

## 醫藥品 2012 年第二季國際法規科學新知概述

王蓉君\*

### 前言

國際之醫藥品法規指引與基準時有進展，醫藥品查驗中心自 2010 年始，配合經濟部推動國內醫藥產業發展政策，以及國家型生技醫藥科技計畫重點發展方向，著手建置國內醫藥品法規新知的資料庫，並經由當代醫藥法規與各界先進互動請益。在醫藥品 2011 年國際法規科學動態新知簡介裡，查驗中心將之以重點分類為生物相似性藥品的開發，幹細胞、基因和細胞治療醫藥品，藥物基因體學與基因生物標誌研發，癌症治療藥物研發，預防傳染性疾病的新疫苗，抗傳染性疾病的藥物研發，以及學名藥物等等；今年則隨著法規指引新的進展，本文中加入了關於藥物安全性管理之“藥物療效與風險評估”和“藥物安全的主動監控”之國際最新發展；今擇要整理並概述如後。

### 一、生物相似性藥品、單株抗體和蛋白質藥物

自 2011 歲末至 2012 年初以來，生物相似性藥品、單株抗體和蛋白質藥物於新的法規之中，已建議加入以風險考量(risk-based)為基礎之試驗設計，並強調兩個產品間之可比較性(comparability)的重要性；非臨床試驗部分相當重視藥理毒理試驗的要求，在藥效學上以執行 comparative in vitro bioassays 來比較藥物與接受體的親和力與活性，以及在臨床試驗的執行上經由適當的藥效/藥動學、療效以及安全性試驗以顯示兩個產品之間的可比較性，並且重視風險管控計畫；例如歐盟 EMA 在 2012 年 1 月公布「[Draft guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta](#)」基準草案中，即提出宣稱具有生物相似性 recombinant IFN- $\beta$  藥品之上述要求<sup>(1-3)</sup>。美國 FDA 在 2012 年 2 月亦對於治療性蛋白質產品 (therapeutic protein product) 提出「[Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product](#)」指引草案，說明欲證實與參考藥品具有生物相似性的實證科學考量，重點包含藥品的結構、功能，動物毒性試驗，人體之藥動/藥效學，臨床之免疫性/安全性/有效性的比較等；而法規單位採以一般科學性原則逐步證實，並將試驗所呈現的結果以 totality-of-the-evidence 的方式進行審查<sup>(4,5)</sup>。

---

\*財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

歐盟 EMA 於 2012 年 4 月公布關於生物相似性藥品的問答集以及申請上市之法規程序建議「European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal product applications」，該份文件中，對於生物相似性藥品申請上市常見的 43 個議題，以問答集的方式區分為四個群組，如表一。以做為生物相似性藥品的參考藥品為例，必須要能符合 comparability exercise 條件，而申請之生物相似性藥品和參考藥品兩者之間需具備 head-to-head comparison 實證，證明兩者在品質、安全性與療效上的可比較性(6,7)。

表一、歐盟 EMA 公布的生物相似性藥品申請上市之常見議題問答集群組

	Q&A 議題		Q&A 議題
I: Q 1-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Similar biological medicinal product;</li> <li>Eligible;</li> <li>Legal basis;</li> <li>Reference medicinal product;</li> <li>Comparability;</li> <li>Invented;</li> <li>Complete name;</li> <li>Product identified;</li> <li>Legal status;</li> <li>Rapporteur and Co-rapporteur</li> </ul>	II: Q11-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fee to pay;</li> <li>GMP/GCP inspection;</li> <li>Fee waiver;</li> <li>Application;</li> <li>Submit;</li> <li>Patent situation;</li> <li>SmPC;</li> <li>Update product information;</li> <li>Mock-ups and /or specimens</li> </ul>
III: Q 21-30	<ul style="list-style-type: none"> <li>Submit samples;</li> <li>Applicant established in EEA;</li> <li>Batch release;</li> <li>Biological active substance;</li> <li>GMOs (genetically modified organisms);</li> <li>TSE tables;</li> <li>Local representative;</li> <li>How many copies;</li> <li>Submit application</li> </ul>	IV: Q31-43	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluated (timetable);</li> <li>EMA application number;</li> <li>GMP inspection;</li> <li>Tool are used;</li> <li>European decision making;</li> <li>Pre-submission meeting;</li> <li>User consultation;</li> <li>Pharmacovigilance;</li> <li>EU risk management;</li> <li>Safety variation;</li> <li>Urgent Safety Restriction (USR);</li> <li>Sunset clause;</li> <li>Interchangeable</li> </ul>

Source: EMA, Q&A: Similar biological product applications

## 二、幹細胞、基因和細胞治療醫藥品

臨床上使用之基因和細胞治療的產品屬於 Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)，因其具有之特殊風險性(risk)<sup>a</sup>與風險因素(risk factor)<sup>b</sup>考量，歐

<sup>a</sup> Risk associated with ATMPs include for example: unwanted immunogenicity, tumor formation, treatment failure, unwanted tissue formation, and inadvertent germ line transduction, as well as toxicity due to

盟 EMA 在 2012 年相關的法規制定上，導入以風險考量為基礎的策略與方法 (risk-based approach methodology)。在以 risk-based approach 的策略之下，強調廠商於新藥查驗登記送件之前，對於資料的收集乃是一個持續進行的程序，並於查驗登記送件時應提出包括辨識風險性、產品特殊風險因子等等步驟之適當的 risk profiles<sup>(8)</sup>。關於 ATMPs 產品的分類，歐盟 EMA 接續在 2012 年 4 月公告的「[Reflection paper on classification of advanced-therapy medicinal products](#)」文件中，分別針對 gene therapy medicinal product (GTMP)、somatic cell therapy medicinal product (sCTMP)、tissue engineered product (TEP)、combined ATMP 產品加以定位，並詳述符合各類產品的條件以及其決策樹的流程圖(decision tree)<sup>(9)</sup>。

FDA 在 2012 年 2 月所提出的「[Guidance for Industry: Early clinical trials with live biotherapeutic products: chemistry, manufacturing, and control information](#)」法規指引裡，建議此類含活性生物性的治療產品(live biotherapeutic product, LBP)的臨床試驗設計，需考量因其產品本身、治療使用目的、欲治療的目標族群不同而各別設計試驗。此份法規中，對於含活性生物性治療產品的 drug substance 和 drug product 的製程與管控有相當詳細的著墨；在非臨床試驗部分要求需提供藥理和毒理的研究結果，建議包括：一般毒性試驗、標的器官組織之毒性試驗、致畸胎性、致癌性、致突變性，劑量與毒性反應發生時間的關係，以及藥理活性等；臨床試驗部分則對於先前人體的使用經驗，統計分析(例如：multiple statistical analyses without appropriate correction、post hoc analyses、次族群分析)等宜注意的事項提出建議<sup>(10)</sup>。

歐盟 EMA 之後於 2012 年 5 月公布關於基因和細胞治療產品相關的新法規「[Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells, adopted](#)」並將於今年底開始生效，重點包含 genetically modified cells 藥物的製程品質、非臨床和臨床試驗各方面的要求，以及其上市後的安全性監測及環境風險評估。Genetically modified cells 是指治療疾病使用的基因產品，或是使用於細胞治療/組織工程產物的製造過程中之基因改造產品。Genetically modified cells 的來源可以是人類自體(autologous)或同種異體(allogeneic)來源，也可以是動物異種細胞 (xenogeneic cells)來源；除了單獨作為治療品外，也可以與醫材結合併用<sup>(2,11)</sup>。

---

degradation/leaching of toxic compounds from structural components, due to unintended alteration of cell homeostasis, due to unwanted targeting of cells/organs, and due to deregulated therapeutic gene expression.

<sup>b</sup> Risk factor associated with cell-based medicinal products could include: the origin of cells (autologous vs. allogeneic), the ability of cells to proliferate and differentiate, the ability to initiate an immune response (as target or effector), the level of cell manipulation, aspects of the manufacturing process, non-cellular components, the mode of administration and the duration of exposure. Risk factor associated with gene-therapy medicinal products could include: potential of the vector for and its extent of chromosomal integration, vector immunogenicity, the capacity of the vector for latency/reactivation and/or mobilization and its potential for recombination/re-assortment and biodistribution to non-target sites, etc.

### 三、預防傳染性疾病的新疫苗

2012年3月歐盟EMA公布新的「[Concept paper on guidance for DNA vaccines, draft](#)」法規草案並公開徵詢意見。EMA 先前於2001年曾公布對於DNA疫苗相關的品質、臨床前和臨床方面的指引(CPMP/BWP/3088/99)，而今加以修訂所涵蓋的範圍包括 genetic development、製造、品質管控、臨床前安全性試驗以及臨床試驗評估等。此份新的法規指引對於DNA疫苗相關的特殊議題之建議事項，包括其製造與管控，臨床前安全性試驗須執行 biodistribution、plasmid persistence 和 chromosomal integration 等研究。歐盟EMA 至今尚未有人用DNA疫苗的核准上市，但現階段DNA疫苗的研發已進入臨床試驗執行中者，包括有HIV、瘧疾、流感、tuberculosis (TB) 和 Ebola 病毒等試驗中的DNA疫苗<sup>(12)</sup>。

### 四、抗傳染性疾病的藥物研發

抗傳染性疾病藥物的研發，法規重點2011年在於治療細菌性感染的抗生素、治療流感的藥物、以及治療慢性C型肝炎藥物的研發之上<sup>(2,3)</sup>。而2012年初，與抗傳染性疾病藥物研發相關的新法規，則首要以預防愛滋病之HIV感染為主。關於預防HIV感染之兩個近期研究，一是在非洲進行的雙盲、安慰劑對照CAPRISA研究，以及另一個iPrEx研究，兩者結果均顯示在暴露之前投予tenofovir 1% vaginal gel 或 Truvada (tenofovir/emtricitabine oral combination) 預防性藥物 (pre-exposure prophylaxis, PrEP)，可以有效降低HIV感染的風險，專家學者因此重視以藥物預防HIV感染的研發。而在HIV藥物研發上，歐盟EMA曾於2011年公布一份concept paper 草案以供各界參考諮詢<sup>(13)</sup>，之後於2012年3月所公告之「[Reflection paper on the non-clinical and clinical development for oral and topical HIV pre-exposure prophylaxis \(PrEP\), draft](#)」草案中，建議此類藥物研發時各項重要考量。非臨床試驗之特別關注的議題包括安全性與藥動/藥效學研究，例如：口服PrEP藥物應遵循標準之非臨床試驗程序檢驗其藥理安全性，局部作用之PrEP製劑則除了標準化試驗流程之外尚需額外的試驗，包括局部組織粘膜的耐受性、condom compatibility testing，局部組織之致癌性試驗亦須審慎評估；臨床上雖然無法以單一試驗設計對於pivotal PrEP trials 進行完整的療效與風險相關的評估，然臨床試驗需特別注意的事項包括：局部用藥劑型與其它藥物(e.g.抗黴菌藥物)交互作用和對於condom functionality testing 之藥理研究，證實療效與安全之試驗設計、在PrEP藥物投予試驗結束時之HIV-1 (and/or HIV-2) 感染狀態的主要療效指標考量、次要療效指標、次族群分析、研究期間與藥物暴露、試驗族群等；以及在許可核准之後，對於此PrEP類藥物的抗藥性宜提出適當的風險管理計畫

( Risk Management Plan, RMP ) 以及風險發生時的補償(risk compensation)等<sup>(14)</sup>。

## 五、植物藥新藥

植物藥新藥因其來源多樣性之混合物、缺乏明確的活性成分和具有人體先前使用經驗的特質，因而具有獨特法規科學策略與要求。歐盟 EMA 曾於 2006 年公告的兩份法規之中，提供產業界關於植物藥新藥的化學製造管制、藥毒理、藥物動力學上的指引，以及在 2011 年公布之植物藥法規草案以做為業界諮詢建議之程序和查驗登記 CTD 的格式<sup>(2,15)</sup>。歐洲 EMA 近期在 2012 年 3 月所公告「[Procedure for the systematic review of Community herbal monographs and supporting documents, adopted](#)」文件中，則進一步說明歐盟共同體對於植物專論及支持性文件之系統性審閱流程，並說明修訂之範圍包含：必須檢視文獻以及歐盟植物藥委員會決議之科學修訂，依據實際市場使用情況並新增符合具有 30 年藥用及 15 年歐盟使用經驗之植物藥的法規修訂等<sup>(16)</sup>。

美國 FDA 至今唯一核准通過的植物藥新藥為綠茶萃取物 Veregen<sup>®</sup>。FDA 曾於 2004 年公告「[Botanical drug products](#)」，說明植物藥新藥的化學製造與管制規範，以及相關的人體臨床試驗之要求。2012 年 5 月 FDA 於公告「[Review of Botanical Drug Products](#)」<sup>(17)</sup>的文件中，進一步說明對於植物藥新藥審查的策略與程序。

## 六、學名藥

美國 FDA 學名藥部門(office of generic drugs, OGD) 於 2012 年初發表一份藉由 quality by design (QbD)之學名藥物研發的文件，說明學名藥物可以經由 QbD 執行其研發過程的概念<sup>(3)</sup>。稍後，FDA 學名藥部門於 3 月份公布的「[Generic Drugs: Information for Industry](#)」資訊<sup>(18)</sup>，以及 5 月份公布另一份亦經由 QbD 研發學名藥的案例報告「[Quality by Design \(QbD\): An example pharmaceutical development report for an immediate release \(IR\) dosage form](#)」中<sup>(19)</sup>，指出以 QbD 之學名藥物研發的方法趨勢。

## 七、藥物之療效與風險評估以及藥物安全性監控

有關於藥物的安全性管理，法規單位近年來已逐步進展至藥物療效與風險評估(benefit-risk evaluation)，及對於藥物安全的主動監控(pharmacovigilance)之上。

表二、PSUR 和 PBRER 於報告內容之修訂比較

現行之 PSUR	修訂後之 PBRER, draft
1. Introduction	1. Introduction
2. World-wide Market Authorization Status	2. Worldwide Marketing Approval Status
3. Update of Regulatory Authority or MAH Actions Taken for Safety Reasons	3. Actions taken in the Reporting Interval for Safety Reasons
4. Change to Reference Safety Information	4. Change to Reference Safety Information
5. Patient Exposure	5. Estimated Exposure and Use Pattern
6. Presentation of Individual Case Histories	6. Data in Summary Tabulations
7. Studies <ul style="list-style-type: none"> <li>• Newly analyzed company-sponsored studies</li> <li>• Targeted new safety studies planned, initiated or continuing during the reporting period</li> <li>• Published safety studies</li> </ul>	7. Summaries of Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period <ul style="list-style-type: none"> <li>7.1 Completed Clinical Trials</li> <li>7.2 Ongoing Clinical Trials</li> <li>7.3 Long-term Follow-up</li> <li>7.4 Other Therapeutic Use of Medicinal Product</li> <li>7.5 New Safety Data Related to Combination therapy</li> </ul>
8. Other Information <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-related information</li> <li>• Late-breaking information</li> </ul>	8. Findings from Non-interventional Studies
9. Overall safety Evaluation	9. Information from Other Clinical Trials & Sources
10. Conclusion	10. Non-clinical Data
	11. Literature
	12. Other Periodic Reports
	13. Lack of Efficacy in Controlled Clinical Trials
	14. Late Breaking Information
	15. Overview on Signals: New, Ongoing or Closed
	16. Signal and Risk Evaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>16.1 Summary of Safety Concerns</li> <li>16.2 Signal Evaluation</li> <li>16.3 Evaluation of Risks and New Information</li> <li>16.4 Characterisation of risks</li> <li>16.5 Effectiveness of Risk Minimisation</li> </ul>
	17. Benefit Evaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>17.1 Important Baseline Efficacy and Effectiveness Information</li> <li>17.2 Newly Identified Information of Efficacy and Effectiveness</li> <li>17.3 Characterisation of Benefits</li> </ul>
	18. Integrated Benefit-Risk Analysis for Approved Indications
	19. Conclusion and Actions
	20. Appendices

Source: provided by Dr. Chen CH., 藥物安全評估與優良上市後安全監控研討會, 2012/05/15.

臨床上對於藥物的安全性概念與法規上的管理約開始於 1994 年之「ICH E2A: Clinical safety data management」，初期對於藥物安全管理停留在其定義以及迅速通報的原則標準上。隨後有 2001 年和 2005 年之「ICH E2B (R2): Maintenance of the clinical safety data management including data elements for transmission for individual case safety reports」，以及 2012 年初公告之「ICH E2B (R3): Clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports」，均著重在個案之安全性議題的通報上，而 E2B (R2) 和 E2B (R3) 顯著的不同在於資料模式 (data models) 的呈現方式，因而又有 “backwards and forwards compatibility (BFC)” 附件，以利於協助兩個版本間法規層面的執行。1996 年公布之「ICH E2C (R1): Clinical safety data management: Periodic safety update reports for marketed drugs」，簡稱 PSUR，為過去十餘年間法規單位要求新藥獲上市許可後之主要的藥物安全性資料報告內容及格式。但源於近年來對於新藥上市的安全性管理，逐漸加入了風險管理計畫 (risk management plan, RMP) 的觀念，以及新近法規單位對於療效與風險評估 (benefit-risk evaluation) 的要求，因此 ICH E2C (R1) 有了修訂之緣由，進而有 2012 年 4 月公布之「[ICH E2C \(R2\): Periodic benefit-risk evaluation report \(PBRER\)](#), draft」的衍生<sup>(20-22)</sup>。

定期之藥物療效與風險評估報告 (PBRER) 的一般性通則，是對於每一種具有藥物活性的物質 (active substance) 均須具備單獨一份 PBRER 的報告；複方藥物 (combinations) 則可有獨立撰寫的一份 PBRER 報告，或者是於單方藥物 PBRER 中呈現複方藥物的資料；而且對於新藥療效 (benefit) 的評估並未因其取得上市許可而終止，反之，仍須對於上市後的療效資訊持續更新。PBRER 較之 PSUR 重點不同之處包括：(1) 對於推估藥物暴露族群的敘述，將之分別為臨床試驗及上市後的使用經驗 (marketing experience)；增加包括小兒、老人、孕婦、授乳婦、肝腎功能不良、伴隨疾病、較臨床試驗受試者嚴重之病患、特殊基因型 (genetic polymorphism) 及不同種族等特殊族群之使用量，而 off-label use 之使用也須加以估計；(2) 不良反應之列表須分為當前預估之不良反應 (reference)、臨床試驗之不良反應、以及藥品上市後發生之不良反應 (post-marketing source)；(3) 涵蓋包含流行病學研究、登錄資料及主動追蹤 (active surveillance) 之安全性資料，以及其他諸如 meta-analysis、學術研究以及其他研發廠商之臨床試驗安全性資料；(4) 涵蓋非臨床安全性資料諸如：致癌性、生殖毒性、免疫毒性等；(5) 包含期刊或文獻上的安全性資料；(6) 若新執行的臨床試驗結果顯示，藥品對治療重大疾病療效不佳或相較於現有其他治療方法療效較差，則須加以敘述之；(7) 新增訊號 (signal) 之評估，signal 須經進一步確認是否與本藥品相關，並以 new、ongoing 或 closed 分類之；(8) 增加 risk minimisation 之執行成效分析，但只呈現在某區域性 (region) 的 PBRER；(9) 療效評估 (benefit evaluation) 為重要新增項目，須先敘述目前版本 PBRER 起始日之 baseline 的療效，再敘述新增之療效訊息，最後對整體療效進行

評估；若新增之療效訊息顯示其未如預期般有效，則須論述之；(10)整體性之藥物療效與風險分析(integrated benefit-risk analysis)，E2C (R2) guideline 有列出考量的重點<sup>(21-23)</sup>。

對於藥物安全的主動監控，美國 FDA 近年來提出了 Sentinel Initiative 計畫，並在計畫實施之前先推行為期兩年的 Mini-Sentinel 前導計畫。Mini-Sentinel 分別以資料面 (data core)、方法面 (method core) 與執行提案面 (protocol core) 三個核心層面逐步推行；FDA 所有藥物相關部門均參與計畫，設置協調中心使自動化健康照護資料系統得以持續運作，並開發藥物安全監視系統之科學性操作。美國 FDA 續於 2012 年 3 月在其所提出「[FDA's Sentinel Initiative: Current Status and Future Plans](#)」中，報告此一藥物安全主動監控計畫之現況與發展。Sentinel Initiative 之藥物安全監控計畫旨在增進 FDA 對於即時性安全議題的掌握，以及提高被動監視機制下不易評估之安全議題的評估能力；同時進一步掌握其它資訊管道，如老年人之特殊族群、長期安全性資料、或一般大眾常發生而未被通報之不良事件等各種安全性資料。未來則期望可以將 Sentinel 藥物主動監控的功能制度化，並將 Sentinel 納入藥物上市後再評估的程序<sup>(24)</sup>。

歐盟 EMA 於 2012 年 4 月亦公布「[Good pharmacovigilance practices](#)」<sup>(25)</sup>，此份有關於藥物安全主動監控的法規適用於歐洲地區各國或歐盟 EMA 送審許可之藥物，總共含 16 個 modules；其中包括藥物安全主動監控系統與其品質系統、藥物安全主動監控系統 master file、風險管理計畫系統、藥物不良反應管理與通報、定期安全性資料通報(PSUR)、藥物上市後的安全性研究、安全性訊息的處理等共 7 個 modules，已於 2012 年 2 月公布並諮詢公眾意見<sup>(26-32)</sup>；而其餘關於藥物安全主動監控的 inspections、audits、additional monitoring、public participation、持續性的 benefit-risk evaluation、risk-minimization measures 等 9 個 modules，將於 2012 年的第三至第四季陸續公布之<sup>(25)</sup>。

## 八、醫療器材之新法規指引

包括體外診斷試劑在內的醫療器材之研發進展亦十分迅速。依據美國 FDA 對醫療器材的分類分級，低風險性產品屬 class I (general controls)，中度風險性產品屬 class II (special controls in addition to general controls)，以及高風險性產品為 class III (premarket approval in addition to general controls)，各有不同的查驗登記法規要求。而根據美國 FDA 於 2007 年通過的 FDAAA<sup>c</sup>之 section 228，FDA 應接受

<sup>c</sup> FDAAA: Food and Drug Administration Amendments Act of 2007



廠商自願性遞交符合國際標準統一組織<sup>d</sup>所設立之品質系統的稽核報告。美國 FDA 因而於 2012 年 3 月公告「[Guidance for Industry, Third Parties and Food and Drug Administration Staff : Medical device ISO 13485:2003 voluntary audit report submission pilot program](#)」之有關於醫療器材符合 ISO 13485 : 2003 自願性稽核報告遞交先導性計劃法規草案；凡美國境內或境外之醫療器材製造廠商於符合情境條件之下均可參與；FDA 計畫於 2012 年 6 月開始執行此計畫並於日後評估其成效<sup>(33)</sup>。除此之外，美國 FDA 對於醫療器材的管理也導入利益風險評估的考量，並於 2012 年 03 月公布「[Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff , Factors to consider when making benefit-risk determinations in medical device premarket approval and De Novo classifications](#)」法規指引，對於醫療器材上市前審查(PMA)以及 *De Novo* 分類分級重新判定之請願申請案，進行系統性的利益風險評估，例如病患對於新穎醫療器材風險的容忍限度以及病患療效之利益風險評估<sup>(34,35)</sup>。

## 結語

醫藥品的國際法規科學新知時有進展，法規人員在充分掌握新知並結合實務經驗之後，進而提供各界必要的協助，方能促成國內醫藥產業經濟發展的長遠目標。

## 參考資料

1. EMA, Scientific guideline: [Draft guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta](#), draft: consultation open. accessed 2012/01/19
2. 王蓉君, 醫藥品 2011 年國際法規科學動態新知簡介, 當代醫藥法規, 2011;14:10-25.
3. 王蓉君, 醫藥品國際法規科學動態新知簡介, 當代醫藥法規, 2012;18:6-14.
4. FDA, [Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product](#) accessed 2012/02/09
5. 李元鳳, 生物製劑可比較性, 當代醫藥法規, 2011;12:1-4.
6. EMA, Regulatory and procedural guideline: [European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal product applications](#) . accessed 2012/04/11

<sup>d</sup> ISO: International Organization for Standardization

註：本文為經濟部藥品與醫療器材研發產業化之法規科學服務摘星計畫成果

7. EMA, [Q&A: Similar biological product applications](#). accessed 2012/04/10
8. EMA, Scientific guideline: [Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced-therapy medicinal products](#), draft: consultation open. accessed 2012/01/24
9. EMA, Regulatory and procedural guideline: [Reflection paper on classification of advanced-therapy medicinal products](#) accessed 2012/04/30
10. FDA, [Guidance for Industry: Early clinical trials with live biotherapeutic products: chemistry, manufacturing, and control information](#) accessed 2012/02/17
11. EMA, Scientific guideline: [Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells](#), adopted. accessed 2012/05/03
12. EMA, Scientific guideline: [Concept paper on guidance for DNA vaccines](#), draft: consultation open. accessed 2012/03/30
13. EMA, [Concept paper on the guidance on the non-clinical and clinical development of medicinal products for HIV prevention including oral and topical PrEP](#) accessed 2012/03/15
14. EMA, Scientific guideline: [Reflection paper on the non-clinical and clinical development for oral and topical HIV pre-exposure prophylaxis \(PrEP\)](#), draft: consultation open. accessed 2012/03/15
15. 張琳巧,張瑋倫,徐立峰,戴天慈, 植物藥新藥研發之法規科學考量,當代醫藥法規, 2011;9:8-20.
16. EMA, Regulatory and procedural guideline: [Procedure for the systematic review of Community herbal monographs and supporting documents](#), adopted. accessed 2012/03/09
17. FDA, Manual of Policies and Procedures (MAPP) [Review of botanical drug products](#) accessed 2012/05/02
18. FDA, [Generic Drugs: Information for Industry](#) accessed 2012/03/05
19. FDA, [Quality by Design \(QbD\): An example pharmaceutical development report for an immediate release \(IR\) dosage form](#) accessed 2012/05/16
20. ICH, Efficacy Guidelines : Clinical Safety E1-E2F  
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> accessed 2012/05/23
21. EMA, Regulatory and procedural guideline: [ICH guideline E2C \(R2\): Periodic benefit-risk evaluation report \(PBRER\)](#), draft: consultation open, accessed 2012/04/16
22. FDA, Guidance for Industry: [E2C\(R2\) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report](#) accessed 2012/04/10

23. 莊易,陳紀勳,胡賦強,陳民輝,高雅慧,藥物安全評估與優良上市後安全監控研討會, 2012/05/15
24. [FDA's Sentinel Initiative: Current Status and Future Plans](#) accessed 2012/03/15
25. EMA, [Good pharmacovigilance practices](#) accessed 2012/04/04
26. EMA, [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems](#) accessed 2012/02/22
27. EMA, [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module II - Pharmacovigilance system master file](#) accessed 2012/02/22
28. EMA, [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module V - Risk management systems](#) accessed 2012/02/22
29. EMA, [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products](#) accessed 2012/02/22
30. EMA, [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VII - Periodic safety update report](#) accessed 2012/02/22
31. EMA, [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VIII - Post-authorisation safety studies](#) accessed 2012/02/22
32. EMA, [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module IX - Signal management](#) accessed 2012/02/22
33. FDA, [Federal Register: Guidance for Industry, Third Parties and Food and Drug Administration Staff; Medical device ISO 13485:2003 voluntary audit report submission pilot program](#) accessed 2012/03/19
34. FDA, [Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, Factors to consider when making benefit-risk determinations in medical device premarket approval and de novo classifications](#) accessed 2012/03/29
35. FDA, [FDA to discuss risks and benefits of metal-on-metal hip replacements](#) accessed 2012/03/29