

國際醫藥法規新知

- ◆ 慢性 B 型肝炎治療藥品研發之臨床考量要點 p.1-24
- ◆ 我國與歐美日原料藥主檔案送件審查常見缺失之比較 p.25-34

國際醫藥聞新知

- ◆ 美國 FDA 於 2026 年 5 月公告《開發供生物藥品許可申請之人類細胞與基因治療產品的化學、製造與管制彈性作法》指引 p.35-36
- ◆ 美國 FDA 於 2026 年 6 月發表《證明人用藥品與生物製劑療效的實質證據》指引草案 p.37-44
- ◆ 美國 FDA 公告《擬豁免某些未分類醫療器材的上市前通知要求》指引 p.45-46

國內醫藥法規重要政策

- ◆ 衛生福利部修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，並自即日生效 p.47
- ◆ 衛生福利部食品藥物管理署制訂「臨床試驗藥品資料表」、「顯著財務利益暨非財務關係申報表」及「資料及安全性監測計畫」等 3 項 IRB 公版送審文件 p.48

慢性 B 型肝炎治療藥品研發之臨床考量要點

劉乃瑄¹、陳冠廷¹

前言

本文旨在提供研發治療慢性 B 型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染之藥品(含生物製劑)的相關建議。針對具特殊作用機轉、創新治療策略,或預計使用新穎生物標記進行療效評估之藥品,建議於研發初期與主管機關進行溝通,以取得研發策略之具體建議。本文之內容未涵蓋疫苗或血液製劑之研發。有關藥品研發之非臨床及臨床試驗設計,以及統計分析之一般性考量,應另外參考相關公告與指導原則。

背景

HBV 為具有套膜的 DNA 病毒(enveloped DNA virus),屬於肝病毒科(Hepadnavirus)。HBV 具有高度穩定的共價閉合環狀病毒 DNA (covalently closed circular viral DNA, cccDNA),可作為非複製性的微小染色體(minichromosome),並於受感染肝細胞的整個生命週期中持續存在。目前核准用於治療慢性 HBV 感染之藥品,例如:核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NrtI),以及長效型干擾素(pegylated interferon),雖可抑制病毒複製,但仍無法清除 cccDNA。

慢性 HBV 感染,即慢性 B 型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)會導致進行性的肝臟疾病,其臨床表現可由無症狀到嚴重疾病伴隨肝硬化、肝衰竭,以及肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等併發症。在未經治療的 CHB 成年病人中,肝硬化之 5 年累積發生率為 8%至 20%;而在已罹患肝硬化的病人中,肝功能代償不全之 5 年累積發生率為 20%,HCC 的風險則為 2%至 5%。目前已有有效疫苗可預防 HBV 感染,

¹財團法人醫藥品查驗中心 新藥科技組
RegMed 2026 Vol.192

並有多項藥品核准用於治療 CHB。

現行可用療法雖可在治療期間持續抑制 HBV DNA，但 B 型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 之清除率仍偏低，無論是否伴隨抗 HBsAg 抗體 (anti-HBsAg, HBsAb) 之血清轉換 (seroconversion)。研究指出，持續抑制 HBV DNA 有助於血清丙胺酸轉胺酶 (ALT) 正常化，以及改善肝臟組織學，包括肝纖維化和肝硬化的消退。針對 CHB 的有效抗病毒療法可降低與疾病相關的併發症，例如：肝功能代償不全和肝衰竭，並降低 HCC 的風險。HBsAg 的清除與肝功能代償不全的風險降低和存活率的改善相關，HBsAg 消失 (loss) 亦被視為停藥後持續緩解 (sustained remission off-treatment) 的最佳預測因子。新一代有限療程療法 (finite duration therapy) 之目標，為在停藥後仍可持續抑制 HBV DNA，伴隨 HBsAg 消失 (無論是否伴隨 HBsAb 之血清轉換)，且具有低度之病毒學復發風險 (依據 HBV DNA 定義)，以及停藥後肝臟疾病惡化的最低風險。

研發計畫

一、一般性考量

本節說明慢性 B 型肝炎治療藥品之非臨床與早期臨床研發、研發族群及安全性等一般性考量。

(一) 早期研發考量

早期臨床評估應提供充分的數據，以初步確立安全性及抗病毒活性，進而支持第三期臨床試驗。

A. 藥理學/毒理學研發考量

針對用於治療 CHB 的單方試驗藥品，其藥理學與毒理學之非臨床研發考量建議應遵循現有藥品研發指導原則中所規範的方法。

若研發計畫涉及到合併兩種以上且尚處早期研發階段的試驗藥品時，申請者應與主管機關討論是否須執行合併使用的毒理學試驗(包含此類試驗的設計)，以支持該試驗藥品組合在臨床試驗之安全性。進行合併使用的毒理學試驗時，原則上，單一試驗組別內不宜同時評估超過兩項藥品。

若是試驗藥品計畫與已核准上市的藥品或生物製劑併用，須提出相關非臨床試驗數據或其他科學依據，以證明此併用方式不會產生嚴重協同毒性的潛在風險。否則，應針對併用方案進行必要的毒理學試驗。

若試驗藥品屬於生物製劑，致癌性風險之評估原則宜參考 ICH S6(R1)，並在臨床研發期間與主管機關討論其致癌性風險評估的相關計畫，以確保新藥查驗登記(NDA)時具備適當且充分的致癌性風險評估資料。

B. 非臨床病毒學研發考量

鼓勵申請者提交詳細的研究報告，以說明藥品的作用機轉、體外試驗中的抗病毒活性、細胞毒性和粒線體毒性、動物模式與抗藥性。此外，針對專為治療 CHB 而研發的試驗藥品，建議申請者提供下列非臨床病毒學資料。

1. 抗藥性和交叉抗藥性(resistance and cross-resistance)

HBV 分為 10 種基因型(A 到 J)，且具有許多不同的亞型。以病毒蛋白或特定序列作為標靶的藥品，常會受到基因型和特定亞型變異的影響，這些變異可能原先即存在於藥品的作用標靶內，或是在用藥過程中因病毒演化而產生，使得病毒發展出抗藥性。因此，釐清抗藥性機制及其與 HBV 基因體變異的關聯，有助於辨識出哪些受試者可能從該藥品治療中受益，也有助於評估與其他類似作用機轉藥品之間的潛在交叉抗藥性。

由於 HBV 在細胞培養中通常無法良好生長，因此難以在藥品存在下篩選出抗藥性的病毒株。因此，對於所有針對感染動物進行的抗病毒活性(antiviral activity)動物試驗，若動物在接受試驗藥品的治療期間出現病毒突破(viral breakthrough)現象時，都應

進行抗藥性評估(resistance assessments)。

此外，每項招募 CHB 病人參與的臨床試驗，其試驗計畫書中皆應包含抗藥性監測計畫 (resistance monitoring plan)，用以偵測治療失敗時病毒標靶的變異。若無法事先納入，也可針對各臨床試驗另行提交相關計畫。

建議藉由定序分析(sequencing)來偵測出與產生抗藥性相關之胺基酸取代(substitution)或核苷酸突變(即與基期相比之變異)，並可利用定點突變技術(site-directed mutagenesis)將抗藥性相關的取代或突變導入 HBV 參考基因體中，以測定對藥品敏感性的變化倍數。這些研究的結果有助於釐清產生抗藥性的路徑，並佐證該藥品的作用機轉。然而，若某特定的胺基酸取代或突變在兩次或以上獨立事件中出現，即使未觀察到對於藥品敏感性的變化，也不代表該變異與抗藥性無關。

建議應進行交叉抗藥性(cross-resistance)的評估，以確認對於具有相同標靶且已核准上市 HBV 藥品的抗藥性，是否也會在試驗藥品中發生，反之亦然。同時，也應評估對於已核准 HBV 疫苗的抗原決定位(epitopes)發生交叉抗藥性的可能性。若無法進行抗藥性或交叉抗藥性評估，則須提供合理的科學解釋(包括但不限於藥品作用機轉為提升抗病毒免疫能力，或是缺少合適的動物模式等)。

2. 含寡核苷酸(oligonucleotide-based)試驗藥品的考量

利用含寡核苷酸類藥品抑制病毒蛋白的表現，是當前抗病毒藥品研發領域中積極推動的方向。此類藥品以核酸序列為作用標靶，但存有脫靶結合(off-target binding)的風險，可能會與錯配序列(mismatched sequences)結合，進而引發僅在特定物種中出現，但在傳統毒理學試驗中不一定能偵測到的毒性。

因此，建議使用適當的電腦模擬(silico)和體外方法，對這類藥品進行序列依賴性(sequence-dependent)的脫靶效應評估，以識別出潛在的脫靶錯配，供後續在臨床研發期間進行調查與監控。除此之外，尚有許多額外因素可能影響整體脫靶風險的評估結果，例如：時序性(temporal)和細胞型特異性表現(cell type specific expression)、藥物

動力學(PK)特性，以及核酸雜交效率(hybridization-dependent efficiencies)等。

在設計序列依賴性的脫靶效應評估時，應考量下列幾點：

- 寡核苷酸類治療藥品包括多種不同類型(例如：小干擾 RNA [small interfering RNAs, siRNAs]、反義寡核苷酸[antisense oligonucleotides]等)。對於高風險脫靶錯配的判定標準，預期會因不同藥品類型而有所不同。因此，應針對每一種藥品，提出並說明其合適的判定標準及理由。
- 所有可能參與錯配結合之藥品元素皆應納入評估，包括正鏈(sense strands)與反鏈(antisense strands)序列、重疊之末端序列等。
- 現有多種電腦模擬方法可供考量，建議申請者應說明所採用方法與分析策略的合理性。電腦模擬可用於以下目的：
 - 辨識人類轉錄體(transcriptome)(包括粒線體轉錄體)中所有潛在之脫靶錯配點，無論組織是否有表現；對於每一個錯配點，說明目前已知的小鼠基因剔除(knockouts)模式和人類遺傳疾病之資訊。申請者應明確訂定並說明其認定潛在脫靶錯配的判定標準及理由。
 - 評估人類轉錄體中的每個脫靶位點，是否也存在於進行抗病毒活性評估和樞紐毒理學試驗的動物物種中。
 - 建議分析東亞族群，特別是台灣常見族群轉錄體中，潛在脫靶錯配序列之遺傳變異情形(若可行)，以評估該族群對脫靶效應可能之易感性。
- 建議進行脫靶結合之體外評估(基於細胞的分析、RNA 序列等)，以確認或排除電腦模擬分析所預測之各個脫靶錯配點的重要性。
- 申請者應提供針對潛在脫靶效應進行之整體風險評估，以及相關評估數據。

3. 調節先天性和適應性免疫反應的藥品開發考量

針對調節慢性 HBV 感染的先天性和適應性免疫反應研發的藥品，通常會以宿主因子(host factors)為標靶，並在影響 HBV 複製或清除 HBV 感染的肝細胞之前，先誘導或抑制免疫生物標記。非臨床試驗應能說明該藥品具體的作用機轉，並證明在 HBV 感染的細胞培養系統及動物模式中，藉由調節免疫反應，確實能抑制 HBV 複製(可透過量測 HBV DNA 或 HBsAg 消失來評估)，或是能降低 HBV cccDNA 的存量(reservoir)(可透過量測 cccDNA 濃度來評估)。此外，由於這些藥品可能以宿主因子作為標靶，因此確認藥品作用標靶在所評估的動物物種與人類之間具保守性(conserved)以及相似的親和力相當重要。

4. 以宿主因子為標靶

對於作用於宿主因子的藥品，應評估目標基因的多型性(polymorphisms)，以判斷該藥品在不同族群中的療效是否會有所差異。申請者應在藥品研發初期，確定與目標適應症族群相關的主要種族(racial)和族裔(ethnic)群體。如果已有可用於評估藥品療效的非臨床分析方法，則應評估這些群體的多個檢體，以確定種族或族裔是否為療效的貢獻因子。此外，在臨床試驗期間應採集檢體，以確定對治療反應較差的受試者之病毒基因型。

C. 臨床藥理學研發考量

一般而言，早期療效試驗之劑量選擇，應預期能提供超過相關 HBV 基因型/亞型之細胞培養 EC₅₀值(經蛋白質結合校正)數倍以上的血漿藥品濃度。若整體 (包括蛋白質結合態與非結合態)或游離(非結合態)藥品血漿濃度可能與抗病毒活性無關，申請者可以根據其他相關組織中的藥品濃度，提供劑量選擇的合理性說明。劑量選擇也應將先前第一期臨床試驗和動物試驗的安全性數據納入考量。

申請者應參考合適的臨床藥理學指導原則，依藥品交互作用試驗、腎功能或肝功能不全藥物動力學試驗之需求與設計以獲取相關資訊。若有需要，鼓勵申請者應盡早進行相關試驗，以利了解並控管藥品交互作用，並在適合的情況下，將腎功能及肝功能不全

病人納入第三期臨床試驗。

(二) 藥品研發族群

慢性 B 型肝炎治療藥品的研發應涵蓋各種病人，包括兒童族群。早期臨床試驗應主要於不具肝硬化的成人族群進行。初期試驗可在具活動性疾病的 HBeAg 陽性(HBeAg-positive)或 HBeAg 陰性(HBeAg-negative)的病人中進行，這些病人可為未接受過治療(treatment-naïve)，或是先前接受過治療但目前為病毒血症(viremic)且已停藥；亦可在接受 Nrtls 治療且病毒受抑制的 HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性的病人中進行試驗。

除了在章節「療效指標」中討論的指標以外，申請者可以在早期試驗中評估探索性指標，以收集相關數據，並為晚期試驗選擇合適指標以提供資訊和佐證資料，特別是評估有限療程治療的試驗。這些探索性指標可能包括以下項目：

- 治療期間各時間點定量 HBsAg (quantitative HBsAg，qHBsAg)濃度的變化
- 定量 HBeAg 濃度
- 定量 HBV RNA 濃度
- 定量 HBV core-related antigen (HBcrAg)濃度
- cccDNA 定量
- 整合的 HBV 基因體片段(integrated HBV genome fragments)的定量 HBsAg 濃度
- 定量 HBsAg-anti-HBs 免疫複合體濃度

此外，根據藥品的作用機轉，肝臟切片的發現可以用於特定概念驗證(proof-of-concept)研究，以進一步了解藥品對 cccDNA 存量的影響，及/或協助更深入了解潛在的抗病毒活性替代(surrogate)標記。

CHB 是一種全球性疾病，臨床試驗常於多國進行。若試驗是依據藥品優良臨床試驗作業準則及指引(good clinical practice, GCP)執行，且主管機關判斷有必要時，能透過現場查核驗證試驗數據，則可接受未在國內執行，但設計良好且執行完善的國外臨床試驗，作為申請臨床試驗(IND)或上市許可的依據。當申請者依賴國外數據時，應提供該區域主要 HBV 基因型與亞型的資訊以供佐證。

鼓勵在研發計畫納入足夠數量的國內病人，確保足以代表國內病人族群中普遍存在的基因型。鼓勵申請者在早期研發階段與主管機關討論，說明如何在臨床試驗中納入與年齡、性別、族群相關的臨床次族群，以支持新藥查驗登記(NDA)。

(三) 安全性考量

一般而言，治療 CHB 藥品的首次上市申請，建議包含約 1,000 到 1,500 位受試者暴露於建議劑量和治療持續時間的總安全性資料庫(safety database)。然而，根據藥品安全性概況(safety profile)和研發過程中發現的疑慮，可能會需要更大的資料庫或長期的治療後追蹤。

除了常規的安全性監測外，安全性監測計畫也應考量藥品的作用機轉，因不同作用機轉的藥品於治療期間與停藥後，可能有不同的安全性疑慮。與免疫調節療法相關的一些顯著安全性疑慮，如免疫介導性肝炎惡化(hepatitis flares)和自體免疫(例如：使用免疫檢查點抑制劑所觀察到的免疫相關不良事件)。關於治療期間和停藥後的肝炎惡化，臨床試驗計畫書應預先制定明確的定義及監測的具體條件。早期臨床試驗觀察到的安全性概況，應做為晚期臨床試驗監測計畫的依據。

在停用抗 HBV 療法後，特別是在尚未達成 HBsAg 消失之情況下，可能會發生 HBV 感染之嚴重急性惡化。因此，在停用抗 HBV 療法後，應密切監測受試者的實驗室數據和臨床狀態。追蹤的持續時間，應考量特定試驗藥品的作用機轉和半衰期。某些情況下，可能須要重新開始抗 HBV 療法。應於試驗計畫書中預先制定重啟治療的標準與詳細計畫。

臨床試驗計畫書應預先制訂演算法，用於發生重大肝臟事件時之數據收集，確保相關資料可供進一步評估及裁決，有助於鑑別可能的病因。所有嚴重肝臟事件的結果都應在臨床研發期間進行系統性的評估，鼓勵由獨立的裁決委員會(adjudication committee)進行評估。

對於已核准用於無肝硬化或具代償性肝硬化病人的藥品，若要將其使用範圍擴大到失代償性肝硬化族群，所需的資料庫規模取決於試驗藥品的安全性概況，以及該適應症族群的整體風險效益比。同樣地，在其他次族群(例如：共同感染 D 型肝炎病毒[HDV]的病人)取得安全性數據，對於特定臨床研發計畫可能相當重要。鼓勵申請者在開啟第三期臨床試驗前，與主管機關討論安全性相關考量，包括但不限於安全性資料庫的規模。

二、第三期療效試驗考量

申請者可提交新藥查驗登記，以支持藥品在單一病人族群(例如：未經治療的病人，或目前接受 NrtIs 治療且病毒受抑制者)的核准上市。此類申請案原則上應包含至少兩項於擬定目標族群中執行之適當且對照良好(adequate and well-controlled)的臨床試驗。申請者亦可選擇尋求不同族群之適應症(例如：第一項試驗為未經治療的病人，第二項試驗為接受 NrtIs 治療且病毒受抑制者)；若採此策略，則新藥查驗登記申請文件，應包含在每個病人族群中至少一項適當且對照良好之臨床試驗說明其療效及安全性，並應附有適當的支持性數據。

(一) 試驗設計

由於 CHB 的自然病程異質性較大，建議使用隨機分派對照試驗(randomized controlled trials)來確立療效。適當的試驗設計取決於治療是作為慢性抑制療法(chronic suppressive therapy)或有限療程療法(therapy of finite duration)，討論如下。

A. 慢性抑制療法 (Chronic Suppressive Therapy)

申請者若計畫研發 CHB 慢性抑制療法，應考量下列試驗設計選項：

- 隨機分派、對照性的不劣性(noninferiority, NI)(或較優性)試驗，比較試驗藥品與已核准的活性對照藥品：
 - 主要療效指標應為 HBeAg 陽性受試者、HBeAg 陰性受試者或兩者，在治療 48 週後偵測不到 HBV DNA (undetectable HBV DNA)。
 - 活性對照藥品應為建議用於治療 CHB，且在試驗開始時符合當時臨床實務之抗病毒藥品。
 - 病人族群可以是未接受過治療(treatment-naïve)，或先前接受過治療但仍可偵測到 HBV DNA 的受試者。
 - 在評估具低抗藥性屏障(low barrier to resistance)的試驗藥品作為單一療法時，應解決與產生抗藥性相關的潛在疑慮。
 - 對於不劣性設計，不劣性臨界值(NI margin)的選定應提供合理性說明，並建議與主管機關討論。
- 隨機分派、對照性的附加較優性(add-on superiority)試驗，比較「試驗藥品併用已核准的核苷(酸)反轉錄酶抑制劑(NrtI)」與「單獨使用 NrtI」。然而，對於此類試驗設計，目前尚不清楚最適當、足以證明試驗藥品臨床貢獻的主要療效指標為何。目前並不建議以 HBV DNA 作為附加試驗的主要療效指標，因為尚未確認在單獨使用 NrtI 治療已達成顯著 HBV DNA 抑制的基礎上，額外的 HBV DNA 降幅能否預測臨床效益。或可考慮其他療效指標，例如：HBsAg 清除率，或其他已被證實可預測臨床效益的替代(surrogate)指標。考量目前對於此類試驗之主要療效指標的選擇尚無公認標準，應在試驗開始前事先與主管機關討論試驗設計與療效指標選擇。

B. 有限療程療法 (Finite Duration Therapy)

適當的試驗設計取決於研究的病人族群和正在評估的治療方案。關於有限療程療法在臨床試驗中可使用的療效指標，請參閱章節「療效指標」。

申請者若計畫研發 CHB 有限療程療法，應考量以下試驗設計選項：

1. 目前接受 NrtIs 治療且病毒受抑制者(virally suppressed on NrtIs)

為了在具活動性疾病(HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性 CHB)且病毒已被 NrtI 抑制的受試者中，評估「停藥後持續性 HBV DNA 抑制伴隨 HBsAg 消失」的主要療效結果，申請者可以考慮進行一項附加較優性試驗，以目前的 NrtI 治療作為背景療法，並以試驗藥品與安慰劑進行比較。

共同主要療效指標(co-primary efficacy endpoints)，即 HBsAg 消失和持續性 HBV DNA 抑制，應在停藥後 6 個月的時間點進行評估，並進行額外的追蹤來監測停藥後反應的持久性(即持續性 HBV DNA 抑制和 HBsAg 消失)。一般而言，停藥係指停用所有療法(即試驗藥品和背景 NrtI 治療)。

為證明停藥後的持續反應，申請者應在晚期試驗中系統性評估治療鞏固期(consolidation period)的持續時間，定義為達成 HBsAg 消失後，仍需持續治療的時間。這可能會因特定試驗藥品的作用機轉和半衰期而異(例如：NrtI 的鞏固期建議為 12 個月；長效干擾素的鞏固期則無相關建議，可能需 12 至 24 週)。

評估有限療程療法時，在試驗治療期結束時停止 NrtI 治療的條件，應符合以下標準：

- (1) 若適用，在各治療組平等應用。
- (2) 在試驗計畫書中明確定義。
- (3) 嚴格且明確，例如：HBsAg 消失或 HBsAg 顯著下降，或第二期試驗中辨識的其他重要生物標記顯著下降。預期安慰劑組只有少數受試者能符合此標準。

停止 NrtI 治療的條件應基於臨床證據，該證據應符合當時權威科學機構建議的實務指引，以確保停止 NrtI 治療不會對受試者造成過度的安全性風險。申請者應於試驗開始前，與主管機關討論採用生物標記作為治療中斷(interruption)觸發條件之議題。

或者，在有限療程療法後，可採較優性試驗設計，比較「試驗藥品併用 NrtI」與「單獨使用 NrtI」，評估停藥後持續性 HBV DNA 抑制，但未伴隨 HBsAg 清除的結果。

2. 未經治療者(treatment-naïve)

在未經治療之受試者中，可藉由下列方式評估「停藥後 HBV DNA 持續性抑制並伴隨 HBsAg 消失」之療效結果：

- 與活性對照藥品比較，證實具較優性；或
- 對於依試驗規劃時之現行臨床治療指引尚無明確治療適應症，且延後治療不致造成不合理風險的病人，可考慮與安慰劑比較以證實較優性。

採用安慰劑對照設計時，應依試驗規劃時之最新臨床治療指引，確認其臨床及倫理合理性。鑒於臨床治療指引及標準治療可能在試驗執行期間發生重大更新，建議申請者將此情況列入考量、預先規劃因應機制，並於試驗招募前與主管機關討論。

考慮採用不劣性試驗設計的申請者，應事先與主管機關討論試驗設計，並根據活性對照藥品治療效果的歷史證據，對於不劣性臨界值的選定提出合理性說明。一般而言，不劣性試驗中的活性對照藥品應為國內已核准，且被視為所研究特定適應症及族群的標準治療。申請者應提交詳細的試驗計畫書和統計分析計畫(statistical analysis plan, SAP)供審查。

(二) 試驗族群

建議應納入符合下列任一項 CHB 診斷標準的病人：

(1) HBV 核心抗原(HBV core antigen)免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)抗體

呈陰性，且以下任一檢測結果呈陽性：HBsAg、HBeAg 或 HBV DNA 核酸檢測(包括定性、定量和基因型檢測)；或

- (2) HBsAg 持續陽性超過 6 個月。亦可接受 HBV DNA 的核酸檢測(包括定性、定量和基因型檢測)或 HBeAg，在間隔至少 6 個月的兩次檢測都呈陽性(這類檢測的任意組合，只要間隔 6 個月進行即可接受)，以輔助判定感染持續性。

申請者應考慮在關鍵的 CHB 次族群中評估藥品療效，包括但不限於下列次族群：

- HBeAg 陽性和 HBeAg 陰性的受試者
- 具肝硬化的受試者
- 具肝功能代償不全(decompensated liver disease)的受試者

(三) 進入試驗條件

於受試者進入試驗時，應根據臨床評估或既往之肝臟切片報告(若可取得)，記錄是否具有肝硬化。由於使用非侵入性方法診斷肝硬化的標準尚未被明確定義，特別是在病毒已受抑制的病人中，因此若在試驗計畫書中擬使用非侵入性方法判定是否具有肝硬化，應提供文獻支持，摘要其效能特性(performance characteristics)，以及識別肝硬化病人的敏感度及特異性。

(四) 隨機分派、分層和盲性

建議盡可能進行隨機分派的雙盲試驗，以降低潛在偏差的可能性。一般而言，試驗設計應旨在評估試驗藥品對於具關鍵疾病特徵之受試者的影響。針對病人次族群，可在個別試驗中，或是在單一試驗的獨立分層(strata)中評估。若單一試驗同時納入多個病人族群，申請者應考慮於隨機分派時，根據基線變數(例如：HBeAg 狀態、HBeAg 濃度、是否具有肝硬化，以及 HBV DNA 濃度)進行分層，並確保每個分層中都有足夠的人數，以提供有意義的數據。

(五) 特殊族群

a. 共同感染 HBV/HIV-1 的病人(Patients with HBV/HIV-1 coinfection)

對於共同感染 HBV/HIV 的病人，其整體治療目標與單獨感染 HBV 的病人相同。建議申請者考慮於評估有限療程 HBV 療法之臨床試驗中，納入共同感染 HIV 的受試者。若有充分理由須排除共同感染 HBV/HIV 的受試者，應在試驗計畫書中明訂排除條件，並說明合理性。

同時使用對 HBV 也有效之 HIV 抗反轉錄病毒藥品(例如：HIV 核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑)，在評估有限療程 HBV 療法時，可能會對停藥(treatment cessation)與否產生影響，並可能因受試者持續接受基於 HIV 核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑的抗反轉錄病毒處方，而干擾療效結果之解讀。鑑於 HIV 與 HBV 療法間存在多種交互作用，建議申請者與主管機關討論試驗規劃，並尋求回饋意見。

b. 共同感染 HBV/HDV 的病人(Patients with HBV/HDV coinfection)

D 型肝炎病毒(HDV)感染僅在同時(concurrent)感染 HBV 的情況下發生。根據世界衛生組織的估計，全球約有 5% 的慢性 HBV 感染者同時感染 HDV，約為 1,200 萬人。過去不同統合分析所得之全球盛行率估計差異較大，可能與受試族群及檢測策略不同有關。相較於單獨感染 HBV，共同感染 HBV/HDV 會導致更嚴重的肝臟疾病，進而增加肝硬化、肝細胞癌以及肝功能代償不全/衰竭的風險。

對於共同感染 HBV/HDV 的病人，其最終治療目標為清除或長期抑制這兩種病毒。針對 CHB 的治療若能導致 HBsAg 消失，最終可能也會使 HDV 感染得以清除。HDV 重疊感染(superinfection)經常會造成 HBV 的自發性抑制，但特定 HBV 治療對這兩種病毒間交互作用的影響則難以預測。在開始 HDV 治療後且 HDV 受到抑制時，須留意 HBV 再活化的可能性。為了降低 HBV 再活化及相關肝炎惡化(flare)的風險，建議讓病人在接受 HDV 治療前先接受 Nrti 的抑制性治療。

對於共同感染 HBV/HDV 的病人之臨床試驗建議，不屬於本文之討論範疇。申請者應直接與主管機關討論研發計畫。

c. 兒童病人

由於在感染 HBV 的幼童中，進展性肝臟疾病並不常見，因此大多數研發計畫通常不建議納入小於 2 歲以下的病人。此外，根據現行治療指引，一般不建議對小於 2 歲的兒童進行治療。

原則上，兒童臨床試驗可在獲得成人第二期數據，闡明安全性概況並獲得初步療效證據後開啟。由於 CHB 於兒童病人之自然病史，以及病毒複製與宿主免疫反應之動態關係(dynamic relationship)可能與成人不同，因此並非在所有情境下都能將療效由成人外推至兒童，可能需要依據試驗藥品之作用機轉與所評估兒童年齡層進行個案考量。

若療效可由成人外推至兒童，則在確認成人族群之關鍵藥物動力學參數後，兒童研發計畫可聚焦於確立足以使兒童族群達到與成人相似暴露量之劑量配方，以證明在目前治療指引建議治療的兒科族群中的療效。此外，仍應收集額外的臨床數據，以評估抗病毒活性是否與成人試驗的觀察結果相當。鼓勵申請者及早與主管機關討論兒童試驗設計與合適的評估指標。

若成人試驗中未發現嚴重的安全性警訊，申請者應於成人第三期試驗納入青少年(本文定義為 12 歲以上至未滿 18 歲)，或與第三期成人試驗同步進行一項專門針對青少年的試驗。應於申請新藥查驗登記時，一併提交該年齡層的確證性藥物動力學、安全性及療效數據。

針對非青少年之兒童族群(本文定義為 2 歲以上至未滿 12 歲)，在試驗收案時，通常會依年齡或體重分為數個組別。由於多數抗病毒藥品之劑量建議是基於體重來訂定，因此相對於年齡，以體重作為收案標準較佳。此外，臨床試驗中，各個組別的收案應採平行而非序列方式進行，除非該藥品具有特定安全性或藥品特性 (即影響藥品吸收、分

佈、代謝、排泄的因素)須採取不同設計。兒童治療試驗(例如：第二期或第三期試驗)之劑量選擇，應以兒童試驗初期藥物動力學/安全性階段所得之藥物動力學數據，以及可用之模型與模擬結果來支持。申請者應於開始第二期或第三期兒童試驗前，針對劑量選擇與主管機關進行討論。

兒童試驗亦應收集數據以支持藥品在兒童族群之安全性。一般而言，建議包含約 100 位受試者接受建議劑量與治療持續時間的安全性資料庫，受試者應適當分佈於需要進行研究的各年齡層中。應從兒童試驗中收集長期追蹤數據，以評估長期安全性與治療反應之持久性。若成人臨床試驗顯示安全性概況或劑量受纖維化程度影響，應使用最適合各試驗地點之評估方式評估兒童受試者是否具有肝硬化。

進行兒童族群之評估時，所使用之劑型應符合各年齡層兒童之需求與可接受性。一般而言，成人使用之劑型通常適用於青少年；然而，對於較年幼的兒童，若無法吞服錠劑或膠囊劑型，則可能需要不同的劑型。因此，應盡早開始研發兒童使用之劑型，以利後續於不同年齡層兒童中，規劃適當的給藥方式與劑量。

(六) 劑量選擇

概念驗證性抗病毒活性試驗的結果，可作為後續臨床試驗選擇待評估劑量之依據。鼓勵申請者運用各種定量臨床藥理學方法，整合關於暴露量與藥效學評估之所有可得資訊，例如：測量標靶結合性(target engagement)的生物標記、HBsAg 下降、HBV DNA 下降、HBV RNA 下降及 HBcrAg 下降，以選定第三期臨床試驗之劑量。

(七) 療效指標

針對新型有限療程療法，在臨床試驗中，可採用下列任一療效指標進行評估：

- 有限療程療法停藥後，HBV DNA 持續性抑制(低於定量下限[LLOQ]、目標檢出[TD]或目標未檢出[TND])達 6 個月以上；或
- 有限療程療法停藥後，HBV DNA 持續性抑制(低於定量下限[LLOQ]、目標檢出[TD]

或目標未檢出[TND])達 6 個月以上，伴隨 HBsAg 消失($\text{HBsAg} < 0.05 \text{ IU/mL}$)，無論是否伴隨 HBsAb 之血清轉換。

目前而言，以 HBsAg 濃度自基線值之下降(未完全清除)來評估 CHB 治療反應之可用性尚不明確，因為 qHBsAg 變化與臨床反應之關聯性不一致。

應考慮選擇少數次要療效指標(例如：HBeAg 陽性受試者之 HBeAg 消失、anti-HBe 血清轉換，以及 ALT 正常化)，並運用適當統計方法進行多重檢定。另須留意，血清生化指標(例如：ALT 值)會因不同實驗室而異；此外，ALT 未正常化的情形，亦經常受到其他慢性肝臟疾病(例如：非酒精性脂肪肝病)所干擾。

A. 其他重要指標：評估肝臟疾病的惡化

除了晚期或失代償性肝硬化的病人外，對肝臟疾病惡化事件進行嚴謹的統計評估可能具有挑戰性，因為這些事件在 CHB 病程晚期之前鮮少發生。然而，對此類指標的治療效益仍能提供有用的臨床資訊，評估此類指標的臨床試驗可作為支持擴增適應症或涵蓋新病人族群之依據，並可於仿單適當章節中摘要呈現其結果。

申請者可考慮納入下列參數或臨床結果作為評估指標：

- 末期肝病模型(Model for End Stage Liver Disease)評分變化
- Child-Turcotte-Pugh 評分變化
- 進展至需肝移植或導致死亡之肝衰竭
- 肝細胞癌(HCC)之發生

透過肝臟切片或非侵入性方法評估之治療相關纖維化或肝硬化消退，可能適合呈現於仿單。然而，申請者在設計評估此類指標之試驗時，應審慎評估仿單呈現的內容，以及非侵入性檢測工具之效能特性(performance characteristics)。

B. 病人報告結果測量(Patient-Reported Outcome Measures)

若申請者考慮在臨床試驗納入病人報告結果測量作為評估治療效益的指標，應於臨床研發過程中與主管機關討論所欲使用的病人報告結果測量工具。

(八) 試驗程序和評估時間點

生化、血清學、病毒學及組織學指標可用於評估治療的有效性。針對具有有限療程之藥品，評估主要療效指標(即持續病毒學反應)的最佳時間點為停藥後至少 6 個月。此外，評估療效指標的最合適時間點，應視該藥品之作用機轉與半衰期而定。進行較長期的追蹤，可能有助於確認治療反應之持久性，並評估臨床結果。

(九) 統計考量

原則上，臨床試驗啟動前，應備妥具完整內容之試驗計畫書(protocol)及統計分析計畫(statistical analysis plan, SAP)，說明試驗假設、分析方法與所有相關細節。為提升治療效果估計與推論之準確性，建議申請者考慮調整預先設定且預期與結果有關的基線因子 (例如：HBeAg 狀態、HBV DNA 濃度、HBsAg 濃度等)。若隨機分派時已依據基線共變數進行分層，則應於統計分析中納入此分層因子，並於試驗計畫書中說明如何處理分層隨機化之分析策略。關於統計分析方法和議題，請參考統計相關研發策略指導原則。

a. 分析族群

於所有完全盲性(fully blinded)試驗，所有接受隨機分派並在試驗期間接受至少一劑治療的受試者，均應納入主要療效分析。若為未盲或部分盲性(unblinded/partially blinded)試驗，則原則上所有隨機分派之受試者皆應納入分析。此外、應盡可能避免出現接受隨機分派後卻未接受任一組別的治療的受試者。

b. 療效分析

主要分析應比較各治療組別中反應者的比例，以判斷是否顯示出療效。對於次族群分析(subgroup analyses)中，建議應針對重要的人口統計學及基線特徵(例如：地區、性別、種族、年齡組別、HBV 基因型、HBeAg 狀態、HBV DNA 基線值、體重、BMI、ALT、肝纖維化/肝硬化情形，以及過往治療反應等)進行主要療效指標的分層分析。這些分析的目的是探討主要療效指標結果在這些次族群之間的一致性。

應針對治療與地區之間的交互作用(treatment-by-region interaction)進行調查並報告，以評估療效結果的一致性。如果試驗中納入 HBeAg 陽性和 HBeAg 陰性受試者，也應調查治療與 HBeAg 狀態之間的交互作用(treatment-by-HBeAg status interaction)。

c. 處理缺失資料

申請者應努力減少受試者退出試驗的比例。當無法避免受試者退出試驗時，應說明缺失資料的原因，並嘗試確定未完成試驗的受試者的最終狀態。若分析排除缺失資料或其他治療後結果的受試者，可能會產生偏差，因為未完成試驗的受試者在已測量及未測量的特徵上，可能與完成試驗的受試者存在顯著差異。分析中處理缺失資料的主要方法應預先於計畫書和統計分析計畫書中明確說明。應執行敏感性分析，以確認主要分析結果對於缺失資料的相關假設具有穩健性。

(十) 加速核准考量

在 CHB 治療領域中，HBV DNA 抑制(無論是否伴隨 HBsAg 消失)被視為一項已驗證之替代指標(validated surrogate endpoint)，已被證明能預測臨床結果，故可用於支持一般核准(traditional approval)。申請者若計畫使用其他合理預期能預測臨床效益之替代指標來支持加速核准(accelerated approval)，應與主管機關進行討論。透過加速核准機制取得上市許可的條件是必須執行上市後確認性試驗，以驗證並描述藥品對於不可逆病程、死亡率或其他臨床效益之影響。

(十一) 效益風險考量

與其他的藥物相同，全面且詳盡的效益風險評估，可確保新藥對目標族群的效益大於潛在風險。效益風險評估會將新藥已證實的治療效益與觀察到的安全性概況列入考量，並結合既有疾病與現有治療選項進行綜合判斷。

三、其他考量

(一) 臨床病毒學考量

應在治療期間及追蹤期的不同時間點採集樣本，以進行 HBV 的定量、基因型及表現型分析。樣本採集的時間點，應根據試驗藥品初步觀察到的抗病毒效力(potency)、治療期間及停藥後的持久性來進行設計。對於基線與發生病毒學失敗(virologic failure)時的分離株，均應測定其基因型與表現型。

病毒學失敗定義為：

- HBV DNA 較最低點(nadir)確認增加 $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL；或
- HBV DNA 曾低於定量下限(LLOQ)，之後又出現可定量 HBV DNA 且 $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL；或
- 連續兩次回診 HBV DNA 均未低於定量下限(LLOQ)。

有限療程療法完成後，可能出現 HBV DNA 暫時性升高，之後才會達到持續抑制。在試驗設計階段應預先規劃適當策略，以區分此類暫時性升高與真正治療失敗的個案。

對於具免疫系統活化作用(activators of the immune system)的藥品進行臨床評估，可能更具挑戰性，因為此類藥品最主要的作用可能在於減少受感染的細胞，進而耗竭肝細胞內之 cccDNA 存量。要將 cccDNA 存量完全耗竭至低於偵測下限，可能需要很長的時間，且依不同藥品之作用機轉所需時間不一。目前，唯一足以預測停藥後持續反應的生物標記是 HBsAg 消失，然而其判讀可能會因整合型(integrated) HBV DNA 基因

組片段所表現的 HBsAg 而變得複雜。除了宿主免疫標記和血清 HBV DNA 外，應在研發早期評估多項探索性 HBV 指標(例如：HBcrAg、HBV RNA 等)，以期識別與藥物活性相關並可能預測治療反應的潛在標記。

應比較基線與治療中病毒學失敗分離株的基因型，並辨識新出現的抗藥性相關取代/突變 (drug resistance-associated substitutions/mutations)。對於對試驗藥品具有基因型抗性的受試者，應將其 HBV DNA 在 HBV 基因組背景下進行複製，並測定對試驗藥品之易感性(susceptibility)。

目前已確認之 HBV 基因型共有 10 種(基因型 A 至 J)，基因型 A 至 F 還可區分為不同的亞型。由於不同的 HBV 基因型/亞型會編碼獨特的病毒蛋白，可能對試驗藥品產生不同的反應，若藥品僅對某些基因型/亞型有效，可能干擾臨床試驗的療效結果。因此，建議於基線時測定受試者感染的 HBV 基因型/亞型，以評估試驗藥品是否對所有 HBV 基因型/亞型都具有抗病毒活性。對於基線時 HBV DNA 已受抑制的受試者，若可取得過去的基因型評估資料，亦可採用。應於試驗計畫書中敘明用於檢測 HBV 基因型的分析方法與其效能特性。在某些情況下，透過親緣關係分析(phylogenetic analysis)來確認基因型/亞型可能非常重要。

抗藥性分析方面，在治療期間或追蹤期之樣本中，若標靶蛋白之胺基酸序列或基因體標靶藥品針對之 DNA 序列出現任何變化(包括混合型)，且基線樣本不存在這些變化，則可視為在治療期間產生。此外，應分析基線樣本以識別與試驗藥品抗病毒活性差異相關之 HBV 基因多形性(genetic polymorphisms)。申請者若計畫使用次世代定序(Next Generation Sequencing，NGS)技術進行抗藥性分析，應及早諮詢主管機關。

當共同感染 HIV 與 HBV 的病人，使用標靶為不同病毒種類中相似病毒蛋白之抗病毒藥物時，存在產生抗藥性的風險。基於此風險，建議在適當時評估 HIV-1 與 HBV 病毒蛋白，是否產生抗藥性與交叉抗藥性(cross-resistance)。

對於臨床試驗中所有病毒學評估，若可行，建議使用經驗證的分析方法，並於中央

實驗室進行。申請者可收集當地實驗室的檢測結果，但須標明所使用的分析方法。若使用研發中的分析方法，除了應詳細說明方法學，還須提供經分析驗證研究(analytical validation studies)所確定之效能特性，該研究應使用地理與時間上不同之分離株(geographically and temporally distinct isolates)進行。對於須要透過特定分析方法方能識別可讓感染族群(例如：特定基因型或具抗藥性之族群)獲得治療效益的藥品，可能需要配套診斷工具(companion diagnostic)。

鼓勵申請者於研發早期即提交抗藥性監測計畫。若臨床試驗中的抗藥性評估涉及次世代定序 (NGS)，建議與主管機關討論 NGS 方法的細節。

在長期追蹤期間，若偵測出 HBV DNA，建議進行 HBV 基因型分析，以釐清其為復發(relapse)或再感染(reinfection)所致。

(二) 藥物動力學/藥效學考量

於感染 HBV 之受試者中進行之臨床試驗，應納入藥物動力學評估，並在所有受試者中，探討藥物暴露量(例如：最低或最高血漿濃度[Cmin 或 Cmax]、曲線下面積[AUC])與病毒學成功及毒性之關聯性。申請者可於整個藥品研發過程中，結合密集與稀疏採樣(intensive and sparse sampling)，以建立試驗藥品的藥動學特性。舉例來說，於早期單一療法試驗中，申請者應執行密集採樣；但於較長期的試驗中，密集採樣較不可行，但申請者可將這些試驗中的稀疏採樣數據，與早期試驗所得之密集採樣數據合併，進行群體藥物動力學分析(population PK analysis)。申請者應盡可能提高受試者採樣人數並收集多個稀疏藥動學樣本，包括關鍵的病毒學評估時間點。此外，記錄給藥時間與血漿採樣時間也相當重要。

申請者可依據研發階段與分析目的，採用下列兩種方法來探討藥物暴露量與病毒動力學(viral kinetics)或病毒學抑制之關係，兩種方法皆可探索相關的共變數(relevant covariates)：

- a. 為了協助規劃第 2b 期或第三期臨床試驗，特別是劑量的選擇，應考慮採用機制性

方法(mechanistic approach)以建立藥物濃度與病毒動力學之關係。此機制性模型方法亦應將試驗藥品抗藥性的產生與目標族群等因素列入考量。對於合併療法，亦可於模型中納入潛在的加成(additive)或協同(synergistic)抗病毒作用，以協助優化劑量組合。

- b. 為較簡化之分析方法，可建立達病毒學抑制或發生病毒學失敗的受試者比例，與適當的藥物暴露變數(例如：最低濃度或 AUC)之關係。這種分析方法可用於支持藥品活性與劑量選擇。

在安全性部分的暴露量-反應分析(exposure-response safety analyses)應考量試驗藥品的機制性靶點效應(on-target effects)及脫靶效應(off-target effects)，以及在試驗藥品組中更常見的不良事件。適當的暴露參數和模型建立方法，取決於試驗藥品及其毒性。

(三) 仿單考量

在停用抗 HBV 療法後，部分病人可能出現 CHB 之嚴重急性惡化。對於停用抗 HBV 療法之受試者，應密切監測病毒血清標記(尤其是病毒量)與肝功能至少 12 個月，包括臨床評估與實驗室檢查。某些情況下，可能須要重新開始抗 HBV 療法。上述風險與監測建議，應於藥品仿單中充分說明。對於同時對 HIV-1 具活性之抗 HBV 藥品，使用該藥品可能導致 HIV-1 產生抗藥性，此項潛在風險應於藥品仿單中明確揭示。

結語

慢性 B 型肝炎治療藥品的研發涉及病毒學特性、藥品作用機轉、病人族群、療效指標、安全性及抗藥性等多面向考量，研發過程較為複雜。本文僅摘要目前國際指引中提及有關慢性 B 型肝炎治療藥品研發之重要臨床考量。隨著新型作用機轉藥品、有限療程療法及新穎生物標記持續發展，未來臨床試驗設計及療效評估策略亦可能隨之調整。針對具特殊作用機轉、創新治療策略、特殊病人族群，或擬採用新穎療效指標之研發計畫，鼓勵申請者於研發早期與主管機關討論溝通，以利建立適切之臨床研發策略。

參考文獻

1. US FDA: Guidance for industry - Chronic Hepatitis B Virus Infection: Developing Drugs for Treatment; April 2022.
2. 財團法人醫藥品查驗中心: 慢性 B 型肝炎治療藥品之臨床研發策略指導原則, 114 年 10 月版本。
3. 財團法人肝病防治學術基金會、醫療法人好心肝基金會: B 肝治療手冊, 2023 年 10 月修訂版。
4. Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Clinical Liver Disease 2018; 12(1): 33-34.
5. Ghany MG, Pan CQ, Lok AS, et al. AASLD/IDSA Practice Guideline on Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology 2026; 83(4): 974-997.
6. U.S. Centers for Disease Control and Prevention 網站: Case Definition Chronic Hepatitis B 2024 <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/hepatitis-b-acute-and-chronic-2024/>
7. Congly, S.E. et al. Characterization of hepatitis B virus genotypes and quantitative hepatitis B surface antigen titres in North American tertiary referral liver centres. Liver International, 2013;33(9):1363–1369.
8. Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, Yuen MF. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. Hepatol Int. 2021 Aug;15(4):833-851. doi: 10.1007/s12072-021-10223-5. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34297329.
9. World Health Organization: Hepatitis D. Updated July 28, 2026.

我國與歐美日原料藥主檔案送件審查常見缺失之比較

黃克理¹

前言

我國原料藥主檔案 (Drug Master File , 以下簡稱DMF) 審查, 在政府逐步落實 ICH Q11、ICH Q3A、ICH Q3C、ICH Q3D與ICH M7等國際指引後, 逐漸由傳統文件完整性導向, 朝向風險管理與科學論述並重的方向發展。對於原料藥製程的理解以及不純物風險控制策略的要求, 均顯著提升。

這種從書面文件符合走向科學實證的變革, 正反映了全球核心醫藥主管機關的審查共識。長期以來, 歐洲藥典品質認證制度 (Certification of Suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia , 以下簡稱CEP) 即建立在歐洲藥典符合性與嚴謹的製程科學基礎之上; 美國食品藥物管理局 (FDA) 在審查簡易新藥上市申請 (ANDA) 所引用的DMF時, 更是極度注重關鍵製程參數與關鍵品質屬性等數據流向與因果連結; 而日本獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構 (PMDA) 則在新藥審查的原料藥主檔案中, 對多晶型控制、分析方法驗證及不純物流向研究追根究柢。

因此, 許多在臺灣DMF審查中反覆出現的技術性缺失, 本質上並非區域性的特殊法規要求, 而是與歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare , 以下簡稱EDQM)^[1]、美國FDA^[2]以及日本PMDA^[3]在技術審查焦點一致。這些缺失皆直指整體化學製造管制 (CMC) 合理性的核心問題。本篇將橫向對比臺灣、歐洲、美國、日本各國審查實務, 解析常見送件缺失與法規科學。

¹財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

起始物與中間體

起始物 (Starting Material) 選擇不合理

【各國常見缺失】(臺灣、歐洲、美國、日本)

廠商常選擇「距離最終原料藥結構過近」的關鍵中間體作為起始物，企圖縮短法規監管的製程範圍，申報時僅以「具備原料藥結構片段」或「具明確化學特性」作為理由。

【法規科學解析】

起始物之前的步驟不受優良製造規範 (GMP) 監管。若將起始物定義得過於靠近最終產物，等於將關鍵反應 (如碳骨架形成、關鍵不純物生成或移除階段) 排除在 GMP 監管之外。主管機關將無法確認在非管制步驟中產生的不純物是否已被有效追溯與控制。關於起始物選擇的合理性可參考本刊於第 158 期所刊載的文章「原料藥起始物選擇合理性及審查重點與考量」^[4]。

物料與中間體規格不足，缺乏源頭管理

【各國常見缺失】

- 【臺灣/歐洲】：對於起始物、關鍵試劑、溶劑或可分離中間體，未能建立適當的特定 (Specified)、非特定 (Unspecified) 及總不純物允收標準；或後段物料規格訂定過於寬鬆。
- 【臺灣/美國】：多來源起始物缺乏所有供應商完整資料 (如 CoA、生產廠址)，或未評估不同供應商製程帶來的不純物變異。

【法規科學解析】

過於寬鬆或模糊的規格無法有效管制潛在不純物，導致批次間品質不穩定。未評估不同供應商的製程差異，容易在供應商變更時引入新的未知不純物。

製程與控制策略

製程描述缺乏細節與數據前後矛盾

【各國常見缺失】

- **【臺灣/歐洲】**: 反應流程圖(Reaction Scheme)漏列中間體(EDQM 特別強調「未分離中間體」未依規範以方括弧標示); 各步驟物料用量與預期產率缺乏具體細節; 或 CTD S.2.2、S.2.4 兩節之間的數據互有出入。
- **【美國】**: 製程參數說明模糊, 缺乏關鍵製程參數(CPP)對應關鍵品質屬性(CQA)的量化影響評估。

【法規科學解析】

文件前後矛盾會直接影響主管機關對整體數據可信度的信心。若製程細節不透明, 主管機關便無法判斷控制策略的合理性, 亦無法保證商業化量產時的製程耐變性與重現性。

未充分說明特殊操作與回收流程

【各國常見缺失】

- **【臺灣/歐洲/日本】**: 針對重製(Reprocessing)、再製(Reworking)及混合(Blending), 藥廠常以「重複已核准步驟」一筆帶過, 缺乏啟動指標、具體操作流程與不純物概況(Impurity Profile)的完整評估。
- **【臺灣/歐洲/日本】**: 若涉及物料(如溶劑、副產物)回收再利用, 未詳細交代回收點、純化流程與對最終產品的品質影響評估。

【法規科學解析】

未經嚴謹定義與評估的重製或回收操作, 可能導致降解物增加或不純物在製程中濃縮循環, 進而污染後續批次。

製程確效與變更資料不足

【各國常見缺失】

- **【臺灣】**：未檢附完整確效計畫、缺少至少三批商業量產數據，或參照的批次不具代表性。
- **【美國】**：發生製程變更（如變更生產場地、設備或工藝）時，廠商缺乏充分的同等性評估與科學佐證數據。

【法規科學解析】

製程確效的目的在於證明製程能在商業化生產條件下持續、穩定地製造符合品質要求的原料藥。若缺乏具代表性的確效批次或充分的變更評估，主管機關將無法確認製程變異是否仍受到控制，也難以判斷製程變更後是否引入新的品質風險、改變不純物概況或影響產品一致性。因此，所有重大變更均應建立以風險評估及科學數據為基礎的可比性（Comparability）論證，而非僅以歷史經驗推論。

不純物風險管理與評估

不純物管控未達法規規範要求

【各國常見缺失】

- **【臺灣/歐洲】**：廠商消極地「僅針對藥典所列品項」進行討論，忽略廠內製程所可能產生的特定不純物。
- **【臺灣/美國/日本】**：未知或已知不純物的規格限度高於 ICH Q3A/Q3C 規範上限（如驗證閾值），卻未能提供相符的毒理學或安全性評估資料佐證。

【法規科學解析】

ICH Q3A/Q3C 所建立的是不純物管制的基本架構，而非限制廠商僅須討論藥典已知不

純物。不同的製程、起始物來源、反應條件及純化方式皆可能產生特定製程不純物，因此，應依產品生命週期進行完整的風險辨識與控制。若規格超過 ICH 相關閾值卻缺乏毒理學資料支持，主管機關將無法確認其對病人安全性的影響是否可接受。

高毒性與潛在致突變性不純物評估嚴重不足

【各國常見缺失】

- 致突變性不純物 (ICH M7) : 未對起始物、副產物、降解物等進行 Class 1 至 Class 5 的全面風險分類。日本 PMDA 特別要求須提供兩種不同原理 (如基於專家規則與基於統計模型) 的定量構效關係 (Quantitative Structure-Activity Relationships , 以下簡稱 QSAR) 方法學預測結果。致突變性不純物相關規定可參考本刊於第 163 期所刊載的文章「藥品中 (潛在) 致突變性/致癌性不純物之分類、限量制定、管制策略與審查考量」^[5]。
- 亞硝胺類 (Nitrosamines) : 未提供整體風險評估報告，或未綜合考量新鮮/回收溶劑、亞硝酸化試劑與胺類共存、包材與儲存條件等潛在污染源。
- 一級溶劑 (ICH Q3C Class 1 Solvents) : 【臺灣/歐洲】指出製程使用常見二級/三級溶劑時，常忽略其原料可能夾帶一級溶劑 (如苯、四氯化碳) 的微量污染風險。
- 元素不純物 (ICH Q3D) : 【臺灣/美國】發現廠商直接刪除藥典「重金屬」檢測，卻未依 ICH Q3D 針對原料、製程用水、催化劑、製程設備接觸及包裝容器系統進行完整的風險評估。

【法規科學解析】

高毒性及潛在致突變性不純物的管理重點，在於證明製程已建立完整且具科學依據的風險控制策略，而非僅提供最終產品檢驗結果。主管機關要求廠商依 ICH M7、ICH Q3C 及 ICH Q3D 等指引，系統性評估各項潛在來源，包括起始物、試劑、溶劑、催化劑、設備接觸、回收流程、包材及儲存條件等，並提出充分的風險分析與必要的分析數據，



以證明相關不純物可持續控制於可接受限度內。若缺乏完整論證，即可能無法排除病人長期暴露風險，亦會降低主管機關對整體品質管理系統的信賴度。

質量平衡 (Mass Balance) 差異與流向研究缺失

【各國常見缺失】

- 【歐洲/日本】：中間體或成品的含量與總不純物之和出現顯著質量不平衡時未予釐清。歐洲 EDQM 及日本 PMDA 強烈要求須提供不純物的「流向與清除 (Fate and Purge)」科學論述，必要時須進行添加清除測試 (Spiking Study)。

【法規科學解析】

質量顯著不平衡暗示產品中含有未被檢測出的物質 (如高沸點溶劑、聚合物或未知降解物)。若缺乏流向與清除的實證數據，「某步驟可有效清除不純物」的說法即缺乏科學支持力。

規格、分析方法與物化特性

藥典方法缺乏廠內確認 (Verification)

【各國常見缺失】(臺灣、歐洲、美國)

誤以為直接套用官方藥典方法即無需執行實驗，未依 USP <1226> 等規範針對廠內環境、特定儀器與自家產品進行專一性、可重複性或系統適用性等試驗。

【法規科學解析】

官方藥典方法雖已經過通則驗證，但並不代表可直接適用於所有產品、儀器及實驗室環境。廠內仍須透過 Verification 證明分析方法在自身操作條件下具備足夠的專一性、精密度、系統適用性及分析能力，以確保檢驗結果具有可靠性與再現性。若未完成適當確認，即可能因基質差異、儀器性能或操作條件不同而造成分析偏差。

廠內開發分析方法確效瑕疵

【各國常見缺失】(臺灣、美國、日本)

- 。 線性與範圍 (Range) 未涵蓋自報告閾值至規格值的 120% 。
- 。 不純物定量時未評估或未套用相對響應因子 (RRF) 。
- 。 參考標準品 (Reference Standard) 追溯性或純度標定數據不足 。

【法規科學解析】

分析方法確效的核心在於證明方法適合其預定用途。若線性範圍不足、未考量相對響應因子 (RRF)，或參考標準品缺乏完整追溯性，將直接影響不純物定量及放行判定的準確性，甚至導致品質風險被低估。完整的方法確效應符合 ICH Q2 等相關指引，以確保分析結果足以支持產品品質管理及法規要求。

結構描述、鑑別與物化特性 (Polymorphism) 控制不足

【各國常見缺失】

- 。 【日本】：鑑別 (Identification)：指出若單一鑑別試驗無法提供足夠專一性，須採用兩種以上不同原理之方法；若為鹽類原料藥，必須包含對抗衡離子 (Counter-ion) 的鑑別。
- 。 【美國/日本】：晶型與物理特性：常見對多晶型 (Polymorphic form)、吸濕性或溶解度鑑定不足，且缺乏對「保存期間晶型轉變可能性」的科學評估。

【法規科學解析】

晶型轉變可能會直接改變原料藥的溶解度與溶出速率，進而影響終端製劑的生體可用率與臨床療效。

安定性試驗

光安定性試驗設計瑕疵

【各國常見缺失】(日本)

執行光安定性試驗時若使用包覆膜 (如特定塑料)，卻未提供數據證實該包材對特定波長 (如 UV) 具穿透性，導致試驗無法反映藥物真實的光降解風險。

【法規科學解析】

光安定性試驗的目的在於評估藥品於光照環境下的降解風險，因此試驗條件必須能真實反映樣品所接受的光照劑量。若使用具遮光效果的包覆材料卻未證明其透光特性，可能低估光降解程度，使試驗結果失去代表性，進而影響包裝設計、標示及儲存條件的合理性。

外推再驗期 (Retest Period) 缺乏合理論述

【各國常見缺失】(臺灣、歐洲、美國、日本)

依據 ICH Q1E 進行數據外推時，未提供適當的統計回歸分析，或缺乏數據趨勢顯著變化的合理說明，即逕行外推過長的再驗期。

【法規科學解析】

ICH Q1E 允許依據安定性數據進行有限度的有效期限或再驗期外推，但前提是安定性趨勢具有充分的統計支持，且未出現明顯品質變化。若缺乏適當的回歸分析、趨勢評估或風險論證，過度延長再驗期可能導致產品於實際使用期間已超出可接受品質範圍，因此主管機關通常要求廠商以完整的統計分析及長期安定性資料作為外推依據。

結語

本篇整理臺灣、美國、歐洲及日本各國主管機關對原料藥化學製造管制審查、送件資料常見缺失，可發現無論是起始物的合理性、製程控制、不純物風險管理、分析方法

確效，或安定性研究，主管機關皆要求申請人建立以品質風險管理（Quality Risk Management）與科學證據（Science-based Justification）為核心的控制策略。唯有完整掌握製程、建立可追溯的品質管理機制，並提供充分的數據支持，才能提升審查通過率，並確保原料藥於整個產品生命週期中持續維持一致的品質。

為協助廠商在送件前進行全面性的法規科學品質體檢，以下根據常見送件缺失整理的 DMF 送件自我查檢表（Self-Checklist），提供廠商於送審前逐項確認的參考。

檢核分類	關鍵自我查核項目（Checkpoints）	符合與否
起始物源頭	1. 起始物界定是否具備足夠化學合成步驟（非僅 1-2 步）且合理涵蓋 GMP 範圍？	☐
	2. 是否已列出所有起始物供應商廠址，並針對不同來源評估不純物變異與建立完整規格？	☐
製程控制	3. CTD S.2.2、S.2.4 之物料用量、產率及未分離中間體標示是否前後完全一致？	☐
	4. 重製（Reprocessing）、再製（Reworking）與溶劑回收是否訂有明確啟動指標與品質評估？	☐
不純物風險	5. 是否已依 ICH M7 對所有潛在不純物執行 Class 1-5 分類？	☐
	6. 是否已完成亞硝胺類、ICH Q3C Class 1 溶劑及 ICH Q3D 元素不純物之風險評估報告？	☐
	7. 是否提供高風險不純物之流向與清除（Fate and Purge）論述或添加清除試驗數據？	☐
分析方法	8. 廠內引用藥典方法是否已完成方法確認？廠內開發方法是否評估過相對響應因子（RRF）？	☐
	9. 鹽類原料藥是否已包含抗衡離子（Counter-ion）鑑別？原料藥多晶型及保存期轉變風險是否已完成評估？	☐
安定性	10. 光安定性試驗是否排除包裝遮蔽干擾？	☐
	11. 再驗期外推是否具備 ICH Q1E 統計數據支持？	☐



參考文獻

1. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Top Ten Deficiencies in New Applications for Certificates of Suitability for Chemical Purity, PA/PH/CEP (24) 10, 2024-02-07
2. U.S. Food & Drug Administration, Common Deficiencies in Drug Master Files (DMFs), SBIA Conference: Generic Drug Forum 2025, 2025-04-09
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構・新有効成分含有医薬品（化成品）の承認申請に際し留意すべき、頻度の高い照会事例に基づくチェックリストについて・2025-01-16
4. 《當代醫藥法規月刊》第 158 期・〈原料藥起始物選擇合理性及審查重點與考量〉・2023 年 12 月。
5. 《當代醫藥法規月刊》第 163 期・〈藥品中(潛在)致突變性/致癌性不純物之分類、限量制定、管制策略與審查考量〉・2024 年 5 月。

美國 FDA 於 2026 年 5 月公告《開發供生物藥品許可申請之人類細胞與基因治療產品的化學、製造與管制彈性作法》指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：黃芳儀

發表時間：2026/05

內容歸類：生物製劑

類別：指引

關鍵字：cellular and gene therapy products、CMC flexibilities

資料來源：[Chemistry, Manufacturing, and Controls Flexibilities for Developing Human Cellular and Gene Therapy Products for a Biologics License Application](#)

重點內容：1. 本指引由美國食品藥物管理局管理局(United State Food and Drug Administration, U.S. FDA)發布，整合既有的人類細胞與基因治療 (cell and gene therapy, CGT)產品法規，說明申請生物藥品許可(biologics license applications, BLA)時，於化學、製造與管制 (chemistry, manufacturing, and controls, CMC)要求上所採取之彈性審查原則。

2. 臨床開發階段之彈性

第一期臨床試驗用藥，可豁免遵守 21 CFR Part 211 之規範，允許採用符合臨床階段之製程管制策略與較寬鬆的放行標準，申請者應隨著製程開發經驗，逐步優化製劑規格；針對次要且低風險的製程變更，可接受較不完整之可比性試驗數據。若具科學合理性，可引用相似 CGT 製劑或重要組成(critical components)之 CMC 知識，並鼓勵採用「再生醫學療法標準認可計畫(Standards Recognition

Program for Regenerative Medicine Therapies)」，以提高法規審查之可預期性，並減少申請送件所需之文件量。

3. 製程確效之彈性

考量 CGT 產品之生產限制，U.S. FDA 未明定製程效能確認 (process performance qualification, PPQ) 最低批次要求，允許依據製程複雜度與科學風險，決定適當 PPQ 批次數量；符合規格與架儲期的 PPQ 批次可用於臨床試驗，亦可透過併行性放行 (concurrent release) 供上市商業運銷。

4. 產品放行規格與方法確效之彈性

因病人規模有限，難以累積足夠數據建立放行規格時，在確保品質下 U.S. FDA 給予放行規格建立之彈性。分析方法確效無最低批次限制，具科學佐證之單一代表性批次確效數據亦可被接受。

5. 架儲期、留樣與檢驗方法之彈性

具代表性臨床批次之安定性數據，可支持產品架儲期。針對批量極小或為病患專屬製造的 CGT 產品，可考量豁免留樣。若數據證明替代分析方法符合準確度、靈敏度、專一性與再現性標準，允許取代傳統藥典方法以減少樣品量與檢驗時間。

美國 FDA 於 2026 年 6 月發表《證明人用藥品與生物製劑療效的實質證據》指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：楊蕙黛

發表時間：2026/06

內容歸類：臨床研究

類別：指引草案

關鍵字：Substantial Evidence;
Effectiveness

資料來源：[Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products](#)

重點內容：1. 本草案修訂 2019 年 12 月所發布的同名指引草案，最終定稿後將取代 1998 年 5 月所發布的「提供人用藥品與生物製劑有效性之臨床證據」(Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products) 指引。隨著對生物製程了解的進展，以及高品質數據資料的可用性日益提高，藥品研發時證據的樣態已有所轉變。以往認為實質的療效證據必須來自兩個以上合宜且良好對照之臨床研究的個別結果，而在 1998 年發布的指引中，已提及在一些特定狀況下，根據單一合宜且良好對照之臨床研究加以確認性證據，即有可能足以作為實質的療效證據。在 2019 年前一版的草案中，進一步敘述多項可作為確認性證據的類型，及其用以支持單一合宜且良好對照之臨床研究的實例；另外，也敘述在特定狀況下，例如無有效治療之疾病、罕見疾病等，應運用法規的彈性評估證據的類型和數量，以符合實質證據的標準。本版草案則是更著重於確認性證據的質與量，強調以最有效率的方法獲取實質的療

效證據；除敘述影響藥品療效證據強度的諸多因素，並重新且更全面的敘述如何依單一嚴謹合宜且良好對照的臨床研究合併確認性證據以符合療效實質證據之法定標準，以及增加對安全性考量之段落。

2. 藥品及生物製劑療效之法定標準

申請藥品與生物製劑的核准時，必須提供療效之實質證據。實質證據的定義是：由具科學訓練與經驗的專家，進行合宜且良好對照之研究（包括臨床研究）評估相關藥品的療效，並基於這些研究證據，合理結論出該藥品依仿單或仿單擬稿所述之用法治療時，能有所宣稱之效果。

3. 影響療效證據強度的因素

(1). 試驗設計：合宜且良好對照之試驗設計，關鍵在對照組的選擇、受試者的篩選、治療分派的方法(如隨機分派)、與試驗指標(尤其是主要指標)的選擇。

A. 欲充分支持療效結論，一般在試驗中的對照組為以安慰劑同步對照、活性藥物同步對照、劑量比較同步對照、無治療同步對照、或是歷史性對照(外部對照的一種)。療效的有力證據，一般是建立在與隨機分派之並發對照組(活性對照藥或安慰劑)所呈現的較優性；在特定狀況下，其他的試驗設計也可以支持療效，例如：

a. 與活性對照藥的不劣性試驗

該活性對照藥在先前與此試驗計畫相似群體和臨床情境的較優性試驗中，已呈現持續而明顯的效果。來自不劣性試驗的證據，其強度會因假設之信賴水準及所選擇的不劣性邊界值而有相當的差異。

b. 外部對照試驗

適用情境可有以下狀況：

- I. 該疾病有明確的自然病史
 - II. 外部對照組群體與試驗治療群體非常相似
 - III. 可能影響結果之併用治療非常相似
 - IV. 試驗指標客觀且有意義，在不同群體間有相似可比的定義和確定性
 - V. 觀察期之起始時間相似可比
 - VI. 依預先指定之統計分析所預估的療效相當大，不太可能全然因偏誤所致
- b. 受試者之收納條件須反映預期用藥的族群，排除條件須有科學的依據(例如避免特定藥品交互作用，確保受試者安全)。
- c. 以使用臨床指標為首選，若不可行則採用合理可能或已被驗證能夠預測臨床效益的替代指標。
- (2). 試驗執行：依藥品優良臨床試驗作業準則及指引(Good Clinical Practice)標準執行。包括在雙盲試驗中維持盲性、維持期中分析結果的機密性、數據資料收集的品質、對計畫書之依從度、與受試者追蹤之完成度等。
- (3). 試驗分析計畫：應有預先指定之主要分析，包括適宜的統計方法及敏感度分析計畫，並與具臨床意義之主要估計目標一致；傳統方法是將第 I 型錯誤之可能性控制在一個預先訂定的數值。
- (4). 試驗結果：試驗結果的整體說服力受多種考量所影響，包括 p 值(或其他替代分析方法)之大小、主要指標的療效程度和臨床意義、其他相關指標的結果發現、各項指標結果的一致性、關鍵分析結果的穩健性等；臨床意義的判定，取決於療效指標的

切題性及預估療效之程度大小。來自合宜且良好對照之試驗的療效結果必須具有臨床上的意義，方能作為實質的療效證據。

- (5). 整體研發計畫之面向：評估藥品研發的證據時，須審慎檢視每一個與藥品療效相關的試驗。在執行合宜且良好對照的試驗之前，可依據早期的試驗結果(支持藥品作用機轉和劑量選擇的試驗)與相關的外部資訊(疾病之病生理、該藥品於其他疾病之療效、或其他相似作用機轉藥品之療效)，預期該藥品的療效；療效的先驗機率、統計檢定力、及第 I 型錯誤的機率，均關乎得出錯誤結論的機率。

4. 符合實質證據標準之方法

- (1). 一個合宜且良好對照的臨床研究加上確認性證據

評估是否足以作為療效之實質證據時，試驗的設計、執行、分析、和結果、確認性證據的來源和強度、針對疾病的特殊考量、以及執行大於一個合宜且良好對照之試驗的倫理與可行性，均為考量的因素；其中試驗之設計、執行、分析、和結果之強度，會影響所需要之確認性證據的強度。

- A. 證據來自一個合宜且良好對照的試驗，加上一個有力的確認性證據來源

一般認為有力的確認性證據，其試驗資料應來自相關的合宜且良好對照之試驗資料，例如相關疾病狀況或相關產品的試驗資料，或者來自相同藥理學分類中其他已核准藥品，於合宜且良好對照之試驗中所呈現出的療效。

- B. 證據來自一個具高度說服力之合宜且良好對照的試驗，以及早期的確認性證據

若無法取得有力的確認性證據，則實質的療效證據必須來自一個具高度說服力、合宜且良好對照之試驗。一個

具高度說服力之試驗應符合下列：

- a. 其試驗設計能提供可類推且切合臨床實務的資訊，例如收納多中心、廣泛且具代表性的受試者、以現有標準治療作為對照組及支持療法。
- b. 其試驗設計及分析計畫，採用具臨床意義之主要指標；依療效之先驗機率決定適當的顯著水準值，具有足夠的檢定力。
- c. 根據預期獲益程度之臨床意義、相關不確定性(如信賴區間)、和 p 值(或其他替代統計方法)，所得出之主要分析結果在臨床上及統計學上具有高度說服力，並支持預先訂定之次要指標，在各個重要的試驗次群體中也有高度支持性。
- d. 試驗執行品質高，包含週詳的追蹤，以及將數據缺失最小化。在合理違反假設之狀況，試驗結果呈現穩健性。

由一個符合上述具高度說服力之試驗得出結果，再執行第二個試驗則可能並不實際或不符倫理。若評估單一試驗其設計得當，足以提供具高度說服力的結果，則用以支持該試驗持續進行的早期資料，預期應能提供足夠的確認性證據。

(2). 大於一個合宜且良好對照的臨床研究

來自兩個相同設計試驗的正向結果，雖然可以提供療效之實質證據，但以此結論易有系統性偏差或限制。來自兩個不同設計試驗 (例如設定不同的受試群體收納條件、不同但相關的臨床指標等)的結果，則較不易受到未知的缺陷所影響，並且可提供更多藥品作用的資訊，其正向結果更具說服力。在評估藥品療

效時，所有相關合宜且良好對照之試驗，其設計、執行、分析、和結果，均須納入證據強度的評估。

- (3). 在科學合理且法律准許的情況下，基於已核准藥品之已知療效，使用於新的群體，或是使用不同的劑量、用法、給藥途徑、或劑型。

當有其他類型的證據可以提供運用之道，基於已知療效，將藥品使用於新的相關群體、或是使用不同劑量、用法、給藥途徑、或劑型，此時已核准藥品之已知療效可作為療效之實質證據，毋需另執行合宜且良好對照之臨床研究。例如：

- A. 當科學證據支持疾病進程相似、藥品藥理學相似、成人與兒童之治療反應相似時，可基於已知成人使用藥品之療效，核准兒童使用。
- B. 當藥物動力學概況相似、或有證據支持藥物動力學之差異預期不影響臨床療效表現，可以原劑量、用法、給藥途徑、或劑型之試驗，作為新劑量、用法、給藥途徑、或劑型之療效證據。在此狀況下，雖然應不需新的療效或藥物效力學資料，仍可能需要補充安全性資料。

5. 法規上的彈性變通

- (1). 可能需要彈性變通的臨床狀況

考量疾病的嚴重度(疾病或狀況若未經處理可能致死、導致不可逆的嚴重衰弱)、未滿足的醫療需求(現行療法未能充分的治療或診斷)、以及疾病的罕見程度等，在某些嚴重狀況，可以彈性變通的運用法規之療效標準，但仍然必須呈現出其療效之實質證據。

- (2). 彈性變通的運用

- A. 試驗設計和分析

對於可能導致療效確定性降低之試驗設計和分析，包括指標的選擇和主要統計分析的成功標準等，可以於科學合理及臨床適切的前題下作彈性變通，預先訂定並經過論證及認可。選擇指標的考量因素包括可解釋性、易於評估性、易受偏誤影響的程度、及可用以直接衡量臨床效益的程度等；統計分析成功標準的選擇應考量不同試驗設計與樣本數的可行性、偽陽性與偽陰性結論之影響等。有時雖然假設未能檢定成功，仍有可能作為實質的療效證據(例如療效相當大，不太可能全然因偏誤所致)；在某些狀況下也有可能接受，在一個檢定虛無假設顯著性的試驗中設定顯著水準高於常用之單側 0.025 水準。而罕見疾病的試驗可能因為樣本數較小而無法精確呈現療效表現，此時應考量不同試驗設計之優缺點，盡可能使試驗呈現可解釋的結果。

B. 確認性證據的來源和強度

當合併單一合宜且良好對照之試驗證據時，對於確認性證據的來源和強度之合適性，可以於科學合理及臨床適切的前題下作彈性變通。例如藥品於特定疾病治療效果的作用機轉證據、疾病自然病史的資料(可能源自真實世界資料)等，包含支持療效及相抵觸的證據資訊，均可作為確認性證據的來源；其中以真實世界資料作為確認性證據之合適性，須評估其來源之可靠性與擬運用之相關性，以及試驗設計與預先指定之統計方法和分析的適當性。

6. 安全性考量

新藥的研發與核准除了證實療效，亦須有適當的安全性，以評估其

使用是否利大於弊。合宜且良好對照的研究中，若僅能證實療效但未能收納足夠的受試者、或試驗期間不足以支持藥品的安全性結論時，申請者應視需要依相關指引規畫，增加受試者人數或增加試驗期間、或執行額外的試驗，確保足夠的安全性資料庫規模和充分的期間以進行合宜的利益-風險評估。

美國 FDA 公告《擬豁免某些未分類醫療器材的上市前通知要求》指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：李威逸

發表時間：2026/06/05

內容歸類：醫療器材

類別：指引

關鍵字：Medical device、
Submission、Premarket
notification、Exemption

資料來源：[Intent to Exempt Certain Unclassified Medical Devices from Premarket Notification Requirements](#)

- 重點內容：
1. 美國 FDA 於 2026 年 6 月 5 日正式公告《擬豁免某些未分類醫療器材的上市前通知要求》指引，旨在說明 FDA 擬將特定未分類醫療器材豁免上市前通知(510(k))要求。該指引取代了原先 2019 年版本之指引。
 2. FDA 相信本指引所列裝置符合上市前通知豁免標準。在正式豁免或有新資訊前，FDA 暫不強制執行這些裝置的 510(k)要求，製造商在此期間無須提交 510(k)申請。此指引作為減輕負擔且符合公共衛生的政策，立即實施，但仍接受公眾意見。
 3. 背景與歷史：此指引響應 2012 年醫療器材使用者費用修正案中 FDA 承諾豁免低風險醫療器材上市前通知。21 世紀醫療法案亦要求 FDA 定期豁免合格的第一類「保留」及第二類醫療器材。因此，本指引現僅識別 FDA 認為符合豁免標準的某些未分類醫療器材。此文件更新並取代了 2019 年版本，並增

加了五個額外的預修正案未分類裝置。

4. 豁免範圍：本指引僅旨在豁免特定未分類醫療器材的上市前通知要求。FDA 不豁免這些裝置的其他法定和監管要求，包括註冊與列名、標示、品質管理系統規範和醫療器材報告。此外，任何組合產品（含抗菌劑的單一實體產品）也不予豁免，即使其產品代碼在本指引所列範圍內。
5. 本指引第四節(IV.)列舉了以下類別的未分類醫療器材，FDA 擬將其豁免上市前通知要求：
 - (1) 耳鼻喉裝置(Ear, Nose, and Throat Devices)：插入式聽力保護器(EWD)、環耳式聽力保護器(EWE)、交流電供電及病患接觸式的聽障者言語訓練輔助器(LEZ)、電池供電或非病患接觸式的聽障者言語訓練輔助器(LFA)。
 - (2) 腸胃泌尿裝置(Gastroenterology-Urology Devices)：痔瘡坐墊(LRL)。
 - (3) 一般與整形外科裝置(General and Plastic Surgical Devices)：器械消毒用的酒精棉片(LKB)、指甲義肢(MQZ)。
 - (4) 婦產科裝置(Obstetrical and Gynecological Devices)：助孕型生育診斷裝置(LHD)。
 - (5) 物理醫學裝置(Physical Medicine Devices)：光學輪廓感測裝置(LDK)、脊柱彎曲監測器(LZW)。
 - (6) 神經科裝置(Neurological Devices)：穴位按壓裝置(MVV)。
 - (7) 毒理學裝置(Toxicology Devices)：異菸肼試紙(MIG)。
 - (8) 眼科裝置(Ophthalmic Devices)：眼杯(LXQ)。

衛生福利部修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，並自即日生效。

發表單位：衛生福利部

摘要整理：陳淑玲

發表時間：2026/05/25

內容歸類：罕見疾病藥物

類別：公告

關鍵字：罕見疾病

文號：衛授食字第 1151404323 號

資料來源：[衛生福利部修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，並自即日生效。](#)

- 重點內容：
1. 新增認定「Tadalafil」(Film-coated tablet, 20mg) 為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，適應症為「適用於治療特發性與遺傳性肺動脈高壓 (Idiopathic or Heritable pulmonary arterial hypertension (IPAH or HPAH)) 之成人病人」。
 2. 新增認定「Fenfluramine Hydrochloride」(Oral Solution, 2.2mg/ml) 為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，適應症為「適用於治療二歲以上卓飛症候群 (Dravet syndrome) 病人之癲癇發作」。
 3. 修正「Nusinersen」認定適應症為「經基因確診之 SMA 脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal muscular atrophy) 病人，其 SMN2 為二或三套或已出現症狀之 SMA 第一、二、三型病人」。

衛生福利部食品藥物管理署制訂「臨床試驗藥品資料表」、「顯著財務利益暨非財務關係申報表」及「資料及安全性監測計畫」等 3 項 IRB 公版送審文件。

發表單位： 衛生福利部食品藥物管理署 摘要整理： 陳淑玲
發表時間： 2026/06/11 內容歸類： 藥物臨床試驗
類 別： 函 關 鍵 字： 臨床試驗、IRB、送審文件
文 號： FDA 藥字第 1151405649 號

資料來源： [衛生福利部食品藥物管理署制訂「臨床試驗藥品資料表」、「顯著財務利益暨非財務關係申報表」及「資料及安全性監測計畫」等 3 項 IRB 公版送審文件。](#)

重點內容： 為提升我國藥品臨床試驗審查效能，食藥署委託 115 年度「新藥臨床試驗委託審核監管暨深耕藥品臨床試驗人才職能計畫」協助制訂「臨床試驗藥品資料表」、「顯著財務利益暨非財務關係申報表」及「資料及安全性監測計畫」等 3 項 IRB 公版送審文件，業已完成並放置於食藥署網站 (<http://www.fda.gov.tw>) 提供各醫療機構 IRB 依循辦理之參考。