

國際醫藥法規新知

- ◆ 探討台灣與美國對再生醫療製劑 CMC 審查之彈性規範 p.1-9
- ◆ 多變量分析 (Multivariate Analytical Procedure) 在藥品品質檢測的價值與挑戰 p.10-27

國際醫藥聞新知

- ◆ ICH 於 2026 年 1 月發表「M15:模型輔助藥品開發一般性原則」指引 p.28-35
- ◆ 美國 FDA 公告《多發性骨髓瘤之微量殘留病變及完全緩解：作為支持加速核准之評估指標》指引草案 p.36-37
- ◆ 美國 FDA 移除藥品與醫療器材申請審查中採用真實世界證據的主要障礙 p.38-39

國內醫藥法規重要政策

- ◆ 衛生福利部訂定發布「再生醫療製劑查驗登記及許可審查準則」 p.40-41
- ◆ 衛生福利部公告訂定「再生醫療製劑查驗登記有附款許可申請須知」 p.42-43

探討台灣與美國對再生醫療製劑 CMC 審查之彈性規範

陳詠翰¹、李倍慈¹、黃豐淳¹

前言

由於再生醫療製劑與典型的化學藥品及生物藥品具有不同特性，例如批數或批量少、製程複雜及高度異質性等，使得既有藥品審查標準在部分情境下難完全適用。因此，須由藥政主管機關考量再生醫療製劑之特殊性，建立相應之法規途徑機制與彈性審查制度，以兼顧品質、安全性與有效性之前提，促進創新療法之開發與上市。

美國食品藥物管理局 (U.S. food and drug administration · U.S. FDA) 依據 21 世紀醫療法案 (21st Century Cures Act) 建立「再生醫學先進療法 (regenerative medicine advanced therapy · RMAT)」認定制度^[1]，提供符合條件之再生醫療製劑加速開發與審查機制，藉以因應未被滿足之醫療迫切需求。而我國亦積極推動再生醫療產業發展，經立法通過「再生醫療製劑條例」及訂定相關配套子法規，爰以調整既有藥品管理架構，建立適合再生醫療製劑特性的監管模式。

此外，U.S. FDA 於 2026 年 1 月公告 Flexible requirements for cell and gene therapies to advance innovation^[2]，整合既有指引與政策文件，說明細胞及基因治療製劑於臨床開發階段至上市許可申請階段之彈性考量。而我國現行相關法規與審查實務，在部分面向亦有相當程度或更具彈性之監管要求。為探討我國與美國在再生醫療製劑於化學、製造與管制 (chemistry, manufacturing and controls · CMC) 之法規科學考量上的差異，本文將以 U.S. FDA 所發布之政策文件為主評估內容，比較兩國在再生醫療製劑所採取的審查彈性與管理方式。

臨床開發階段之彈性

一、美國

¹財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

在美國申請第二期或第三期臨床試驗時，其試驗用藥之製造廠須符合「現行藥品優良製造規範 (current good manufacturing practice, cGMP)」之要求^[3,4]。U.S. FDA 採用藥品生命週期管理之觀點，對製程和方法確效資料之要求會隨著臨床試驗階段進展逐步提升^[5]，以反映對藥品製程與品質管控知識理解程度之累積。

U.S. FDA 建議申請者應在臨床試驗開發階段，制定並依照標準作業程序書 (standard operating procedures, SOP) 操作，以確保試驗用藥之製造具備適當之管制和監督。製造監督通常由專責的品質部門 (quality unit) 負責，其職責包括建立防止微生物污染、交叉污染和混雜的措施，並制定程序以調查批次製造失敗、規格偏離，以及執行矯正與預防措施 (corrective and preventive actions, CAPA) 等。

於臨床試驗申請時，若已對分析方法提供充分且詳細之描述，通常無須提供個別的 SOP 或完整批次紀錄等。然而，申請資料仍應充分說明分析方法的靈敏度、特異性、再現性及對照組設計等相關資訊。一般而言，早期臨床試驗申請時無須提供完整分析方法確效資料，但建議儘可能使用藥典方法，並對安全性相關或劑量相關之分析方法，進行適當之方法驗證 (qualification) ^[6]。

原料藥和成品之規格訂定，申請上市時的規格通常須待臨床試驗完成後方能確定^[7]，申請者可依據臨床試驗期程所需之試驗用藥的品質管制標準設定適當的放行允收標準，並會隨著製程開發與對試驗藥品的品質理解，逐步優化允收標準。

關於試驗藥品的製造變更，U.S. FDA 之生物製劑評估暨研究中心 (center for biologics evaluation and research, CBER) 表示，從第一期臨床試驗進展至支持上市許可之療效確立臨床試驗前，可接受有限度之製造變更，申請者須提供適當數據證明變更前後之製劑具可比性 (comparability)，但通常不會要求提供過於嚴格或完整的可比性資料^[8]，係依風險及製劑開發完成度評估。

在安定性試驗部分，初步安定性試驗結果須足以支持試驗用藥於臨床研究期間內之化學和物理性質維持在可接受的範圍。若臨床試驗期間較短，則所需安定性試驗數據得相應調整，故檢附的安定性資料取決於擬進行的臨床試驗範圍與期間^[5,7]。臨床開發過程

中建議定期（例如年度報告）持續更新安定性試驗資料^[6]。

二、台灣

依據我國「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」^[9]，臨床試驗用人類細胞治療製劑須符合「人體細胞組織優良操作規範（good tissue practice，GTP）」^[10]之規範。此外，該製劑擬申請查驗登記時，其製造之廠方設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，仍須符合中央衛生主管機關所訂定「藥物優良製造準則（PIC/S GMP）」^[11]，以及適用於細胞及基因治療製劑所訂定之製造及運銷規範。

依據「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」及「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」^[12]，臨床試驗階段除涉及安全性相關評估外，通常未要求申請者提交製程確效及分析方法確效資料，然而依據「人類細胞治療製劑查驗登記審查基準」^[13]及「人類基因治療製劑查驗登記審查基準」^[14]，前述確效相關資料，須於申請查驗登記階段提供。在實務審查時，原則上可接受臨床試驗階段設定具彈性之原料藥及成品放行規格，並隨著臨床試驗進展及製造經驗之累積，逐步進行規格之限縮與優化，其監管原則與美國採行之逐步建立品質規格之作法大致相同。

於製造變更管理方面，目前審查原則乃依據變更風險進行評估，與美國對再生醫療製劑之彈性作法類似，允許在確保製劑安全性前提下進行小幅製程變更。對於屬於次要變更之項目，例如使用化學成分、組成相同且領有我國藥品許可證之試劑（如生理食鹽水等），若申請者能提出合理科學論述，說明變更不會影響再生醫療製劑之品質特性，則可無須檢附可比性試驗數據。

在安定性試驗方面，申請者應提供原料藥與成品之容器封蓋系統、儲存條件、安定性試驗計畫書和既有的安定性資料。若原料藥之製程設計為短暫儲存，或直接進行後續製劑充填，則可不必執行原料藥之長期安定性試驗。原則上，安定性數據應足以證明製劑自調製至實際給藥期間能維持其品質特性，包括完整性、無菌性與活性等。

整體而言，我國對於再生醫療製劑於臨床試驗期間，除安全性相關之評估與審查外，

CMC 技術性資料要求係保有相當之彈性。

產品規格之彈性

一、美國

考量細胞與基因治療製劑 (cell and gene therapies · CGT) 多用於病人族群規模有限之族群，實務上可能難以累積足夠批次數據以建立類似生物製劑所需要之完整放行規格。因此，審查 CGT 的生物藥品許可申請 (biologics license application · BLA) 時，CBER 採風險導向及科學基礎之審查原則，得於放行規格建立上酌予一定程度之彈性。申請者應以製劑特性、製程設計及可取得之製造數據為基礎，並提出充分之合理說明及適當之科學依據，以支持所訂定之允收標準能確保在製劑品質之一致性與臨床可接受性。當製造廠能夠證明於上市許可期間之製劑的品質具有一致性，CBER 可考量接受依據上市後之製造經驗所提出之放行規格重新評估與修訂^[2]，作為持續製程確效與製劑生命週期管理的一部分。U.S. FDA 鼓勵申請者在 CGT 開發過程中，如遇任何法規議題，例如「病人族群規模有限」之明確界定，可進行相關諮詢與討論。

二、台灣

我國於審查再生醫療製劑上市申請時，亦採取風險導向及科學性之評估原則。考量再生醫療製劑之製造特性及批數上的限制，成品放行規格得以較有限之批次資料建立，並可依照製劑之整體特性及製程理解程度保有一定彈性。

此外，亦可以接受申請者於上市後，依據實際製造經驗與累積之品質數據，重新評估並調整成品放行規格之允收標準，以持續優化品質管控策略，遵循製劑生命週期管理之原則。整體而言，我國於再生醫療製劑申請查驗登記時的成品規格建立與上市後調整之管理，與美國所採行之管理原則，是一致的。

製程確效之彈性

一、美國

在某些情況下，CGT 製劑之特定製程性能驗證 (process performance qualification, PPQ) 批次，得於尚未完成 PPQ 計畫中所有預定執行項目前，即可先行放行並進行配送，此作法稱為併行性放行 (concurrent release)。U.S. FDA 並未強制規定製程確效必須提交固定數目(例如三批)之 PPQ 批次^[15]，而係依照個別製劑之製程理解程度與風險評估，審視 PPQ 計畫中所提出之批次數量是否具科學合理性與充分性。

然而，U.S. FDA 指出併行性放行僅於特定情境下採用，例如製造頻率較低或需求量有限的藥品，包括罕見疾病藥物 (orphan drugs)、少量用途或少數物種的動物用藥；此外，半衰期極短之藥品 (如放射性藥物，包括正子斷層掃描藥物)，或為因應緊急醫療需求且與 U.S. FDA 協調製造以緩解供應短缺的藥品，亦可適用。

所有併行性放行的批次仍須符合 cGMP、監管機構核准之要求以及 PPQ 計畫的批次放行標準。若 PPQ 研究過程中出現不利結果或偏差，申請者應進行完整評估並採取適當的矯正與預防措施。此外，U.S. FDA 亦建議對納入併行性放行計畫中的每個批次進行安定性試驗研究^[16]，以確認藥品品質之安定性。

二、台灣

依據我國「西藥藥品優良製造規範 (第一部、附則)」^[11]之相關規定，對於再生醫療製劑，如起始原料取得困難 (例如自體來源再生醫療製劑、與須捐贈者配對之異體來源細胞或未建立細胞庫之異體細胞)，於製程確效期間得在適當科學評估下使用具代表性之替代材料。

起始原料之替代材料的代表性須審慎評估，評估項目例如捐贈者年齡、健康狀態、解剖學上之來源 (例如股骨或髂嵴來源)，或其他可能影響細胞特性變異的因素 (例如使用具代表性的細胞種類或高於規格之繼代數的細胞)。於可行情況下，仍應以實際起始原料之樣品進行或補充關鍵製程步驟之確效資料，以確保製程確效結果具備適用性。例如以基因修飾自體細胞治療遺傳性疾病之再生醫療製劑，可能難以使用自體細胞執行製程確效，其可聚焦在基因修飾本身之關鍵製程步驟，而其他製程步驟或確效要素可使用具代表性之替代細胞進行確效。

此外，依據我國「現行藥品優良製造規範-製程確效作業指導手冊行政」^[17]，併行性製程確效係指於正常生產過程中同步執行確效活動之作法。通常對初始生產批次（如前三批）進行加強之製程監控與額外試驗，以建立後續製程管制策略與規格標準，供後續製程中管理及最終製劑之試驗等用。在製程中，常有若干形式的併行性確效方法，例如品管控制圖、趨勢分析等方式持續製程確效，以確保製程維持在受制狀態。

整體而言，我國對再生醫療製劑之製程確效並未設定固定批次數量之規定，而係依據對製程理解程度、風險評估及品質源於設計（quality by design, QbD）之理念進行科學性評估。此監管模式符合國際藥品研發與製造之管理趨勢，並與美國對 GCT 製劑所採取之彈性製程確效原則相似。

結語

隨著生物科技與製造技術之持續發展，再生醫療製劑之研發與製造相關科技亦快速進步，由於此類醫療製劑在特性、製程管制、及臨床開發模式上，均與傳統藥物有所不同，各國監管機構逐步採取早期臨床階段保留一定彈性，並隨著製劑開發進展逐步強化品質管理要求為國際共同趨勢。其核心在於促進創新療法發展的同時，妥善平衡病人迫切的醫療需求、科學證據之嚴謹性，以及基於科學與風險評估的法規審查彈性。

整體而言，我國現行再生醫療製劑相關法規及審查實務，在 CMC 方面所採取之考量原則，與 U.S. FDA 之彈性原則大致相同，於部分開發階段提供相當程度之審查彈性。我國與美國於再生醫療製劑 CMC 審查彈性之比較整理如表一。

表一 美國與我國對再生醫療製劑 CMC 審查彈性之比較

美國	台灣
臨床試驗第二期或第三期研究用藥製造須符合 cGMP 要求。	臨床試驗階段須符合 GTP 及 GMP 原則；查驗登記階段則須符合 GTP 及 GMP 等相關規範。*

隨臨床開發階段進展，逐步強化製程確效與品質管理要求。	依製劑開發進展逐步強化品質管理與確效要求，審查原則相近。
早期臨床試驗申請時通常不要求提供完整之分析方法確效資料。	臨床試驗階段原則上不要求完整製程或分析方法確效資料，相關確效資料主要於查驗登記階段提出。
可於臨床開發階段設定具彈性之原料藥與成品放行規格。	可於臨床試驗階段建立具彈性之放行規格，並隨開發進展逐步優化與限縮。
對於小幅度製程變更，得依風險評估要求適當之可比性資料。	次要製程變更得依科學合理性評估，視情況免附完整可比性試驗資料。
若因病人族群規模有限而無法建立完整批次資料，放行規格得具一定彈性。	可依製劑特性及批次數量限制，以有限批次資料建立放行規格。
若能證明製劑品質具一致性，可依上市後製造經驗重新評估放行允收標準。	可依上市後製造與品質數據累積，重新評估並調整放行規格允收標準。
可採併行性放行，且未強制規定必須提供三個 PPQ 批次。	製程確效未強制規定固定批次數量，並可採併行性確效等方式進行。

* 以細胞治療製劑為例，臨床試驗用製劑之製造須符合 GTP，若製劑商品化上市其製造須符合 PIC/S GMP 等相關規範。

U.S. FDA 鼓勵申請者於製劑開發過程中，如遇任何法規或 CMC 議題，可透過正式諮詢輔導機制與主管機關進行溝通。而台灣因應再生醫療雙法於 2026 年正式施行，為促進國內再生醫療製劑之研發與產業發展，衛福部食品藥物管理署與醫藥品查驗中心共同規劃推動「臺灣再生醫療製劑輔導專案 (Taiwan Regenerative Medicine Advanced Therapy Pilot, T-RMAT)」^[18]，透過高密度的雙向溝通機制，提供具一致性與可預期

性之法規科學建議。透過加強諮詢輔導量能，期能有效提升國內再生醫療製劑研發效率與整體產業競爭力，推動我國再生醫療產業之穩健發展。

參考文獻

1. Guidance for industry: expedited programs for regenerative medicine therapies for serious conditions, 2019
2. Flexible requirements for cell and gene therapies to advance innovation, 2026
3. 21 CFR 210.2 (c)
4. 21 CFR 211
5. Guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs), 2008
6. Guidance for industry: chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs), 2020
7. 21 CFR 312.23 (a)(7)
8. Draft guidance for industry: manufacturing changes and comparability for human cellular and gene therapy products, 2023
9. 人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準，民國 109 年
10. 人體細胞組織優良操作規範，民國 91 年
11. 西藥藥品優良製造規範 (第一部、附則)，民國 112 年
12. 人類基因治療製劑臨床試驗審查基準，民國 109 年

13. 人類細胞治療製劑查驗登記審查基準，民國 111 年
14. 人類基因治療製劑查驗登記審查基準，民國 111 年
15. Draft guidance for industry: frequently asked questions - developing potential cellular and gene therapy products, 2024
16. Guidance for industry: process validation: general principles and practices, 2011
17. 現行藥品優良製造規範-製程確效作業指導手冊行政，民國 91 年
18. 臺灣再生醫療製劑輔導專案，民國 115 年

多變量分析 (Multivariate Analytical Procedure) 在藥品品質 檢測的價值與挑戰

張凱琳¹

前言

於 2023 年 11 月公布的 ICH Q2(R2) 國際指引^[1]，其中除了更新舊版 ICH Q2(R1) 的分析方法確效內容之外^[2]，也新增了多變量分析的確效建議與範例。過往分析方法通常在處理檢品後，經儀器測定，純粹分析儀器所得單一反應值；有別於此，多變量分析可在未經處理的檢品狀態下，分析整體複雜的儀器反應值，並綜整出可對應藥品之品質屬性結果。多變量分析的檢驗方法，特別適用於連續製造的製程管制以及即時放行之檢測流程^[3]。本文將以國際案例介紹多變量分析在藥品品質檢測的法規考量。

藥品製劑內所含原料藥的光譜比對

藥典建議的鑑別試驗，常採用紅外線光譜圖譜比對法這一項目。依照藥典通則 (例如 USP <197>)^[4]，操作程序為標準品圖譜比對檢品圖譜，須記錄並比較兩者圖譜在 3800 至 650 cm^{-1} 範圍具有一致性，尤其強調強度最強的波峰波數位置 (wavenumber) 須相同。然而，實際上比對光譜時，常會存在主觀判定以及測定環境狀況的干擾而有偏差。若標準品與檢品各因環境因素干擾光譜顯示結果，以人眼判斷可能出現難以辨別些微差異的現象，導致誤差。

多變量分析方法如 principal component analysis (PCA) 可以利用分類方法，協助判定光譜的一致性^[5]，尤其在複雜的指紋光譜區段 (fingerprint region)，PCA 可協助分群評估相似性，在預先規定的範圍內，判別兩張光譜的特徵波峰是否在相同群組內，藉以減少主觀判斷的誤差，增進整體光譜判斷的合理性。實務運用上，有利用拉曼光譜 (Raman Spectroscopy) 或近紅外光譜 (Near-infrared, NIR) 判定偽藥的案例^[6, 7]。由於拉曼光譜係為雷射光照射後的散射的光譜，與紅外光光譜相較，波峰較為明顯且專一，不

¹財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導組

易受濕氣與包裝材質等環境因素影響，有助於區別原料藥特徵波峰^[6]。NIR 光譜則利於在摻雜賦形劑的製劑中執行原料藥分析，藉由偏最小平方法(partial least squares, PLS)等相關統計模型的建立，可釐清製劑中原料藥特徵，進一步建立製劑內原料藥的定性與定量分析方法^[3, 7]。兩種分析方法在市面上均已有攜帶式裝置可購得，其應用尤其在偽藥辨識的領域相當活躍，法規單位亦有利用相關攜帶式裝置快速辨識偽藥的案例^[8]。兩種分析裝置的特徵彙整如表一所示。

表一、NIR 與 Raman 儀器分析特徵比較表^[6,7,8]

特徵項目	NIR	Raman
機轉	利用紅外線光譜來偵測分子振動頻率，光譜訊號寬，常有波峰重疊現象	利用雷射光激發樣品之非彈性散射，偵測分子的振動與轉動特徵，透過具指紋特性的光譜位移，辨識物質結構
水分影響	水分會在光譜中呈現強烈吸收峰，容易影響結果	受水分變化干擾較低
螢光影響	無明顯影響	螢光訊號可能掩蓋散射訊號
包裝穿透力	可穿透部分透明或半透明包裝，有效取樣範圍較廣	不透明包裝會阻擋訊號，包裝材質干擾較明顯
原料藥粉末鑑別	利用多變量分析模型處理多重波峰訊號	建立原料藥波峰資料庫後直接比對
製劑中原料藥鑑別	利用多變量分析模型區別製劑中原料藥與賦形劑，可定性與定量	賦形劑可能產生螢光等干擾訊號，影響原料藥波峰訊號
攜帶式設備	已有商業化產品	已有商業化產品
分析適用性	可辨識批次間或製造廠間生產樣品之差異	結構專一性強，適用於原料藥單一成分鑑別

以 Cimetidine 的多晶型研究為例^[9]，該研究旨在利用多變量分析技術，例如 PCA，

區分原料藥的不同晶型及其製劑。首先經傅立葉轉換紅外光譜分析(Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR)後，比較不同晶型光譜之特徵波峰，並一併評估與賦形劑混合後的光譜表現。而後，藉由移除不具化學結構特徵波峰的區段、以沒有吸收波峰的區段為零基準作校正、選擇特徵波峰區段的數據點進行分析等方式，篩選出適宜進行 PCA 分析之波數區段。其後在建構模型時，採用涵蓋不同晶型以及賦形劑組合之獨立樣本，並且確立 PCA 模型中最合適用以分析的主成分(principal components, PCs)個數。而後透過如碎石圖(scree plot)等方式，確認所選擇 PCs 數量是否足以涵蓋整個系統的變異性，再經由系統分析確認主成分組合足以達成明確分類。此外，利用負荷圖 (loading plot) 可驗證各個主成分的負荷量特徵的波峰是否可對應各個晶型的特徵波峰，以顯示模型具有區辨力。最後，透過內部確效方法如交叉驗證(cross validation)、外部確效方法、以及涵蓋不同晶型混合樣品之模型適用性評估，來確定所建立之模型可在賦形劑或不同晶型混合狀態等多種干擾下，仍具備明確分辨不同晶型類別之能力。一旦多變量分析分類模型建立後，未來只要在模型未發生偏移的狀態下，無須對樣品進行破壞性處理，即可利用光譜掃描來分析不同晶型。

使用多變量分析鑑別藥品製劑中的主成分時，可依 ICH Q2(R2) 對分析方法專一性確效的要求^[1]，透過模型建構與樣品判別方法，確認分析方法之專一性。不過，考量多變量分析目前在藥品分析上的處理步驟均包含多個樣品圖譜之模型建構，雖可直接分析樣品，但前置作業須耗費大量時間以及多種類原料，與藥典推薦的紅外線光譜 (Infrared, IR) 相較，由於後者僅須直接目測比對標準品圖譜與樣品圖譜，其前置作業成本較低，因此，製藥界例行藥品品質管制的鑑別方法較少採用多變量分析。較常使用多變量分析之領域為偽藥鑑別。上市後藥品品質監測可使用攜帶式儀器直接偵測偽藥，儀器裝置操作簡便，可作為初步鑑別原料藥之依據。後續再聚焦於單變量分析方法明確釐清原料藥性質與含量，經由此雙重確認方式以明確鑑別上市後藥品的特徵^[10]。

藥品含量測定的光譜分析

藥品含量分析在藥典收載的個論中，仍以單變量光譜分析為主要分析基礎，如紫外光(Ultraviolet)最大吸收波峰。利用多變量分析藥品含量，目前可見於連續製造製程管

制分析，在此應用中，多變量分析方法可直接分析樣品圖譜，無須經過配製特定分析濃度檢品等多重步驟方式製備樣品，因此可即時監控製程中製劑含量的變化，最終達成即時放行的目的^[3]。

在藥品含量測定的應用中，多變量分析模型如偏最小平方法(PLS)，可利用光譜分析中特定波數區段的強度輪廓，推斷化學成分的濃度。以抗生素 amoxicillin suspension 分析為例^[11]，研究人員藉由含不同濃度 amoxicillin 主成分以及賦形劑的製劑排列組合後，製備足量樣品，再依樣品濃度組合區分為校正資料集(calibration set)以及確效資料集(validation set)。利用 calibration set 與 validation set 確認模型演算應使用的潛在變數 (latent variables) 數量，並在計算過程中使用平滑化處理，以最大化訊號雜訊比 (signal to noise ratio) 等參數增進模型耐受性，以明確預測已知濃度的樣品數值，確認所建構模型可涵蓋整體 calibration set 與 validation set 之變異性。最後，將實際檢品透過 PLS 分析模型所測得的 amoxicillin 含量，與藥典方法如高效液相層析儀(High Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet, HPLC-UV) 所測得數值進行比較，確認兩者無顯著差異。

以多變量分析模型檢測藥品製劑中原料藥含量，須使用大量額外配製的樣品來建構模型，最終亦須使用常見的單變量分析方法如 HPLC-UV 方法來比對含量是否無顯著差異，請參考表二與表三 external validation 說明。雖然在建模完成後，在模型已驗證未產生偏移的期間，檢品不須經製備處理即可迅速分析其中含量，但前置作業相當繁複，亦須使用特定光譜儀器以及計算軟體處理數據，在藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP) 環境下，不易建置可立即使用的設備，運用上有硬體規格的限制。

法規對多變量分析的要求

2023 年更新之 ICH Q2(R2) 指引中，新增多變量分析的考量以及範例^[1]。其中提到校正(calibration)、內部測定(internal testing)以及確效(validation)，並提供相關名詞的定義。本文將相關名詞與 2021 年美國 FDA 指引 “Development and submission

of near infrared analytical procedures” (以下簡稱美國 NIR 指引)^[12] 以及 2014 年歐盟 EMA 的指引 “Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations” (以下簡稱歐盟 NIR 指引)^[13] 中提及之名詞定義內容一併比較，列舉如表二所示。

表二、多變量分析所使用名詞定義彙整表^[1, 12, 13]

Calibration / 校正階段	
ICH Q2(R2) (2023)	<p>Calibration set: A set of data with matched known characteristics and measured analytical results. (校正資料集：一組包含已知且經確認之特性值，以及其經量測所得之分析結果所構成的資料集。)</p> <p>Calibration model: A model based on analytical measurements of known samples that relates the input data to a value for the property of interest. (校正模型：一種基於已知樣品之分析量測資料所建立的模型，用以建立輸入資料與所關注特性數值之間的關聯性。)</p>
美國 NIR 指引 (2021)	<p>Calibration set: A set of spectra with corresponding physical characteristics and known concentrations. (校正資料集：一組光譜數據，其中各筆光譜皆具有對應的物理特性以及濃度數值)</p>
歐盟 NIR 指引 (2014)	<p>Calibration set: The set of samples used for creating the calibration model. (校正資料集：一組用於建構校正模型的檢品)</p>
Internal Validation / 內部確效階段	
ICH Q2(R2) (2023)	<p>Internal testing: Internal testing is a process of checking if unique samples processed by the model yield the correct predictions (qualitative or quantitative). Internal testing serves as means to establish the optimal number of latent variables, estimate the standard error and detect potential outliers. (內部測定：內部測定為一種評估流程，用於確認經模型處理後的特定檢品是否能得到正確的定性或定量預測結果。內部測定可做為一種優化潛在變數數量的方法，並可用於評估標準誤並偵測潛在離群值)</p>
美國 NIR 指	<p>Internal validation: A part of the model optimization process that</p>

<p>引 (2021)</p>	<p>involves a comparison of NIR predictions with corresponding reference values. Internal validation can be accomplished using an internal validation set (test set) or the calibration data by cross-validation. (內部確效：模型優化的一部分，用於比較 NIR 預測結果與對應的參考數值。內部確效可使用一套內部確效用資料集/測試集，或使用校正資料集執行交叉確效來完成)</p> <p>Internal validation set: A set of spectra with corresponding physical characteristics and known concentrations obtained from samples that have physical and chemical characteristics that span a range of variabilities similar to the samples used to construct the calibration set. (內部確效資料集：一組光譜資料，其中所使用檢品有對應的物理特性以及濃度值，相關的物理化學特性可涵蓋校正資料集中相似的變異範圍)</p>
<p>歐盟 NIR 指引 (2014)</p>	<p>Calibration test set (internal validation): The application of possible chemometric calibration models to the calibration test set to perform an internal validation or 'check' of the calibration model. (校正測試資料集/內部確效：將可使用的化學計量校正模型運用於校正測試資料集上，執行內部確效或校正模型的「檢查」。)</p> <p>Internal validation: Subsets of the calibration data set are subjected to a variety of statistical processes to identify which calibration model may best fit the available data. Each model is characterized by a statistical parameter. For cross-validation, the entire data set of samples is split into individual samples or groups of samples, which are removed individually from the rest of the samples and tested as unknowns against a calibration model constructed using the rest of the samples. The characteristic statistic is the Standard Error of Cross Validation (SECV). (內部確效：將校正用數據的子集以多種統計方法處理，以找出最適於現有數據的校正模型。每個模型以統計參數作為特徵描述。在交叉驗證方面，整個資料集被區分為個別檢品或組別檢品，這些檢品依次從資料集中移除，再以剩餘檢品建立校正模型，而移除的檢品則作為未知樣品，用該模型預</p>

	測移除檢品的特徵。用於評估模型特性的統計指標為交叉驗證標準誤 (Standard Error of Cross Validation, SECV)。
External Validation / 外部確效階段	
ICH Q2(R2) (2023)	<p>Model validation: The process of determining the suitability of a model by challenging it with independent test data and comparing the results against predetermined performance criteria. (模型確效：用以決定模型適用性的過程，利用獨立測試數據挑戰模型，並將結果與預先決定的效能標準比較)</p> <p>Validation set: A set of data used to give an independent assessment of the performance of the calibration model. (確效資料集：可用於獨立評估校正模型效能的一組數據)</p>
美國 NIR 指引 (2021)	<p>External validation: For quantitative models, external validation involves confirming the NIR calibration model' s performance with an independent (or naive) dataset. For identification libraries, external validation involves analyzing samples (challenges) not represented in the library to demonstrate the discriminative ability of the library model. (外部確效：在定量模型方面，外部確效係以一組獨立 (或未使用過) 的數據集確認 NIR 校正模型的效能。在鑑定資料組方面，外部確效係指分析資料庫中未包含的檢品 (挑戰樣品)，以驗證資料庫模型的區辨能力。</p>
歐盟 NIR 指引 (2014)	<p>Validation set: Independent set of samples used in validating the NIRS model (確效資料集：用於驗證 NIR 光譜模型的獨立檢品集)</p>

從名詞定義彙整可發現，多變量分析在三大國際法規中均可區分為校正階段、內部確效/驗證階段以及外部確效/驗證階段，三個階段的驗證主要與模型完整性與可信度相關。用於定性與定量的多變量分析模型，均須先經過三階段完整評估後，方能用於分析。美國 NIR 指引與歐盟 NIR 指引更進一步涵蓋儀器設備要求以及生命週期管理相關建議，NIR 儀器分析從建置儀器設備到生命週期管理，本文彙整美國 NIR 指引與歐盟 NIR 指引建議中相關資料要求如表三所示。

表三、美國 NIR 指引與歐盟 NIR 指引送件資料要求^[12, 13]

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
儀器設備建置期	<p><input type="checkbox"/> 儀器</p> <p>→ 製造商、模組與光學原理 (e.g., dispersive or Fourier Transform)</p> <p>→ 儀器故障的應變計畫 (contingency plan) · 以及可支持應變計畫啟動時間點的原始數據</p> <p>→ 變動率控制方法 (rate-of-change-based method) 的合理性說明 · 以支持攪拌混合監控結束時間點</p> <p><input type="checkbox"/> 探頭</p> <p>→ 可證明探頭視窗 (probe window) 位置合適性的數據</p> <p><input type="checkbox"/> 介面</p> <p>→ 取樣用配件</p> <p>→ 儀器監測製程所使用介面 · 包含有效監控樣品範圍 · 得以樣品在擷取資料期間的潛在移動狀態進行說明 · 例如線上攪拌或混合步驟的取樣策略</p> <p>→ 介面維持清潔無物料干擾的程序</p> <p><input type="checkbox"/> 樣品</p> <p>→ 樣品測定時擺放方向</p> <p>→ 啟動光譜偵測的系統</p> <p>→ 結束製程監控的管制標準</p>	<p><input type="checkbox"/> 儀器</p> <p>→ 儀器的製造以及型號、光學原理、偵測器種類、測量方法及原理、偵測波長範圍等</p> <p>→ 符合性確認 (conformity check) · 例如動態流程監控、製程管制計畫等</p> <p><input type="checkbox"/> 探頭</p> <p>→ 取樣用探頭 (包含所在位置、深度、偵測範圍)</p> <p><input type="checkbox"/> 介面</p> <p>→ 偵測器與樣品間的介面描述</p> <p>→ 有效樣品偵測範圍</p> <p>→ 偵測介面未受污染的管制方法</p> <p><input type="checkbox"/> 樣品</p> <p>→ 配置方式 (sample presentation)</p> <p><input type="checkbox"/> 數據</p> <p>→ 化學計量數據處理使用的統計軟體</p> <p>→ 每個檢品掃描次數</p> <p>→ 光譜前處理方法</p> <p>→ 數據收集與保存方法</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
	<p><input type="checkbox"/>數據</p> <p>→客製化的軟體獲取光譜數值，分析模型建構過程，以及預測模型的定期評估結果</p> <p>→有效取樣體積 (effective sample size) 科學論證</p>	
<p>模型建構/校正期</p>	<p><input type="checkbox"/>檢品數據集</p> <p>→涵蓋單一化合物圖譜的原始圖譜與前處理圖譜</p> <p>→所有資料集內的變異性，以及該變異性與量產規模批次原料潛在變異性和製程參數的關聯性</p> <p><input type="checkbox"/>參考品數據集</p> <p>→背景值/參考值光譜集</p> <p>→所有資料集內的變異性，以及該變異性與量產規模批次原料潛在變異性與製程參數的關聯性</p> <p>→參考數值的分布 (得以預測結果對參考數值的分布，或以殘差分布圖表示)</p> <p>→定性模型所使用的陽性定量化值 (positive predictive value) · 例如 識別庫 (identification library) 中所有對應資料的距離分佈圖</p> <p><input type="checkbox"/>樣品</p> <p>→評估模型的批次資訊，包含批號、批量、用來建構模型的檢品</p>	<p><input type="checkbox"/>檢品數據集</p> <p>→光譜資料集</p> <p>→定性分析中所使用子資料集分類與選擇的合理性說明</p> <p>→檢品所使用批次數目合理性說明</p> <p>→每批次所使用檢品數目合理性說明</p> <p>→校正用資料集成分組成及樣本數目合理性說明</p> <p>→獨立樣品資料集</p> <p>→潛在變數 (latent variables) 或因子 (factors) 的數量</p> <p>→化學計量模型所使用的演算法以集相關的統計數值允收標準 (例如 Standard Error of Calibration (SEC) 與 Standard Error of Prediction (SEP))</p> <p>→數據前處理程序</p> <p><input type="checkbox"/>參考品數據集</p> <p>→陽性對照與陰性對照組比對標準 (acceptance criteria for a positive/negative identification) 及合理性說明</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
	<p>數量</p> <p>→ 樣品處理方式或狀態 (conditioning)</p> <p>→ 樣品呈現型態 (presentation)</p> <p>→ 若以小批次代表已知濃度檢品，應列舉外觀如形狀、大小、幾何或表面特徵與量產規模批次的差異</p> <p>□數據處理</p> <p>→ 偏離值 (outlier) 的處理方式</p> <p>→ 用於化學計量模型的波長區段範圍、數據前處理、演算法及閾值設定合理性說明</p> <p>→ 數據擷取時間、多次掃描光譜取平均的單次光譜數、單次測量光譜讀取次數、重複量測數目、波長範圍等</p>	<p>□樣品</p> <p>→ 樣品製備方法、樣品呈現方式 (例如樣品排列方向、樣品大小、玻璃容器的光學品質、溫度、原料流動狀況、光學路徑長度以及環境狀況)、取樣設備以及其他方法相關的組成</p> <p>□數據處理</p> <p>→ 樣品變異性足以代表量產規模製程，包含待測物濃度、粒徑大小、原料供應商、含水量、殘餘溶劑含量、樣品組成中性及/或定量相關的變異度 (如：賦形劑等級、配方組成等)、製程變異性 (例如樣品取樣時間範圍)、樣品保存時間、溫度等</p> <p>→ 用於模型計算的波峰範圍合理性</p> <p>→ 用於確認光譜偏離值 (outlier) 的方法步驟</p> <p>→ 校正用允收標準</p> <p>→ 擷取數值頻率</p> <p>→ 模型所使用潛在變數 (latent variables) 與 Standard Error of Calibration (SEC) 和 Standard Error of Prediction (SEP) 對應之函數圖</p> <p>→ 對應模型預測數值的殘差圖 (plot of residuals)</p> <p>→ Standard Error of</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
		Calibration (SEC) 的數值
內部確效期	<p><input type="checkbox"/>內部確效資料集</p> <p>→ 內部確效資料集內參考數值的分布 (得以預測結果對參考數值的分布, 或以殘差分布圖表示)</p> <p>→ 若以小批次代表已知濃度檢品, 應列舉外觀如形狀、大小、幾何或表面特徵與量產規模批次的差異</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→ Predicted residual error sum of squares (PRESS) plot 或其他可顯示定量模型並無過度擬合 (overfitting), 所選擇潛在變數 (latent variables) 數目合理的診斷方法</p>	<p><input type="checkbox"/>內部確效資料集</p> <p>→ 內部確效用校正測試資料集成分組成及樣本數目合理性說明</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→ 可鑑別或驗證光譜標準資料集的允收標準</p> <p>→ 模型偏離值 (outliers)</p> <p>→ Standard Error of Cross Validation (SECV) 或其他用於評估合理性的統計參數</p>
外部確效期	<p><input type="checkbox"/>外部確效資料集</p> <p>→ 外部確效的相關批次, 包含批次編號、批量大小、每個批次使用樣品數量</p> <p>→ 模型在量產規模仍適用的數據</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→ 預測值對參考值之比對圖或殘差圖, 用以顯示外部確效資料集的數值分佈</p> <p>→ 專一性、線性、準確度、精密度及耐變性確效資料</p> <p>→ 對照用分析方法 (參考方法) 及其標準誤 (standard error)</p>	<p><input type="checkbox"/>外部確效資料集</p> <p>→ 完全獨立於校正樣品的外部確效樣品</p> <p>→ 檢品所使用批次數目合理性說明</p> <p>→ 涵蓋校正資料集資料範圍及變異性的說明</p> <p>→ 外部確效資料集中所有檢品的成分組成</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→ 對照用分析方法 (參考方法) 確效資料 (包含標準品等)</p> <p>→ 對照用分析方法 (參考方法) 與 NIR 光譜分析方法檢測結果</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
		的誤差探討 → 偏離值 (outlier) 分析方法 → 確效用允收標準 → Standard Error of Prediction (SEP)
生命週期管理	<input type="checkbox"/> 藥品生命週期間維護方法，例如模型的確認頻率與管制基準，啟動模型確認步驟的時機點，模型變更對應處理 (變更管制) 等	<input type="checkbox"/> 分析方法步驟在產品生命週期的變更管制

從表三資料彙整可觀察到，美國 FDA 與歐盟 EMA 對 NIR 儀器分析的要求，均由儀器設備建置開始，也就是從西藥藥品優良製造規範 (PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, GMP) 的設備建置開始評估^[14]，參考第 5.2 項「設備的監測需求應在開發初期於使用者需求規格 (user requirements specifications) 中明訂，並在驗證時予以確認 / Equipment monitoring requirements should be defined in “user requirements specifications” during early stages of development, and confirmed during qualification.」，在設計驗證 (design qualification)、安裝驗證 (installation qualification)、操作驗證 (operational qualification) 以及性能驗證 (performance qualification) 階段全面確認設備合適性，再進入模型建置階段。NIR 的分析模型，不論是定性或定量，均須與外部參考數值進行評估比較。在定性方面，美國 FDA 與歐盟 EMA 均強調陽性對照值與陰性對照值的比對，建議確認分析方法均可辨識偽陽性 (false positive) 與不符合待測物性質之檢品 (negative)；在定量方面，美國 FDA 與歐盟 EMA 均建議與外部參考方法比對的驗證/確效評估 (external validation)，須使用獨立於建構模型所使用的校正資料集之外的檢品數據，比較模型預測數值與參考方法，如 HPLC-UV 方法之間的差異。統計上的殘差分布圖 (residual plot) 在美國 NIR 指引和歐盟 NIR 指引均被多次提起，雖指引中並未說

明殘差合理性明確的數值判定依據，但依一般用於殘差合理性的判斷標準，如隨機分布、數據分布常態性等，可初步判定殘差圖是否有特定傾向顯示模型須再經調整。具體確效要求整理如表四所示。

表四、多變量分析在 ICH Q2(R2)、美國 NIR 指引及歐盟 NIR 指引的確效項目要求^[12, 13]

確效項目	ICH Q2(R2) (2023)	美國 NIR 指引	歐盟 NIR 指引
專一性 (specificity)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較原料藥光譜及模型負荷圖 (loading plots) <input type="checkbox"/> 排除離群值 (outlier) (例如賦形劑、類似物等) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比對陽性對照組與陰性對照組結果 <input type="checkbox"/> 比對負荷圖 (loading plot) 與參考數值在主要光譜特徵相符 <input type="checkbox"/> 排除離群值 (outlier) (例如具有高影響力 (leverages) 或高殘差 (residual) 數值) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 以不同等級原料藥 (例如有水或無水、不同晶型、不同粒徑、不同來源等) 確認模型檢測結果具有區辨力 <input type="checkbox"/> 比較參考圖譜特徵與檢測圖譜特徵 <input type="checkbox"/> 比較化學計量模型中負荷圖是否具有待測物光譜特徵 <input type="checkbox"/> 提供離群值統計評估結果 (例如 Hotelling's T^2)，確認均已排除偏離分析範圍之數值
準確度 (accuracy)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較不同原理的分析方法在確效範圍所量測數值 (例如 5 個濃度 3 次重複量測) <input type="checkbox"/> 提報 Standard Error of Prediction (SEP) 或 Root Mean Standard Error of Prediction (RMSEP) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較參考分析方法與 NIR 分析方法檢測結果 <input type="checkbox"/> 提供外部確效資料集 Standard Error of Prediction (SEP) 計算結果 <input type="checkbox"/> 比較校正資料集之 Standard Error of 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較經確效的參考分析方法與光譜的分析方法在分析範圍之差異值，不應在統計上異於 0

確效項目	ICH Q2(R2) (2023)	美國 NIR 指引	歐盟 NIR 指引
		Calibration (SEC) 與外部確效資料集之 Standard Error of Prediction (SEP) 的差異是否具有顯著性	
精 密 度 (precision)	<input type="checkbox"/> 提供可重複性 (repeatability) (例如重複分析樣品由載具移除後數值)	<input type="checkbox"/> 提供涵蓋預定樣品範圍的可重複性 (repeatability) <input type="checkbox"/> 提供不同分析人員或不同天的中間精密度 (intermediate precision)	<input type="checkbox"/> 提供可重複性 (repeatability) 及中間精密度 (intermediate precision) 在分析範圍內評估結果
線 性 (linearity) / 範 圍 (range)	<input type="checkbox"/> 說明預測值與參考數值的關係 <input type="checkbox"/> 呈現分析方法在校正範圍的誤差分布 (例如製作模型預測值對比真實數值的殘差圖 (residuals))	<input type="checkbox"/> 比較 NIR 預測值與參考分析方法檢測結果，相關係數 (correlation coefficient) 近於 1，Y 軸截距近於 0	<input type="checkbox"/> 比較參考分析方法檢測結果與 NIR 方法結果，提供相關係數 (correlation coefficient) 及分析殘差 (analysis of residuals) 數值或分布圖形 <input type="checkbox"/> 提供校正範圍至少為 Standard Error of Prediction (SEP) 的 10 倍之評估結果
耐 變 性 (robustness)	<input type="checkbox"/> 說明可影響 (光譜) 結果的物理化學因子 (例如不同來源的原料藥及賦形劑、水分含量、錠劑硬度、樣品載具放置方向等)	<input type="checkbox"/> 提供原料、操作以及環境狀況改變下模型變異性評估	<input type="checkbox"/> 提供可涵蓋樣品物理化學變異性 (例如更換燈源、取樣狀況以及檢品配製情形) 評估結果

在多變量分析確效項目的要求上，雖然 ICH Q2(R2) Table 10 中已提供範例供參考^[1]，但其內容並未明確說明統計參數數值標準，如 SEP 或 RMSEP 均未規定管制標準。而美國 NIR 指引中，雖建議相關係數 (correlation coefficient) 近於 1、Y 軸截距近於 0，但僅以近似值表示^[12]。歐盟 NIR 指引的表示方法亦多使用近似值，例如差異值不應在統計上異於 0，其內容中僅有分析範圍具明確規定，至少為 SEP 的 10 倍以上^[13]。綜上所述，多變量分析在執行上是否可符合法規單位規定，仍須視分析目的、分析物質與分析結果而定，建議應與法規單位討論其合適性。

多變量分析在藥品品質管制的挑戰

由於多變量分析會牽涉降維計算，例如將幾千個波數的強度值以數個潛在變數的座標得分值(score)及負荷值/loading)表示，因此，計算上大量仰賴電腦軟體 (software)。依 PIC/S GMP 第二部 5.40 規定「與 GMP 有關的電腦化系統應予確效。確效的深度與範圍依該電腦化應用之多樣性、複雜性以及關鍵性而定 / GMP-related computerized systems should be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity, and criticality of the computerized application.」，包含前述儀器設備建置所需的驗證，均與整體廠房設施的 GMP 相關，牽涉範圍相當廣泛，藥廠品質管制人員須與儀器設備廠商充分溝通，在廠內建置儀器前完整規劃整體設備，方能在後續確效階段排除所有儀器設備可能產生的問題^[14]。

以 Cimetidine 的多晶型鑑別為例^[9]，該論文中雖有提供儀器設備來源、儀器光源測量原理、數據擷取範圍以及 20 次的掃描次數等相關描述，但未針對美國 NIR 指引以及歐盟 NIR 指引中要求的儀器介面進行評估。此外，偵測用探頭配置位置與檢測樣品擺放方式，在該論文中亦未被列為描述重點。相較之下，該篇論文更側重於模型建構與校正期所使用的檢品製備方法，包括晶型配置、賦形劑比例與粒徑管控等檢品製備方法。文中也說明了波數區段選擇的合理性，包含負荷圖/loading plot)的判定，以及利用碎石圖(scree plot)分析等手段，確保潛在變數的數量足以涵蓋校正訓練樣品集的變異性。雖

然在混合 B 與 D 晶型兩種不同晶型的樣品實驗中，該模型無法明確區別出 D 晶型樣品，導致其在專一性確效項目上可能無法符合要求，但該研究已為多變量分析定性試驗提出基礎架構，極具參考價值。

在多變量分析的定量檢測方面，以 Amoxicillin suspension 為例的論文中^[11]，有提供儀器製造廠、型號、所使用分析軟體、光譜取樣範圍、檢品光譜數目、內部與外部確效結果、殘差圖形等。雖然在儀器設備以及模型建構資料集配方的相關描述方面，該論文內容略顯不足，但已提供 ICH Q2(R2) 指引、美國 NIR 指引以及歐盟 NIR 指引在內部確效與外部確效方面的相關內容，且其與參考方法的比較亦顯示足夠的可信度。

在定性與定量的多變量分析範例上，均可觀察到：(1) 繁複的儀器前置準備期與模型建置作業；(2) 涵蓋整體變異性的多種配方組成；(3) 與標準參考方法的檢測結果比對。以上三點所需耗費的成本，為建置多變量分析作業系統的最大瓶頸，目前國內仍少有廠商涉入相關儀器設備的投資，但多變量分析在連續製造製程分析與即時放行方面，占有極大優勢^[3]，在現代化製程優化的過程中，將會是一項重要的投資。

結語

投入全套連續製造製程設備可能面臨資本瓶頸，建議藥廠可考量先以單一製程設備監控作為起點，透過與儀器設備廠商共同評估符合 GMP 規範的相關要求，不僅能達成製程管制的初衷，更能藉由比對單一步驟製程的多變量分析結果與成品放行階段等其餘步驟的單變量分析結果，藉此逐步累積多變量分析的應用經驗。此種經驗與資料的累積正是藥廠在 GMP 上的優勢，透過大量知識的累積與整合，未來在建構類似系統時，更可善用既有基礎以及所積攢之經驗，快速跨入多變量分析領域，進而節省後續分析的時間成本。

參考文獻

1. ICH Harmonised Guideline. "Validation of Analytical Procedures Q2(R2)."

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 2023.

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130_ErrorCorrection_2025.pdf [Accessed January 6, 2026]

2. ICH Harmonised Guideline. "Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)." International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 2005.
3. J. Holman, A. Tanruccio, J. Palmer, T. van Doninck, R. Meyer. "A Very Boring 120 h: 15 million Tablets under a Continuous State of Control." Powder Technology, Vol. 382 (2021): 208-231.
4. United States Pharmacopeia – National Formula. General Chapter <197> "Spectroscopic Identification Tests." 2025.
5. I. M. E. B. Hart, D. Ohana, B. J. Venhuis. "Current Challenges in the Detection and Analysis of Falsified Medicines." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 197 (2021): 113948.
6. M. de Veij, P. Vandenabeele, K. A. Hall, F. M. Fernandez, M. D. Green, N. J. White, A. M. Dondorp, P. N. Newton, L. Moens. "Fast Detection and Identification of Counterfeit Antimalarial Tablets by Raman Spectroscopy." Journal of Raman Spectroscopy, Vol. 38 (2007): 181-187.
7. P. de Peinder, M. J. Vredenburg, T. Visser, D. de Kaste. "Detection of Lipitor[®] Counterfeits: A Comparison of NIR and Raman Spectroscopy in Combination with Chemometrics." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 47 (2008): 688-694.
8. S. J. Fraser, J. Oughton, W. A. Batten, A. S. S. Clark, D. M. Schmierer, K. C. Gordon, C. J. Strachan. "Simultaneous Qualitative and Quantitative Analysis of Counterfeit and Unregistered Medicines Using Raman Spectroscopy." Journal of Raman Spectroscopy, Vol. 44 (2013): 1172-1180.
9. N. L. Calvo, T. S. Kaufman, R. M. Maggio. "A PCA-based Chemometrics-

- assisted ATR-FTIR Approach for the Classification of Polymorphs of Cimetidine: Application to Physical Mixtures and Tablets.” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 107 (2015): 419-425.
10. E. M. Maffioli, C. Anyakora. “A Comparative Study between Near-Infrared (NIR) Spectrometer and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) on the Sensitivity and Specificity.” *PLOS One*, 20(3) (2025): e0319523 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11936202/pdf/pone.0319523.pdf>) [Accessed January 7, 2026]
11. M. Am M. Silva, M. H. Ferreira, J. W. B. Braga, M. M. Sena. “Development and Analytical Validation of a Multivariate Calibration Method for Determination of Amoxicillin in Suspension Formulations by Near Infrared Spectroscopy.” *Talanta*, Vol. 89 (2012): 342-351.
12. U. S. Food and Drug Administration. “Guidance for Industry: Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures.” 2021. (<https://www.fda.gov/media/91343/download>) [Accessed January 6, 2026]
13. European Medicines Agency. “Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations.” 2014. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-and-data-requirements-new-submissions-and-variations_en.pdf) [Accessed January 6, 2026]
14. 衛生福利部、西藥藥品優良製造規範 (第二部：原料藥) / PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Part II)、中華民國 112 年 8 月 / August 25, 2023. (<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638288126430343299>) [Accessed January 6, 2026]

ICH 於 2026 年 1 月發表 「M15：模型技術輔助藥品開發一般性原則」指引

發表單位： ICH
發表時間： 2026/1/29
類 別： 指引

摘要整理： 李依蓮
內容歸類： 藥物動力學
關 鍵 字： ICH M15、MIDD、模型技術輔助藥品開發

資料來源：[M15：GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT](#)

- 重點內容：
1. 本指引為以模型技術輔助藥品開發 (Model-Informed Drug Development, MIDD) 技術之計畫設計、模型評估和文件準備，以及為 MIDD 產出的證據，提供一般性建議，並建立統一的評估架構與專業術語的標準化。
 2. MIDD 為建模和模擬 (Modeling and Simulation, M&S) 技術的應用，整合非臨床數據、臨床數據、先前已取得的資訊及知識 (如：藥品和疾病態樣) 等，以生成證據。MIDD 技術可協助藥品開發商、法規單位和其他相關領域人員，於藥品研發過程的藥品開發和進行決策。MIDD 技術包含多種 M&S 技術，包含但不限於：群體藥物動力學/藥效學模型、生理為基礎之藥物動力學/生物藥劑學模型，暴露量-反應模型、模型為基礎之統合分析、定量系統藥理學/毒理學、代理建模、疾病進程模型，以及人工智能/機器學習等。前述之各種 M&S 技術可以單獨或合併使用。
 3. MIDD 證據評估表及關鍵評估要素
 - (1) 建議藥品開發人員可使用評估表，作為和法規單位之間的溝通工具，增加對擬定 MIDD 策略內容、策略實施和相應實證結

果的透明度和理解力。以此評估表與法規單位在早期達成共識，有助於後續 MIDD 證據被接受。

- (2) 評估 MIDD 證據涉及幾個關鍵評估要素，包含關注議題/研究問題(Question of Interest)、使用情境(Context of Use)、模型影響力(Model Influence)、錯誤決策後果(Consequence of Wrong Decision)、模型風險(Model Risk)，及模型影響度(Model Impact)。不論是在 MIDD 計畫或資料送件階段，上述所有關鍵評估要素都必須涵括於評估表中。
- (3) 關注議題/研究問題：係指欲使用 MIDD 回答的問題，議題/問題的敘述須明確，並應反映及引導跨領域的評估和進行法規決策。擬答問題的範圍可能廣於模型本身的預期用途。此外，該問題應根據藥品研發階段和/或產品生命週期狀態，反映該藥品開發計畫所需資訊。如果欲用 MIDD 回答不同的關注議題，建議應為每個提問建立單獨的評估表進行說明。
- (4) 使用情境：建議使用簡明、清晰、明確的描述說明模型之於回答關注議題/研究問題的角色及範疇，應包含：模型的描述、目的和範疇、用於構建該模型的數據，及任何有助於回答該關注議題/研究問題之額外數據或證據。額外數據或證據可源於臨床試驗、非臨床研究、上市後數據資訊或真實世界證據。
- (5) 模型影響力：係指模型結果在做決策時所佔的預期權重，應進行描述並以低、中或高來評等，且須提出作出該評等的論述。描述、評等與論述應聚焦於模型結果之於其他用於回答實證提問的相關資訊之權重。隨著模型結果的權重增加，模型影響力的評等也應隨之從低、中調升至高。一般而言，若模型結果是支持決策的唯一基礎，則模型影響力應被評級為高影響力。若已有大量來自其他相關來源之數據和實證，則模型影響力可能會依模型結果權重被評等為低或中影響力。

(6) 錯誤決策後果：係指基於現有資訊做出的錯誤決定可能產生的負面影響(如：患者安全損害及/或療效不足)。其建議以低、中或高來評等，並描述該評等的論述。錯誤決策後果的評等，應同時考量潛在負面影響的嚴重程度，以及因錯誤決策發生潛在負面影響的可能性。這兩項因素皆應基於與法規單位交流時，以所有現有資訊，如：非臨床和臨床數據、先前資訊和其他相關資訊，綜合得出錯誤決策後果的評等。

(7) 模型風險：係指模型結果可能導致錯誤的決策，以及後續潛在負面後果。它是透過模型影響力與錯誤決策後果綜合衍生而來。應描述模型風險，並以低、中或高來評等，並描述該評等的理由。隨著模型影響力與錯誤決策後果之評等上升，模型風險的評等會上升。一般而言，若模型影響力與錯誤決策後果的評等都是低，則模型風險評等也會是低；如果兩者評等都是高，則模型風險評等也會是高。當模型影響力與錯誤決策後果評等不同時，模型風險評等則可能被兩者要素中影響較大的牽動，這些考量皆應納入評等高低的理由。

模型風險是確定模型評估(Model Evaluation)要求的關鍵，並用於 MIDD 的規劃和溝通，及後續的實證評估。模型評估至少應符合目前公認的標準，且與模型風險相稱。

模型風險應於回答特定的關注議題/研究問題的背景下游進行解讀，不應被視為 MIDD 或 M&S 方法本身固有的風險。

(8) 模型影響度：係指為回答關注議題/研究問題所提出的 MIDD 策略，相較於既有法規標準(若無明確標準，則為一般法規預期)偏離的程度。建議以低、中或高來評等，並描述該評等的理由。當 MIDD 策略相較於現行法規標準的偏離程度越高時，其評等亦應相對提高。

4. 以 MIDD 與法規單位交流及輔助決策的其他考量事項

- (1) 除了上述關鍵評估要素外，還應納入技術標準(Technical Criteria)、擬定 MIDD 的適當性、模型及其結果的評估，以及 MIDD 證據評估的結果，以供 MIDD 規劃及/或 MIDD 證據呈遞相關的決策，並應提供給法規單位，用以與法規單位的交流。技術標準及擬定 MIDD 的適當性，可儘早於規劃階段便與關鍵評估要素一併討論。一旦 MIDD 分析完成並準備將結果遞交給法規單位時，即應遞交模型及其結果的評估摘要結果。MIDD 證據評估的結果，則應在呈遞 MIDD 證據階段時提供。
- (2) 技術標準：係指評估模型及其結果的關鍵基準，為 MIDD 證據的採納提供依據，並有助於回答關注議題/研究問題。評核表中應針對技術標準提供簡明清晰的描述與原理說明，且這些準則應針對特定的關注議題/研究問題量身打造。
建議藥品開發者以與模型風險相稱的方式預先定義技術標準，並在適當的文件裡(如模型分析計畫[Model Analysis Plan，MAP]或與法規單位交流的背景資料)，提供相關詳細資訊。
- (3) 擬定 MIDD 的適當性：係指擬定 MIDD 技術為何適用於回答關注議題/研究問題的理由。建議藥品開發者在 MIDD 計畫階段，即提供簡要討論來說明，為何及如何認定擬定的 MIDD 適用於回答關注議題/研究問題，以促進與法規單位的交流。建議藥品開發者將關鍵評估要素的面向納入考量，來解釋擬定 MIDD 適當性，建議包含技術標準的合適性，以確保模型結果產生適切的 MIDD 證據。
- (4) 模型及其結果的評估：係指對模型技術評估及其結果的主要結果和結論的簡要討論。在 MIDD 證據呈遞階段，藥品開發者應提供一份關於此評估的簡明摘要，並說明其如何滿足技術標準，以促進與法規單位的交流。此摘要建議說明模型及其結果如何符合技術標準。相關詳細資訊則建議在適當的文件裡(如

模型分析報告[Model Analysis Report, MAR]，或與法規單位交流的背景資料)提供(參見第 7 節)。

- (5) MIDD 證據評估的結果：MIDD 證據評估的結果是指模型結果，是否能作為 MIDD 證據之多面向的評估與結論。一旦模型結果被認定為 MIDD 證據，則建議使用該證據來回答關注議題/研究問題。應提供 MIDD 證據及其應用的簡要摘要。MIDD 證據可與其他相關資訊及/或證據結合，以用於回答關注議題/研究問題。

5. 模型評估

- (1) 模型評估涉及驗證(verification)、確效(validation)及適用性評估(applicability assessment)等要素。應以這些要素確定模型是否足以回答關注議題/研究問題，及作為 MIDD 證據評估的基礎，來輔助相關決策。模型評估應至少符合現行公認標準，及/或以特定 M&S 方法建立的科學實踐，且可與模型風險相稱。
- (2) 模型評估驗證
- A. 關鍵的使用者生成代碼、方程式及計算過程應被記錄，並可供法規單位審查。
 - B. 操作模型應使用可靠、具重現性且可追溯的電腦系統，並具以合適軟體測試的文檔記錄。
 - C. 數據管理及建模活動應遵循適當的品質保證。
- (3) 模型評估確效及適用性評估
- A. 對於回答關注議題/研究問題的相關性及適當性應提出說明，並應提出數據排除的合理性說明與潛在偏差度評估。
 - B. 若可能，模型的結構和參數，應與已知的藥品特性、藥理學、生理學及疾病病理學一致。
 - C. 應描述和討論數據及模型的局限性。

- D. 應識別、描述及論述關鍵 M&S 方法假設，並考慮替代選項。
 - E. 應以模型對數據、參數、參數化方式、假設情形及相關不確定性(如：敏感度分析)的依賴性，來評估模型的穩健性。
 - F. 模型表現(如：精確性和偏差度)應達到特定 M&S 方法相關的技術標準，並應使用圖形和數值指標進行評估。應優先採用與關注議題/研究問題和相關分析目的相關指標。
 - G. 建議使用獨立數據進行外部驗證來確保模型表現的合適程度。
 - H. 應充足描述模擬方法和情景，以完整評估它們的合理性及模型的適用性，並應將參數及假設的不確定性納入考量。
6. MAP: 建議在 MAP 中預先定義並記錄每個預期的模型分析，MAP 一般須包含引言、目的、納入資料與方法段落。描述擬定操作的模型評估和技術標準應於 MAP 描述。提供事先已定義 M&S 方法的 MAP 有助於與法規單位的交流及討論。
7. MAR :
- (1) 遞交給法規單位的每個模型分析結果，應記錄於 MAR 中。MAR 的架構可以針對特定 M&S 方法對應的需求進行調整。所開發的 MAP 應將其收錄為 MAR 的附錄。若有對分析計畫做變更，建議陳述其原因，並於 MAR 中記錄該變更。建議於 MAR 描述 M&S 結果，並討論及其結果及模型評估。
 - (2) MAR 架構及內容
 - A. 執行摘要：此段落應對分析原理、使用的數據來源及採用的建模技術、結果及結論進行摘要。
 - B. 介紹：此段落可說明進行此分析的理由，並描述與藥物、疾病生理或已取得之臨床試驗數據結果等相關資訊及知識；如適用，也可描述既有的分析結果並參照先前提交的

- 報告。
- C. 目的：此段可陳述分析目的，包含模型的預期應用，並可對應特定的關注議題/研究問題或更廣泛的觀點。
 - D. 原始數據及方法：此部分須描述數據來源、M&S 方法、運算平台、模型開發、假設與策略方法、模型評估方法、模型評估和模型結果的詳細技術標準等。
 - E. 結果：建議以圖及/或表格之形式呈現模型開發和模型評估的結果，包括預測和模擬結果(如：參數估計、相關不確定性)。分析過程中排除的數據應予以描述並說明其合理性。
 - F. 討論：結果的解讀，包含數據和模型的充分性、數據和模型的局限性，及臨床和/或其他方面的意義，並考慮以下各點因素：結果與 MAP 間的偏差、模型評估與模型結果、相關的非臨床和臨床資訊及知識(如適用)。
 - G. 結論：描述此分析的結論
 - H. 附錄：於 MAR 中交叉引用的補充資訊
8. 與法規單位交流，及遞交至法規單位的文件
- (1) MIDD 評估表可作為在 MIDD 計畫階段及 MIDD 證據遞交階段與法規單位溝通的工具。
 - (2) 與 MIDD 計畫或產出 MIDD 證據之模型相關的文件(例如：各別的 MAP 或 MAR)，應在評估表和其他法規相關文件進行交叉引用。
 - (3) 評估表應依照關注議題/研究問題之性質，納入相應法規文件(例如：法規單位交流的背景資料及通用技術文件)的最合適部分。
 - (4) 其他用於支持 MIDD 評估表且未涵蓋於 MAR 內容之資訊(如：MAR 完成後出現的關注議題/研究問題，且尚未產出新的

MAR)應於其他相關法規文件中被描述。

- (5) 所有支持已遞交的 MIDD 證據的文件和檔案，包括：用於 M&S 分析所使用的數據、相關程式腳本(如：群體藥物動力學的基礎模型及最終模型，包含資料集建立腳本(dataset building))、定義檔、及其他相關電子文件，應一併遞交給或備供法規單位審查及評估。

美國 FDA 公告《多發性骨髓瘤之微量殘留病變及完全緩解：作為支持加速核准之評估指標》指引草案

發表單位：美國 FDA
發表時間：2026/01/20
類 別：指引草案

摘要整理：謝斯婷
內容歸類：臨床研究
關 鍵 字：Minimal residual disease、complete response、multiple myeloma

資料來源：[Minimal Residual Disease and Complete Response in Multiple Myeloma: Use as Endpoints to Support Accelerated Approval](#)

- 重點內容：
1. 美國 FDA 於 2026 年 1 月 20 月公告《多發性骨髓瘤之微量殘留病變及完全緩解：作為支持加速核准之評估指標》指引草案，其背景為現行多發性骨髓瘤新藥療效已顯著提升，若採用過去支持加速核准之指標，如整體反應率(overall response rate, ORR)及反應持續時間(duration of response, DOR)，在驗證療效差異時將面臨挑戰。因此，開發更靈敏的反應評估指標，有助於加速藥品研發。
 2. 指引草案所稱微量殘留病變(minimal residual disease, MRD)係指 MRD 陰性率(MRD negativity rate)，是以流式細胞儀或定序技術，評估達到完全緩解(complete response, CR)之病人的骨髓抽吸檢體，閾值設定至少為 10^{-5} (即在 100,000 個正常細胞中偵測不到腫瘤細胞)；CR 的定義則涵括達到 CR 或嚴格 CR (stringent CR)的病人。
 3. 鑒於 MRD 與 CR 皆為經認可的預後生物標記(prognostic biomarker)，具國際標準化定義，其與無惡化存活期(progression-free survival, PFS)及整體存活期(overall survival, OS)的相關性也

已透過合併臨床試驗數據多方評估，美國 FDA 接受 MRD 與 CR 可作為支持多發性骨髓瘤治療藥品加速核准的評估指標。

4. 以 MRD 或 CR 指標取得加速核准的藥品，原則上須在核准前已展開用以驗證其臨床效益的確認性試驗。可採取模式如下：

- (1) 雙試驗模式(Two-trial model)

執行兩項獨立試驗，首先以 MRD 和 CR 為評估指標的單組試驗申請加速核准，隨後再以直接測量臨床效益為指標(如 PFS 或 OS)的隨機分派試驗，取得傳統常規核准。

- (2) 單一隨機分派試驗模式(A single randomized trial approach)

僅執行一項隨機分派試驗，最初以 MRD 或 CR 的分析結果申請加速核准，再持續追蹤具統計效力的臨床效益指標如 PFS 及 OS，以支持傳統常規核准。此模式具時效優勢，也有助於在核准前穩健地評估相對安全性，亦適於驗證組合療法(combination therapy)中各成分的療效貢獻。

5. 指引草案對於以 MRD 作為加速核准評估指標，闡述一般藥品開發原則、適用病人族群/疾病情境(disease setting)、指標評估及統計考量；指引草案說明前述原則也適用於以 CR 作為加速核准評估指標，並補充對 CR 指標評估的額外考量要點。關於 MRD 作為加速核准指標的深度討論，可進一步參考美國 FDA 於 2024 年 4 月 12 日召開腫瘤藥品諮詢委員會 (Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC)的會議資料([Event Materials](#))。
6. 指引草案對於 MRD 評估的檢測方法也提出確效及技術層面要求，並指出可進一步參考美國 FDA 於 2020 年 1 月公告之《血液腫瘤：以微量殘留病變作為藥品開發評估指標的法規考量([Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment](#))》指引。

5. 新措施開放後，可被納入審查的資料，涵蓋疾病特定登記資料，例如 SEER 公共數據資料庫、保險理賠資料、電子健康紀錄 (EHR) 及醫療系統資料庫等，使不同族群在真實醫療環境中的治療結果得以更完整地呈現，補足傳統臨床試驗在族群代表性與情境涵蓋上的限制，提供全面性臨床參考基礎。
6. FDA 說明，將採「逐案審查 (application by application)」方式審查，核心重點在於 RWE 本身的科學品質與證據力，而非資料是否包含個人識別資訊。此項改變旨在移除不必要的制度性障礙，使具有重要臨床價值的醫材，能更快速取得審查所需證據，協助相關產品更有效率地提供給患者，有助於擴大 RWE 在醫療器材審查中的應用，使審查更貼近實際臨床表現。
7. FDA 表示，本次新指引僅適用於「部分醫療器材」申請，但未來也將考慮進一步更新藥品與生物製劑(drugs and biologics) 的相關 RWE 指引，使效益能逐步延伸至更廣泛的審查領域。

衛生福利部訂定發布「再生醫療製劑查驗登記及許可審查準則」

發表單位： 衛生福利部
發表時間： 2025/12/04
類 別： 函
文 號： 衛授食字第 1141402020 號

摘要整理： 蘇庭弘
內容歸類： 再生醫療
關 鍵 字： 再生醫療製劑、查驗登
記、附款許可

資料來源： [「再生醫療製劑查驗登記及許可審查準則」](#)，業經本部於中華民國 114 年 12 月 04 日以衛授食字第 1141402018 號令訂定發布，請查照(並轉知所屬)。

- 重點內容：
1. 依再生醫療製劑條例(下稱本條例)第 6 條，藥商製造或輸入再生醫療製劑，須向中央主管機關申請查驗登記並取得核發之許可證或核予附款許可；並依同條例第 8 條，其申請條件、應檢附資料與審查程序等，由中央主管機關定之。
 2. 衛生福利部訂定「再生醫療製劑查驗登記及許可審查準則」(下稱本準則)，全文共十三條，其訂定要點如下：
 - (1) 本準則之法源依據。(第一條)
 - (2) 定明再生醫療製劑之品名、標籤、仿單、包裝等，及申請應備文件、資料之規定。(第二條及第三條)
 - (3) 定明再生醫療製劑查驗登記及核發藥品許可證、核予有附款許可之申請，應檢附之文件、資料及提出書面說明之規定。(第四條及第五條)
 - (4) 再生醫療製劑有附款許可函領取程序及未依限領取之法律效果。(第六條)
 - (5) 定明臨床試驗報告及真實世界證據，得納入以病人為中心之藥品研發，並作為風險效益評估之一部。(第七條)
 - (6) 定明真實世界證據之意義及數據取用之來源。(第八條)

- (7) 再生醫療製劑查驗登記檢送樣品之規定。(第九條)
 - (8) 申請再生醫療製劑有附款許可變更登記之規定。(第十條)
 - (9) 申請再生醫療製劑有附款許可移轉登記之規定。(第十一條)
 - (10) 再生醫療製劑查驗登記、移轉登記、藥品許可證、有附款許可與原查驗登記事項之變更及藥品許可證之展延、換發與補發之法規適用情形。(第十二條)
 - (11) 本準則自一百十五年一月一日施行。(第十三條)
3. 本準則之相關內容請至行政院公報資訊網 (<https://gazette.nat.gov.tw/>)或衛生福利部網站「衛生福利法規檢索系統」 (<https://mohwlaw.mohw.gov.tw/>)自行查閱及下載。

衛生福利部公告訂定「再生醫療製劑查驗登記有附款許可申請須知」

發表單位： 衛生福利部
發表時間： 2026/02/04
類 別： 函
文 號： 衛授食字第 1151400006 號

摘要整理： 蘇庭弘
內容歸類： 再生醫療
關 鍵 字： 再生醫療製劑、查驗登記、附款許可

資料來源：[檢送本部訂定之「再生醫療製劑查驗登記有附款許可申請須知\(如附件\)」，請查照\(並轉知所屬\)。](#)

- 重點內容：
1. 依再生醫療製劑條例(下稱本條例)第 9 條，為診治危及生命或嚴重失能之疾病，再生醫療製劑於完成第二期臨床試驗，並經審查風險效益，具安全性及初步療效者，得附加附款，核予有效期間不超過五年之許可；另依第 6 條，中央主管機關核予有附款許可，應先經再生醫療審議會之審議通過。為使業者瞭解應準備資料及注意事項，並提供案件審查之流程及時程管控，特訂定「再生醫療製劑查驗登記有附款許可申請須知」(下稱本須知)。
 2. 本須知內容摘要說明如下：
 - (1) 適用對象：適應症須符合「危及生命」或「嚴重失能之疾病」之範疇，且完成第二期臨床試驗。疾病範疇之認定，得於申請查驗登記前，向衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)提出申請。
 - (2) 申請程序：採線上送件辦理，技術性資料審查天數為 120 天。
 - (3) 應檢送資料：藥商應依「再生醫療製劑查驗登記及許可審查準則」檢附文件及資料外，並應依本條例第 10 條檢附：
 - a. 療效驗證試驗計畫書。
 - b. 費額及其收取方式。

- c. 病人因使用製劑發生不良反應致死亡、障礙或嚴重疾病之救濟措施
 - d. 其他經中央主管機關指定之事項。
- (4) 注意事項：
- a. 申請案核予「有附款許可」後，有效期間不超過 5 年且期滿不得展延。
 - b. 核予有附款許可上市之藥品，必須進行療效驗證試驗，並定期或於指定期限內繳交試驗報告；若未履行所附加之附款或經評估具重大安全疑慮者，中央主管機關得廢止其附款許可。
3. 本須知另載於食藥署網站，請參閱首頁（網址：<https://www.fda.gov.tw>）> 業務專區 > 藥品 > 再生醫療製劑管理專區。