：</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>e. 製程確效及/或評估：</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|  | <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供製程中對於外來汙染源的監測與管控。</p> <p>e. 製程確效及/或評估</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供外來汙染源的移除與去活化的製程確效。</p> <p>f. 製程開發<br/>應提供相關資料，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，應提供說明及討論。</p>                                         | <p><u>製程原物料清單；原物料若取自動物或人類來源，應檢附來源證明、須有外來病原（adventitious agents）與傳染性海綿樣腦病變之安全性評估資料、相關合適性證書或檢驗成績書。</u></p> <p><u>d. 關鍵步驟及中間體管制</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供製程中對於外來病原的管制與檢測策略。</u></p> <p><u>c. 製程確效及/或評估</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供病毒移除與去活化步驟之製程確效報告。</u></p> <p>f. 製程開發<br/>應提供相關資料，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，應提供說明及討論。</p> |                                                    |
|  | <p>1.1.3 特徵及結構鑑定<br/>(Characterisation)</p> <p>a. 結構解析及其他特徵<br/>應提供原料藥之結構鑑定與圖譜解析。</p> <p>b. 不純物</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供與安全性相關不純物的管控資料。</p> | <p><u>1.1.3 特徵及結構鑑定<br/>(Characterisation)</u></p> <p>a. 結構解析及其他特徵<br/>應提供原料藥之結構鑑定與圖譜解析。</p> <p><u>b. 不純物</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供製程相關不純物與產品相關不純物的管控策略，並檢附相應的安全性評估與支持性資料。</u></p>                                                                                                         | <p>b. 不純物：<br/><u>生物藥品：</u><br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> |
|  | <p>1.1.4 原料藥管制(Controls of Drug Substance)</p>                                                                                                                                                                                                                 | <p><u>1.1.4 原料藥管制(Controls of Drug Substance)</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>c. 分析方法確效：<br/><u>生物藥品：</u></p>                 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>a. 規格<br/>應提供原料藥規格及暫定之允收標準 (acceptance criteria)。</p> <p>b. 分析方法<br/>簡述原料藥規格之分析方法。</p> <p>c. 分析方法確效<br/><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。<br/><u>生物藥品：</u><br/>應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。</p> <p>d. 批次分析<br/><u>化學藥品：</u><br/>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)。<br/><u>生物藥品：</u><br/>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)，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。</p> <p>e. 規格合理性之依據<br/>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。</p> | <p>a. 規格<br/>應提供原料藥規格及暫定之允收標準 (acceptance criteria)。</p> <p>b. 分析方法<br/>簡述原料藥規格之分析方法。<br/><u>c. 分析方法確效</u><br/><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。<br/><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供資料證明分析方法之適用性，並就安全相關檢測項目提供分析方法之確效數據。</u></p> <p><u>d. 批次分析</u><br/><u>化學藥品：</u><br/><u>應提供代表性批次及現行臨床使用批次之檢驗結果或檢驗成績書。</u><br/><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供相關非臨床批次及臨床試驗批次之檢驗結果或檢驗成績書，並提供非臨床批次與臨床試驗用批次的關聯性。</u></p> <p>e. 規格合理性之依據<br/>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。</p> | <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>d. 批次分析：<br/><u>化學藥品：</u><br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：Batch results in a tabulated form or CoA for batches to be used in the current clinical trial, for batches used in the non-clinical studies and, where needed, for representative batches used in previous clinical trials, should be supplied. should be provided.<br/><u>生物藥品：</u><br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> |
|  | <p>1.1.5. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)<br/>此階段暫不須提供。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><u>1.1.5. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)</u><br/><u>化學藥品：</u><br/><u>此階段暫不須提供。</u><br/><u>生物藥品：</u><br/><u>簡述標準品的製備，並提供特性分析與放行驗證數據。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><u>生物藥品：</u><br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The characterisation of the reference material should be performed ....., which should be adequately described. Information regarding the manufacturing process used to establish the reference material should be provided.</p>                                                                                                               |
|  | <p>1.1.6 容器封蓋系統(container closure system)<br/>一般不須提供，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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><u>1.1.6 容器封蓋系統(container closure system)</u><br/><u>應簡述容器封蓋系統。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The immediate packaging material used for the drug substance should be stated.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | <p>1.1.7 安定性(Stability)</p> <p>a. 安定性概要及結論<br/>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。</p> <p>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br/>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。</p> <p>c. 安定性試驗數據<br/>應表列代表性批次之初期數據。</p>                                                                                           | <p><u>1.1.7 安定性(Stability)</u></p> <p><u>a. 安定性概要及結論</u><br/><u>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。</u></p> <p>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br/>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。</p> <p>c. 安定性試驗數據<br/>應表列代表性批次之初期數據。</p>                                                                                                                                    | <p>依據署授食字第 1000078438 號公告，「試驗藥品之安定性試驗可與臨床試驗平行進行」，申請 IND 時可就現有之安定性試驗資料長度提供之。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>一、臨床試驗 Phase I</p> <p>1.2. 成品 (Drug Product)</p> | <p>1.2.1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)</p> <p>無修正</p>                                                                                                                                                                                                                         | <p>1.2.1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)</p> <p>無修正</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                         | <p>1.2.2 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)</p> <p>應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論。</p>                                                                                                                                                                                                            | <p><u>1.2.2 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)</u></p> <p><u>應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論。對於需要額外製備（例如，回溶、稀釋、混合）的產品，應證明其與所用材料（例如，溶劑、稀釋劑、基質）的相容性，並提供製備方式。</u></p>                                                                                                                                                                                    | <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：For products requiring additional preparation (e.g. reconstitution, dilution, mixing), compatibility with the used materials (e.g. solvents, diluents, matrix) should be demonstrated and the method of preparation should be summarised (reference may be made to a full description in the clinical protocol).</p> |
|                                                                         | <p>1.2.3 製造(Manufacture)</p> <p>a. 製造廠<br/>應提供製造廠所的名稱與地址。</p> <p>b. 批次配方<br/>以表格的方式列出批次配方</p> <p>c. 製程及製程管制之描述<br/>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。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。</p> <p>d. 關鍵步驟及半製品管制<br/><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。<br/><u>生物藥品：</u><br/>若有安全相關的製程中管制則須提供。</p> <p>e. 製程確效及/或評估<br/>不須提供。</p> | <p><u>1.2.3 製造(Manufacture)</u></p> <p><u>a. 製造廠</u><br/><u>應提供各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施的名稱、地址及責任範圍。</u></p> <p><u>b. 批次配方</u><br/><u>以表格的方式列出單位批次下料量</u></p> <p><u>c. 製程及製程管制之描述</u><br/><u>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，無菌產品應含最終滅菌或無菌過濾與充填過程。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。</u></p> <p><u>d. 關鍵步驟及半製品管制</u><br/><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。<br/><u>生物藥品：</u></p> | <p>a. 製造廠：<br/>現行指引對製造廠資訊已有相關要求，惟多僅要求提供製造廠名稱及地址。考量臨床試驗用藥品之製造及品質管理涉及多元製造場所及委託作業，爰參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引，修正製造廠應提供之資訊，增列委託製造廠、涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施，以及各單位責任範圍等內容，以完善產品製造與品質管理資訊。</p> <p>b. 批次配方：<br/>有的廠商不知道批次配方是甚麼</p> <p>c. 製程及製程管制之描述：<br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>d. 關鍵步驟及半製品管制<br/><u>生物藥品：</u><br/><u>更新文字敘述、使其貼近實際。</u></p>               |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><u>須提供安全相關的製程中管制。</u></p> <p>c. 製程確效及/或評估<br/>不須提供。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|  | <p>1.2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)</p> <p>賦形劑若為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，不須提供詳細技術性文件，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，此階段暫不須提供分析方法確效。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><u>1.2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)</u></p> <p><u>賦形劑若為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，不須提供詳細技術性文件，可僅提供說明；賦形劑若為廠內規格，應提供該賦形劑之規格、分析方法簡述與規格訂定之合理性；若使用新賦形劑，應提供新賦形劑之製程、檢驗規格、分析方法簡述及規格之合理性，此階段暫不須提供分析方法確效。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>原指引並未規範非收載於藥典且亦非新賦形劑者應提供之資料</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|  | <p>1.2.5 成品管制 (Control of Drug Product)</p> <p>a. 規格<br/>依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。</p> <p>b. 分析方法<br/>提供所使用之檢測方法，如 HPLC 使用之分離管柱/沖提緩衝液。</p> <p>c. 分析方法確效<br/><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。<br/><u>生物藥品：</u><br/>應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。</p> <p>d. 批次分析<br/>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。</p> <p>e. 不純物特徵及結構鑑定<br/>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。</p> <p>f. 規格合理性之依據<br/>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。</p> | <p><u>1.2.5 成品管制 (Control of Drug Product)</u></p> <p>a. 規格<br/>依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。</p> <p><u>b. 分析方法</u><br/><u>簡述所使用之檢測方法。</u></p> <p><u>c. 分析方法確效</u><br/><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。<br/><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供資料證明分析方法之適用性，並就安全相關檢測項目提供分析方法之確效數據。</u></p> <p><u>d. 批次分析</u><br/><u>應提供代表性批次(相同製造廠、製程、配方且批量相當；若否應提供合理性說明)之檢驗結果或檢驗成績書。</u></p> <p><u>e. 不純物特徵及結構鑑定</u><br/><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> | <p>b. 分析方法：<br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：It is not necessary to provide a detailed description of the analytical procedures</p> <p>c. 分析方法確效：<br/><u>生物藥品：更新文字敘述、使其貼近實際。</u></p> <p>d. 批次分析：<br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：Batch results in a tabulated form or CoA for representative batches (same manufacturing site, same manufacturing process, same composition and comparable batch size, unless otherwise justified,) to be used in the clinical trial should be provided.</p> <p>e. 不純物特徵及結構鑑定：<br/><u>生物藥品：</u><br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：Additional impurities and degradation products observed in the IMP, but not covered by section S.3.2, should be identified and quantified as necessary.</p> |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                                                                                                                                                                                                                          | <p><u>針對未涵蓋於原料藥章節、於製劑階段始觀察到之額外不純物及降解產物，應提供相關的管控及安全性資料。</u></p> <p>f. 規格合理性之依據</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                           | <p>1.2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)</p> <p>此階段暫不須提供。</p>                                                                                                                                              | <p><u>1.2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)</u></p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p><u>此階段暫不須提供。</u></p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p><u>簡述標準品的製備，並提供特性分析與放行驗證數據。</u></p>                                                                                                                                                                                                              | <p><u>生物藥品：</u></p> <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The characterisation of the reference material should be performed ..., which should be adequately described. Information regarding the manufacturing process used to establish the reference material should be provided.</p>                                                                                                                                                                                     |
|                                           | <p>1.2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)</p> <p>應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。</p>                                                                                                                                            | <p><u>1.2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)</u></p> <p><u>應提供包裝材質、規格及檢驗成績書等。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引，並未要求容器封蓋系統的分析方法。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                           | <p>1.2.8 安定性 (Stability)</p> <p>a. 安定性概要及結論</p> <p>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。</p> <p>b. 安定性試驗計畫書及承諾</p> <p>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。</p> <p>c. 安定性試驗數據</p> <p>應表列代表性批次之初期數據。</p> | <p><u>1.2.8 安定性 (Stability)</u></p> <p><u>a. 安定性概要及結論</u></p> <p><u>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；對於使用前須進行調製 (包含回溶、稀釋、混合) 或非單一劑量包裝之試驗藥品 (排除口服固體劑型)，且無法立即使用完畢者，應另說明其使用中安定性 (in-use stability) 之儲存條件，並提供相關試驗數據以支持其使用期間。</u></p> <p><u>b. 安定性試驗計畫書及承諾</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>c. 安定性試驗數據</u></p> <p><u>應表列代表性批次之初期數據。</u></p> | <p>a. 安定性概要及結論：</p> <p>依據署授食字第 1000078438 號公告，「試驗藥品之安定性試驗可與臨床試驗平行進行」，申請 IND 時可就現有之安定性試驗資料長度提供之。</p> <p>參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引原文：For preparations intended for applications after reconstitution, dilution or mixing, and products in multi-dose containers, excluding oral solid dosage forms, in-use stability data should be presented. These studies are not required if the preparation is to be used immediately after opening or reconstitution.</p> |
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>一、臨床試驗 Phase I</p> | <p>1.3. 安慰劑/對照藥/併用藥 (Placebo/Active control/ Concomitant drug)</p> <p>應提供安慰劑之製造廠、組成及檢驗成績書。</p>                                                                                                                           | <p>1.3. 安慰劑/對照藥/併用藥 (Placebo/Active control/ <u>Combination Concomitant</u> drug)</p> <p><u>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</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                | <p>修正併用藥之英文用詞</p> <p>新增之字句出自原指引之附件，為使安慰劑/對照藥/併用藥之要求更完整。</p> <p>依據 FDA 藥字第 1151405064 號公告更新內文。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.3. 安慰劑/對照藥/<br>併用藥<br>(Placebo/Active<br>control/ <u>Combination<br/>Concomitant drug</u> ) | 對照藥/併用藥若屬國內尚未上市，且未<br>於國內其它已核准臨床試驗中使用，應<br>參照本指引檢送原料藥與成品之資料。<br>若於藥品查驗登記審查準則所指之十大<br>醫藥先進國家上市，則應提供藥品之上<br>市證明、製造廠廠名廠址、組成及檢驗<br>成績書。                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <u>市，且未於國內其它已核准臨床試驗中<br/>使用，應參照本指引檢送原料藥與成品<br/>之資料。若為藥品查驗登記審查準則所<br/>指之十大醫藥先進國家上市者，則應提<br/>供藥品之上市證明、製造廠廠名廠址及<br/>組成。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 第參章 化學、製造<br>與管制<br>一、臨床試驗 Phase<br>I<br>1.4. 標籤<br>(Labeling)                                | 提供試驗用藥、安慰劑之標籤。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <u>提供試驗藥品(試驗用藥、安慰劑、對照<br/>藥及併用藥)之標籤。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 於臨床試驗使用之藥品標籤應無試驗期別之分，皆應提供<br>之。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 第參章 化學、製造<br>與管制<br>二、臨床試驗 Phase<br>II<br>2.1. 原料藥 (Drug<br>Substance)                        | 2.1.1. 一般資料 (General Information)<br>無修正<br><br>2.1.2 製造(Manufacture)<br>a. 製造廠<br>應提供製造廠所的名稱與地址。<br>b. 製程及製程管制之描述<br><u>化學藥品：</u><br>應提供合成路徑或製造流程圖，其中應<br>包含起始物、中間體、試劑及原料藥之<br>化學結構（包括立體結構），並指明使用<br>之溶劑、關鍵步驟、製程管制、設備及<br>操作條件。<br><u>生物藥品：</u><br>應提供或更新製造過程，包含細胞來<br>源、細胞的選殖過程、細胞庫的製備過<br>程、製造的原物料、以及發酵與純化的<br>方式皆須合適的陳述，並且須簡述安全<br>相關的製程管制。<br>c. 物料管制<br><u>化學藥品：</u><br>應提供起始物之結構、來源、規格、分<br>析方法及檢驗結果。<br><u>生物藥品：</u> | <u>2.1.2 製造(Manufacture)</u><br><u>a. 製造廠</u><br><u>應提供各製造廠，包括委託製造廠及所<br/>有涉及製造、檢驗與批次放行之場所或<br/>設施的名稱、地址及責任範圍。</u><br><u>b. 製程及製程管制之描述</u><br><u>化學藥品：</u><br>應提供合成路徑或製造流程圖，其中應<br>包含起始物、中間體、試劑及原料藥之<br>化學結構（包括立體結構），並指明使用<br>之溶劑、關鍵步驟、製程管制、設備及<br>操作條件。<br><u>生物藥品：</u><br><u>簡述該研發階段之原料藥製程並提供流<br/>程圖，通常包含細胞培養、收穫、純<br/>化、修飾反應、填充、儲存和運輸條<br/>件。此外亦須提供安全相關的製程管<br/>制。</u><br><u>c. 物料管制</u><br><u>化學藥品：</u><br><u>應提供物料清單，並提供起始物之結<br/>構、規格、分析方法簡述及檢驗結果。</u> | a. 製造廠：<br>現行指引對製造廠資訊已有相關要求，惟多僅要求提供製造<br>廠名稱及地址。考量臨床試驗用藥品之製造及品質管理涉及<br>多元製造場所及委託作業，爰參照 EMA 於 2022 年公告之化<br>學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引，修正製造廠應提<br>供之資訊，增列委託製造廠、涉及製造、檢驗與批次放行之<br>場所或設施，以及各單位責任範圍等內容，以完善產品製造<br>與品質管理資訊。<br>b. 製程及製程管制之描述：<br><u>生物藥品：</u><br>更新文字敘述，使其可適用於例如 ADC 等類型產品製程中含<br>有額外修飾反應之步驟。<br>c. 物料管制：<br><u>化學藥品：</u><br>依據現行製程提供物料清單，呼應 b.所提及起始物、試劑、<br>溶劑及催化劑等資訊。<br><u>生物藥品：</u><br>更新文字敘述、使其貼近實際。<br>d. 關鍵步驟及中間體管制：<br><u>生物藥品：更新文字敘述、使其貼近實際。</u><br>e. 製程確效及/或評估<br><u>生物藥品：更新文字敘述、使其貼近實際。</u> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|  | <p>細胞株／庫應予規範。另外，製造原物料若取自動物或人類來源，須有安全性評估與檢驗成績書；若取自反芻動物來源，則須提供動物產地與無海綿樣腦病變的聲明。</p> <p>d. 關鍵步驟及中間體管制</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>應提供關鍵步驟與中間體之測試項目及允收標準。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供關鍵步驟與中間體之測試項目及允收標準，並另應提供或更新製程中對外來汙染源的監測與管控。</p> <p>e. 製程確效及/或評估</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供外來汙染源的移除與去活化的製程確效。</p> <p>f. 製程開發</p> <p>應提供相關資料，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，應提供說明及討論。</p> | <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應描述細胞受質(cell substrate)的起源、製備與選殖歷程。說明細胞庫系統之建立、分析鑑定及放行規格。另外，提供製程原物料清單；原物料若取自動物或人類來源，應檢附來源證明、外來病原(adventitious agents)與傳染性海綿樣腦病變之安全性評估資料、相關合適性證書或檢驗成績書。</u></p> <p><u>d. 關鍵步驟及中間體管制</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>應提供關鍵步驟與中間體之測試項目及允收標準。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供關鍵步驟與製程中間體之測試項目及允收標準，並另應提供或更新製程中對外來病原之管制與檢測策略。</u></p> <p><u>c. 製程確效及/或評估</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供病毒移除與去活化步驟之製程確效報告。</u></p> <p>f. 製程開發</p> <p>應提供相關資料，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，應提供說明及討論。</p> |                                                  |
|  | <p>2.1.3 特徵及結構鑑<br/>(Characterisation)</p> <p>a. 結構解析及其他特徵</p> <p>應提供結構鑑定、圖譜解析及其他物理性質（如多晶型）。</p> <p>b. 不純物</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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</p>                                                                                                                                                                                                  | <p><u>2.1.3 特徵及結構鑑<br/>(Characterisation)</u></p> <p>a. 結構解析及其他特徵</p> <p>應提供結構鑑定、圖譜解析及其他物理性質（如多晶型）。</p> <p><u>b. 不純物</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>b. 不純物：</p> <p><u>生物藥品：</u>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 知或未知之不純物應於原料藥規格中進行管制。<br><u>生物藥品：</u><br>應提供與安全性相關不純物的管控資料。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 知或未知之不純物應於原料藥規格中進行管制。<br><u>生物藥品：</u><br><u>應提供製程相關不純物與產品相關不純物的管控策略，並檢附相應的安全性評估與支持性資料。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| 2.1.4 原料藥管制(Controls of Drug Substance)<br>a. 規格<br>應提供原料藥規格及暫定之允收標準。<br>b. 分析方法<br>應提供原料藥規格之分析方法。<br>c. 分析方法確效<br><u>化學藥品：</u><br>此階段暫不須提供。<br><u>生物藥品：</u><br>應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。<br>d. 批次分析<br><u>化學藥品：</u><br>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）。 <u>生物藥品：</u><br>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），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。<br>e. 規格合理性之依據<br>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。 | <u>2.1.4 原料藥管制(Controls of Drug Substance)</u><br>a. 規格<br>應提供原料藥規格及暫定之允收標準。<br><u>b. 分析方法</u><br><u>應簡述原料藥規格之分析方法。</u><br><u>c. 分析方法確效</u><br><u>化學藥品：</u><br>此階段暫不須提供。<br><u>生物藥品：</u><br><u>應提供資料證明分析方法之適用性，並就安全相關檢測項目提供分析方法之確效數據。</u><br><u>d. 批次分析</u><br><u>化學藥品：</u><br><u>應提供代表性批次及現行臨床使用批次之檢驗結果或檢驗成績書。</u><br><u>生物藥品：</u><br><u>應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據或臨床試驗批次之原料藥檢驗成績書，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。</u><br>e. 規格合理性之依據<br>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。 | b. 分析方法：<br>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：It is not necessary to provide a detailed description of the analytical procedures<br>c. 分析方法確效：<br><u>生物藥品：</u><br>更新文字敘述、使其貼近實際。<br>d. 批次分析：<br><u>化學藥品：</u><br>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：Batch results in a tabulated form or CoA for batches to be used in the current clinical trial, for batches used in the non-clinical studies and, where needed, for representative batches used in previous clinical trials, should be supplied. should be provided.<br><u>生物藥品：</u><br>更新文字敘述、使其貼近實際。 |  |
| 2.1.5. 對照標準品或對照物質（Reference Standards or Materials）<br>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。                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <u>2.1.5. 對照標準品或對照物質（Reference Standards or Materials）</u><br><u>化學藥品：</u><br><u>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</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <u>生物藥品：</u><br>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The characterisation of the reference material should be performed ....., which should be adequately described. Information regarding the manufacturing process used to establish the reference material should be provided.                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                                                                                                                                                                                                                    | <u>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。</u><br><u>生物藥品：</u><br><u>簡述標準品的製備，並提供特性分析與放行驗證數據。</u>                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                           | 2.1.6 容器封蓋系統(container closure system)<br>簡述原料藥之容器封蓋系統。                                                                                                                                                            | <u>2.1.6 容器封蓋系統(container closure system)</u><br><u>簡述原料藥之容器封蓋系統，並提供規格與檢驗成績書。</u>                                                                                                                                                       | 參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：<br>The immediate packaging material used for the drug substance should be stated. If non-compendial materials are used, a description and specifications should be provided.                                                                                                                                        |
|                                                           | 2.1.7. 安定性 (Stability)<br>a. 安定性概要及結論<br>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。<br>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br>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。<br>c. 安定性試驗數據<br>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。 | <u>2.1.7 安定性(Stability)</u><br><u>a. 安定性概要及結論</u><br>簡述安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件及 <u>預定之再驗期或架儲期</u> 。<br>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br>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。<br>c. 安定性試驗數據<br>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。 | a. 安定性概要及結論：<br>依據署授食字第 1000078438 號公告，「試驗藥品之安定性試驗可與臨床試驗平行進行」，申請 IND 時可就現有之安定性試驗資料長度提供之。                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 第參章 化學、製造與管制<br>二、臨床試驗 Phase II<br>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)<br>無修正                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                           | 2.2.2 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)<br>應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論。                                                                                                                             | <u>2.2.2 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)</u><br><u>應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論。對於需要額外製備（例如，回溶、稀釋、混合）的產品，應證明其與所用材料（例如，溶劑、稀釋劑、基質）的相容性，並提供製備方式。</u>                                                                       | 參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：<br>For products requiring additional preparation (e.g. reconstitution, dilution, mixing), compatibility with the used materials (e.g. solvents, diluents, matrix) should be demonstrated and the method of preparation should be summarised (reference may be made to a full description in the clinical protocol). |
|                                                           | 2.2.3 製造(Manufacture)<br>a. 製造廠<br>應提供製造廠所的名稱與地址。<br>b. 批次配方<br>以表格的方式列出批次配方。<br>c. 製程及製程管制之描述                                                                                                                     | <u>2.2.3 製造(Manufacture)</u><br><u>a. 製造廠</u><br><u>應提供各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施的名稱、地址及責任範圍。</u><br><u>b. 批次配方</u>                                                                                                              | a. 製造廠：<br>考量臨床試驗用藥品之製造及品質管理涉及多元製造場所及委託作業，爰參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引，修正製造廠應提供之資訊，增列委託製造廠、涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施，以                                                                                                                                                                                                                            |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <p>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。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。</p> <p>d. 關鍵步驟及半製品管制</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供關鍵步驟及半製品管制與暫定之允收標準，另須提供與安全相關的製程中管制</p> <p>e. 製程確效及/或評估<br/>不須提供。</p> | <p><u>以表格的方式列出單位批次下料量。</u></p> <p><u>c. 製程及製程管制之描述</u><br/><u>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，無菌產品應含最終滅菌或無菌過濾與充填過程。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。</u></p> <p><u>d. 關鍵步驟及半製品管制</u><br/><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供關鍵步驟及半製品中間物管制與暫定之允收標準，另須提供與安全相關的製程中管制</u></p> <p>e. 製程確效及/或評估<br/>不須提供。</p> | <p>及各單位責任範圍等內容，以完善產品製造與品質管理資訊。</p> <p>b. 批次配方：<br/>有的廠商不知道批次配方是甚麼</p> <p>c. 製程及製程管制之描述：<br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>d. 關鍵步驟及半製品管制：<br/><u>生物藥品：</u><br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p>                                      |
| 2.2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)  | <p>賦形劑若為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，不須提供詳細技術性文件，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，此階段暫不須提供分析方法確效。</p>                                                                                                                                                                            | <p><u>2.2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)</u><br/><u>賦形劑若為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，不須提供詳細技術性文件，可僅提供說明；賦形劑若為廠內規格，應提供該賦形劑之規格、分析方法簡述與規格訂定之合理性；若使用新賦形劑，應提供新賦形劑之製程、檢驗規格、分析方法簡述及規格之合理性，此階段暫不須提供分析方法確效。</u></p>                                                                                                                                                                      | <p>原指引並未規範非收載於藥典且亦非新賦形劑者應提供之資料。</p>                                                                                                                                                                           |
| 2.2.5 成品管制 (Control of Drug Product) | <p>a. 規格<br/>依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。</p> <p>b. 分析方法<br/>提供所使用之檢測方法，如 HPLC 使用之分離管柱/沖提緩衝液。</p> <p>c. 分析方法確效</p> <p><u>化學藥品：</u></p>                                                                                                                                                                    | <p><u>2.2.5 成品管制 (Control of Drug Product)</u></p> <p>a. 規格<br/>依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。</p> <p><u>b. 分析方法</u><br/><u>簡述所使用之檢測方法。</u></p> <p><u>c. 分析方法確效</u><br/><u>化學藥品：</u><br/>此階段暫不須提供。</p>                                                                                                                                                                                             | <p>b. 分析方法：<br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：It is not necessary to provide a detailed description of the analytical procedures.</p> <p>c. 分析方法確效：<br/><u>生物藥品：</u><br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>d. 批次分析：</p> |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p>此階段暫不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供檢測安全相關的分析方法之確效數據。</p> <p>d. 批次分析<br/>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。</p> <p>e. 不純物特徵及結構鑑定<br/>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。</p> <p>f. 規格合理性之依據<br/>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。</p> | <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供資料證明分析方法之適用性，並就安全相關檢測項目提供的分析方法之確效數據。</u></p> <p><u>d. 批次分析</u><br/><u>應提供代表性批次(相同製造廠、製程、配方且批量相當；若否應提供合理性說明)之檢驗結果或檢驗成績書。</u></p> <p><u>e. 不純物特徵及結構鑑定</u><br/><u>化學藥品：</u><br/><u>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。</u></p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>針對未涵蓋於原料藥章節、於製劑階段始觀察到之額外不純物及降解產物，應提供相關的管控及安全性資料。</u></p> <p>f. 規格合理性之依據<br/>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。</p> | <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：Batch results in a tabulated form or CoA for representative batches (same manufacturing site, same manufacturing process, same composition and comparable batch size, unless otherwise justified,) to be used in the clinical trial should be provided.</p> <p>e. 不純物特徵及結構鑑定：<br/><u>生物藥品：</u><br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：Additional impurities and degradation products observed in the IMP, but not covered by section S.3.2, should be identified and quantified as necessary.</p> |
| 2.2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials) | <p>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。</p>                                                                                                                                                                                              | <p><u>2.2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)</u><br/><u>化學藥品：</u><br/><u>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。</u></p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>簡述標準品的製備，並提供特性分析與放行驗證數據。</u></p>                                                                                                                                                                                                         | <p><u>生物藥品：</u><br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The characterisation of the reference material should be performed ....., which should be adequately described. Information regarding the manufacturing process used to establish the reference material should be provided.</p>                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2.2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)             | <p>應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。</p>                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>2.2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)</u><br/><u>應提供包裝材質、規格及檢驗成績書等。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引，並未要求容器封蓋系統的分析方法。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2.2.8 安定性 (Stability)                               | <p>a. 安定性概要及結論</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><u>2.2.8 安定性 (Stability)</u><br/><u>a. 安定性概要及結論</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>a. 安定性概要及結論：</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                            | <p>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。</p> <p>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br/>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。</p> <p>c. 安定性試驗數據<br/>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。</p>               | <p><u>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；對於使用前須進行調製(包含回溶、稀釋、混合)或非單一劑量包裝之試驗藥品(排除口服固體劑型)，且無法立即使用完畢者，應另說明其使用中安定性(in-use stability)之儲存條件，並提供相關試驗數據以支持其使用期間。</u></p> <p>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br/>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。</p> <p>c. 安定性試驗數據<br/>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。</p> | <p>依據署授食字第 1000078438 號公告，「試驗藥品之安定性試驗可與臨床試驗平行進行」，申請 IND 時可就現有之安定性試驗資料長度提供之。參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引原文: For preparations intended for applications after reconstitution, dilution or mixing, and products in multi-dose containers, excluding oral solid dosage forms, in-use stability data should be presented. These studies are not required if the preparation is to be used immediately after opening or reconstitution.</p> |
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>二、臨床試驗 Phase II</p> <p>2.3. 安慰劑/對照藥/併用藥<br/>(Placebo/Active control/<u>Combination</u> <u>Concomitant</u> drug)</p> | <p>2.3. 安 慰 劑/對 照 藥/併 用 藥 (Placebo/Active control/Concomitant drug)<br/>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。</p> | <p>2.3. 安 慰 劑/對 照 藥/併 用 藥 (Placebo/Active control/<u>Combination</u> <u>Concomitant</u> drug)<br/><u>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。若為藥品查驗登記審查準則所指之十大醫藥先進國家上市者，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名廠址及組成。</u></p>                                                                     | <p>修正併用藥之英文用詞<br/>新增之字句出自原指引之附件，為使安慰劑/對照藥/併用藥之要求更完整。<br/>依據 FDA 藥字第 1151405064 號公告更新內文。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>二、臨床試驗 Phase II</p> <p>2.4. 標籤<br/>(Labeling)</p>                                                                   | 無修正                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>三、臨床試驗 Phase III／樞紐試驗</p>                                                                                           | 無修正                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>三、臨床試驗 Phase III／樞紐試驗</p> <p>3.1. 原料藥 (Drug Substance)</p> | <p>3.1.1. 一般資料 (General Information)</p> <p>無修正</p> <p>3.1.2 製造(Manufacture)</p> <p>a. 製造廠</p> <p>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。</p> <p>b. 製程及製程管制之描述</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>應提供充分資料描述製程及製程管制。例如：</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>應提供充分資料描述製程及製程管制。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。</p> <p>c. 物料管制</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>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。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>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。細胞株／庫應予規範。製造原物料若取自動</p> | <p><u>3.1.2 製造(Manufacture)</u></p> <p><u>a. 製造廠</u></p> <p><u>應提供各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施的名稱、地址及其責任範圍。</u></p> <p><u>b. 製程及製程管制之描述</u></p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>應提供充分資料描述製程及製程管制。例如：</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p><u>應提供充分描述該發展階段之原料藥製程及製程管制，並提供流程圖。</u></p> <p><u>c. 物料管制</u></p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>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。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p><u>應描述細胞受質(cell substrate)的起源、製備與選殖歷程。說明細胞庫系統之建立、分析鑑定及放行規格。另外，提供製程原物料清單；原物料若取自動物或人類來源，應檢附來源證明、外來病原(adventitious agents)與傳染性海綿樣</u></p> | <p>a. 製造廠：</p> <p>現行指引對製造廠資訊已有相關要求，惟多僅要求提供製造廠名稱及地址。考量臨床試驗用藥品之製造及品質管理涉及多元製造場所及委託作業，爰參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引，修正製造廠應提供之資訊，增列委託製造廠、涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施，以及各單位責任範圍等內容，以完善產品製造與品質管理資訊。</p> <p>b. 製程及製程管制之描述：</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引，並未要求，故將其刪除。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>c. 物料管制</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>d. 關鍵步驟及中間體管制</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引，並未要求分析方法，故將其刪除。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>e. 製程確效及/或評估：</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>物或人類來源，須有安全性評估與檢驗成績書；若取自反芻動物來源，則須提供動物產地與無海綿樣腦病變的聲明。</p> <p>d. 關鍵步驟及中間體管制</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應於製程中進行安全性相關的監測與管控。</p> <p>c. 製程確效及/或評估</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供或更新外來汙染源的移除與去活化的製程確效。</p> <p>f. 製程開發</p> <p>應提供相關資料，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，應提供說明及討論。</p> | <p><u>腦病變之安全性評估資料、相關合適性證書或檢驗成績書。</u></p> <p><u>d. 關鍵步驟及中間體管制</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/><u>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，包括完整之規格及允收標準。</u></p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應說明製造過程中對外來病原之管制與檢測策略。製程中間體的保存時間與儲存條件應有相關數據支持。</u></p> <p><u>c. 製程確效及/或評估</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>不須提供。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供或更新<u>病毒移除與去活化步驟之製程確效報告。</u></p> <p>f. 製程開發</p> <p>應提供相關資料，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，應提供說明及討論。</p> |                                                                                                                 |
|  | <p>3.1.3 特徵及結構鑑 (Characterisation)</p> <p>a. 結構解析及其他特徵</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>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</p>                                                                           | <p><u>3.1.3 特徵及結構鑑 (Characterisation)</u></p> <p><u>a. 結構解析及其他特徵</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/>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。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>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、氧化、</u></p>                                                                                              | <p>a. 結構解析及其他特徵</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> <p>b. 不純物</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>化)和二級/及三級結構等的資料、等電點(pI)、分子量、吸光係數、轉譯後修飾、雙硫鍵數目與位置、作用標的、生物活性等。</p> <p>b. 不純物</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>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。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>依據原料藥之來源與製程，應提供不純物資料。</p>                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>脫醯胺化、<math>\gamma</math> 羧基化)和高級結構(二級、三級與四級)的資料、聚合物、片段、降解物、電荷異構物、等電點(pI)、分子量、吸光係數、雙硫鍵數目與位置、作用標的、生物活性等。</u></p> <p><u>b. 不純物</u></p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>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。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p><u>應提供製程相關不純物與產品相關不純物的管控及相關安全性資料。</u></p>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|  | <p>3.1.4 原料藥管制(Controls of Drug Substance)</p> <p>a. 規格</p> <p>應提供原料藥規格及暫定之允收標準。</p> <p>b. 分析方法</p> <p>應提供用以測試原料藥之分析方法及方法之依據(若適用)。</p> <p>c. 分析方法確效</p> <p>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，可無須執行確效，應提供分析方法適用性報告。</p> <p>d. 批次分析</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>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)。</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>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)，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。e. 規格合理性之依據</p> | <p>3.1.4 原料藥管制(Controls of Drug Substance)</p> <p>a. 規格</p> <p>應提供原料藥規格及暫定之允收標準。</p> <p>b. 分析方法</p> <p>應提供用以測試原料藥之分析方法及方法之依據(若適用)。</p> <p><u>c. 分析方法確效</u></p> <p><u>應提供測試原料藥之分析方法的確效資料摘要。原料藥分析方法若依據藥典，可無須執行確效，應提供分析方法適用性報告。必要時須提供完整方法確效報告。</u></p> <p><u>d. 批次分析</u></p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p><u>應提供代表性批次及現行臨床使用批次之檢驗結果或檢驗成績書。</u></p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p><u>應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據或[奕江1][奕江2]臨床試驗批次之原料藥檢驗成績書，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。</u></p> <p>e. 規格合理性之依據</p> | <p>c. 分析方法確效：</p> <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The suitability of the analytical methods used should be demonstrated. A tabulated summary of the results of the validation should be provided. It is not necessary to provide a full validation report.</p> <p>d. 批次分析：</p> <p><u>化學藥品：</u></p> <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：Batch results in a tabulated form or CoA for batches to be used in the current clinical trial, for batches used in the non-clinical studies and, where needed, for representative batches used in previous clinical trials, should be supplied. should be provided.</p> <p><u>生物藥品：</u></p> <p>更新文字敘述、使其貼近實際。</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>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。</p> <p>3.1.5. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)<br/>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。</p>                                                                                                                    | <p>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。</p> <p><u>3.1.5. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)</u><br/><u>化學藥品：</u><br/><u>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。</u><br/><u>生物藥品：</u><br/><u>提供標準品的製備，並提供特性分析與放行驗證數據。在臨床開發過程中如使用了多個參考標準，則應提供驗證歷史，說明如何維持不同標準之間的關係。</u></p>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|  | <p>3.1.6 容器封蓋系統(container closure system)<br/>詳述原料藥儲存及/或運送時使用之容器封蓋系統。</p>                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>3.1.6 容器封蓋系統(container closure system)</u><br/><u>詳述原料藥之容器封蓋系統，並提供規格與檢驗成績書。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The immediate packaging material used for the drug substance should be stated. If non-compendial materials are used, a description and specifications should be provided.</p>                                                                                                                                                               |
|  | <p>3.1.7 安定性(Stability)<br/>a. 安定性概要及結論<br/>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。<br/>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br/>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。<br/>c. 安定性試驗數據<br/>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。</p> | <p><u>3.1.7 安定性(Stability)</u><br/><u>a. 安定性概要及結論</u><br/>簡述安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件及<u>預定之再驗期或架儲期</u>。<br/>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br/>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。<br/>c. 安定性試驗數據<br/>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。</p> | <p>生物藥品：<br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：The characterisation of the reference material should be performed ....., which should be adequately described. Information regarding the manufacturing process used to establish the reference material should be provided.</p> <p>a. 安定性概要及結論：<br/>依據署授食字第 1000078438 號公告，「試驗藥品之安定性試驗可與臨床試驗平行進行」，申請 IND 時可就現有之安定性試驗資料長度提供之。</p> |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>第參章 化學、製造與管制</p> <p>三、臨床試驗 Phase III／樞紐試驗</p> <p>3.2. 成品 (Drug Product)</p> | <p>3.2.1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)</p> <p>無修正</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>3.2.1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)</p> <p>無修正</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：For products requiring additional preparation (e.g. reconstitution, dilution, mixing), compatibility with the used materials (e.g. solvents, diluents, matrix) should be demonstrated and the method of preparation should be summarised (reference may be made to a full description in the clinical protocol).</p> |
|                                                                                | <p>3.2.2 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)</p> <p>應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><u>3.2.2 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)</u></p> <p><u>應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論。對於需要額外製備（例如，回溶、稀釋、混合）的產品，應證明其與所用材料（例如，溶劑、稀釋劑、基質）的相容性，並提供製備方式。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                | <p>3.2.3 製造(Manufacture)</p> <p>a. 製造廠<br/>應提供製造廠所的名稱與地址。</p> <p>b. 批次配方<br/>以表格的方式列出批次配方</p> <p>c. 製程及製程管制之描述<br/>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。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。....</p> <p>d. 關鍵步驟及半製品管制</p> <p><u>化學藥品：</u><br/>所有劑型均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之範圍。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/>應提供關鍵步驟及半製品管制與暫定之允收標準，另須提供與安全相關的製程中管制。</p> <p>e. 製程確效及/或評估<br/>不須提供。</p> | <p><u>3.2.3 製造(Manufacture)</u></p> <p><u>a. 製造廠</u><br/><u>應提供各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施的名稱、地址及其責任範圍。</u></p> <p><u>b. 批次配方</u><br/><u>以表格的方式列出單位批次下料量。</u></p> <p><u>c. 製程及製程管制之描述</u><br/><u>應提供製程描述及製造流程圖，包括各物料加入順序加入順序，無菌產品應含最終滅菌或無菌過濾與充填過程。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。....</u></p> <p><u>d. 關鍵步驟及半製品管制</u><br/><u>化學藥品：</u><br/>所有劑型均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之範圍。</p> <p><u>生物藥品：</u><br/><u>應提供關鍵步驟及半製品中間物管制與暫定之允收標準，另須提供與安全相關的製程中管制。</u></p> <p>e. 製程確效及/或評估<br/>不須提供。</p> | <p>a. 製造廠：<br/>現行指引對製造廠資訊已有相關要求，惟多僅要求提供製造廠名稱及地址。考量臨床試驗用藥品之製造及品質管理涉及多元製造場所及委託作業，爰參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引，修正製造廠應提供之資訊，增列委託製造廠、涉及製造、檢驗與批次放行之場所或設施，以及各單位責任範圍等內容，以完善產品製造與品質管理資訊。</p> <p>b. 批次配方：<br/>有的廠商不知道批次配方是甚麼</p> <p>c. 製程及製程管制之描述：<br/>第三期試驗應可提供更多製程資料，而非僅簡述。</p> <p>d. 關鍵步驟及半製品管制：<br/><u>生物藥品：</u><br/>更新文字敘述、使其貼近實際。</p>             |
|                                                                                | <p>3.2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)</p> <p>賦形劑若為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，不須提供詳細技術性文</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>3.2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)</u></p> <p><u>賦形劑若為查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，不須提供詳細技術性文</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>原指引並未規範非收載於藥典且亦非新賦形劑者應提供之資料。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>件，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，此階段暫不須提供分析方法確效。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><u>件，可僅提供說明；賦形劑若為廠內規格，應提供該賦形劑之規格、分析方法簡述與規格訂定之合理性；若使用新賦形劑，應提供新賦形劑之製程、檢驗規格、分析方法簡述及規格之合理性，此階段暫不須提供分析方法確效。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|  | <p>3.2.5 成品管制 (Control of Drug Product)</p> <p>a. 規格<br/>依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。</p> <p>b. 分析方法<br/>提供所使用之檢測方法，如 HPLC 使用之分離管柱/沖提緩衝液。</p> <p>c. 分析方法確效<br/>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。</p> <p>d. 批次分析<br/>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。</p> <p>e. 不純物特徵及結構鑑定<br/>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。</p> <p>f. 規格合理性之依據<br/>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。</p> | <p><u>3.2.5 成品管制 (Control of Drug Product)</u></p> <p>a. 規格<br/>依劑型特性提供成品規格及暫定之允收標準。</p> <p><u>b. 分析方法<br/>提供所使用之檢測方法。</u></p> <p><u>c. 分析方法確效<br/>應提供測試成品之分析方法的確效資料摘要。成品分析方法若依據藥典，可無須執行確效，應提供分析方法適用性報告。必要時須提供完整方法確效報告。</u></p> <p><u>d. 批次分析<br/>應提供代表性批次(相同製造廠、製程、配方且批量相當；若否應提供合理性說明)之檢驗結果或檢驗成績書。</u></p> <p>e. 不純物特徵及結構鑑定<br/>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。</p> <p>f. 規格合理性之依據<br/>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。</p> | <p>b. 分析方法：<br/>文字酌修。</p> <p>c. 分析方法確效：<br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：<br/>The suitability of the analytical methods used should be demonstrated. A tabulated summary of the results of the validation should be provided. It is not necessary to provide a full validation report.</p> <p>d. 批次分析：<br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：<br/>Batch results in a tabulated form or CoA for representative batches (same manufacturing site, same manufacturing process, same composition and comparable batch size, unless otherwise justified,) to be used in the clinical trial should be provided.</p> |
|  | <p>3.2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><u>3.2.6 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)</u></p> <p><u>化學藥品：</u><br/><u>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。</u></p> <p><u>生物藥品：</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><u>生物藥品：</u><br/>參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引原文：<br/>The characterisation of the reference material should be performed ....., which should be adequately described. Information regarding the manufacturing process used to establish the reference material should be provided.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                       | <u>提供標準品的製備，並提供特性分析與放行驗證數據。在臨床開發過程中如使用了多個參考標準，則應提供驗證歷史，說明如何維持不同標準之間的關係。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                            | 3.2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)<br>應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。                                                                                                                                                    | <u>3.2.7 容器封蓋系統 (Container Closure System)</u><br><u>應提供包裝材質、規格及檢驗成績書等。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 參照 EMA 於 2022 年公告之臨床試驗的品質相關指引，並未要求容器封蓋系統的分析方法。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                            | 3.2.8 安定性 (Stability)<br>a. 安定性概要及結論<br>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。<br>b. 安定性試驗計畫書及承諾<br>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。<br>c. 安定性試驗數據<br>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。 | <u>3.2.8 安定性 (Stability)</u><br><u>a. 安定性概要及結論</u><br><u>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；對於使用前須進行調製(包含回溶、稀釋、混合)或非單一劑量包裝之試驗藥品(排除口服固體劑型)，且無法立即使用完畢者，應另說明其使用中安定性(in-use stability)之儲存條件，並提供相關試驗數據以支持其使用期間。</u><br><u>b. 安定性試驗計畫書及承諾</u><br>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。<br><u>c. 安定性試驗數據</u><br>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。 | a. 安定性概要及結論：<br>依據署授食字第 1000078438 號公告，「試驗藥品之安定性試驗可與臨床試驗平行進行」，申請 IND 時可就現有之安定性試驗資料長度提供之。參照 EMA 於 2022 年公告之化學及生物類臨床試驗用藥品品質相關指引原文: For preparations intended for applications after reconstitution, dilution or mixing, and products in multi-dose containers, excluding oral solid dosage forms, in-use stability data should be presented. These studies are not required if the preparation is to be used immediately after opening or reconstitution. |
| 第參章 化學、製造與管制<br>三、臨床試驗 Phase III／樞紐試驗<br>3.3. 安慰劑/對照藥/併用藥<br>(Placebo/Active control/ <u>Combination Concomitant</u> drug) | 3.3. 安慰劑/對照藥/併用藥 (Placebo/Active control/Concomitant drug)<br>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。                         | 3.3. 安慰劑/對照藥/併用藥 (Placebo/Active control/ <u>Combination Concomitant</u> drug)<br><u>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。若為藥品查驗登記審查準則所指之十大醫藥先進國家上市者，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名廠址及組成。</u>                                                                                                                                             | 修正併用藥之英文用詞<br>新增之字句出自原指引之附件，為使安慰劑/對照藥/併用藥之要求更完整。<br>依據 FDA 藥字第 1151405064 號公告更新內文。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 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 申請所須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）。 | 試驗中新藥進入人體臨床試驗之前，皆須提供該藥品之非臨床概念驗證及安全性資料，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。必須提供的非臨床概念驗證及安全性資料包括：(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 申請所須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藥品性質而有所不同，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）。 | 文字酌修。 |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學一、藥理學              | 無修正                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學一、藥理學<br>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： <b>體外藥理試驗</b> ：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                                                                                    | 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。可粗略區分為體外和體內藥理試驗： <b>體外藥理試驗</b> ：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                                                                                                   | 文字酌修。 |

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                 | <p>(comparative studies of stereoisomers)、原型藥對活性代謝物 (parent vs. active metabolite) 試驗。<b>活體藥理試驗</b>：如藥理/疾病動物模式試驗、劑量-反應(dose-response)試驗、治療指數 (therapeutic index) 試驗、前驅藥對活性分子作用比較試驗、原型藥對活性代謝物試驗。</p> <p>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。</p>                                         | <p>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。</p> <p><b>體內藥理試驗</b>：如藥理/疾病動物模式試驗、劑量-反應(dose-response)試驗、治療指數 (therapeutic index) 試驗、前驅藥對活性分子作用比較試驗、原型藥對活性代謝物試驗。</p> <p>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。</p>                                              |                  |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學一、藥理學</p> <p>1.2 次要藥效學</p> | <p>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)。</p> <p>一般而言, 次要藥效試驗的操作不須要遵循 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, 這些試驗無須再遵循 GLP 重覆操作。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。</p> <p>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。</p> | <p><u>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)。</u></p> <p><u>一般而言, 次要藥效試驗的操作不須要遵循 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, 這些試驗無須再遵循 GLP 重覆操作。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。</u></p> <p><u>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。</u></p> | 刪除不必要之文字。        |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學一、藥理學</p> <p>1.3 安全藥理學</p> | <p>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暴露量時, 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</p>                                                                                                         | <p>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<b>暴</b>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, 其目的是確認藥品或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</p>                                                                                                                       | 統一修改用字將「曝」改為「暴」。 |

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                                                                                              | <p>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。</p> <p>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」。</p> | <p>之體外試驗應能建立出藥物濃度-反應（concentration-response）關係，體內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。</p> <p>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」。</p> |          |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學<br/>一、藥理學<br/>1.4 藥效相關之藥物交互作用<br/>（Pharmacodynamic Drug Interactions Interactions）</p> | <p>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。</p> <p>如果有執行藥效交互作用試驗，應予以簡要總結。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>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或類似藥效的藥品，應考量進行藥物間藥效交互作用研究。</p> <p>如果有執行藥效交互作用試驗，應予以簡要總結。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 文字酌修。    |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學<br>二、藥動學                                                                                  | 無修正                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學                                                                                           | a. 物質特性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | a. 物質特性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | b. 分析方法： |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                             |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>二、藥動學</p> <p>2.1 物質特性及分析方法</p> | <p>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。</p> <p>b. 分析方法</p> <p>分析方法應完成確效試驗，包括：</p> <p>(a) 專一性 (Specificity)</p> <p>分析方法應能清楚標示特定的分析物並顯示相關的成分。</p> <p>(b) 線性 (Linearity)</p> <p>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。</p> <p>(c) 分析範圍 (Range)</p> <p>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。</p> <p>(d) 最低檢測濃度 (Detection Limit) 與最低定量濃度 (Quantitation Limit)</p> <p>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覆分析以確定其靈敏度。</p> <p>(e) 分析確效 (Validation)</p> <p>同次 (within-run) 與異次 (between-run) 之準確度 (accuracy) 及精密度</p> | <p>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。</p> <p><u>b. 分析方法</u></p> <p><u>化學藥品、生物藥品及其代謝物於不同的生物基質(如：血液、血漿、血清、其他體液或組織)中的濃度檢測為藥品開發過程中重要的一環。因此，用於檢測藥品濃度所使用的生物檢體分析方法必須具備明確的特性、經過適當的驗證並作成紀錄，以確保能提供可靠的數據來支持藥品的藥物動力學、療效與安全性，並提供申請者及法規單位進行決策。</u></p> <p><u>依據 GLP 原則進行的非臨床毒性動力學 (nonclinical toxicokinetic ; TK) 試驗、非臨床藥物動力學 (PK) 試驗，以及所有臨床試驗等所採用的生物檢體分析方法皆需依據 ICH M10:生物分析方法確效及試驗樣品分析指引所公布的内容進行分析方法的設計、建立並完成確效，如此即可提供具可信度的結果。</u></p> <p><u>ICH M10 包含層析法(chromatographic methods)及配體結合分析法(ligand binding assays ; LBAs)兩大部分，不同分析方法之確效試驗項目與概念略不同，惟皆需確保對分析物具專一性 (specificity)且分析靈敏度不受生物基質干擾，其所設計之檢量線濃度範圍應可涵蓋欲測檢體的分析物濃度，及具準確度 (accuracy) 與精密度 (precision)，並需完成安定性試驗評估，以確保檢體製備、處理、分析及貯存等各個實驗步驟過程皆不會影響到待測分析物 (analyte)的濃度。</u></p> | <p>因應我國為 ICH 會員國，並已採認 ICH M10。考量分析方法具進步性，為避免不可預期之 ICH M10 內容變動而需再更動到本指引，故採大方向說明分析方法的原則。</p> |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                   | <p>(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)</p> <p>(f) 檢體分析品管<br/>包含至少三個濃度：Low QC (3 倍 LLOQ)、Medium QC 及 High QC，至少 N=2。</p> <p>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) 均須測定回收率。</p> <p>(g) 安定性<br/>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。</p> <p>(h) 系統適用性<br/>分析所用之設備、操作步驟及樣品分析應執行整體的評估。</p> | <p><u>生物檢體分析方法及其確效試驗之詳細內容請參見 ICH M10 指引。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學</p> <p>二、藥動學</p> <p>2.2 吸收 (Absorption)</p> | <p>a. 藥品濃度與時間關係 (Drug Concentration vs. Time Course)</p> <p>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, <math>C_{max}</math>)，曲線下總面積 (area under the curve, AUC) 及到達最高濃度時間 (time to peak concentration, <math>T_{max}</math>) 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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><u>a. 藥品濃度與時間關係 (Drug Concentration vs. Time Course)</u></p> <p><u>建議在具代表性的基質(如血液、血漿或血清)中測定藥品濃度與時間之關係，其所估得的藥動參數，包含但不限於最高血中濃度 (concentration at the maximum or peak concentration, <math>C_{max}</math>)，曲線下總面積 (area under the curve, AUC)，到達最高血中濃度時間 (time to peak concentration, <math>T_{max}</math>)，半衰期(half-life)，清除率(clearance)及分佈體積(volume of distribution)應予計算。此外，無論預期投予途徑為何，在可能的範圍</u></p> | <p>依據審查實務要求略調整文字。</p> |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | <p>b. 生體可用率 (Bioavailability)<br/>凡藥品經由非靜脈投予，應提供其絕對或相對生體可用率。</p> <p>c. 劑量線性關係 (Dose Linearity)<br/>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。</p>                                                                   | <p><u>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。</u></p> <p><u>b. 生體可用率 (Bioavailability)</u><br/><u>凡藥品經由非靜脈投予，應提供其相對生體可用率。若可行，應盡可能提供絕對生體可用率。</u></p> <p><u>c. 劑量線性關係 (Dose Linearity)</u><br/><u>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)，且至少三種以上的劑量予以評估。</u></p>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學</p> <p>二、藥動學</p> <p>2.3 分佈 (Distribution)</p> | <p>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。</p> | <p><u>藥品 (及/或其代謝物) 在組織及器官的分佈應在單次投予下，可經由全身自體射線攝影術 (whole body autoradiography) 評估，或其他適當之方法。但當試驗藥品是作用於特定部位，或發現試驗藥品/代謝物在組織或器官中半衰期過長、在血液循環中高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。詳細內容請參見 ICH S3B：藥物動力學：重複劑量組織分布試驗指引。</u>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。</p> | <p>參照 ICH 於 1994 年公告 S3B 指引原文：Introduction 節錄：</p> <p>In the EC, US and Japan, there has been a general agreement on the need to conduct single dose tissue distribution studies as part of the non-clinical programme. These studies often provide sufficient information about tissue distribution.</p> <p>There has been no consistent requirement for repeated dose tissue distribution studies. However, there may be circumstances when assessments after repeated dosing may yield important information</p> <p>Circumstances Under Which Repeated Dose Tissue Distribution Studies Should be Considered 節錄：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. When single dose tissue distribution studies suggest that the apparent half-life of the test compound (and/or metabolites) in organs or tissues significantly exceeds the apparent half-life of the elimination phase in plasma and is also more than twice the dosing interval in the toxicity studies, repeated dose tissue distribution studies may be appropriate.</li> <li>2. When steady-state levels of a compound/metabolite in the circulation, determined in repeated dose pharmacokinetic or toxicokinetic studies, are markedly higher than those predicted from single dose kinetic studies, then repeated dose tissue distribution studies should be considered.</li> <li>4. When the pharmaceutical is being developed for site-specific targeted delivery, repeated dose tissue distribution studies may be appropriate.</li> </ol> |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學</p> <p>二、藥動學</p>                              | <p>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</p>                                                                                                                                                                                                         | <p><u>藥品的代謝途徑及負責之代謝酵素應與以了解，且應予以鑑定其代謝物之活性。如果代謝物具有活性且可能對療效</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>略調整文字，後段文字與藥動相關之藥物交互作用較為相關，故移除。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.4 代謝<br>(Metabolism)                                                               | 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。                                                                                                  | <u>或安全性有貢獻時，則必須提供其藥動資料。必要時，疾病對於藥品代謝的影響應加以探討。</u>                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學<br>二、藥動學<br>2.5 排泄<br>(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，則須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。如果須要，疾病對於藥品排泄的影響（如尿液酸鹼值等）應加以探討。                                                                            | 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，則須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。                                                                                                                                                  | 統一修改用字將「須」改為「需」。                                                                                                                                                                                                                                        |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學<br>二、藥動學<br>2.6 藥動相關之藥物交互作用<br>(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。                                                                                                                                                     | <u>建議執行體外藥物交互作用試驗，盡可能了解試驗藥品的特性，以利臨床試驗設計完善的禁用/併服藥品要求。藥品間的藥物交互作用分為代謝酵素媒介 (metabolism-mediated Interact) 及轉運蛋白媒介 (transporter-mediated interactions) 兩大部分。包括試驗藥品是否具有酵素誘發/抑制 (enzyme induction / inhibition) 的作用，任何可能的藥物交互作用關係應加以探討及研究。</u><br><u>體外藥物交互作用試驗的設計及評估方法，請參閱 ICH M12:藥物交互作用研究指引。</u> | 因應我國為 ICH 會員國，並已採認 ICH M12 及已預告 ICH M12 中文版(含問答集)<br>(115 年 4 月 14 日 FDA 藥字第 1141404324 號；<br><a href="https://www.fda.gov.tw/tc/newsContent.aspx?cid=3&amp;id=31516">https://www.fda.gov.tw/tc/newsContent.aspx?cid=3&amp;id=31516</a> )，故酌修此段 PK 概念。) |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學<br>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、劑量或曝露反應關係、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 | 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 <b>暴</b> 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                                                              | 文字酌修並統一修改用字將「曝」改為「暴」。                                                                                                                                                                                                                                   |

(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   | 口服和靜脈注射 | 大白鼠和鼯鼠 | 原型藥    |

(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、亞急性和慢性）試驗結果摘要、基因毒性測試分析、藥 品 對生殖和胚胎發育影響的試驗、任何與藥 品 特定給藥模式或使用條件（例如，吸入、皮膚或眼毒性）相關的毒性試驗、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，皆應提供相對應之試驗數據，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，對於未遵循 GLP 的 關鍵 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   | 口服和靜脈注射 | 大白鼠和鼯鼠 | 原型藥    |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |  |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|-------------------|----|-----------|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|---|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|------------|----------|-------------------|----|-----------|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|---|-----|--|
|                                                          | <table border="1"> <tr> <td>單劑量<br/>毒性</td><td>口餵和<br/>靜脈注<br/>射</td><td>大白鼠<br/>和鼯鼠</td><td>代謝物<br/>X</td></tr> <tr> <td>重覆劑<br/>量毒性<br/>1個月</td><td>口餵</td><td>大白鼠<br/>和狗</td><td>原型藥</td></tr> <tr> <td>6個月</td><td>口餵</td><td>大白鼠</td><td>原型藥</td></tr> <tr> <td>9個月</td><td>口餵</td><td>狗</td><td>原型藥</td></tr> </table> <p>*如果以代謝物進行試驗，此欄應呈現其名稱代號。</p> | 單劑量<br>毒性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 口餵和<br>靜脈注<br>射                                                                                 | 大白鼠<br>和鼯鼠 | 代謝物<br>X | 重覆劑<br>量毒性<br>1個月 | 口餵 | 大白鼠<br>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 | <table border="1"> <tr> <td>單劑量<br/>毒性</td><td>口餵和<br/>靜脈注<br/>射</td><td>大白鼠<br/>和鼯鼠</td><td>代謝物<br/>X</td></tr> <tr> <td>重覆劑<br/>量毒性<br/>1個月</td><td>口餵</td><td>大白鼠<br/>和狗</td><td>原型藥</td></tr> <tr> <td>6個月</td><td>口餵</td><td>大白鼠</td><td>原型藥</td></tr> <tr> <td>9個月</td><td>口餵</td><td>狗</td><td>原型藥</td></tr> </table> <p>*如果以代謝物進行試驗，此欄應呈現其名稱代號。</p> | 單劑量<br>毒性 | 口餵和<br>靜脈注<br>射 | 大白鼠<br>和鼯鼠 | 代謝物<br>X | 重覆劑<br>量毒性<br>1個月 | 口餵 | 大白鼠<br>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 |  |
| 單劑量<br>毒性                                                | 口餵和<br>靜脈注<br>射                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 大白鼠<br>和鼯鼠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 代謝物<br>X                                                                                        |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |  |
| 重覆劑<br>量毒性<br>1個月                                        | 口餵                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 大白鼠<br>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                                                                                             |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |  |
| 單劑量<br>毒性                                                | 口餵和<br>靜脈注<br>射                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 大白鼠<br>和鼯鼠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 代謝物<br>X                                                                                        |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |  |
| 重覆劑<br>量毒性<br>1個月                                        | 口餵                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 大白鼠<br>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                                                                                             |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |  |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學</p> <p>三、毒理學</p> <p>3.1 一般毒性試驗</p> | <p>3.1.1 單一劑量毒性</p> <p>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。</p> <p>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。</p>                                                             | <p>3.1.1 單一劑量毒性</p> <p>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。<u>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，急毒性資訊可藉由劑量遞增試驗，或在一般毒性試驗物種中定義 MTD 的短期劑量探索試驗中取得。</u></p> <p>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。</p> | <p>依據 ICH M3(R2) 指引內容更新，以劑量調升與短期劑量探索試驗作為急毒性替代途徑。</p>                                            |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |  |
|                                                          | <p>3.1.2 重覆劑量毒性（包括支持性毒理動力學評估）</p> <p>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、劑量或曝露反應關係，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、</p>                                                                                                                                                                        | <p>3.1.2 重覆劑量毒性（包括支持性毒理動力學評估）</p> <p>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<b>暴露</b>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。<u>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）。</u></p>                                                                                                                                   | <p>統一修改用字將「曝」改為「暴」。</p> <p>依據 ICH M3(R2) 指引內容刪除表二並修正文字，用以支持臨床試驗執行之重複劑量毒性試驗建議試驗時程並無區分臨床試驗階段。</p> |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                 |            |          |                   |    |           |     |     |    |     |     |     |    |   |     |  |

|                    | <p>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須的動物試驗週期則依藥品類別逐案考量，請見文後附表。</p> <p>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</p> <table><tr><th>臨床試驗<br/>試驗週期</th><th colspan="2">重覆劑量毒性試驗試驗週期</th></tr><tr><td>最多 2 週</td><td>齧齒類<br/>2 週</td><td>非齧齒類<br/>2 週</td></tr><tr><td>介於 2 週至 6 個月</td><td>同臨床試驗</td><td>同臨床試驗</td></tr><tr><td>超過 6 個月</td><td>6 個月</td><td>9 個月</td></tr></table> <p>表二、人體臨床試驗 <b>Phase III</b> 與重覆劑量毒性試驗試驗週期對照表</p> <table><tr><th>臨床試驗<br/>試驗週期</th><th colspan="2">重覆劑量毒性試驗試驗週期</th></tr><tr><td>≤2 週</td><td>齧齒類<br/>1 個月</td><td>非齧齒類<br/>1 個月</td></tr><tr><td>2 週至 1 個月</td><td>3 個月</td><td>3 個月</td></tr><tr><td>1 個月至 3 個月</td><td>6 個月</td><td>3 個月</td></tr><tr><td>超過 3 個月</td><td>6 個月</td><td>9 個月</td></tr></table> <p>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（<b>暴露</b>）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）。</p> | 臨床試驗<br>試驗週期                                                          | 重覆劑量毒性試驗試驗週期 |  | 最多 2 週 | 齧齒類<br>2 週 | 非齧齒類<br>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 | 臨床試驗<br>試驗週期 | 重覆劑量毒性試驗試驗週期 |  | ≤2 週 | 齧齒類<br>1 個月 | 非齧齒類<br>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 | <p>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須的動物試驗週期則依藥品類別逐案考量，請見文後附表。</p> <p><u>表一、人體臨床試驗與重覆劑量毒性試驗試驗週期對照表</u></p> <table><tr><th>臨床試驗<br/>試驗週期</th><th colspan="2">重覆劑量毒性試驗試驗週期</th></tr><tr><td>最多 2 週</td><td>齧齒類<br/>2 週</td><td>非齧齒類<br/>2 週</td></tr><tr><td>介於 2 週至 6 個月</td><td>同臨床試驗</td><td>同臨床試驗</td></tr><tr><td>超過 6 個月</td><td>6 個月</td><td>9 個月</td></tr></table> <p>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（<b>暴露</b>）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）。</p> | 臨床試驗<br>試驗週期 | 重覆劑量毒性試驗試驗週期 |  | 最多 2 週 | 齧齒類<br>2 週 | 非齧齒類<br>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 |  |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------|--|--------|------------|-------------|--------------|-------|-------|---------|------|------|--------------|--------------|--|------|-------------|--------------|-----------|------|------|------------|------|------|---------|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--|--------|------------|-------------|--------------|-------|-------|---------|------|------|--|
| 臨床試驗<br>試驗週期       | 重覆劑量毒性試驗試驗週期                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |              |              |  |      |             |              |           |      |      |            |      |      |         |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |  |
| 最多 2 週             | 齧齒類<br>2 週                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 非齧齒類<br>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                                                                  |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |              |              |  |      |             |              |           |      |      |            |      |      |         |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |  |
| 臨床試驗<br>試驗週期       | 重覆劑量毒性試驗試驗週期                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |              |              |  |      |             |              |           |      |      |            |      |      |         |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |  |
| ≤2 週               | 齧齒類<br>1 個月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 非齧齒類<br>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                                                                  |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |              |              |  |      |             |              |           |      |      |            |      |      |         |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |  |
| 臨床試驗<br>試驗週期       | 重覆劑量毒性試驗試驗週期                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |              |              |  |      |             |              |           |      |      |            |      |      |         |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |  |
| 最多 2 週             | 齧齒類<br>2 週                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 非齧齒類<br>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                                                                  |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |              |              |  |      |             |              |           |      |      |            |      |      |         |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |  |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學 | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 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 <b>活體內</b> 試驗（動物 <b>活體內</b> 基 | 文字酌修。        |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |              |              |  |      |             |              |           |      |      |            |      |      |         |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |              |  |        |            |             |              |       |       |         |      |      |  |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <p>三、毒理學</p> <p>3.2 基因毒性試驗</p>                                      | <p>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：</p>                                                                                                                                                                                                                          | <p>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<u>後續致突變性測試，進一步釐清試驗物質的基因毒性風險</u>。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：</p>                                                                                                                                                                                                             |                                                                         |
|                                                                     | <p>3.2.3 動物活體基因毒性分析</p> <p>一般使用齧齒類動物造血細胞的染色體傷害分析法，測試方法例如：</p> <p>a. 齧齒類骨髓細胞之染色異常測試法 (Chromosomal aberrations in bone marrow cells of rodents)</p> <p>b. 齧齒類骨髓細胞之微核測試法 (Micronuclei in bone marrow cells of rodents)</p> <p>c. 齧齒類紅血球細胞之微核測試法 (Micronuclei in peripheral blood of rodents)</p> <p>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。</p> | <p>3.2.3 動物<u>活體內</u>基因毒性分析</p> <p>一般使用齧齒類動物造血細胞的染色體傷害分析法，測試方法例如：</p> <p>a. 齧齒類骨髓細胞之染色異常測試法 (Chromosomal aberrations in bone marrow cells of rodents)</p> <p>b. 齧齒類骨髓細胞之微核測試法 (Micronuclei in bone marrow cells of rodents)</p> <p>c. 齧齒類紅血球細胞之微核測試法 (Micronuclei in peripheral blood of rodents)</p> <p>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<u>活體內</u>系統（包括支持性毒理動力學評估）；其他系統。</p> | <p>文字酌修。</p>                                                            |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學</p> <p>三、毒理學</p> <p>3.3 致癌性（包含支持性毒理動力學評估）</p> | <p>無修正</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                         |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學</p> <p>三、毒理學</p>                              | <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>依據 ICH S5(R3) 指引以及藥品查驗登記電子通用技術文件指引 (eCTD-R2.) 更新與修正試驗名稱，維持文字一致性。</p> |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <p>3.4 生殖與發育毒性<br/>(包含劑量找尋試驗及支持性毒理動力學評估)</p>        | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>b. 第二期胚胎發育試驗：測試藥品對懷孕母體、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。</p> <p>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。</p> <p>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。胚胎發育試驗須要第二種哺乳動物品系，兔子是非齧齒類動物的首選建議。</p> <p>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。</p> | <p><u>藉由不同階段的生殖毒性試驗結果，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。</u></p> <p>a. <u>生育力及早期胚胎發育試驗</u>：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。</p> <p>b. <u>胚胎-胎兒發育試驗</u>：測試藥品對懷孕母體、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。</p> <p>c. <u>產前及產後發育試驗</u>：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。</p> <p>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。<u>胚胎-胎兒發育試驗須要第二種哺乳動物品系</u>，兔子是非齧齒類動物的首選建議。</p> <p>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；<u>胚胎-胎兒發育</u>；<u>產前與產後發育，包括母體功能</u>；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）。<u>若採用的試驗設計並非典型的階段試驗，其標題應依照試驗設計內容做相對應的修改。</u></p> |                                        |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學<br/>三、毒理學<br/>3.5 局部耐受性試驗</p> | <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>該四項屬於特定給藥途徑之局部試驗，非通用必要欄位，故予以刪除。</p> |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | <p>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，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。</p> <p>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。</p> <p>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。此項試驗須在人體臨床試驗前完成。</p> <p>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。此項試驗須在人體臨床試驗前完成。</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                 |
| <p>第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學</p> <p>三、毒理學</p> <p>3.6 其他毒性試驗</p> | <p>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。</p> <p>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須要而定，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。</p>                                                  | <p>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。<u>這些試驗包括：抗原性、免疫毒性、機轉性研究、依賴性</u>、代謝物/不純物試驗、其他試驗。</p> <p>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須要而定，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。</p> | <p>依據藥品查驗登記電子通用技術文件指引 (eCTD-R2.) 修正試驗分類名稱，維持文字一致性。</p> <p>統一修改用字將「曝」改為「暴」。</p> <p>毒理動力學係隨不同臨床試驗階段所要求之毒性試驗合併執行，非屬單一時程要求，故刪除。</p> |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                    |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                             | <p>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<b>曝</b>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。</p> <p>光安全性 (Photosafety) 試驗：執行與人體<b>曝</b>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須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。</p> <p>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。</p> | <p>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<b>暴</b>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。</p> <p>光安全性 (Photosafety) 試驗：執行與人體<b>暴</b>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須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。</p> <p>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。</p> |                                    |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學四、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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 與安全性相關的試驗必須在符合 GLP 下進行， <u>若有部分試驗未能完全符合 GLP 規範時，申請人應於文件中提供合理的科學依據與書面聲明 (GLP Compliance/Exception Statement)，說明其未能完全符合之原因，並確保試驗數據之科學誠信與可追溯性。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 明確規範未符 GLP 時之科學實質要求與聲明文件，使法規語意更清晰。 |
| 第肆章 非臨床藥理學、藥動學與毒理學          | 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：                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 所有已知的 <b>非臨床</b> 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：                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 將「臨床前」改為「非臨床」。<br>統一修改用字將「曝」改為「暴」。 |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 五、提供藥毒理資料時應注意事項                                           | <p>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）。</p> <p>5.2. 與毒性和治療活性相關代謝物的重要性</p> <p>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</p> <p>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<b>曝</b>露量，與臨床試驗之人體全身性<b>曝</b>露量做比較，盡量避免用體表面積（mg/m<sup>2</sup>）或體重（mg/kg）做推算。</p> | <p>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）。</p> <p>5.2. 與毒性和治療活性相關代謝物的重要性</p> <p>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</p> <p>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<b>暴</b>露量，與臨床試驗之人體全身性<b>暴</b>露量做比較，盡量避免用體表面積（mg/m<sup>2</sup>）或體重（mg/kg）做推算。</p> |                                                                                                                        |
| 第伍章 人體使用經驗（Effects in Human）<br>二、臨床藥動學                   | 無修正                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |
| 第伍章 人體使用經驗（Effects in Human）<br>二、臨床藥動學<br>2.1. 物質特性及分析方法 | 無修正                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 此段文字中” b.分析方法”的概念與前述之動物藥動學（參見第肆章第二節）一致，故不更動，且於前段中增加”以及所有 <b>臨床試驗</b> 等所採用的生物檢體分析方法皆需依據 ICH M10（生物分析方法確效及試驗樣品分析）指引...”。 |
| 第伍章 人體使用經驗（Effects in Human）<br>二、臨床藥動學<br>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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><u>應提供藥品在人體試驗中所用藥品的配方組成(含賦形劑的功能)及含量、劑量、劑型及投予方式。</u></p> <p><u>若後期臨床試驗所使用之藥品配方組成或劑型與已完成之前期臨床試驗的藥品配方組成或劑型不同，且涉及主要、次要變更，申請者應自行評估不同臨床試驗間的結果資料是否需相互連結，若自評後需要引用前期臨床試驗的資料，還請依變更程度提供連結性資料。</u></p>                                                                                                                                 | 因應藥品開發過程中可能涉及配方組成、劑型的改變，故增加文字提醒申請者應儘早評估此些變更對試驗結果的影響，必要時，亦執行連結性試驗。                                                      |

|                                                                         |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>第伍章 人體使用經驗 (Effects in Human)</p> <p>二、臨床藥動學</p> <p>2.3. 人體藥動學試驗</p> | <p>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。</p> <p>2.3.1 吸收</p> <p>2.3.1.1 藥品在血中（血漿）之濃度</p> <p>2.3.1.2 生體可用率</p> <p>2.3.1.3 劑量線性關係</p> <p>2.3.1.4 食物之影響</p> <p>2.3.1.5 性別之影響</p> | <p><u>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人之下列資料。</u></p> <p><u>2.3.1 吸收</u></p> <p><u>2.3.1.1 藥品在血中（血漿或血清）之濃度、藥動參數(如 AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、CL 及 Vd)及多劑量蓄積作用</u></p> <p>2.3.1.2 生體可用率</p> <p>2.3.1.3 劑量線性關係</p> <p><u>2.3.1.4 食物之影響</u></p> <p><u>食物可能會影響口服藥品的藥物動力學並改變其藥動特性。原則上，在未了解食物對藥品的影響程度時，建議以空腹狀態執行臨床試驗。</u></p> <p><u>食物效應的研究應儘早進行，以利設計後期臨床試驗中藥品與食物間的併用方式。此外，不同的食物組成也可能會對藥動產生不同程度的影響，因此，若有必要，可進一步執行不同膳食類型對藥品藥動的影響試驗。</u></p> <p><u>相關資訊可見「食物影響試驗指導原則」。</u></p> <p>2.3.1.5 性別之影響</p> | <p>「病患」修訂為「病人」。</p> <p>2.3.1.1 藥品在血中（血漿或血清）之濃度、藥動參數(如 AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、CL 及 Vd)及多劑量蓄積作用<br/>參照 ICH 於 2021 年公告之 E8(R1)指引原文，增加較重要但未於本指引提及之藥動資料:</p> <p>4.3.1 Human Pharmacology</p> <p>4.3.1.2 Pharmacokinetics 節錄:<br/>Characterisation of a drug's absorption, distribution, metabolism, and excretion continues throughout the development programme, but the preliminary characterisation is an essential early goal. Pharmacokinetic studies are particularly important to assess the clearance of the drug and to anticipate possible accumulation of parent drug or metabolites, interactions with metabolic enzymes and transporters, and potential drug-drug interactions.</p> <p>2.3.1.4 食物之影響<br/>增加食物效應研究的說明，內容參照 CDE 於 2023 年公告之「食物影響試驗指導原則(第二版)」</p> <p>1 前言節錄:<br/>膳食本身的組成可能會影響藥品的吸收。由高脂飲食引起的生理條件通常會對腸胃道生理的影響最大，並對藥品的生體可用率影響最顯著。食物對新藥的影響評估應包括使用高脂飲食的試驗。對於某些藥品，在伴隨高脂飲食給予藥品時吸收可能會增加，而低脂飲食對於相同藥品的吸收可能具有微不足道的影響。為了提供與食物併服相關的給藥說明，在食物影響 (food effect; FE)試驗中另外增加不會導致臨床顯著食物影響的膳食類型可能有所助益，也能提供較為實用的仿單資訊。例如，在伴隨高脂飲食給藥造成無法接受的 PK、毒性上升、或失去藥、毒性上升、或失去藥效時，而低脂飲食會對全身性暴露可能影響較少或不具影響，可改善病患遵從性並減輕胃部刺激。於此情況下，評估不同的膳食類型對藥品 PK 的影響可能會很有幫助。</p> <p>2 食物影響試驗的建議節錄:<br/>通常，廠商應對新的口服藥品進行 FE 試驗，包括立即釋放劑型、控釋劑型和全新 (或在某些情況下先前已核准的藥品)的固定複方製劑(fixed combination product)。強烈鼓勵廠商，於藥品開發的早期階段，可與法規單位討論 FE 試驗的策略和細節。</p> |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>2.3.4 排泄<br/>恆量試驗 (mass balance study)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><u>2.3.4 排泄<br/>質量平衡試驗 (mass balance study)</u><br/><u>人體放射性標記質量平衡研究是獲得藥品在人體內的吸收、分佈、代謝和排泄的定量和綜合資訊最直接的方法。原則上，應對所有新成分新藥進行質量平衡試驗，且應儘早執行。試驗設計與方法可參閱國際間已發表之法規指引。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>增加質量平衡試驗研究的說明。此外，美國於 2024.9 公布「Clinical Pharmacology Considerations for Human Radiolabeled Mass Balance Studies」Guidance (Final version)，可作為此試驗的設計參考依據。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  | <p>2.3.5 其他相關試驗<br/>2.3.5.1 藥物交互作用試驗<br/>2.3.5.2 藥品在特殊族群之資料 (參考本署相關規範)<br/>a. 小兒族群<br/>b. 年老病患<br/>c. 腎功能不全病患<br/>d. 肝功能不全病患<br/>2.3.5.3 藥動與藥效之相互關係 (Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship)<br/>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。<br/>2.3.5.4 生體相等性試驗<br/>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。<br/>2.3.5.5 銜接性試驗 (Bridging Study)<br/>如果藥品的藥動特性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。</p> | <p><u>2.3.5 其他相關試驗</u><br/><u>2.3.5.1 藥物交互作用試驗</u><br/><u>2.3.5.2 藥品在特殊族群之資料 (參考本署相關規範)</u><br/><u>a. 小兒族群</u><br/><u>b. 老年人</u><br/><u>c. 腎功能不全病人</u><br/><u>d. 肝功能不全病人</u><br/><u>e. 懷孕、哺乳族群</u><br/><u>2.3.5.3 藥動與藥效之相互關係 (Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship)</u><br/><u>可考慮以劑量-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。</u><br/><u>2.3.5.4 生體相等性試驗</u><br/><u>如試驗中藥品之配方組成、劑量、劑型、製程(含設備)或投予方式等有重大變更，除特殊情形 (請參見「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」第 8 條內容) 外，應提供連結性試驗(如：溶離試驗比較結果及人體生體相等性試驗資料)以供評估。</u><br/><u>請同步參閱”二、臨床藥動學/2.2. 藥品劑量與投予方式”之內容。</u><br/><u>2.3.5.5 銜接性試驗 (Bridging Study)</u><br/><u>如果藥品的藥動特性有可能因族群因素 (包含內因性[intrinsic]因素如種族基因遺傳、生理，及外因性[extrinsic]因素如族群文化、居住之氣候等)而有所改變，則</u></p> | <p>2.3.5.2 藥品在特殊族群之資料 (參考本署相關規範)<br/>老年人、腎功能不全病人、肝功能不全病人: 修正為現行統一稱呼該族群之用字<br/>懷孕、哺乳族群: 參照 ICH 於 2021 年公告之 E8(R1)指引原文<br/>4.3.3 Special Populations:<br/>4.3.3.1 Investigations in pregnant women:<br/>Investigation of drugs that may be used in pregnancy is important. Where pregnant women volunteer to be enrolled in a clinical study, or a participant becomes pregnant while participating in a clinical study, follow-up evaluation of the pregnancy and its outcome and the reporting of outcomes are necessary.<br/>4.3.3.2 Investigations in lactating women:<br/>Excretion of the drug or its metabolites into human milk should be examined where applicable and feasible. When nursing mothers are enrolled in clinical studies their babies are usually also monitored for the effects of the drug.<br/>2.3.5.3 藥動與藥效之相互關係 ( Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship)<br/>文字酌修。<br/>2.3.5.4 生體相等性試驗<br/>因「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」第 8 條內容在 2023 年有進行修正，可免除藥品生體可用率/生體相等性試驗的情形有所變更。<br/>2.3.5.5 銜接性試驗 (Bridging Study)<br/>參照行政院衛生福利部於 2023 年公告銜接性試驗基準 接受國外臨床數據之族群因素考量原文:<br/>族群因素 (Ethnic Factors) :<br/>“Ethnicity”一字起源於希臘字“ethnos”，係指國家或人群。族群因素係指與種族 (race) 或有共同特徵和習性的一大群人相關之因素。值得注意的是，族群 (ethnicity) 的定義包括文</p> |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <u>應提供銜接性試驗相關資料以顯示種族是否會造成影響。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 化與遺傳層面之影響，比種族的定義更為寬廣。族群因素可分為內因性（intrinsic）與外因性（extrinsic）因素。                                                              |
| <p>第伍章 人體使用經驗（Effects in Human）</p> <p>三、安全性和療效</p> | <p>主要是臨床試驗的試驗結果摘要簡述，進行中的試驗亦須適時更新。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。</p> <p>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：</p> <p>1.簡述個別臨床試驗設計、對象、劑量、治療期等資料。</p> <p>2.安全性資料：<br/>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。</p> <p>3.療效性：<br/>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。</p> | <p>主要是<u>針對先前臨床試驗（包含健康志願者及／或病人）所獲得的試驗結果摘要簡述，內容應涵蓋試驗藥品（適當時包含其代謝物）之安全性、療效及劑量與反應（Dose response）關係之臨床資料，且對上述資料應予以適當之討論。</u>進行中的試驗亦須適時更新。</p> <p><u>資料的呈現方式</u>可以視藥品研發進度與試驗數量彈性調整，<u>採用不同的呈現方式</u>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<u>當完成了多個針對「健康受試者」或是針對「同一適應症」的 Phase I 試驗時，因受試者同質性高，可綜合分析以擴大樣本數來評估發生率較低的不良反應。反之，若試驗涵蓋不同的受試者族群或適應症（如乳癌、大腸癌），由於疾病背景、病程發展及預期的不良事件差異甚大，則建議依適應症分別敘明較佳。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。</u></p> <p>格式上，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：</p> <p>1.<u>試驗基本資料</u>：簡述個別臨床試驗設計、對象、劑量、治療期等資料。</p> <p>2.安全性資料：<br/>應<u>涵蓋有</u>所有不良事件分項、發生率及<u>嚴重度（severity）分布外</u>，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</p> | <p>參考參考「藥品優良臨床試驗作業指引」以及 ICH E6(R3)主持人手冊相關章節，補充重要資訊。</p> <p>針對資料以綜合分析或分開呈現，提供補充說明。</p> <p>調整內文編排，使段落語意順暢。</p> <p>修正錯字。</p> |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>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。<u>應根據該試驗藥品以往臨床試驗之經驗或由其他相關產品之使用經驗，預期研究用藥品可能發生之不良反應，並提出注意事項或指出有何特別監測受試者安全之方法。。</u></p> <p>3.療效資料性：</p> <p>摘要說明前期試驗或同期其他試驗的療效指標、<u>和</u>試驗結果<u>與劑量反應</u>，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。</p>                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>第陸章 其他資料</p> <p>1. 補充之資訊</p> | <p>在某些申請情況下，可能須要針對特定主題提供下列資訊：</p> <p>1.1 藥品依賴和濫用之潛在可能性。<br/>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。</p> <p>1.2 放射性藥品。<br/>放射性藥品當使用於人體時，須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。</p> <p>1.3 小兒試驗 (pediatric study)。<br/>小兒試驗時，須有小兒的安全性與有效性之評估計畫。</p> <p>1.4 其他資訊<br/>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。</p> | <p>在某些申請情況下，可能需要針對特定主題提供下列資訊：</p> <p>1.1 藥品依賴和濫用之潛在可能性。<br/>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。</p> <p>1.2 放射性藥品。<br/>放射性藥品當使用於人體時，須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<u>暴露</u>劑量 (dosimetry calculation) 之充分資料之試驗。</p> <p><u>1.3 小兒試驗 (pediatric study)。</u><br/><u>小兒試驗時，須有小兒的安全性與有效性之評估計畫，並考量計算給藥劑量設計，以及給藥配方(如劑型、賦形劑)對進行試驗年齡層之合適性。</u></p> <p>1.4 其他資訊<br/>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。</p> | <p>統一修改用字將「須」改為「需」。<br/>統一修改用字將「曝」改為「暴」。</p> <p>1.3 小兒試驗 (pediatric study)。<br/>參照 ICH 於 2022 年公告 E11(R1)指引原文:</p> <p>2. GUIDANCE</p> <p>2.2 Pediatric Formulations 節錄:<br/>There is a need for pediatric formulations that permit accurate dosing and enhance patient compliance. For oral administration, different types of formulations, flavors and colors may be more acceptable in one region than another. Several formulations, such as liquids, suspensions, and chewable tablets, may be needed or desirable for pediatric patients of different ages. Different drug concentrations in these various formulations may also be needed. Consideration should also be given to the development of alternative delivery systems.<br/>The toxicity of some excipients may vary across pediatric age groups and between pediatric and adult populations, e.g., benzyl alcohol is toxic in the preterm newborn. Depending on the active substance and excipients, appropriate use of the medicinal product in the newborn may require a new formulation or appropriate information about dilution of an existing formulation.</p> <p>參照行政院衛生福利部於 2021 年更新小兒族群的藥動學試驗基準原文:<br/>第三章 小兒試驗計畫的設計與考量重點<br/>3.3 小兒族群之劑量選擇</p> |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>因為關於新生兒或嬰幼兒的劑量安全性的資料往往可能極為有限，因此在選擇試驗劑量範圍時須極為謹慎。應納入考量的因素包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 與其他小兒族群相比在疾病與暴露量反應是否相似。</li> <li>(2) 新劑型跟之前劑型相比的相對生體可用率 (relative bioavailability)。</li> <li>(3) 小兒族群的年齡與發育程度。</li> <li>(4) 該藥品或生物製劑的藥物基因體學特性。</li> <li>(5) 該藥品或生物製劑的毒性。</li> <li>(6) 來自其他小兒族群的藥動學數據。</li> </ol> <p>初始劑量通常依體重 mg/kg 或體表面積 mg/m<sup>2</sup> 進行標準化。</p> <p><b>3.4 小兒劑型</b></p> <p>開發能夠給藥劑量精確且能提升服藥順從性如給藥方案、適口性(palatability)等的小兒劑型(pediatric formulations)，是臨床藥理學試驗的一大重點。只要有小兒族群的適應症，就應該要提供適齡的小兒病人劑型。要達成此項要求的其中一個方法就是開發適合的小兒劑型，並申請許可證。</p> |
| <p>第陸章 其他資料</p> <p>2. 相關資訊</p> | <p>在法規單位要求之下，須提供申請審查所須之其他相關資訊。</p> <p>2.1 先前已提出之資訊。</p> <p>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。</p> <p>2.2 外語文件</p> <p>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。</p> <p>2.3 複本數目</p> <p>(1) 依「藥品臨床試驗申請須知」，紙本文件份數原則如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床試驗申請新案：一正六副。</li> <li>• 臨床試驗申請申復案：一正六副。</li> <li>• 臨床試驗申請變更案：一正三副。</li> <li>• 銜接性試驗評估新案：一正四副。</li> </ul> | <p>在法規單位要求之下，須提供申請審查所須之其他相關資訊。</p> <p>2.1 先前已提出之資訊。</p> <p>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。</p> <p>2.2 外語文件</p> <p>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。</p> <p><u>2.3 為加速收文建檔及審查作業，自 112 年 1 月 1 日起，臨床試驗一般審查類型案件，採全面電子化線上申請，紙本送件者不予受理。另鼓勵申請者多加利用「經濟部商工電子公文交換服務」，以利加快公文傳送時效。</u></p> | <p>依 111 年 8 月 4 日 FDA 藥字第 1111407810 號函，配合藥品查驗登記審查暨線上申請作業平臺(ExPRESS)線上申請推行，臨床試驗申請案採全面線上申請，不再受理紙本。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                   | (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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |
| <p>參考文獻</p> <p>一、衛生福利部規範</p>                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 行政院衛生福利部（2014）藥品優良臨床試驗準則</li> <li>2. 行政院衛生福利部（2013）藥品臨床試驗申請須知</li> <li>3. 行政院衛生福利部（2014）藥品非臨床試驗安全性規範</li> <li>4. 行政院衛生福利部（2000）藥品非臨床試驗優良操作規範</li> <li>5. 行政院衛生福利部（2001）肝功能不全病患的藥動學試驗基準</li> <li>6. 行政院衛生福利部（2002）腎功能不全病患的藥動學試驗基準</li> <li>7. 行政院衛生福利部（2002）小兒族群的藥動學試驗基準</li> <li>8. 行政院衛生福利部（2001）年老病患的藥品臨床試驗基準</li> <li>9. 行政院衛生福利部（2005）藥品安定性試驗基準</li> </ol>                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">行政院衛生福利部（2020）藥品優良臨床試驗作業準則</a></li> <li>2. <a href="#">行政院衛生福利部（2020）藥品優良臨床試驗作業指引</a></li> <li>3. <a href="#">行政院衛生福利部（2025）藥品臨床試驗申請須知</a></li> <li>4. 行政院衛生福利部（2014）藥品非臨床試驗安全性規範</li> <li>5. 行政院衛生福利部（2000）藥品非臨床試驗優良操作規範</li> <li>6. 行政院衛生福利部（2001）肝功能不全病患的藥動學試驗基準</li> <li>7. 行政院衛生福利部（2002）腎功能不全病患的藥動學試驗基準</li> <li>8. <a href="#">行政院衛生福利部（2021）小兒族群的藥動學試驗基準</a></li> <li>9. 行政院衛生福利部（2001）年老病患的藥品臨床試驗基準</li> <li>10. <a href="#">行政院衛生福利部（2016）藥品安定性試驗基準</a></li> <li>11. <a href="#">行政院衛生福利部（2023）銜接性試驗基準 接受國外臨床數據之族群因素考量</a></li> <li>12. <a href="#">行政院衛生福利部（2023）藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則</a></li> </ol> | 更新基準版次及增列本次主要參考指引資訊 |
| <p>參考文獻</p> <p>二、US FDA Guidance for Industry</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                             | 更新基準版次及增列本次主要參考指引資訊 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>3. CMC Content and format of INDs for Phase II and III studies of drugs, including specified therapeutic biotechnology-derived produces, Dec. 1997</p> <p>4. Environmental assessment of human drug and biologics applications, Jul. 1998.</p> <p>5. Fast track drug development programs-designation, development, and applications review, Nov.</p> <p>6. Submitting samples and analytical data for methods validation, Feb. 1987.</p> <p>7. Submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances, Feb. 1987.</p> <p>8. Sterilization process validation, Nov. 1994.</p> <p>9. Bioanalytical methods validation for human studies, Jan. 1999.</p> <p>10. Validation of chromatographic methods, Nov. 1994.</p> <p>11. Food-effect bioavailability and bioequivalence studies, Dec. 1997.</p> <p>12. Guideline for the format and content of the human pharmacokinetics and bioavailability section of an application, Feb. 1987.</p> <p>13. Conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review, Nov. 1996.</p> <p>14. In vivo drug metabolism/drug interaction studies, Nov. 1998.</p> <p>15. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function-study design, data analysis, and impact on dosing and labeling, May 1998.</p> <p>16. Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impacting on dosing and labeling, Nov. 1999.</p> <p>17. General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products, Nov. 1998.</p> <p>18. Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly, Nov. 1989.</p> | <p>3. CMC Content and format of INDs for Phase II and III studies of drugs, including specified therapeutic biotechnology-derived produces, Dec. 1997</p> <p>4. Environmental assessment of human drug and biologics applications, Jul. 1998.</p> <p>5. Fast track drug development programs-designation, development, and applications review, Nov.</p> <p><del>7</del>6. Submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances, Feb. 1987.</p> <p><del>8</del>7. Sterilization process validation, Nov. 1994.</p> <p><del>13</del>8. Conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review, Nov. 1996.</p> <p><u>9. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations, April 2022.</u></p> <p><u>10. Clinical Pharmacology Considerations for Human Radiolabeled Mass Balance Studies, September 2024.</u></p> <p><u>11. Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations, May 2026.</u></p> <p><u>12. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing, March 2024.</u></p> <p><u>13. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, May 2003.</u></p> <p><del>14</del>14. General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products, Nov. 1998.</p> <p><del>15</del>15. Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly, Nov. 1989.</p> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 參考文獻<br>三、EMA Guidance | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1. Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials, Jan. 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 增列本次主要參考指引資訊        |
| 參考文獻<br>四、ICH Guidance | 1. ICH Q1A Stability testing of new drug substances and products, Feb. 2003.<br>2. ICH Q1B Photostability testing of new substances and products, Nov. 1996.<br>3. ICH Q1C Stability testing of new dosage forms, Nov. 1996.<br>4. ICH Q2 Validation of analytical procedures, Nov. 1996.<br>5. ICH Q5A Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, Sep. 1999.<br>6. ICH Q5B Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived proteins products, Nov. 1995.<br>7. ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products, July 1996.<br>8. ICH Q5D Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products, Sep. 1998.<br>9. ICH Q6A Specification: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances, Dec. 2000.<br>10. ICH Q6B Specification: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/ biological products, Aug. 1999.<br>11. ICH M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, Jan. 2010.<br>12. ICH E6(R1) Good Clinical Practice, May 1997. | 1. ICH Q1A Stability testing of new drug substances and products, Feb. 2003.<br>2. ICH Q1B Photostability testing of new substances and products, Nov. 1996.<br>3. ICH Q1C Stability testing of new dosage forms, Nov. 1996.<br>4. <a href="#"><u>ICH Q2 Validation of analytical procedures, Nov. 2023.</u></a><br>5. ICH Q5A Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, Sep. 1999.<br>6. ICH Q5B Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived proteins products, Nov. 1995.<br>7. ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products, July 1996.<br>8. ICH Q5D Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products, Sep. 1998.<br>9. ICH Q6A Specification: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances, Dec. 2000.<br>10. ICH Q6B Specification: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/ biological products, Aug. 1999.<br>11. ICH M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, Jan. 2010.<br>12. <a href="#"><u>ICH E6(R3) Guideline For Good Clinical Practice, Jan 2025.</u></a> | 更新指引版次及增列本次主要參考指引資訊 |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>13. ICH M10 Bioanalytical Method Validation And Study Sample Analysis, May 2022.</u></p> <p><u>14. ICH S3B Pharmacokinetic: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies, Oct. 1994</u></p> <p><u>15. ICH M12 Drug Interaction Studies, May 2024.</u></p> <p><u>16. ICH E8(R1) General Considerations For Clinical Studies, Oct 2021.</u></p> <p><u>17. ICH E11(R1) Clinical Investigation of Medicinal Products In The Pediatric Population, Aug 2017.</u></p> <p><u>18. ICH E11A PEDIATRIC EXTRAPOLATION, August 2024</u></p>                                                                                                                                           |                            |
| <p>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<br/>一、化學藥品之化學、製造與管制</p> | <p>1. 原料藥 (Drug Substance)</p> <p>1.3 特徵及結構鑑定 (Characterization)</p> <p>b. 不純物</p> <p>Phase I: 視個案而定</p> <p>Phase II: 視個案而定</p> <p>1.4 原料藥管制 (Controll of Drug Substance)</p> <p>1.6 容器封蓋系統 (Container Closure System)</p> <p>Phase I: 視個案而定</p> <p>Phase II: 應提供</p> <p>Phase III: 應提供</p> <p>2. 成品 (Drug Product)</p> <p>2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)</p> <p>Phase I: 視個案而定</p> <p>2.5 成品管制 (Control of Drug Product)</p> <p>e. 不純物特徵及結構鑑定</p> <p>Phase II: 視個案而定</p> <p>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</p> | <p><u>1. 原料藥 (Drug Substance)</u></p> <p><u>1.3 特徵及結構鑑定 (Characterization)</u></p> <p><u>b. 不純物</u></p> <p><u>Phase I: 應提供</u></p> <p><u>Phase II: 應提供並予更新</u></p> <p><u>1.4 原料藥管制 (Controll of Drug Substance)</u></p> <p><u>1.6 容器封蓋系統 (Container Closure System)</u></p> <p><u>Phase I: 應提供</u></p> <p><u>Phase II: 應提供並予更新</u></p> <p><u>Phase III: 應提供並予更新</u></p> <p><u>2. 成品 (Drug Product)</u></p> <p><u>2.4 賦形劑管制 (Control of Excipients)</u></p> <p><u>Phase I: 應提供</u></p> <p><u>2.5 成品管制 (Control of Drug Product)</u></p> <p><u>e. 不純物特徵及結構鑑定</u></p> <p><u>Phase II: 應提供並予更新</u></p> <p><u>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，若原料藥已使用於國內上市產品且來源相同(即製造廠、製程</u></p> | <p>更新之部分更符合原指引內容之文意與要求</p> |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | <p>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。</p> <p>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。</p>              | <p><u>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。</u></p> <p><u>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。若為藥品查驗登記審查準則所指之十大醫藥先進國家上市者，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名廠址及組成。</u></p>             |                                                                                                                                                                 |
| <p>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</p> <p>一、化學藥品之化學、製造與管制</p> <p>二、生物藥品之化學、製造與管制</p> | <p>請依上述指引內文修訂</p>                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                 |
| <p>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</p> <p>三、化學藥品之非臨床藥理、藥動與毒理學</p>                    | <p>1. 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</p> <p>2. 單一劑量毒性:須提供於兩種哺乳動物品系試驗，可接受劑量遞增試驗</p> <p>3. 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）</p> <p>4. 皮膚過敏性...<br/>皮膚感光過敏性...<br/>皮膚刺激性...<br/>眼睛刺激性...</p> | <p><u>1. 安全藥理學:須提供體外 hERG 分析結果、核心群試驗（中樞神經/呼吸系統/心血管功能）評估</u></p> <p><u>2. 單一劑量毒性:須提供於兩種哺乳動物品系試驗，可接受劑量遞增試驗或定義 MTD 的短期劑量探索試驗</u></p> <p><u>3. 須提供生育力及早期胚胎發育及胚胎-胎兒發育試驗，NDA 送件時須提供完整評估結果（兩個物種胚胎毒性試驗）</u></p> <p><u>4. 刪除</u></p> | <p>1. 將「呼吸道」改為「呼吸系統」。</p> <p>2. 依據 ICH M3(R2) 指引內容更新，以劑量調升與短期劑量探索試驗作為急毒性替代途徑。</p> <p>3. 配合 ICH S5(R3) 指引，修正試驗分類名稱。</p> <p>4. 該四項屬特定給藥途徑之局部試驗，非通用必要欄位，故予以刪除。</p> |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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</p> <p>四、生物藥品之非臨床藥理、藥動與毒理學*</p> | <p>1.<br/>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</p> <p>2.<br/>皮膚過敏性...<br/>皮膚感光過敏性...<br/>皮膚刺激性...<br/>眼睛刺激性...</p>                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><u>1.<br/>安全藥理學:須提供體外 hERG 分析結果、核心群試驗（中樞神經/呼吸系統/心血管功能）評估</u></p> <p><u>2.<br/>刪除</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>1.<br/>將「呼吸道」改為「呼吸系統」。</p> <p>2.<br/>該四項屬於特定給藥途徑之局部試驗，非通用必要欄位，故予以刪除。</p>                                                                                                                                                                        |
| <p>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</p> <p>五、抗癌藥品之非臨床藥理、藥動與毒理學*</p> | <p>1.<br/>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</p> <p>2.<br/>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（包含一種非啮齒類動物），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 個物種須追加恢復期</p> <p>3.<br/>致癌性（包含支持性毒理動力學評估）:不須要，在查登上市後補作即可</p> <p>4.<br/>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）</p> <p>5.<br/>皮膚過敏性...<br/>皮膚感光過敏性...<br/>皮膚刺激性...<br/>眼睛刺激性...</p> | <p><u>1.<br/>安全藥理學:須提供體外 hERG 分析結果、核心群試驗（中樞神經/呼吸系統/心血管功能）評估</u></p> <p><u>2.<br/>小分子藥品之試驗通常包括啮齒類和非啮齒類動物），但若為針對快速分裂細胞之基因毒性藥品且啮齒類為相關物種，可僅對一種啮齒類動物進行試驗。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，試驗無須強制追加恢復組，但須提供對毒性恢復能力的科學評估</u></p> <p><u>3.<br/>致癌性（包含支持性毒理動力學評估）:不須要。</u></p> <p><u>4.<br/>可與 Phase III 同步進行胚胎-胎兒發育毒性試驗，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）</u></p> <p><u>5.<br/>刪除</u></p> | <p>1.<br/>將「呼吸道」改為「呼吸系統」。</p> <p>2.<br/>依據 ICH S9 指引修正文字敘述。</p> <p>3.<br/>本指引係規範臨床試驗階段，致癌性試驗於此階段無須提供，且上市後是否補做是依個案考量，故刪除查登上市後補作等文字。</p> <p>4.<br/>依據藥品查驗登記電子通用技術文件指引 (eCTD-R2.) 修正試驗分類名稱，維持文字一致性。</p> <p>5.<br/>該四項屬於特定給藥途徑之局部試驗，非通用必要欄位，故予以刪除。</p> |
| <p>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</p> <p>六、臨床藥動學</p>              | <p>無修正</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |

