



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

新藥查驗登記管理新措施介紹

黃義純¹

前言

新藥欲於我國取得上市許可，依據「藥事法」第 39 條，須檢附完備資料向中央衛生主管機關申請查驗登記並繳納費用，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入^[1]。申請藥品查驗登記須遵行相關規範，並應依「藥品查驗登記審查準則」完備送審資料辦理申請。整合「藥事法」第 7 條與「藥品查驗登記審查準則」第 39 條之規定，藥品如屬新成分、新療效複方或新使用途徑^[1]、新劑型、新使用劑量、新單位含量之新藥^[2]，皆應遵照「藥品查驗登記審查準則」備齊化學製造管制、藥動、藥理毒理、統計及臨床等各領域之資料，經各專長領域專家審查，評估藥品的非臨床與臨床試驗資料，如廠商送審資料足以支持藥品之品質、安全性及有效性，經取得主管機關之核准，始得於我國上市。

由於藥品查驗登記的技術性資料繁多，為提升新藥查驗登記之送件品質及審查效率，近年來衛生福利部食品藥物管理署(簡稱 TFDA)陸續公告多項新藥查驗登記管理改革措施，以提升新藥的審查透明與時程的可預測性。本文整理近期 TFDA 對於新藥的審查與輔導機制、審查流程及審查要點，介紹藉由法規與基準的制定以優化新藥查驗登記審查作業，促進新藥即早上市，使國民能有更多元化的用藥選擇。

一、新藥查驗登記審查機制

新藥查驗登記審查機制除一般審查程序外，為使國內病患能早日使用新藥，TFDA 對於國外已上市之新藥，制定「精簡審查程序」；對於生命及健康維護有迫切需求的藥品，則另訂定「優先審查機制」及「加速核准機制」；此外，針對治療我國嚴重疾病且經早期臨床證據顯示相較現行療法具重大突破性改善之藥品，TFDA 也研訂「藥品突破性治療認定作業要點」，以加速新藥上市審查，提升民眾用藥可近性。

新措施重點：

1. 為增進民眾用藥可近性及維護病人用藥權益，衛生福利部於 105 年 07 月

¹ 財團法人醫藥品查驗中心專案管理組



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

28 日公告修正「精簡審查程序」，將過去 100 年 03 月 01 日公告「精簡審查程序」僅適用於美國 FDA 與歐盟 EMA 已核准上市的新成分新藥之規定^[3]，新增適用對象包含日本厚生勞動省(MHLW)已核准上市的新成分新藥^[4]。如表一所示。

2. 因應國際法規管理趨勢，衛生福利部於 103 年 12 月 12 日公告修正「優先審查機制」及「加速核准機制」，新增適用對象至「藥事法」第 7 條所稱新藥（即新成分、新療效複方、新使用途徑）^[6]，擴大過去 100 年 03 月 01 日公告「優先審查機制」及 102 年 08 月 14 日公告「加速核准機制」僅適用於新成分新藥之限制^[3,5]。如表二、表三所示。
3. 另為鼓勵國內外藥商於我國執行有意義之臨床試驗，引進研發階段即具突破性治療證據之藥品，TFDA 參酌醫藥先進國家管理制度，於 107 年 02 月 12 日公告「藥品突破性治療認定要點」^[7]。經認定適用此要點者，得適用優先審查。如表四。

表一、藥品精簡審查機制^[4]

適用對象	1. 申請新成分新藥查驗登記。
(1~3 項皆須符合)	2. 具有美國 FDA、歐盟 EMA 或日本 MHLW 其中兩地區核准證明。 3. 經評估未具族群差異者，且符合下列二項條件： (1) 對美國 FDA、歐盟 EMA 或日本 MHLW/PMDA 所要求之藥品風險管理計畫及上市後承諾提出最新進度報告。 (2) 提供美國 FDA、歐盟 EMA 或日本 MHLW/PMDA 審查報告。
所需文件	1. 美國、歐盟或日本其中兩地區核准上市之證明。 2. 美國 FDA、歐盟 EMA 或日本 MHLW/PMDA 其中兩地區審查報告 (Assessment report)。 3. 依「藥品查驗登記審查準則」第 39 條附件三或附件七檢附相關之技術性資料。 4. 免除銜接性試驗證明文件。
說明	1. 原則上以 CMC、PK/PD 與臨床等資料為主要審查內容。 2. 臨床前之藥理毒理與統計部分，原則上認可美國 FDA、歐盟 EMA 或日本 MHLW/PMDA 之審查意見，必要時才加入審查。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表二、藥品優先審查機制^[6]

適用對象 (符合 3 項中之 2 項)	<ol style="list-style-type: none"> 屬「藥事法」第 7 條定義之新藥。 宣稱之適應症(應同時符合)： <ol style="list-style-type: none"> 為我國的嚴重疾病。 具有優勢之臨床用途，能滿足我國醫療迫切需求 (Unmet medical need)，且具醫療上主要優勢 (Major advance)。 經我國政府核准優先輔導、補助研發，且具我國公共衛生或醫療迫切需求者。
所需文件	事先提出適用本機制之認定申請，並檢附優先審查機制自評表及相關資料和規費。
說明	<ol style="list-style-type: none"> 審查標準不因優先審查而改變，新藥應符合安全、療效與品質之要求，始准予上市。 申請人應於查驗登記案時檢附准予適用通知函，始得採用優先審查機制。

表三、藥品加速核准機制^[6]

適用對象 (1~2 項皆須符合)	<ol style="list-style-type: none"> 屬「藥事法」第 7 條定義之新藥。 宣稱之適應症(符合下列情形之一)： <ol style="list-style-type: none"> 為我國的嚴重疾病，具有優勢之臨床用途，能滿足我國醫療迫切需求 (Unmet medical need)，且具醫療上主要優勢 (Major advance)。 具醫療迫切需求，且在十大醫藥先進國之任一國已取得罕藥認定 (Orphan drug designation)。 具醫療迫切需求，且於國內非屬罕見疾病藥物，製造或輸入我國確有困難者。經我國政府核准優先輔導、補助研發，且具我國公共衛生或醫療迫切需求者。
所需文件	事先提出適用本機制之認定申請，並檢附相關說明及資料與規費。
說明	<ol style="list-style-type: none"> 在科學證據支持下，藥品臨床試驗得以選擇替代療效指標，以縮短藥品研發上市時間。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

2. 原則上必須進行確認性試驗 (Confirmatory trials) 以證明確實達到臨床上的效益。
3. 可與優先審查機制同時申請辦理。

表四、藥品突破性治療認定^[7]

適用對象 (1~3 項皆 須符合)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 屬「藥事法」之新成分新藥或已取得藥品許可證，且宣稱之適應症為我國嚴重疾病或罕見疾病。 2. 早期臨床證據顯示其臨床療效指標比現行療法具重大突破性改善 (Substantial improvement)。 3. 於我國執行有臨床意義之臨床試驗，如為早期臨床試驗尤佳。
所需文件	事先向 TFDA 提出認定申請，並檢附申請表和早期臨床證據資料。
說明	<ol style="list-style-type: none"> 1. 申請時間建議不得晚於第二期臨床試驗結案報告前。 2. 通過本要點認定之藥品應至少每 3 個月向 TFDA 報告執行進度及產品未來研發規劃，必要時可向 TFDA 提出諮詢申請，雙向溝通建議內容，原則上可作為日後案件審查之參據。 3. 經認定適用本要點之藥品，於申請藥品查驗登記前/時，得適用： <ol style="list-style-type: none"> (1) 模組批次審查 (Module-based rolling review)。 (2) 新藥優先審查機制。

二、藥品專案諮詢輔導

為協助我國製藥產業發展及加速藥品核准上市，前行政院衛生署食品藥物管理局曾於 100 年 8 月 2 日公告「藥品專案諮詢輔導要點」，針對國內準備上市或研發中之新藥進行專案諮詢輔導^[8]。後續 TFDA 於 105 年 12 月 12 日公告新增「諮詢輔導會議」及「模組批次審查機制」，並說明專案輔導中所召開之輔導會議決議及模組批次審查結果，原則上可作為日後案件審查之參考^[9]。

(一) 諮詢輔導會議

分為啟動會議 (Kick-off meeting)、文件送審前會議 (Pre-filing meeting) 及廠商會議 (Sponsor meeting)，目的為了解廠商研發現況，必要時可協助廠商於送件前初步

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

審閱文件之完整性。另廠商於研發期間如有法規相關議題或對案件審查期間有疑義時，也可提出諮詢會議申請^[9]。

(二) 模組批次審查機制

廠商可於申請藥品查驗登記前，依據通用技術文件格式(Common Technical Document, CTD)分模組檢附模組三-品質(Module 3-Quality)、模組四-非臨床試驗報告(Module 4-Nonclinical study reports)或模組五-臨床試驗報告(Module 5-Clinical study reports)送審，醫藥品查驗中心(簡稱 CDE)將逐模組分次給予審查意見。目的為協助廠商及早釐清案件資料的缺失，以提升送件資料品質^[9]。如表五所示。

表五、藥品專案諮詢輔導之模組批次審查機制^[9]

適用對象	屬 TFDA 列案之藥品專案諮詢輔導案件，並同時為 CDE 之藥物法規科學諮詢輔導指標案件 (IDX)。
所需文件	1. 於規劃送件前六個月向 CDE 提出申請，CDE 確認案件資料及費用完成繳納後，通知申請者案件完成受理。 2. 可檢附 CTD 模組 3 (M3)、模組 4 (M4)、模組 5 (M5)任一模組之完整技術性資料。
說明	模組批次審查意見可作為日後正式查驗登記審查之重要參考。

三、新藥查驗登記審查時程

表六整理目前 TFDA 公告之各類新藥查驗登記處理期限，最近的修正乃為 TFDA 於 105 年 10 月 27 日公告修訂「人民申請案件處理期限」，修正非新成分新藥辦理天數依是否檢附療效與安全之臨床資料，區分辦理天數為 300 天及 200 天^[10]，此修正內容較符合實際合理審查時間，審查時程乃依技術性資料複雜度而有所調整，以增加案件審查時程的可預測性。



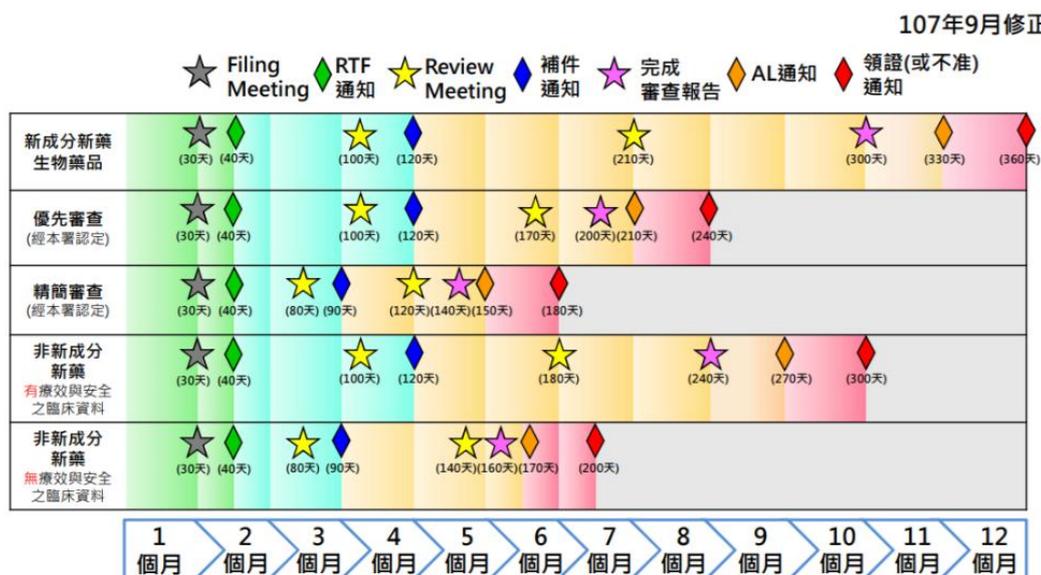
致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表六、各類新藥查驗登記處理期限

類別	處理期間(日曆天)
新成分新藥(含植物新藥)、生物藥品、罕見疾病藥物	360 天
新使用途徑、新複方	有療效與安全之臨床資料 300 天
新療效新藥	無療效與安全之臨床資料 200 天
新劑型、新使用劑量、	有療效與安全之臨床資料 300 天
新單位含量新藥	無療效與安全之臨床資料 200 天
優先審查機制	240 天
精簡審查機制	180 天
申覆案	180 天

此外，TFDA 也於 107 年 9 月 21 日修正新藥查驗登記審查流程及時間點管控流程圖，其中修正「新藥查驗登記退件機制」(Refuse to File, RTF)的 Filing meeting 及 RTF 通知的時間點，分別提早至 30 天及 40 天，其它重要工作階段之處理時間點如(圖一)所示^[11]。



※ 送件資料不齊全者，於40天內發文退件(Refuse to File)，若未收到者，案件續審。
 ※ AL係指approval letter，即新藥核准函。
 ※ 本表所示天數不包含補件時間，另審查時間將視人力及案件數彈性調整。

圖一、新藥查驗登記審查流程及時間點管控流程圖^{註1}

註1 衛生福利部食品藥物管理署網頁路徑:首頁>業務專區>藥品>新藥專區>新藥相關公告。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

四、新藥查驗登記審查原則相關公告

(一) 各類新藥查驗登記審查重點

為促進我國製藥產業發展及增加審查透明度、協助研發者上市前技術性資料之準備，前行政院衛生署食品藥物管理局於 101 年 01 月 19 日公布「新成分新藥查驗登記療效及安全性之考量重點」，及於 101 年 10 月 17 日公布「新成分新藥查驗登記非臨床藥毒理之審查重點及考量」和「新成分新藥查驗登記藥動學之考量重點」^[12,13]。近年因應國際法規協和與科技發展的演進，TFDA 整合並更新 101 年公布之審查重點，於 106 年 03 月 02 日公布「各類新藥查驗登記審查重點」，供廠商作為準備查驗登記技術性資料或藥品研發步驟及策略的重要參考依據^[11]。

(二) 已在十大醫藥先進國核准上市滿十年，但屬國內新成分藥品(不包括生物藥品)之查驗登記審查重點

「藥品查驗登記審查準則」規定，申請新成分新藥查驗登記時，應檢附完整之技術性資料以茲審查其藥品之品質、安全與療效^[2]，但考量已在國外核准上市滿十年的藥品，通常已有公開技術性資料可供審查，且有相當的人體使用經驗來支持藥品的安全性和有效性，基於上述理由，前行政院衛生署經參考美國聯邦法規 (Code of Federal Regulation, CFR) 505(b2)的精神，於 102 年 04 月 18 日公告「已在十大醫藥先進國核准上市滿十年，但屬國內新成分藥品(不包括生物藥品)之查驗登記審查重點」(簡稱 NCE-2)，以不侵害他人藥品專利為適用原則，可接受廠商適當引用國外已上市藥品之公開資料及人體使用經驗，作為支持該藥品於我國申請查驗登記所需之品質、安全及有效之部分參考資料^[14]。

(三) 生物相似性藥品審查原則及考量重點

生物相似性藥品為生物技術衍生之生物藥品，於品質、安全及療效，與我國核准之原開發廠商之生物藥品(或參考藥品)相似。隨著各項生物藥品專利即將到期，生物相似性藥品之開發與上市申請已陸續增加。前行政院衛生署最早於 97 年 11 月 21 日公告「藥品查驗登記審查準則 - 生物相似性藥品之查驗登記」，其內容分為總則、品質議題、非臨床及臨床議題和附錄，並於附錄中列出四種特定生物相似性藥品之產品準則¹⁵，產品準則內容包含：定義、分析、適應症、適用範圍、非臨床試驗、臨床試驗...等項次，作

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

為藥商申請查驗登記與研發之參考。後續前行政院衛生署食品藥物管理局於 99 年 12 月 22 日公告「生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表」^[16]，將審查重點表格化，提供產業界更明確遵循的方向。此外，隨著國際管理政策及審查法規的演進，TFDA 整合上述的審查準則與重點，於 104 年 6 月 12 日公告修訂「生物相似性藥品查驗登記基準」，並新增重組人類 α 干擾素之產品基準於附錄中，載明衛生主管機關對於生物相似性藥品的審查原則及考量重點，建立一致性及透明化之審查制度^[17]。

另考量生物相似性單株抗體 (Biosimilar mab) 藥品治療領域廣泛，且其結構也較蛋白質胜肽鏈相對複雜，有別於其他生物相似性藥品的法規要求，實有制定專門的科學策略與審查原則之需。因此，衛生福利部特於 102 年 9 月 4 日公告「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」，並經 TFDA 於 104 年 12 月 04 日公告修訂，說明生物相似性單株抗體藥品的審查原則及考量重點，期望加速推動此類藥品的上市，早日提供民眾更多的用藥選擇^[18,19]。

五、新藥查驗登記退件機制

TFDA 為加強廠商送件品質，於 105 年 10 月 27 日公告「新藥查驗登記退件機制」(Refuse to File, RTF)，並自 106 年 1 月 1 日起送件之新藥查驗登記申請案開始實施。當時的公告退件原則有三項：未依據「藥品查驗登記審查準則」檢附「完整行政性資料」、未依據 CTD 格式檢附「完整技術性資料」、未依據「西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準」繳納審查規費。如有任一項不全者，TFDA 將於送件後 60 天內發文退件。收到退件通知之廠商可於四個月內重新送件，無需重繳規費。如未收到退件通知，則代表申請案進入後續審查程序^[11]。

近期 TFDA 為明確化退件審查標準，於 107 年 9 月 21 日起試辦「新藥查驗登記退件機制(RTF)查檢表」，待期滿一年視成效修正或續辦^[20]。此份新藥 RTF 查檢表內容分為行政資料、臨床(含統計)、CMC/BIO、Pharm/Tox 及 PK/PD 五部份，廠商送件前需依查檢表確認項目自行審視資料的完整性，必要時可說明不適用或未提供之原因，以供 TFDA 判斷合理性。另需注意此份 RTF 查檢表僅適用於處方藥之新藥查驗登記。

(一) 新藥查驗登記之 RTF 機制執行現況

新藥查驗登記 RTF 作業自 106 年 1 月 1 日開始實施，截至 107 年 12 月底止，共



計有 261 件申請案，其中續審案件數為 212 件，RTF 退件數為 42 件，RTF 退件比例為 16.5%。

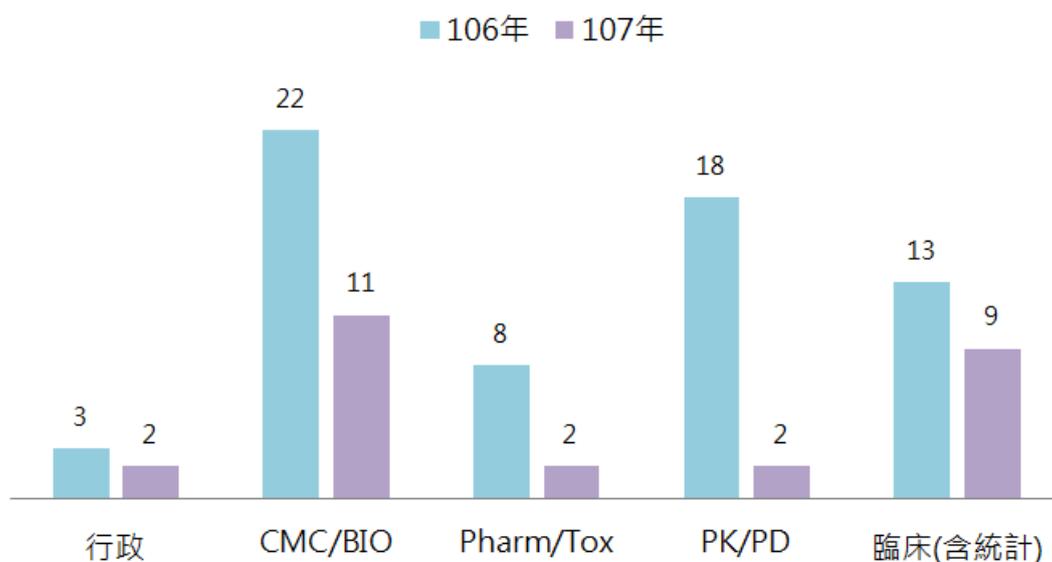
表 7、106-107 年新藥查驗登記收案統計

	106 年 1-12 月	107 年 1-12 月	合計
收案數	134	127	261
續審(比例)	105 (79%)	107 (88.4%)	212 (83.5%)
退件(比例)	28 (21%)	14 (11.6%)	42 (16.5%)
撤案	1	6	7

統計至 107.12.31/CDE 統計資料

(二) 退件案件之缺失分布

同一退件案可能有一項以上的 RTF 退件原因，進一步統計 106 年(28 件退件)及 107 年(14 件退件)中行政及各技術別缺失次數，其中以 CMC/BIO 退件次數最多，其次為臨床(含統計)與 PK/PD。107 年與 106 年相比，退件比例有下降，各類別的缺失退件次數亦有降低。

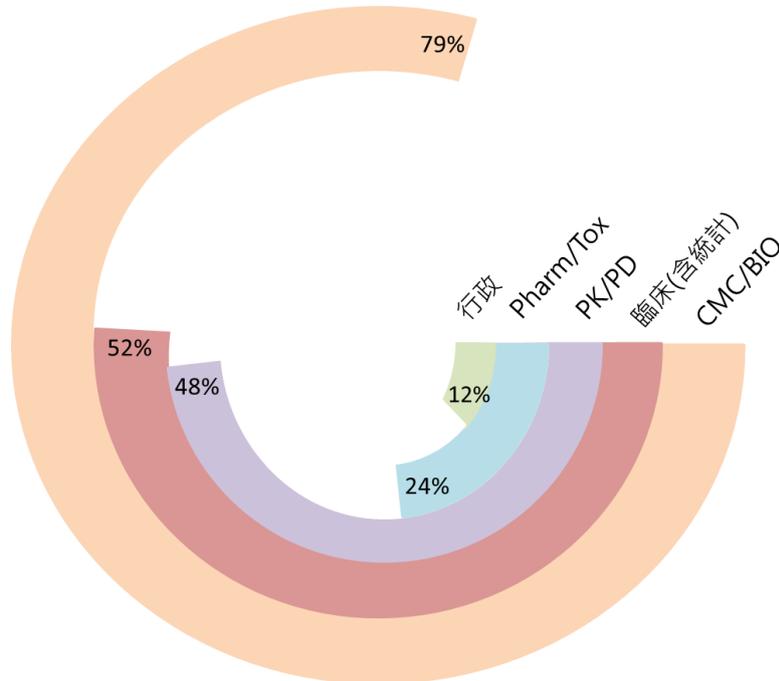


統計至 107.12.31/CDE 統計資料

圖二、106-107 年新藥 RTF 退件案件缺失項目及次數



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life



統計至 107.12.31/CDE 統計資料

圖三、106-107 年新藥 RTF 退件案件缺失比例

結語

藥品法規管理攸關國民的健康與安全，我國列為重要發展政策之一，其中新藥之查驗登記不僅程序繁複，也需有一定時程以審查藥品之品質、安全與療效。為簡化新藥審查流程及縮短審查時間，TFDA 依不同新藥特性建立多重審查機制：1) 對於美國 FDA、歐盟 EMA 或日本 MHLW 其中兩國已核准上市的新成分新藥，訂定「精簡審查程序」；2) 對於有公衛或醫療迫切需求之新藥，建立「優先審查機制」及「加速核准機制」；3) 對於治療我國嚴重疾病且經早期臨床證據顯示相較現行療法具重大突破性改善之藥品，研訂「藥品突破性治療認定作業要點」；及 4) 對於專案諮詢輔導藥品，新增「諮詢輔導會議」及「模組批次審查機制」。希冀藉由建立多樣的審查機制，增加民眾能即早使用新藥治療的機會。

此外，為增加新藥查驗登記審查體制之透明度與可預測性，TFDA 陸續公告各類新藥查驗登記審查重點及調整合理化的審查天數，作為廠商準備技術性資料及預估審查時程之參考，進而幫助廠商後續規劃藥品上市流程與市場布局。而「新藥查驗登記退件機制」及「新藥查驗登記退件機制(RTF)查檢表」試辦的實施，亦提升送審案件之品質，



使審查人力能投入送審資料較為完善且優良之案件，減少多次補件所耗之時間與人力成本，以達最佳審查效益。

統計分析新藥查驗登記 RTF 自 106 年 1 月 1 日起之施行現況，截至 107 年 12 月 31 日止總共受理 261 件申請案，另有 7 件廠商申請撤案，其中 RTF 退件與續審案件數分別為 42 件及 212 件，RTF 退件比例為 16.5%，顯示有部份廠商送審文件之品質與完整性仍有待改進，不過值得注意的是，與剛施行 RTF 機制的 106 年度相比，107 年度的退件比例大幅下降一半，顯示業界漸能掌握中央衛生主管機關對送審文件之要求，資料準備上也較為齊備與完整。另一方面，CDE 為協助廠商準備符合法規要求之送件資料及規劃送件策略，除於網站上公告各項研發策略指導原則^{註3}，也提供各項付費諮詢管道如「新藥查驗登記送件前諮詢會議機制(Pre-NDA Meeting)」^{註4}與「研發策略諮詢(Regulatory consultation services)」^{註5}，透過面對面輔導會議，協助廠商及早釐清案件資料的潛在缺失，以利於正式送件時可檢齊高品質之送審資料^[21]。配合上述各項措施，期盼法規單位與廠商共同努力下，增進我國醫藥產業之發展並提升新藥查驗登記審查效率。

參考文獻

1. 藥事法。
2. 藥品查驗登記審查準則。
3. 100 年 03 月 01 日行政院衛生署署授食字第 0991416281 號公告。
4. 105 年 07 月 28 日衛生福利部部授食字第 1051407629 號公告。
5. 102 年 08 月 14 日衛生福利部部授食字第 1021404509 號公告。
6. 103 年 12 月 12 日衛生福利部部授食字第 1031412602 號公告。
7. 107 年 02 月 12 日衛生福利部食品藥物管理署 FDA 藥字第 1061011629A 號公告。
8. 100 年 08 月 02 日行政院衛生署食品藥物管理局 FDA 藥字第 1001404696 號公告。

註3 醫藥品查驗中心網頁；研發策略指導原則 (<http://www.cde.org.tw/knowledge/?pid=13>)

註4 醫藥品查驗中心網頁；Pre-NDA Meeting (http://www.cde.org.tw/news/news_more?id=100)

註5 醫藥品查驗中心網頁；新制付費諮詢服務相關事宜 (http://www.cde.org.tw/news/activity_more?id=237)



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

9. 105 年 12 月 12 日衛生福利部食品藥物管理署 FDA 藥字第 1051412603 號公告。
10. 105 年 10 月 27 日衛生福利部食品藥物管理署 FDA 藥字第 1051411212 號公告。
11. 衛生福利部食品藥物管理署網頁。
12. 101 年 01 月 19 日行政院衛生署食品藥物管理局 FDA 藥字第 1011400092 號函。
13. 101 年 10 月 17 日行政院衛生署食品藥物管理局 FDA 藥字第 1011408192 號函。
14. 102 年 04 月 18 日行政院衛生署署授食字第 1021401865 號公告。
15. 97 年 11 月 21 日行政院衛生署衛署藥字第 0970333017 號公告。
16. 99 年 12 月 22 日行政院衛生署食品藥物管理局 FDA 藥字第 0991412941 號公告。
17. 104 年 6 月 12 日衛生福利部食品藥物管理署 FDA 藥字第 1041403614 號公告。
18. 102 年 09 月 04 日衛生福利部部授食字第 1021405531 號公告。
19. 104 年 12 月 04 日衛生福利部食品藥物管理署 FDA 藥字第 1041411951 號公告。
20. 107 年 09 月 20 日衛生福利部食品藥物管理署 FDA 藥字第 1071408056 號函。
21. 當代醫藥法規月刊 張錫祈 藥品付費諮詢之推動 RegMed 2019 Vol.100。