



## 藥品臨床試驗計畫審查流程精進措施與其實施成效

<sup>1</sup>藍月姩

### 前言

衛生福利部食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration, 以下簡稱 TFDA) 基於維護受試者權益，與扶植國內醫藥產業發展的考量，依循國際法規科學標準審查我國臨床試驗，以確保其品質及嚴謹度。新藥臨床試驗計畫申請須經法規單位實質審查，後續試驗變更亦須審查核准或通報主管機關後始得執行。對於臨床試驗新申請案的審查，依據案件的屬性，可分為一般、多國多中心、及細胞治療/基因治療產品等三種不同的審查程序。TFDA 為提升藥品臨床試驗計畫審查的效率，加速新藥的研發上市，俾使國人及早取得新穎、有效且安全之新藥，並兼顧國內生技醫藥產業發展，特於 106 年 8 月 10 日衛授食字第 1061405535 號函公告「藥品臨床試驗計畫審查流程精進措施」，依風險管理原則，就不同的案件類別，採行不同的審查機制，以使審查資源的運用最大化<sup>[1]</sup>。本文將依據 TFDA 的公告，分別說明新申請案與變更案之審查新措施及其應注意事項，同時將分析實施後之初步成效。

### 臨床試驗新申請案審查之精進措施

#### 一、首次使用於人體(First in Human)的藥品臨床試驗計畫

「First in Human」之藥品臨床試驗計畫新申請案，原『由財團法人醫藥品查驗中心(Center for Drug Evaluation, CDE)審查後，逐案諮詢外部專家，必要時提藥品諮議小組會議討論』，新措施則調整為『CDE 審查後，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』。對於無安全或試驗設計疑慮之 First in Human 試驗計畫，新措施實行後可不必逐案諮詢外部專家，將可簡化審查流程，大幅提升審查效率。

依據 CDE 統計資料，106 年度完成審查之臨床試驗計畫新申請案，公告實施前之 First in Human 案件共有 17 件，平均每案審查時間為 73 個日曆天，而在該措施實行後至 106 年底，共有 8 件 First in Human 案件，平均審查天數則為 43 個日曆天(表一)，審查時間的大幅縮短，預期可提升國內外藥廠來台申請執行早期臨床試驗的意願。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心專案管理組



表一、106 年度精進措施公告前後之 First in Human 臨床試驗計畫審查天數比較

	案件數	審查天數(日曆天) 平均值 (範圍)
公告前 (1.1 至 8.9)	17	73 (21-118)
公告後 (8.10 至 12.31)	8	43 (29-53)

## 二、細胞治療/基因治療產品臨床試驗計畫

「細胞治療/基因治療產品」臨床試驗計畫因屬新興領域，且其案件性質較為複雜，原審查流程為『CDE 審查後，須逐案提再生醫學諮議小組會議討論』，TFDA 目前公告之案件辦理時限為 150 天。此次公告的新措施，將符合下列兩項條件之一者，審查流程修改為『原則上不提會討論，審查時間縮短為 30 天』。

- (1) 屬多國(須包含德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典等十大先進國之一)多中心、非 First in Human 之臨床試驗計畫。

申請者可提出該臨床試驗計畫預定於十大先進國任一國執行之相關證明文件，並檢附該試驗產品曾使用於人體之安全性資料，證明在試驗執行上並無安全性疑慮，將有助於取得案件的核准。

- (2) 同實驗室製程之產品，於國內已核准執行過臨床試驗，申請供學術研究用(Investigator-initiated)之非樞紐試驗臨床試驗計畫。

申請時應提供該產品已於國內核准執行之試驗計畫編號，並說明產品製程的一致性，以利新申請臨床試驗計畫的審查。

申請者應依照「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」規定，備齊臨床試驗計畫申請文件，並於申請公文上敘明適用「細胞治療/基因治療產品臨床試驗計畫快審機制」，以加速案件進入審查。惟該臨床試驗計畫，仍須待製造場所經審核通過符合「人體細胞組織優良操作規範(Good Tissue Practice, GTP)」後才可執行。

統計 106 年度完成審查之細胞治療/基因治療產品臨床試驗計畫申請案共有 9 件，平均審查時間為 100 個日曆天(最少 68 天，最多 131 天)。而精進措施開始實行後，因多數申請者尚在規劃階段，並須評估是否適用該機制，故 106 年度未有依此機制申請之案件。



而至 107 年 2 月底為止，共有 2 件提出申請且適用該快審機制，皆於 30 個日曆天內完成審查。雖目前申請該機制的案件仍然不多，惟可持續追蹤觀察新措施的成效。

## 變更案之分級管理、分流審查

TFDA 於 104 年 7 月 7 日 FDA 藥字第 1041405739 號函補充說明「西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準」之「藥品臨床試驗變更審查」應收費項目，將藥品臨床試驗變更項目分為應收費審查與無須繳費之通報項目，惟皆須申請 TFDA 審查或核備。常見需收費審查之計畫變更及無須收費之通報項目整理如表二：

表二、藥品臨床試驗常見之計畫變更與通報項目

項次	試驗計畫變更	項次	通報項目
1	變更計畫書或計畫書附錄	1	通報試驗偏差
2	變更受試者同意書	2	致主持人信函
3	新增或終止試驗中心	3	定期安全性評估報告
4	變更試驗主持人/協同主持人	4	獨立數據監測委員會審查結果
5	變更試驗委託者/申請者	5	更新主持人手冊
6	變更試驗藥品之製造廠	6	通知終止試驗
7	變更/更新藥品安定性試驗資料	7	試驗中止/試驗終止
8	變更/更新試驗藥品文件 IMPD	8	變更試驗目的
9	變更/更新試驗藥品檢驗方法規格		

基於變更案件的類別與數量繁多，該精進措施中除了特別敘明依「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」申請之案件，後續變更的審查方式外，亦針對化學製造與管制相關之變更申請，調整其審查方式與程序。茲分別說明如下：

### 一、依「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」申請之案件之後續變更

為提升我國臨床試驗於國際之競爭力，TFDA 於 99 年 8 月 18 日署授食字第 0991409300 號公告「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」<sup>[5]</sup> (Clinical Trial Notification, CTN)，對於我國與十大醫藥先進國共同執行的臨床試驗計畫，申請人檢具相關文件及提出切結書保證申請之試驗計畫與十大先進國家至少一國同步執行，且有國內醫學中心級以上醫院參與，送交 TFDA 核准後即可執行。





新措施對於依 CTN 申請之案件，其後續所有類型之變更，皆採行政審查。惟申請者向所切結國家申請計畫內容變更時，須同步函送 TFDA 審查，否則將暫停此程序之所有相關權益。

統計 106 年度之計畫變更申請案件中，約有 51% 為 CTN 之後續變更。

## 二、化學製造與管制相關之變更案件

### (一) 架儲期變更

由於臨床試驗用藥的特殊性與新穎性，行政院衛生署(衛生福利部前身)於 96 年 3 月 7 日衛署藥字第 0960305902 號函<sup>[3]</sup>及 101 年 6 月 29 日署授食字第 1000078438 號函<sup>[4]</sup>公告之「藥品臨床試驗計畫之試驗用藥安定資料審查原則」與補充說明中，指示試驗藥品之安定性試驗可依據「藥品安定性試驗基準」之規定，與臨床試驗平行進行，惟安定性試驗結果必須證明藥品於臨床試驗期間之安定性。

此次公告之精進措施中，進一步說明『試驗用藥之架儲期變更，應依安定性試驗計畫書執行，以現有之長期及適當之加速安定性試驗結果，外推試驗藥品之暫定架儲期並由製造廠與試驗申請者留存備查。如有任何非預期之變化，申請者須自行啟動調查，且如有超出規格無法符合暫定架儲期之情況，應及時通知中央主管機關，並檢送相關更正文件』。試驗藥品之安定性試驗可依照「藥品安定性試驗基準」，或參考歐盟「Guideline on the Requirements for Quality Documentation Concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials」執行。

新措施實行後，架儲期變更將無須送審。統計 106 年度公告實施前後，含有化學製造與管制的變更案所佔全數變更案之百分比，由 17.4% 下降為 9.7% (圖一)，有效減少公文文件往返的時間與人力資源，並能強化廠商之自我管理。

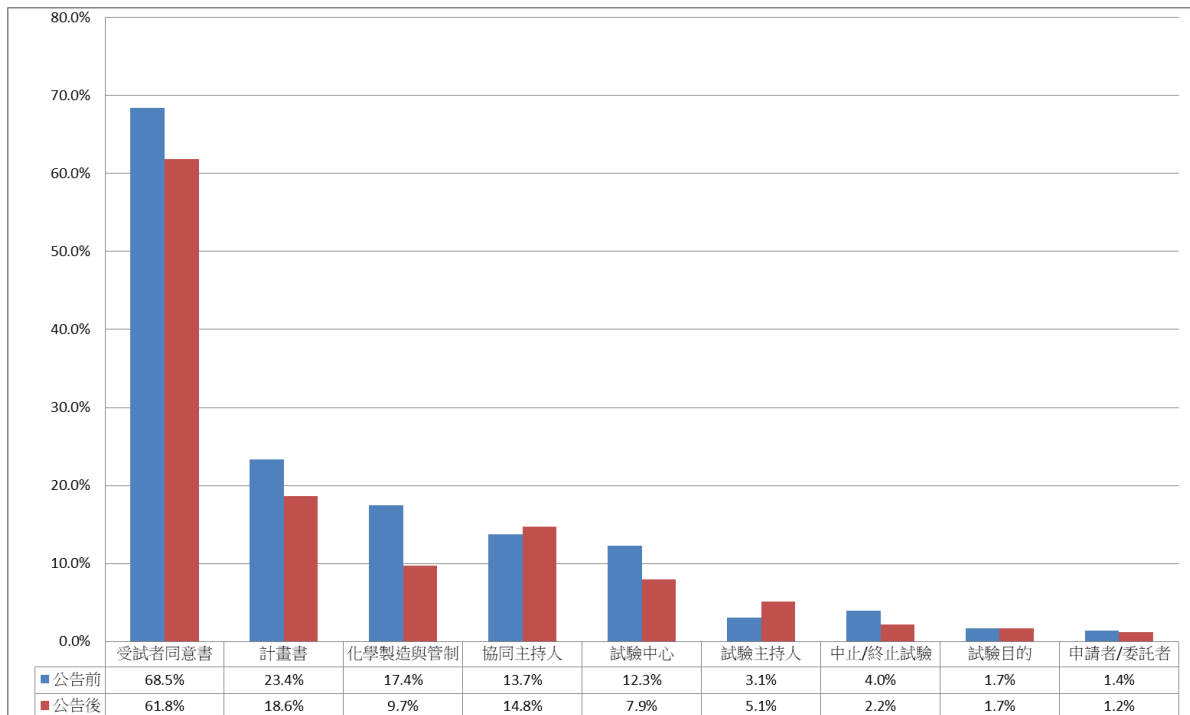
### (二) 同產品曾有依據「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」申請之試驗，其後續化學製造與管制之變更

若試驗藥品曾有依 CTN 申請之試驗，之後同一產品若以一般案件申請臨床試驗，其化學製造與管制變更(包含成品製造廠變更)，也可以行政審查辦理。申請者若擬根據新公告提出變更申請，可於申請函中提供同產品之 CTN 計畫編號及其變更核准函文號，以利審查。

### (三) 其他多國多中心臨床試驗之後續化學製造與管制變更

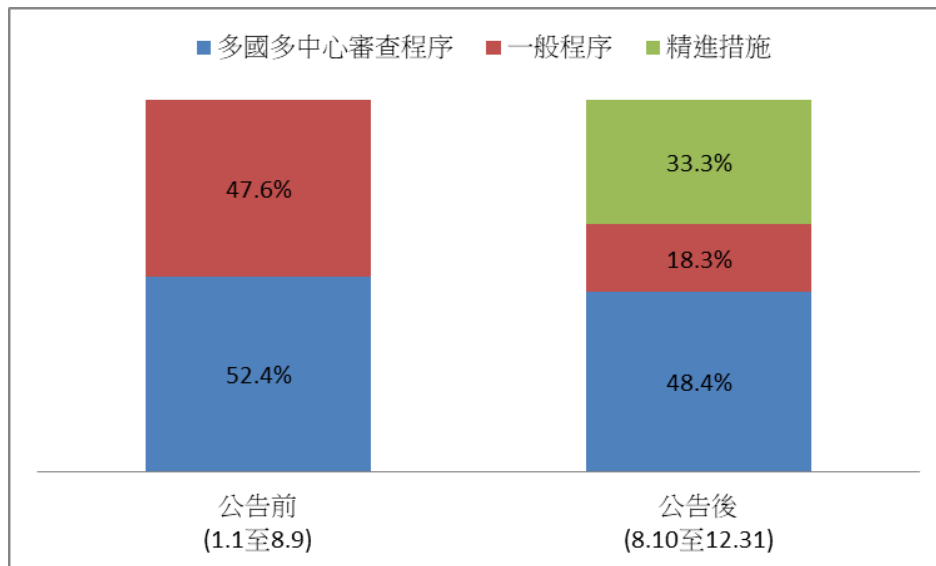


若試驗計畫雖非依 CTN 申請，但仍為多國多中心臨床試驗，其化學製造與管制之變更亦可適用行政審查，惟若涉及成品製造廠變更，則採一般審查程序。申請者可於函文中特別註明試驗執行的國家，並說明此次變更是否為新增或變更成品製造廠，以利判定是否符合加速審查。



圖一、106 年度臨床試驗變更案類型與比率

新措施公告實施前，化學製造管制相關之變更申請案中，有 52% 屬 CTN 案件，48% 則列為一般審查程序案件。公告實施後，化學製造與管制相關之變更申請案中，48.4% 屬 CTN 案件，33.3% 非屬 CTN，惟可採用行政審查，僅 18.3% 為一般審查程序案件，大幅降低實質審查的案件量(圖二)。



圖二、106 年度精進措施公告前後之化學製造管制相關變更案類別分析

## 結語

透過精進措施的實行，臨床試驗申請案依據風險程度分級管理，不僅有效配置運用技術審查人力，並可兼顧試驗的安全性與科學性。另外由於臨床試驗審查時效的改善，將有助於提升我國參與全球性臨床試驗的競爭力。

此外，衛生福利部於 106 年 12 月 12 日公告修正醫療法施行細則第 55 條之一<sup>[6]</sup>，明定『中央主管機關得視新藥品人體試驗案件性質或複雜程度，將該等計畫之核准，委任所屬機關或委託其他機構、法人為之』。在此之前，所有臨床試驗計畫申請案及相關變更案都須經中央主管機關核准後才得以執行與變更，未來將可就其風險及複雜程度，分別由不同審查單位管理。例如，根據 106 年度統計資料顯示，所有受理之變更案中約有 65.5% 含有「受試者同意書變更」，且為最多之變更項目，若受試者同意書變更可委由各試驗機構之人體試驗倫理審查委員會 (IRB) 逕行審查管理，無須再由中央主管機關重複審查，預期將可大幅提升審查效率。

新藥研發單位與政府法規單位皆以提升全民健康福祉為共同的目標，若廠商能嚴格履行自我管理，法規單位亦能積極從事審查制度之改善與審查效能的提升，彼此配合，共同建構完善之臨床試驗環境，增加民眾接受創新醫療的機會，將可促進我國醫藥產業的發展，創造多贏的局面。

## 參考資料



1. 106年8月10日衛授食字第1061405535號公告藥品臨床試驗計畫審查流程精進措施。
2. 財團法人醫藥品查驗中心臨床試驗案件統計資料。
3. 96年3月7日衛署藥字第0960305902號函藥品良床試驗計畫之試驗用藥安定性資料審查原則。
4. 101年6月29日署授食字第1000078438號函補充說明藥品良床試驗計畫之試驗用藥安定性資料審查原則。
5. 99年8月18日署授食字第0991409300號公告多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序。
6. 106年12月12日衛部醫字第1061667279號令醫療法施行細則第五十五條之一修正總說明。