

「新藥臨床試驗溝通平台會議」會前會會議紀錄

壹、時間：94年5月11日（星期三）下午2:00

貳、地點：經濟部工業局 第一會議室

參、主席：工業局民生化工組 李國貞組長 記錄：鄭欽華

肆、出席單位及人員：（職稱敬略）

經濟部工業局 民生化工組：李國貞、陳昭蓉、葉孟宜

衛生署藥政處：顏秀瓊、許蒨文

財團法人醫藥品查驗中心：陳淑儀

台灣區製藥工業同業公會：廖玲瑛

中華民國製藥發展協會：李寶珍、許秀菁

五洲製藥股份有限公司：陳佈祥

友華生技醫藥股份有限公司：昌孟綦、曾瑞珠

台灣東洋製藥股份有限公司：許秀菁

台醫生技醫藥股份有限公司：林榮華、林士瑤

生達化學製藥股份有限公司：盧良惠、黃鈺益

永信藥品工業股份有限公司：黃茉莉

美時化學製藥股份有限公司：李寶珍、范憶芬、曾摯信

智擎生技製藥股份有限公司：林佳莉、王怡文

國際精鼎科技股份有限公司：呂佩樺

財團法人醫藥工業技術發展中心：廖繼洲、鄭欽華、楊智強、魏

嘉伶、邱麗君、廖家佑、張紫玲

伍、案由討論：

案由一：建議相關權責單位建立周全之新藥臨床試驗快速審查機制 (Fast Track)，以加速致命性或無藥可用之醫療需求(unmet medical needs)之新藥開發。

結論：

1. 對於致命性或無藥可用(serious 或 life-threatening)之藥品，若國外已經進行試驗，依衛生署之公告，廠商可依公告申請免除 IND，即適用於快速審查機制(Fast track)。
2. 但是對於所謂無藥可用(unmet medical needs)之申請案件認定一節，因有時廠商提出之申請案，在審查時，醫藥品查驗中心(CDE)若認定屬於有其他藥品可用之情況時，就不能核准免除 IND 之程序。

案由二：新藥臨床試驗時，新藥開發廠商不易找到合適之主持醫師執行查驗登記臨床試驗，造成進度及品質上之疑慮。建議比照美國藥物暨食品檢驗局(FDA)之模式，提供合格之試驗主持醫院/醫師名單，以利廠商尋找更合適之執行醫院和醫師，縮短執行作業時間及成本，並能快速上市。

結論：

1. 廠商可參考製藥公會所發布之臨床試驗手冊，找到所要開發藥物所歸類之專門科別的專業醫師 (key opinion leader)。廠商可以選擇委託這些醫師進行相關臨床試驗。
2. 將來對於經評鑑通過之醫院人體試驗委員會(IRB)，衛生署可配合公告，以提供廠商委託執行臨床試驗時之參考。

案由三：研發國產新複方、新使用途徑、新使用劑型等之產品時，對於查驗登記所需之國內臨床試驗人數難以預估。建議對於非屬新成份新藥、新適應症之國產產品，由於產品主成分皆為已上市多年之藥品，其產品之安全性、療效性皆已確立。對於其應執行之臨床試驗，是否能訂出最低受試人數，譬如可評估受試人數為 60-80 人。

結論：

1. 依衛生署查驗登記規定，國內臨床試驗所需人數必須是具有統計意義的人數。直接訂定所有案件之人數，是不具科學意義(scientific approach)的方式。建議廠商可向醫藥品查驗中心申請個案諮詢協助。
2. 廠商在進行新藥開發時，若其成份為非新成份新藥時，都希望能進行試驗之初，預估從研發到上市須投入多少資金。目前業者所碰到的困難是臨床試驗計畫書(IND protocol)通過了，但是新藥查驗登記申請(NDA)報告卻沒通過之狀況，廠商認為其原因可能是兩階段審查委員意見不一致的關係，希望衛生署能訂定相關機制，以解決此一問題。但是據藥政處表示，CDE 在個案審查結果所提之書面意見，藥審會理論上會尊重其意見。但有時是廠商 IND protocol 所列之適應症(indication)及劑型(dosage)，與廠商實際在新藥查驗登記申請檢附之執行報告不同。有這樣情況出現時，藥審會在審查時，就必須依實際情形審查，因此可能就無法按照原先 IND 臨床試驗計畫書審查結果來辦理。

案由四：試驗中新藥申請（Investigational New Drug Application，IND Application）時，能建立快速有效率之審查流程。

建議試驗中新藥申請（IND 申請）審查流程：

1. 增加臨時審查會開會時間、縮短排會時間。
2. 強化審查結果快速通之機制、縮短發文時間。

3.區分醫藥品查驗中心(CDE)及人體試驗審查委員會(IRB)審查的職責，避免重複審查。

案由八：建請訂定人體試驗審查委員會(IRB)與醫藥品查驗中心(CDE)審查委員之資格條件，及給予適當訓練或分科審查，以節省藥品開發時間。

案由九：新藥臨床試驗審查過程，政府相關單位（藥政處及醫藥品查驗中心）在審查過程應更透明化及加速審查流程。
建請政府相關單位（藥政處及醫藥品查驗中心）在新藥臨床試驗審查過程，作業流程設計及執行時更透明化及更加速腳步。

案由十六：加速非屬新成份新藥之國產產品，藥物動力學等相關試驗(含預試驗)計畫書之審查。

建議對於非屬新成份新藥之國產產品，對於有關藥物動力學等相關預試驗計畫書之審查，應建立加速審查之流程或建立專責常設之機構(如醫藥品查驗中心(CDE))來審查，並且應開放審查其間溝通之管道。

結論：

1. 因案由 4, 8, 9,16 與加速審查流程及審查透明化有關，併案討論。
2. 目前藥物審議委員會查會固定於每週三下午開會。審查內容包括臨床試驗及查驗登記之審查。目前已考量依據臨床試驗案件數及其迫切性來優先安排會議，增加臨床試驗審查場次。自九十三年四月起，藥審會會議時間及排會案件案號等資訊已在衛生署網站刊載，並公告至會議結束，廠商可於審查會議結束後，由網路上查詢結果。3 週的正式公文作業及來往時間是有此需求。
3. 目前為加速新藥臨床試驗審查作業，衛生署藥物審議委員會及人體試驗委員會(IRB)之臨床試驗是採平行審查。若 IRB 意見可

以在 CDE 審查意見完成前送達藥政處，就可以一齊彙整。但 IRB 之審查意見不一定能及時提供。所以廠商反映之情形有可能會發生。衛生署可以同意 IRB 審查意見些微變更(minor)時，不需送衛生署備查。但是廠商就必須自己負擔因不送衛生署備查而致衛生署日後不核准該臨床試驗的風險。若衛生署不認同廠商所自行判定的些微變更，而要求修改臨床試驗計畫書時，則廠商就必須修改臨床試驗之執行計畫書。

案由五：國產新藥之查驗登記不准理由多因缺乏臨床資料之完整性，建議衛生署可提供類似新藥上市前許可(pre-NDA meeting)快速審查機制，提供業者瞭解其新藥已完成及規劃中之試驗資料之完整性，以適時補足其已完成或進行之臨床及各項試驗，使符合查驗登記需求，而非因試驗皆已完成，卻不符合需求，而導致資源嚴重浪費。

結論：

1. 若要作到新藥上市前許可諮詢(pre-NDA meeting)或所謂的 rolling review(任何時程均可諮詢)，將需要有很多的審查人員(reviewer)投入。CDE 參與諮詢的人員，因專業領域不同，可能也需要有其他臨床及基礎醫學組的同仁參與。建議請中華民國製藥發展協會在 5/26 國產藥品產學會議，再來討論此議題。

案由六：依據查驗登記準則之須檢附資料，除新成分外，皆不適用於銜接性試驗 E5*【國際醫藥法規協會 E5 準則(ICH E5 Guidance)】之原則。建議藥政處對於國產新藥於銜接性試驗之適用性，應再考量。

案由十五：目前訂定之法規多是為原開發廠(原廠)而制訂，對於學

名藥廠研發新藥之法規並不明確，往往造成研發與否的困難抉擇，即使透過醫藥品查驗中心(CDE)諮詢會議，亦無法代替衛生主管機關回覆問題，必須再度發函詢問，公文往返之間，時間上的延誤，造成業者研發新藥進度之停滯或浪費。建議相關權責單位訂定出更明確之法規規範，讓學名藥廠研發新藥有更確實之參考依據，以利於最短之時間內評估是否值得繼續投入研發作業。

* E5: 國際醫藥法規協會 E5 準則(ICH E5 Guidance)-Ethnic Factors
In The Acceptability Of Foreign Clinical Data E5

結論：

1. 若是自行研發之國產新藥，則不適用銜接性試驗(E5)；但是國資藥廠若欲引進國外已上市，但屬國內新成分新藥者，應先評估國外現有文獻資料能否證明其有效性，若不足夠，申請時應先檢附相關資料證明其療效。但因國內所送案件大多是再研發案例，無法免除銜接性試驗(E5)，但是送 NDA 查驗登記時可能需要有文獻資料能證明是沒有種族差異。若無法證明，而被認定為有人種、劑量、種族差異時，廠商要自行承擔無法通過之後果。
2. 若以非新成分新藥(NCE)來區分(即所謂的 Global generic, National new)，是否就可以免除銜接性試驗(E5)，藥政處表示可以帶回去再研究討論。

案由七：主管機關公告新法規及修訂相關作業機制，應給予業者適當之緩衝期，並於期間積極協調說明，使業者不致無所適從。

說明：銜接性試驗歷經公告及數次緩衝期，惟國產業者開發新藥無以為繼，例如：BSE（銜接性試驗評估）准予送查登時檢附，因此業者獲知衛署之評估結果時，臨床試驗已接近完成階段，而該評估結果之試驗要求成為審查依據，業者卻已無法重

新執行試驗，如此導致送審資料嚴重缺失。主管單位宜審慎考量補救措施，且目前已公告實施之資料專屬權，亦應避免重蹈覆轍。

建議：建議主管機關公告新法規及修訂相關作業機制，應給予業者適當之緩衝期。

結論：

1. 此案經在場廠商討論，確有案例。然而所提案例較偏向於個案情形。主要是廠商在緩衝期時仍抱持僥倖之心理，希望援用舊規定，但是試驗不一定能在緩衝期內如期完成，並非是衛生署沒有提供緩衝期(因此常造成爭議)。

案由十：歐盟審查通過之臨床試驗，可否有如同 FDA 審查通過的臨床試驗，也能有快速審查的方式申請？

結論：

1. 目前衛生署僅同意，與 FDA 核准之試驗用新藥(IND)相同計畫編號之臨床試驗，準備齊相關證明文件後，向衛生署申請適用國內新藥臨床試驗審查之簡化流程。
2. 建議由提案廠商所屬公會提出建議方案及流程作業方式，供衛生署評估其可行性。

案由十一：與日本廠商合作新成分新藥在台上市將面臨之挑戰

說明：在日本已上市多年但其他國家並未上市之藥品，一但完成具臨床上、統計學上有意義的臨床試驗，提出查驗登記，將面臨技術性資料(毒性試驗)審查，無法令委員滿意的窘狀，造成藥廠簽約費用，藥品量產、化驗、確效等費用，及臨床試驗費用的浪費。

建議：提供廠商技術性資料於臨床與查驗之前的先行審理
通過審查部分資料，彌封於查驗登記時，一併送進
藥政處。

結論：

1. 依衛生署六二八公告，新藥查驗登記時，技術性資料可減免為一國採用證明。
2. 可能是當初執行臨床試驗時，未能合乎 GCP 之要求。藥政處表示若藥品已經在日本上市多年，已有人類使用經驗(human experience)或許可以考量減少所需檢附之資料。
3. 日本廠商因 94.4.1 產銷分離政策實施後，有意願委託國內廠商代工，對國內無異是個商機。若可先准許其進行查驗登記再補附臨床試驗結果，或可減小廠商投資風險。

案由十二：國外營養補充品申請引進國內，容易被歸類為新藥，
需依照藥品申請之程序辦理，造成申請困難。

說明：假若除了主要的功效成分以外的成分皆屬於符合
食品規範的營養成分，但因需以藥品的方式申
請，將會因與國內上市藥品的成分不同而很容易
被歸類於新成分或是新複方，也就是新藥一，使
得產品的申請上需符合較嚴格的規定，也更使得
這類的國外營養補充劑於國內上市申請上更為
困難。

結論：

1. 藥政處表示在審查此類案件時，的確是以新藥之收件及收費標準辦理，但是在實質審查時卻較寬鬆，要求的資料也較少。原則上藥品新藥是以較嚴謹之 C 級審查辦理，但是營養補充品是採取較簡易之 A 級審查辦理。

案由十三：新藥臨床試驗進行時，醫院收取臨床試驗費用應合理
化。

由於新藥臨床試驗進行時，每家醫院收費方式不一，如：同一試驗多中心執行臨床試驗，某一醫學中心收費 100 多萬，而另一醫學中心收費數十萬，收費方式不統一，差異性大很大，廠商只能依照醫院通知繳費。建請政府相關權責單位協議醫院收取費用之合理性。

結論:

1. 因每一臨床試驗內容不同，風險不同，評估價格自然不同。價格若要協商統一，通常醫院將會聯合以最高價格來收取費用。所以或許廠商原不需以最高費用來執行臨床試驗，但經統一協商後，整體費用可能提高。
2. 廠商希望政府能出面協調，廠商願意在透明化、合理化的情形下付費。畢竟這些單據都可以當作研發之支出。
3. 建議由提案廠商行文給製藥公會，由公會轉達衛生署醫事處研究辦理。

案由十四：新藥臨床試驗進行時，政府要求須幫受試者辦理保險，但卻無具規模之保險公司可承接。

說明：新藥臨床試驗進行時，政府要求須幫受試者辦理保險，但卻無具規模之保險公司可承接，目前只有一家，收費高、又無實質保障，且只是保險經紀人代向國外保險公司投保。

建議：建請政府相關權責單位協調規畫投保方式、保費、保障等，並請具規模之保險公司承接。

結論:

1. 保險公司屬財政部管理，目前有富邦及第一產物保險負責承攬。藥技中心可將收集到的保險資訊提供給提案廠商參考。

案由十七：目前臨床試驗經由 CDE 審查後，即可排會，但廠商無法參與衛生署臨床試驗審議委員會會議。是否可允許廠商與會簡報 5-10 分鐘，無需至申覆時廠商才可參與開會。(也許在 5-10 分的說

明即可消除委員之疑慮，而無需至申覆，而延宕時程)。

結論：

1. 藥政處表示考量藥審會的案件數量、人力與審查時間，目前安排廠商簡報可能有困難。
2. 目前允許廠商在收到衛生署補件公文後四個月內申覆。建議廠商所屬公協會，可統計經申覆之後就通過的案件比例有多高？這些申覆內容是否在審查會現場就可以回答的？若有顯著差別，再依據這些數據向藥政處建言。

案由十八：臨床試驗用產品於進口時，海關會將藥品標籤撕取留證，但造成藥品完整性及不足之問題。建議能否保持藥品標籤之完整，並事先通知此抽驗，廠商得先行準備足夠之藥品，以進行臨床試驗。

結論：

1. 由於衛生署為核發進口證明之權責單位，藥政處建議請提案廠商或所屬公協會行文給衛生署說明詳細內容後，藥政處將會協助行文給海關，建議其改用照相存查，不要撕掉標籤，以免造成業者之困擾。

柒、總結

今日會議中，對業者提出的案由(1、2、3、4、7、8、9、12、13、14、16、18)已與相關單位達成共識，其餘議題仍需待相關單位研議後，將於下次新藥臨床試驗溝通平台會議-局、處協調會議(預計六月底召開)中討論。