

臨床試驗：
新藥試驗法規與申請流程

魏孝萍

臨床試驗相關法規-1

- 醫療法 (109年1月15日修正)
- 人體試驗管理辦法 (105年4月14日修正)
- 人體研究法 (108年1月2日修正)
- 人體生物資料庫管理條例 (108年6月12日修正)
- 藥事法 (107年1月31日修正)
- 藥事法施行細則 (109年6月12日修正)
- 藥品優良臨床試驗準則 (GCP)(103年10月23日修正)
- 藥品查驗登記審查準則 (109年6月12日修正)
- 藥物樣品贈品管理辦法 (108年4月11日修正)

臨床試驗相關法規-2

- 藥物資料公開辦法 (101 年 07 月 31 日 修正)
- 醫師法 (109年1月15日修正)
- 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引 (104年11月2日公告)
- 研究用人體檢體採集與使用注意事項 (95年8月18日修正)
- 藥品臨床試驗申請須知 (108年5月修正)

臨床試驗用途

➤ 查驗登記用

➤ 學術研究用

(八) 藥品臨床試驗計畫內容摘要表

試驗委託者：

計畫書編號：

申請日期：

藥 品 資 料	
I 藥品名稱、主成分、劑型、單位含量	
II 試驗名稱	
III 製造廠名、廠址、國別	
IV 本臨床試驗為 <input type="checkbox"/> First in human phase <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 其他：_____	
V <input type="checkbox"/> 多國多中心 <input type="checkbox"/> 台灣多中心 <input type="checkbox"/> 台灣單中心	
VI 同成分劑型、劑量藥品上市情形 國內：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 原產國：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 其它國家：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)	
VII 本試驗用藥屬 <input type="checkbox"/> 新藥： <input type="checkbox"/> 新成分 <input type="checkbox"/> 新複方 <input type="checkbox"/> 新適應症 <input type="checkbox"/> 新使用途徑 <input type="checkbox"/> 新劑型 (<input type="checkbox"/> 速放劑型 <input type="checkbox"/> 持效性釋出劑型 <input type="checkbox"/> 其他) <input type="checkbox"/> 新使用劑量 <input type="checkbox"/> 新單位含量 <input type="checkbox"/> 學名藥 (監視期間) <input type="checkbox"/> 其他	
VIII <input type="checkbox"/> 本臨床試驗用途 <input type="checkbox"/> 查驗登記用 <input checked="" type="checkbox"/> 學術研究用	
IX <input type="checkbox"/> 聯合人體試驗委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 醫院倫理審查委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 平行送審	
試 驗 內 容	
I 試驗醫院 試驗主持人 協同主持人	醫院/科別 (如醫院有不同分院或院區，請載明試驗實際執行地點) 姓名 姓名
II 試驗目的	
III 試驗預計執行期間	
IV 受試者數目 (預計收納人數/可評估人數) <input type="checkbox"/> 全球總人數： <input type="checkbox"/> 台灣總人數：	
V 試驗設計	<input type="checkbox"/> 對照(controlled) <input type="checkbox"/> 非對照(non-controlled) <input type="checkbox"/> 平行(parallel) <input type="checkbox"/> 交叉(cross-over) <input type="checkbox"/> 開放(open) <input type="checkbox"/> 單盲(single blind) <input type="checkbox"/> 雙盲(double blind) <input type="checkbox"/> 隨機(randomized) <input type="checkbox"/> 非隨機(non-randomized) <input type="checkbox"/> 較優性(superiority) <input type="checkbox"/> 不劣於(non-inferiority) <input type="checkbox"/> 相等性(equivalence) <input type="checkbox"/> 其他
VI 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：	
VII 其他：	

新藥研究發展與核准上市過程

1. 經由實驗室之研究，汰選找出具有發展潛力之新化學物質 (new chemical entity)，進行化學、物理性質之分析研究，主成分安定性試驗，分析方法之確認。
2. 進行動物之藥理試驗，包括動物體內及動物體外試驗。
3. 進行動物毒性及安全性試驗。
4. 進行處方研究和劑型設計。
5. 申請進入人體臨床試驗階段 (Investigational New Drug; IND)。
6. 人體臨床試驗階段。
7. 申請新藥上市許可 (New Drug Application; NDA)。
8. 列入新藥監視 (Post Marketing Surveillance; PMS)。

藥品臨床試驗申請

- 廠商檢送藥品臨床試驗計畫案至醫療機構 IRB (含聯合人體試驗委員會) 審查同時，得一併報請食藥署核准，惟該計畫須經食藥署及 IRB 均審查通過後，始准執行，計畫變更時亦同。

(八) 藥品臨床試驗計畫內容摘要表

試驗委託者： 計畫書編號： 申請日期：

藥品資料	
I 藥品名稱、主成分、劑型、單位含量	
II 試驗名稱	
III 製造廠名、廠址、國別	
IV 本臨床試驗為 <input type="checkbox"/> First in human phase <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 其他：_____	
V <input type="checkbox"/> 多國多中心 <input type="checkbox"/> 台灣多中心 <input type="checkbox"/> 台灣單中心	
VI 同成分劑型、劑量藥品上市情形 國內：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 原產國：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 其它國家：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)	
VII 本試驗用藥屬 <input type="checkbox"/> 新藥： <input type="checkbox"/> 新成分 <input type="checkbox"/> 新複方 <input type="checkbox"/> 新適應症 <input type="checkbox"/> 新使用用途 <input type="checkbox"/> 新劑型 (<input type="checkbox"/> 速效劑型 <input type="checkbox"/> 持效性釋出劑型 <input type="checkbox"/> 其他) <input type="checkbox"/> 新使用劑量 <input type="checkbox"/> 新單位含量 <input type="checkbox"/> 學名藥 (監視期間) <input type="checkbox"/> 其他	
VIII 本臨床試驗用途 <input type="checkbox"/> 查驗登記用 <input type="checkbox"/> 學術研究用	
IX <input type="checkbox"/> 聯合人體試驗委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 醫院倫理審查委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 平行送審	
試驗內容	
I 試驗醫院 試驗主持人 協同主持人	醫院/科別 (如醫院有不同分院或院區，請載明試驗實際執行地點) 姓名 姓名
II 試驗目的	
III 試驗預計執行期間	
IV 受試者數目 (預計收納人數/可評估人數) <input type="checkbox"/> 全球總人數： <input type="checkbox"/> 台灣總人數：	
V 試驗設計	<input type="checkbox"/> 對照(controlled) <input type="checkbox"/> 非對照(non-controlled) <input type="checkbox"/> 平行(parallel) <input type="checkbox"/> 交叉(cross-over) <input type="checkbox"/> 開放(open) <input type="checkbox"/> 單盲(single blind) <input type="checkbox"/> 雙盲(double blind) <input type="checkbox"/> 隨機(randomized) <input type="checkbox"/> 非隨機(non-randomized) <input type="checkbox"/> 較優性(superiority) <input type="checkbox"/> 不劣於(non-inferiority) <input type="checkbox"/> 相等性(equivalence) <input type="checkbox"/> 其他
VI 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：	
VII 其他：	

放射性藥品臨床試驗基準與規範
核醫放射性藥品臨床試驗基準 (88.5.14)

- 第一階段臨床試驗
- 第二/三階段臨床試驗

診斷用放射性藥品第一階段臨床試驗

- 目的為評估核醫放射性藥品之**正常生物體分佈**、**體內輻射劑量**、**最高藥品濃度器官**、**藥物排除半衰期**、**藥物排泄途徑**、**最佳造影方式及時間**等。
- 正常的**受試者人數**，應被限制在只要可提供足夠正常生物體分布及代謝資料即可；病患可為被適當監測之住院或居家病患。在某些個案中，特定疾病的病患可為唯一適用於第一階段臨床試驗之受試驗者。
- 診斷用核醫放射性藥品之**劑量**應考慮：(1) 輻射吸收劑量越低越好；(2) 足夠的放射性使儀器得到之造影或計數結果具統計意義；(3) 每次造影或計數所需時間，維持在合理範圍內。
- 為評估核醫放射性藥品**安全性**，應設計合適之**臨床檢查項目**，包括血液學檢查、生化學檢查、尿液分析及心電圖檢查等。

診斷用放射性藥品第二/三階段臨床試驗

- 第二階段臨床試驗之設計，應以**一定數目**的病患為對象，俾能取得該試驗用藥品之**臨床安全性**數據，並獲得該試驗用藥品於診斷上之**初步有效性**資料。
- 第三階段臨床試驗應以**足夠**的病患數目進行，俾能建立該藥品臨床安全性與有效性之醫療價值與適應症等更完整的評估資料。
- 應將使用診斷用放射性藥品所得之結果，**與依據臨床資料判定之結果比較**，並說明**偽陽性或偽陰性**結果之可能原因。
- 藥品不良反應應有**主觀、客觀不良反應**之敘述(包括理學檢查或檢驗數據之改變等)。另有關藥品缺陷(如沉澱物大小、藥品附著於錯誤器官等)之資料也應列入。
- 診斷用放射性藥品試驗結論，應包括經統計方法確認之**靈敏度與專一性**。

治療用放射性藥品之特殊考量

- 第一階段臨床試驗應以示蹤 (tracer) 劑量之治療用放射性藥品，獲得初步人體分佈資料。開始時應以正常之成年志願者為受試驗者，接著才以預期可用該藥品治療之病患為受試驗者。
- 利用示蹤劑量進行之體內分佈試驗，預測治療用試驗劑量。
- 較合理之起始劑量應為預期可產生治療反應之最低劑量，再逐次增加，直至找出具有預期療效，但不產生毒性之劑量為止。
- 應推算使用治療用放射性藥品劑量下，目標器官(組織)或重要器官(組織)所吸收之輻射劑量。由於輻射劑量最主要之限制為對骨髓之毒性，故骨髓分佈之評估特別重要。

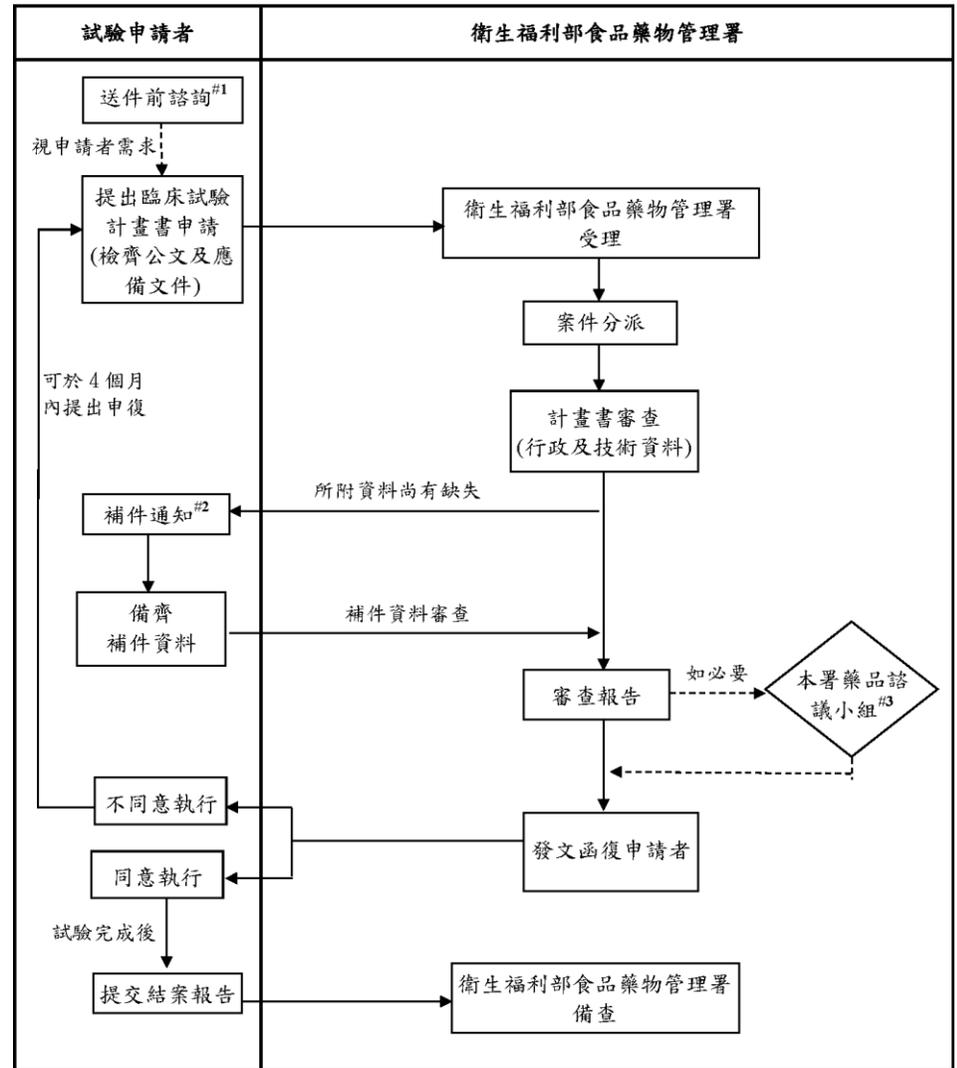
藥品臨床試驗申請程序

➤ 依據「藥品臨床試驗申請須知」備齊相關文件，送至行政院衛生福利部食品藥物管理署（國家生技研究園區辦公室：11571台北市南港區研究院路1段130巷99號F棟）。

- 申請藥品臨床試驗計畫案應檢附資料 (p.8)。
- 申請藥品臨床試驗計畫變更案應檢附資料 (p.10)。
- 申請藥品臨床試驗報告備查案應檢附資料 (p.13)。
- 光碟電子檔目錄 (p.14)

藥品臨床試驗申請須知 (108/5修正)(p.7)

附圖、藥品臨床試驗計畫申請及審查作業流程圖



#1: 申請者得於臨床試驗計畫送件前，先向財團法人醫藥品查驗中心申請諮詢，確認檢附資料之完整性後，再向食品藥物管理署提出申請。

#2: 自 108 年 7 月 1 日起，補件期限為 14 天，補件以 1 次為限，且不提供展延，逾期未補，逕予結案。11

#3: 基於風險管理原則，技術性資料審查後，如有特殊議題須諮詢專家委員意見，將視需要提送本署諮議小組討論。

多國多中心藥品臨床試驗計畫審查

99.8.18署授食字第0991409300號公告

切結書

- 與德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典至少一國同步執行相同計畫編號之藥品臨床試驗計畫。
- 須有我國醫學中心級醫院參與執行。
- 除依「藥品臨床試驗申請須知」之規定外，並應檢附下列文件：
 - 申請文件一式二份
 - 切結書
 - 審查費繳費證明

立切結書人_____依「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」向衛生福利部申請執行藥品臨床試驗計畫案，簽立本切結書，條款如下：

一、擬於國內執行之藥品臨床試驗計畫案：

臨床試驗用藥品	
臨床試驗計畫名稱	
臨床試驗計畫編號	

立切結書人保證本試驗計畫編號、計畫內容及相關文件與送交【請填寫國家名稱與法規單位名稱】核定進行之試驗用藥品申請(Investigational New Drug, IND number 或相關核准文件編號：_____)完全一致。

- 二、如本臨床試驗計畫事後經前條之國家法規單位命令變更、終止、或申請人自行申請變更、終止者，立切結人應將主動通知貴部。
- 三、如有資料不實或違反本切結書約定者，願負一切法律責任，除同意貴部撤銷本申請案及其他依快速審查程序許可之申請案外，日後亦不得再申請適用快速審查程序。
- 四、如未依核准之試驗計畫書執行、試驗偏差、違反醫學倫理或違反「藥品優良臨床試驗準則」，情節重大者，立切結書人（含試驗委託者及受託研究機構）之所有申請案（含審查中、執行中之各類變更案件等），同意貴部改依一般案件審查流程逕行審查。
- 五、同意貴部公布違規事實（含單位及負責人名稱），絕無異議。

立切結書人：

法定代理人：

地址：

(請加蓋公司大小章)

12

藥品臨床試驗計畫審查流程精進措施

106.8.10 衛授食字第1061405535號公告

- 簡化 First in human 藥品臨床試驗計畫審查流程調整為「由CDE審查，必要時始諮詢外部專家，如仍有疑義，再提藥品諮議小組會議討論」。
- 加強藥品臨床試驗計畫變更案之分級管理，分流審查
 1. 試驗用藥之架儲期變更，應依安定性試驗計畫書執行，試驗結果由製造廠與試驗申請者留存備查。
 2. 多國多中心案件之 CMC 變更(不包含成品製造廠變更)採行政審查。

放射性藥品申請 IND 時，化學、製造與管制 (CMC)、藥動 (PK) 及藥毒理 (PT) 方面應提供那些技術性資料？

https://www.cde.org.tw/faq/faq_more?id=1005

化學、製造與管制 (CMC) 技術性資料 (1)

放射核種 (Radionuclide)

- 一般資料 (含命名、一般性質)
- 製造 (含製造廠、製程及製程管制描述等)
- 放射核種管制 (含規格、分析方法、批次分析及規格合理性之依據)

化學、製造與管制 (CMC) 技術性資料 (2)

前驅物 (Precursor, 即非放射性中間體)

- 一般資料 (含命名、結構、一般性質)
- 製造 (含製造廠、製程及製程管制描述、物料管制等)
- 特徵及結構鑑定
- 前驅物管制 (含規格、分析方法、批次分析及規格合理性之依據)
- 對照標準品或對照物質
- 容器封蓋系統
- 安定性

化學、製造與管制 (CMC) 技術性資料 (3)

原料藥* (Drug Substance)

- 一般資料 (含命名、結構、一般性質)
- 製造 (含製造廠、製程及製程管制描述、物料管制等)
- 原料藥管制 (含規格、分析方法、批次分析及規格合理性之依據)
- 對照標準品或對照物質 (含非放射性原料藥對照標準品之製程、結構鑑定及批次分析資料)

* 若原料藥與成品為連續製程，則須提供原料藥之一般資料及對照標準品或對照物質，原料藥之製造 (含製造廠、製程及製程管制描述、物料管制等) 應納入成品部分。

化學、製造與管制 (CMC) 技術性資料 (4)

成品 (Drug Product)

- 性狀及配方組成
- 製造 (含製造廠、製程及製程管制描述等)
- 賦形劑管制
- 成品管制 (含規格、分析方法、批次分析及規格合理性之依據)
- 對照標準品或對照物質
- 容器封蓋系統
- 安定性

臨床試驗使用之放射性藥品是否應提供安定性試驗資料？

- 放射性藥品應訂定適當之架儲期與儲存條件，且應提供安定性試驗計畫書。
- 原則上應提供三批試驗批次之安定性試驗結果，以支持臨床試驗藥品於該儲存條件與期間之品質。

如何訂定非經胃腸道給藥之放射性藥品的細菌內毒素 (bacterial endotoxins) 限量？

- 非經腦脊髓膜內注射之核醫放射性藥品，其成品細菌內毒素之限量為 $175/V$ ，其中， V 為人體最大建議劑量 (以體積計)，單位為 mL。
- 經腦脊髓膜內注射之核醫放射性藥品，其成品細菌內毒素之限量為 $14/V$ ，其中， V 為人體最大建議劑量 (以體積計)，單位為 mL。

放射性藥品於國內申請臨床試驗時，應提供藥動 (PK) 方面技術性資料？

- 應於臨床前以動物評估生物體分佈、藥物轉移、排泄途徑及速率，以建立臨床使用劑量之合適性及藥動採樣時間。
- 若已有人體使用經驗，應提供人體吸收、分佈、代謝、排泄途徑等藥動資料。
- 若上述資料非為試驗藥品，引用國外文獻資料時，應建立相關資料之連結性。
- 若試驗藥品含新賦型劑或新載體，亦需檢附相關動物及/或人體藥動資料。

「診斷用」放射藥品若為國內已核准上市，應提供哪些臨床前藥毒理技術性資料供審？

- 若僅涉及新適應症開發，應提供新適應症之有效性證明，包含最佳示蹤劑量與臨床用法探索，安全性藥理及毒理相關資訊得引用已核准產品之技術性資料。
- 若涉及新劑型、新使用途徑、新使用劑量或新單位含量開發，除有效性證明外，應提供相應之一般毒理試驗資訊，以銜接已核准藥品之安全性資訊。
- 若為學名藥，原則上不需提供額外藥毒理技術性資料。

https://www.cde.org.tw/faq/faq_more?id=1005

「診斷用」放射藥品若為十大先進國已核准上市，國內屬新成分新藥者，應提供哪些臨床前藥毒理技術性資料供審？

- 若產品為原廠藥申請輸入 NDA，應提供原申請十大先進國 NDA 之完整臨床前藥毒理技術性資料供審。
- 若產品之放射核種及未標幟部份 (unlabeled moiety) 分別為十大先進國已核准，具豐富臨床使用經驗，唯其組合不同者，除應提供有效性證明外，建議參考衛署88年公告之「核醫放射藥品審查基準」提供臨床前藥毒理技術性資料。

https://www.cde.org.tw/faq/faq_more?id=1005

「診斷用」放射藥品其放射核種或未標幟部份 (unlabeled moiety) 為全球未上市，應提供哪些臨床前藥毒理技術性資料供審？

- 應依新成分新藥 NDA 要求，提供完整之臨床前藥毒理技術性資料，包含主藥效試驗、次藥效試驗、安全性藥理、一般毒理 (嚙齒類與非嚙齒類)、基因毒理 (主要針對未標幟部份)、生殖發育毒理及光毒性等相關試驗與評估。
- 樞紐性臨床前安全性試驗 (包括安全性藥理及毒理試驗) 應符合GLP規範。

「診斷用」放射藥品若為生物製劑，應提供哪些臨床前藥毒理技術性資料供審？

- 若產品屬抗體或其它生物製劑，需額外考量免疫原性及物種專一性等臨床前相關議題。
- 除前述之法規指引外，建議另外參考 ICH S6 (R1) 規範及 US FDA 公告之「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」提供臨床前藥毒理技術性資料供審。

放射藥品若為「治療用」，應提供哪些臨床前藥毒理技術性資料供審？

- 治療用核醫放射藥品於法規管理上與一般藥品相同。
- 臨床前藥毒理部份應依我國公告之「藥品查驗登記審查準則」提供完整技術性資料供審。

藥品查驗登記審查準則 (109/6/12 修正) 附件十一

核醫放射性藥品新藥、新劑型、新劑量查驗登記應檢附之技術性資料表

申請核醫新藥查驗登記應檢附資料	文件類別	起源發現之經過及使用情形	物理性質及化學性質之檢驗方法及檢驗規格		非臨床動物試驗報告											臨床試驗報告(應裝訂成冊並附摘要乙份)	輻射劑量學報告
					安全性試驗報告				藥效試驗			藥動試驗					
藥品資料/新藥類別	藥品資料/新藥類別	起源發現經過 外國使用情形 性質及與其他藥品比較	構造式 物理化學性質	檢驗規格及方法	含量均一度試驗 溶離試驗	或提供對照標準品 提供新成份之原料藥品	單一劑量毒性試驗	重劑量毒性試驗	抗原性試驗	局部刺激性試驗 致突變性、致癌性試驗 胚胎試驗、依賴性試驗	輻射生物試驗	證明有效之試驗	一般藥理試驗	吸收、分佈、 代謝、排泄、	生體可用率試驗 生體相等性試驗	臨床試驗之計結果	研究文獻之回顧及出處
新成分	診斷	○	○	○	△	○	○	△	△	×	×	○	×	○	×	○	○
	治療	○	○	○	△	○	○	△	△	△	○	○	△	○	×	○	○
	新使用途徑	○	×	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○
	新適應症	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	△	△
核醫新劑型、新劑量查驗登記應檢附資料	新劑型	○	×	○	△	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○
	新劑量	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	○

○：表示須檢附該項目之資料。 ×：表示不須檢附該項目之資料。 △：表示視個案而檢附該項目之資料。

國內執行放射藥品之臨床前藥理及毒理
GLP 設施不完善，是否能以藥品未標幟部
份 (unlabeled moiety) 執行 GLP 試驗，以支
持放射藥品臨床使用之安全性？

- 若使用核種具人體使用經驗可支持安全性，且廠商能證實放射藥品之放射核種標幟與否，不影響其藥物動力學相關特性，得以未標幟部份 (unlabeled moiety) 執行符合 GLP 規範之安全性藥理及毒理試驗。惟仍應提供放射核種與該放射藥品之輻射劑量學及組織最大暴露安全性等相關資訊供審。
- 對於全球未上市且不具豐富人體使用經驗之新放射核種，仍應提供以包含該核種之放射藥品執行之 GLP 安全性藥理及毒理試驗，支持其臨床使用之安全性。