



## 藥品臨床試驗申請案之化學、製造與管制審查重點及送件常見缺失

梁丕偉/孫懿真/蕭嘉玲<sup>1</sup>

### 前言

臨床試驗是新藥發展的重要關鍵，對於維護人類健康及生活品質具有重大意義。新藥臨床試驗的進行，首要確保受試者的安全與權益，而其安全與權益的維護，與試驗藥物的製造品質、安全性與有效性相關。隨著藥品全球性臨床研究之進展、製藥業國際化趨勢，國際間審查體系亦趨於協合化，世界各國近年來均規定應提供充分的化學、製造與管制(CMC; Chemistry, Manufacturing, and Control)資料，證明該試驗藥品確實具有適度之品質管控，以確保受試者安全。我國對於試驗用藥品亦有相關管理規範，如藥事法第五條，試驗用藥物係指醫療效能及安全尚未經證實，專供動物毒性藥理評估或臨床試驗用之藥物。92.7.10 公告「試驗中新藥申請基準」(草案)(衛署藥字第 0920324993 號)，其目的為使新藥研發能循序漸進的發展，在鼓勵研發新藥同時，能確保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。本文將說明 sponsor 應提供那些資料可以支持臨床試驗藥品的品質與安全性，並彙整所提供 CMC 文件常見之缺失，以提醒申請人注意。

### 一、藥品臨床試驗計畫 CMC 審查重點

藥品臨床試驗一般分為 Phase I、Phase II 及 Phase III 三個階段，在藥品研究開發過程中，試驗中新藥 (IND; Investigational New Drug) 之新原料藥(新成分)、藥品製備方法等可能會有所修改，甚至劑型都有可能改變，因此為顧及受試者的安全，提供 CMC 資料給法規單位審查，是有其必要性。Sponsor 所提供的數據應足以做為品質依據及安全性評估。CMC 相關之安全考量可包括：(1)藥品主成分或不純物之化學結構具有或可能有之毒性；(2)藥品在預定的試驗計畫中能不能維持其安定性。

人體臨床試驗計畫之CMC資料審查，可分成原料藥 (Drug Substance)、成品 (Drug Product)、安慰劑 (Placebo) 三大類。所謂原料藥，係指試驗藥品的主要活性成分；將活性成分加入適當賦形劑製備後得到半成品，再經適當包裝即可得到試驗藥品的最終成品；而所謂安慰劑則係指以其他適當替代成分取代藥品主要活性成分，經同一製備流程所得不含活性成分之成品。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



## 1 第一期臨床試驗 (Phase I)：

### (1) 原料藥

原料藥部分所需提供的資訊，應至少包括物化特性的描述、製造廠名稱與地址、新成分之合成/製備方法（包括：所使用的試劑原料、合成過程、相關安全性資訊等）、可接受的規格限量、以適當分析方法來確保其原料藥品質，含鑑別、品質、純度與效價（如提供臨床試驗用的檢驗成績書）。新成分新藥提供之合成/製備相關技術性資料，應足以供審查時，推估可能的不純物及殘餘溶劑等所需，以保障受試者安全。

### (2) 成品

應表列其產品組成，並列出所有活性/非活性成分與數量、製造廠名稱與地址，以流程圖表示製造方法(如有滅菌過程亦應包括)與包裝，可接受的規格限量與分析方法（如臨床試驗藥品的檢驗成績書），與足以支持其臨床試驗期間的安定性試驗資料（試驗方法的簡要敘述與試驗結果，包括所使用的包裝容器等），如試驗藥品在臨床使用前需經調配，則需提供 in-use stability 試驗結果。

成品製造過程是成品品質之重要關鍵，提供分析方法可用以確認品質管制適當與否。臨床試驗階段，Phase I時可簡述所用分析方法，但於Phase II、Phase III時應提供更新之分析方法或更詳細資料。若為Phase III的計畫，則另應提供分析方法確效。同時應提供成品之安定性資料，以確保臨床試驗區間試驗藥品之品質安定性。

### (3) 安慰劑

臨床試驗中可能有受試者會接受安慰劑的投與，為符合新藥臨床試驗盲性設計的目的及保護受試者安全，申請者應提供安慰劑成品的必要CMC資料(例如組成、包裝、檢驗成績書與安定性資料等)，以確保安慰劑使用的安全性與盲性（例如安慰劑外觀需與試驗藥品成品一致等）。

## 2. 第二與第三期臨床試驗 (Phase II and Phase III)

申請者所提供 CMC 資料應較第一期臨床試驗有進一步的修正或更新，如製程、配方、測試、規格，都應該提供更詳細資料及說明。

若該試驗藥品在台灣提出的第一個臨床試驗已是第二或第三期試驗，則相對在 CMC 資料的要求會較第一期試驗的要求更詳細。

有關 CMC 各期臨床試驗的相關要求，可參考九十二年七月十四日公佈之「試驗中新藥申請基準」（草案）。



## 二、藥品臨床試驗計畫書審查，CMC 常見缺失

目前臨床試驗申請案件中多數為輸入新藥臨床試驗申請案，依據上述應提供資料，102 年度 207 件藥品臨床試驗申請案，審查時較常出現之缺失有：

### 1 原料藥

- (1). 未提供原料藥主成分之結構式、分子量、分子式及物理化學性質
- (2). 未提供規格及原料藥檢驗成績書 (CoA)
- (3). 未提供新成分新藥之合成方法
- (4). 合成中使用的溶劑與原料藥規格中所列殘餘溶劑檢測種類不同，且未作說明。
- (5). 規格中未包含殘留溶劑檢測限量，或超出標準但未作說明。
- (6). 未提供原料藥製造廠名稱與廠址。
- (7). 同一原料藥有數個製造廠址，但未檢附相關資料說明不同製造來源之原料藥的品質具一致性。
- (8). 不純物(相關物質，殘餘溶劑，重金屬) 含量超出一般標準，且未提供該不純物之安全性合理說明。
- (9). 同批文件中有數種規格。

### 2 成品

#### (1)劑型及檢測結果部分

- (a). 未提供成品檢驗成績書 CoA。
- (b). 成品有多個劑量 (例如 75 mg, 100 mg, 150 mg)，然未提供各劑量檢驗成績書。
- (c). 未提供成品製造廠名稱、廠址。
- (d). 成品有數個製造廠址，但未檢附相關資料說明不同製造廠之成品品質具一致性。
- (e). 管理作業表中製造廠與文件內容不同。
- (f). 劑型未說明清楚 (膠囊劑或軟膠囊、錠劑或口含錠)。
- (g). 膠囊劑未提供非疫區證明。
- (h). 申請之臨床試驗設計須給予不同劑型之藥品 (例如注射劑及錠劑) 進行臨床試驗，送審資料雖包括兩種劑型之 CMC 資料，但二者內容混亂且不完整。
- (i). 檢驗結果未記錄實際數值 (例如不純物)，僅以「符合」、「合格」記錄之。
- (j). 檢驗成績書未包含相關資訊 (如製造日期、製造廠廠址、檢驗日期、批次量)

#### (2)製程部分

未提供製造流程圖、製程描述，或所提供內容過於簡略 (例如：未包含用料量、





- 溫度、時間、pH 等)。
- (3)分析方法及方法確效
- (a). 未提供分析方法及方法確效。
  - (b). 僅提供確效結果，未提供代表性圖譜。
  - (c). 確效用標準溶液濃度未說明。
  - (d). 申請執行第三期臨床試驗時，未提供已執行之完整的確效項目，包括 linearity，specificity，precision，accuracy，LOD and LOQ 等。
- (4)包裝材料部分：
- (a). 未提供包裝材料之規格及材質說明。
  - (b). 未提供包裝材料為可用於藥物/食品之說明。
- (5)安定性試驗部分：
- (a). 未提供成品安定性試驗結果。
  - (b). 試驗間隔或儲存條件與國內規定不符 (例如：15 °C) 且無相關資料支持其合理性。
  - (c). 臨床使用前須調配 (例如：凍晶加稀釋液)，然未提供調配後之安定性試驗。
  - (d). 未依實際臨床使用情形 (例如藥膏每天開或關蓋數次)，提供使用中安定性資料。
  - (e). 安定性試驗之檢測項目太少或過於簡化 (如:未檢測外觀、含水量、不純物等)。
  - (f). 未檢送執行安定性試驗批次之詳細資料(例如批量、批號、製造日期等)。
  - (g). 安定性試驗包裝系統與提供之包裝容器系統條件不相符。
  - (h). 放行規格符合規範，然安定性試驗結果超出規範，且未加說明。
  - (i). 安定性試驗之檢測項目與放行規格檢測項目不同(例如缺少不純物檢測結果)
- 3 安慰劑及對照藥品部分
- (1). 未提供或說明安慰劑資料。
  - (2). 未提供國內未上市對照藥品的 CoA 及安定性資料。

統計 102 年送審案件，送件缺失發生頻率如下：未提供原料藥製造廠名廠址 (90%)，未提供原料藥檢驗成績書(CoA) (80%)，未提供新成分新藥之合成方法 (62%)，未提供包裝材料之規格、外觀及材質 (60%)，膠囊劑未提供非疫區證明 (60%)，未提供成品及原料藥不純物之安全性合理說明 (56%)，未提供成品製造流程圖 (47%)，分析方法及方法確效 (43%)，未提供或說明安慰劑資料 (40%)，未提供成品安定性試驗資料(38%)，未提供成品檢驗成績書 (CoA) (37%)，未提



供國內未上市對照藥品的 CoA 及安定性資料(3%)，不同劑型藥物混和申請(2%)。

### 結語：

臨床試驗是新藥發展的重要關鍵，臨床試驗計畫在 CMC 的審查重點是使試驗中藥品，能在科學的支持下，符合品質要求，以保障受試者安全。冀望本文內容能幫助申請人了解審查單位的要求，以提供充分的資料供審，減少補件頻次及時間，進而加速新藥臨床試驗通過審查。

### 參考文獻：

1. 試驗中新藥申請基準(草案);衛署藥字第 0920324993 號(中華民國 92 年 7 月)。
2. 藥品臨床試驗申請須知; 行政院衛生署(中華民國 102 年 1 月)。
3. Guidance for Industry: INDs for Phase 2 and Phase 3 Study, US FDA, CDER, May 2003.