

出國報告（出國類別：其他）

財團法人交流協會
「2012 年中間指導者」訪日計畫

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：鄒玫君組長、傅映先視察

派赴國家：日本

出國期間：101 年 9 月 24 日至 9 月 29 日

報告日期：101 年 12 月

摘要

行政院衛生署食品藥物管理局藥品組鄒組長玫君，應財團法人交流協會「中堅指導者計畫」邀請，於 101 年 9 月 24 日至 101 年 9 月 29 日赴日訪問考察交流，並由職陪同。訪日期間計拜訪日本近畿大學藥學綜合研究所早川堯夫博士、財團法人醫藥品醫療機構（PMRJ）土井脩博士、日本國立醫藥品食品衛生研究所（NIHS）、日本學名藥協會、日本國立醫藥品食品衛生研究所、日本學名藥協會、日本 OTC 醫藥品協會、東京國立癌症中心、厚生勞動省(MHLW)、行政法人醫藥品醫療機器綜合機構(PMDA)、日本國立感染症研究所等單位。期間就日本藥品管理相關法規及產業現況，並就如何促進台日雙方藥品相關合作進行意見交換。

訪察及意見交流事項如下：ICH 規範、相關單位與 MHLW 或 PMDA 之運作模式進行瞭解、學名藥取代新藥的對應政策、學名藥協會於政策形成中所扮演的角色、OTC 的品質與安全機制、OTC switch 政策、臨床試驗環境及對臨床試驗之管理、臨床試驗執行現況與未來發展、藥品風險管理計畫等。

目次

壹、行程表	4
貳、內容摘要	5
參、心得	17
肆、建議	18
伍、附件	19

壹、 行程表

日期	訪問考察 機關名稱
9/24 (一) 15:00	日本近畿大學藥學綜合研究所 拜訪 Dr. 早川堯夫
9/25 (二) 10:00	財團法人醫藥品醫療機構 (PMRJ 拜訪 Dr. 土井脩)
9/25 (二) 14:00	日本國立醫藥品食品衛生研究所 (NIHS)(原國立衛生試驗所)
9/26 (三) 10:00	日本學名藥協會
9/26 (三) 14:00	日本 OTC 醫藥品協會 (大眾藥工業協會, JSMI)
9/27 (四) 上午	東京國立癌症中心
9/27 (四) 13:30	厚生労働省(MHLW) / 行政法人醫藥品醫療機器綜合機構(PMDA)
9/28 (五) 10:00	日本國立感染症研究所

貳、內容摘要

一、背景說明

行政院衛生署食品藥物管理局藥品組鄒組長玫君於 101 年 9 月 24 日至 28 日應日本交流協會邀請赴日訪問，展開「中堅指導者邀請計畫」，以深入瞭解日本藥品管理相關法規及產業現況，並就如何促進台日雙方藥品相關合作進行意見交換。

二、拜訪早川堯夫博士（日本近畿大學藥學綜合研究所）

- (一)、 早川博士於 1979 年取得藥學博士。曾任國立醫藥品食品衛生研究所副所長、行政法人醫藥品醫療機器綜合機構顧問、大阪大學醫藥部未來醫療中心教授等職任，目前任職於日本近畿大學藥學綜合研究所。致力於 ICH biotechnological/biological products 推動，並在日本國內創藥、生技醫藥品開發及再生醫療實用化等研究中擔任重要角色。
- (二)、 本次擬就 ICH 針對生物製品及疫苗等產品，其定訂規範時之原則、台灣如果擬與其他國家針對法規協和化進行溝通，建議應與何種方式以達到較好的效果等事項，進行討論。
- (三)、 早川先生表示他近期已較少參與 ICH 活動，但他本人自 1990 年代開始參與 ICH Q5A 至 Q5E 系列之全部活動，此經歷全日本應該只有他一人。其中 ICH Q5A、Q5B、Q5C、Q5D 之制定過程為純學術之討論
- (四)、 而 Q5E (Comparability) 當初 Q5E (Comparability) 在討論時，即受到原開發廠之反對，在工作小組中也嘗試以討論，但最終因參與討論之工作小組各國，對於保護其產業之相關考量，所以短期間應該也難以調和各國意見加以 Harmonize。
- (五)、 由於日本沒有大的蛋白質藥物原開發廠，所以比較傾向發展生物相似性藥品，但目前業界亦尚未提出相關訴求。
- (六)、 以早川先生個人之觀點，針對蛋白質構造較為簡單之生物藥品（例如：Insulin、Growth Hormone），因為對於其化學特性已相當了解，應可不需強制與原廠藥進行比較；而針對 EPO 等生物藥品，因本質上其醮化位置本來就很多變不均勻 (Heterogeneous)，所以要求進行結構的比較也無實質意義。

(七)、 此外有關 Q6B、CTD 及 Stability 也是 ICH 近期關注的議題。早川先生建議我方多多加關注參與 Q11、QbD 等後續情形。

三、拜訪土井脩理事長（財團法人醫藥品醫療機構 PMRJ）

- (一)、 Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan(PMRJ)為協助日本藥品法規科學發展之財團法人。主要的任務包括：藥品及醫材法規科學月刊的發行；日本藥典相關資訊的提供；生產並提供日本藥典上所載的標準品；依據 PMDA 推出的 guidance 進行日本藥典的技術性資訊編輯及修正；舉辦法規教育訓練；編纂出版學名藥橘書皮書，MedDRA、CoDEX 等文件，以及提供經費進行藥典規格或法規科學的相關研究。
- (二)、 土井脩博士強烈建議，亞洲應該結合相關資源，成為新藥開發中心；並應參考歐盟的方式，建立屬於亞洲的 International Review Board，推動 Global New 的新藥上市。
- (三)、 日本目前可以接受亞洲的銜接性試驗結果，但是疫苗產品在日本仍然要重新執行臨床試驗。

四、國立醫藥品食品衛生研究所（NIHS）

- (一)、 日本國立醫藥品食品衛生研究所是屬於厚生勞動省的試驗研究機關。1874 年成立國營東京司藥場，1887 年改稱東京衛生試驗所，1949 年改稱國立衛生試驗所。1978 年設立毒性部、藥理部、病理部、變異遺傳部等，成為安全性生物試驗研究中心。其下還設有筑波、北海道、伊豆、和歌山、種子島等藥用植物栽培試驗所。1997 年改稱國立醫藥品食品衛生研究所。主要研究評估醫藥品、醫用材料、新開發食品、天然添加物及及環境中存在的各種化學物質等的安全性。
- (二)、 本次擬就該單位之組織架構及藥品相關部門之研究工作領域，以及與其他相關單位如 MHLW 或 PMDA 之運作模式進行瞭解。
- (三)、 國立醫藥食品衛生研究所目前負責研究評估醫藥品、醫用器材、新開發食品、天然添加物及環境存的各種化學物質之安全性。
- (四)、 所長表示期望 NIHS 成為培育 Regulatory Science 人才的中心，目前 NIHS 也負責制定日本醫藥品等產品與品質相關的規範，並做為厚生省之參考，收

納至日本藥典中，成爲藥典檢驗相關依據。

(五)、 現行新成分化粧品仍須執行動物試驗，NIHS 正在開發不需使用動物進行檢驗之替代方法。藥品之長期毒性試驗，目前委辦外面公司執行。

(六)、 NIHS 組織除所長、副所長外，下設藥品部、生物藥品部、生藥部、遺傳子細胞醫藥部、醫療機器部、生活衛生化學部、食品部、食品添加物部等共計 22 個部（室）。本次行程主要就生物藥品部、藥品部及遺傳子細胞醫藥部進行參訪。

(七)、 生物藥品部：

1. 負責包含胰島素、生長激素、單株抗體、生物藥品及多醣類爲主要之研究對象，也包含生物相似性藥品。該單位爲確保醫藥品之品質、安全、有效性，針對其物化性、結構、免疫化學特性、生物活性、病毒安全性評估等各方面進行分析方法開發，建立標準化的分析方法及步驟，以利日本藥典之收載。此外，也同時執行上述產品之基礎與應用相關研究。
2. 以生物相似性藥品管理而言，其對照藥品（Reference Drug）需爲日本上市之產品；生物相似性藥品標仿單上藥名需不一樣，命名原則爲原廠品名+BS（即 Biosimilar）+廠名（例如：Somatropin 之生物相似性藥品爲 Somatropin BS Sandoz），而仿單內容需一致；剛上市時不允許 Switch（Interchange），廠商需提供上市後使用經驗（如：3000 例、1000 例，數目依產品而定），之後經評估才開放 Switch；生物相似性藥品仍要求提供臨床試驗數據，並著重 Immunogenicity 之審查。

(八)、 藥品部：下分 4 個科，第一科負責藥品 BA/BE、第二科負責 Physical Pharmacy & Stability (Excipients)、第三科負責 Quality Assurance/Training for GMP Inspector(協助 National Institute of Public Health 進行課程講授) /Bioanalytical Assay Validation、第四科負責 Nano-medicines (Delivery System)。此外，藥品部也負責執行學名藥療效相等性評估工作。

(九)、 遺傳子細胞醫學部：

1. 遺傳子細胞醫學部下分 3 科，第一科負責 Gene Therapy Products、第二科負責 Cell/Tissue-Based Medicinal Products、第三科負責 Molecular Diagnostics。

2. 至 2012 年 9 月已有非常多細胞治療 IND，其主題以心血管、軟硬骨、皮膚等研究為主。基因治療 IND，至 2012 年 2 月亦有 4 件。
3. 目前日本對於細胞治療之 Minimal Manipulation 的定義，尙未於法的位階定義，僅以 Notification 方式週知。
4. 現行日本對於細胞治療的管理方式可以分爲兩類：
 - (1). 產品：對於需上市之產品，屬於藥事法規範，其臨床試驗案需經過 MHLW/PMDA 之審查，並需經由 Pharmaceutical Affairs Food Sanitation Council (PASFC)，且應符合 GTP 及 GCP 相關規定。
 - (2). 醫療技術：非以上市爲目的，視爲醫療行爲的一種，以尊重醫療人員之治療可能，需符合 Medical Practitioners Act，其臨床試驗著重於倫理相關審查，並需經由 health Science Council。但醫療技術所進行之試驗相關資料，尙無法被接受爲產品審查之資料。只要在醫院裡面執行就算是超過最小處理，仍然可進行不會被視爲產品。其管理單位爲 IRB 及 MHLW。

五、日本學名藥學會 (JGA; Japan Generic Medicines Association)

- (一)、 日本學名藥協會(Japan Generic Medicines Association, 簡稱: JGA)成立於 1968 年，由製造、販賣醫療用學名藥之製藥企業所組成，目前共有 42 家會員。JGA 主旨爲促進日本國內學名藥產業發展而不斷努力。
- (二)、 本次擬就日方是否有加速學名藥取代新藥的對應政策、DMF(MF)政策推動對產業的影響、該協會於政策形成中所扮演的角色、學名藥佔有率提升之發展因應政策進行瞭解。
- (三)、 依據日本厚生省 MHLW 規劃，學名藥之 Penetration Rate 於 2013 年之目標爲 30%，現階段僅達到 23%。
- (四)、 日本有類似於美國之 Orange Book，其藥品專利保護期爲 20 年，可加上臨床開發及審查之 5 年延長期。日本給予新成分藥品適應症藥品 4-6 年的專屬保護期 (美國 3 年、歐洲 1 年)。
- (五)、 學名藥之 Target Review Time 爲 10 個月，但產品之生命週期小於五年。
- (六)、 日本前 4 大學名藥廠爲 Nichi-Iko、Sawai、Taiyo (後來被 Teva 買走)、Towa。自 1990 年代起，陸續有外國公司進入日本市場 (例如：印度 Lupin)。

- (七)、 未來方向為加強病人使用學名藥可省錢之觀念，此外藥局調劑使用學名藥比例超過 22%者，可以領到額外的費用 (Addition Fee)。
- (八)、 自 2007 年起，藥品每年僅會統一公佈藥價兩次 (並非像國內隨時申請，經符合相關流程後，即時核價)，每 2 年進行調價。目前學名藥之藥品市場占有率並沒有很高。以藥價來看，原廠藥、其次為 Off-patent Products、之後才是學名藥。
- (九)、 其核價原則為首批申請以藥價 70%計算，但如果當批相同學名藥超過 10 品項，其價格則為 60%；後續批申請，則為最低學名藥價格 90%。
- (十)、 學名藥命名的原則為：學名藥名+公司名+規格；其審查著重於 Equivalency Review 及 Compliance Inspection；學名藥可允許使用與原廠不同但官方表列的賦型劑，所以可能有些許不一樣，至少要有 Dissolution Data、健康受試者 BE、Accelerated Stability Data 支持其品質安全及療效，通常不要求臨床試驗資料。
- (十一)、 學名藥之查驗登記，廠商須向 PMDA Office of Compliance and Standards 申請 GMP Compliance Inspection；並向 PMDA Office of OTC/Generic Drugs 申請審查，經由 Office of Review Administration MF Management Division 協助，自 MF Registrant 取得提供 MF 資料，完成審查後通知 MHLW，最後由 MHLW 給予核准。輸入或國產 API 製造廠可自願性 (非強制) 向 PMDA 申請登錄 Drug Master File System，以供後續查驗登記相關流程時作為審查資料之使用。
- (十二)、 JGA 為促進推動日本政府所提出的政策，也匯集產業意見主動研擬相關推動措施，並每半年進行成效檢視，其行動議題有下列 3 項：
- (1). 穩定供應：建立會員下單之 Quick Reference Table、調查會員之供應能力。
 - (2). 確保品質：由醫療專家進行學名藥品質及臨床評估文獻研究。
 - (3). 提供合適的資訊：進行報告及資料提供是否合適即時的相關調查，並進行「建立 Detailmen Training Programs」之研究，以利學名藥資訊提供及概念推廣。
- (十三)、 基於上述行動議題，JGA 於 2007 年推動「Reliability Improvement Project」，其實施情形分述如下：

- (1). 穩定供應：廠商出貨至經銷商應於下單後當天或隔天完成；廠商及經銷商均應保有超過 1 個月的庫存；JGA 將 Quick Reference Table 分送全國各地；廠商的供應能力於 2012 年要提升到 2006 年之 2.5-5 倍。此外，也藉由會員間的緊密互信合作，避免庫存過多相同產品，以致分配不均的情形，會員彼此也可進行庫存調度。如果會員發現可能有突發的藥品短缺，也會主動通報給 JGA。JGA 每半年自願式繳交產品短缺延遲供應報告給 MHLW 供參考。
- (2). 確保品質：匯集學名藥品質及臨床評估文獻研究之結果及回應；JGA 也成立品質委員會，每 3 個月定期開會，針對藥品品質相關規範進行討論，例如：安定性試驗建議執行 3 年架儲及溶離試驗應以量產批次進行之品質要求。
- (3). 提供合適的資訊：將 BE 及安定性試驗結果等資訊提供於仿單內；提供醫療專業人員即時仿單、藥品安全等相關資訊；JGA 也全力支持會員進行 Detailmen 教育訓練。

(十四)、 經由 JGA 多年努力，MHLW 近期也首次協助進行學名藥推廣，其口號重點為：經濟、相同安全療效、美國與歐洲等國已廣泛使用。

六、日本 OTC 醫藥品協會 (JSMI ; Japan Self-Medication Industry)

- (一)、 日本 OTC 醫藥品協會(Japan Self-Medication Industry 簡稱：JSMI)成立於 1985 年。JSMI 主旨為推行自我藥療，提供國民健康生活。JSMI 針對 OTC 藥品進行正確使用廣宣活動、藥品說明書理解簡易化等方向進行努力。另外，也積極與世界自我藥療產業協會等國際組織進行交流，以提供國民健康生活環境。
- (二)、 本次主就在藥局及網路即可購買 OTC 藥品的環境下，日本管理 OTC 的品質與安全機制、OTC switch 政策、日本對 self medication 的推動措施及其品項公告等機制進行瞭解。
- (三)、 日本之非處方藥可分為「一般用醫藥品 (OTC)」與「醫藥部外品」。並訂有 14 類 OTC 製造承認基準、11 類的醫藥部外品製造承認基準。
- (四)、 其 OTC 依據藥品風險程度分為三類，共計約 1 萬 3 千種藥：

	風險	範例	販賣場所	場所	藥物說明	自由拿取
--	----	----	------	----	------	------

			專業人員			
第一類 (5%)	高	新 OTC Switch OTC 胃潰瘍藥	藥師	藥局	需說明	否
第二類 (65%)	中	感冒藥 消炎藥	藥師 登陸販賣者	藥局 一般通路	建議說明	可
第三類 (30%)	低	維他命	藥師 登陸販賣者	藥局 一般通路	得不說明	可

- (五)、 日本的 OTC Switch 機制，協會曾提供 129 品項評估轉類清單之建議報告給厚生省，之後由日本藥學會等單位提供建議，但目前僅有 1 項 Switch 成功。協會認為或許未來應該先由協會提供轉類清單報告給相關藥學會或醫師會取得共識後，再提交厚生省會是個更好的方式。
- (六)、 當厚生省決定 OTC Switch 品項時，以通知“Advice”方式進行，非以“公告”品項的方式辦理（即無強制性），藥事團體討論是否要轉類，再自行向厚生省提出申請。
- (七)、 在日本，當藥品由新藥，過專利保護後開始有學名藥，之後才會轉類為 OTC。雖然日本政府推動 OTC Switch 政策，也提供諮詢，但由於第一家學名藥仍保有約 60% 新藥藥價，以現行條件看來還算不錯，所以廠商也不見得會進入 OTC 市場。
- (八)、 轉類 OTC 之產品名需與轉類前不同（例如：品名+S），其標仿單之用法用量在寫法上可能不一樣，但實質上相同，但是不會出現錠劑產品需切半顆的情形。故日本允許兩類並存情形。
- (九)、 第一家 OTC 產品，會給予 3 年市場專賣期，在此期間第一家 OTC 產品需收集上市後使用經驗，內服產品 3000 例、外用產品 1000 例、塗布產品 1000 例。而 Me-Too 則不用再收集上市後使用經驗。
- (十)、 現行 OTC 藥品其八成以上之銷售來自藥店、僅有兩成來自藥局；而且由於日本處方籤釋出之平均比例高（70%），有八成以上藥局不販賣 OTC 藥品，只專心做調劑業務。
- (十一)、 藥廠及藥局均希望第一類 OTC 的品項能增加。目前僅有第三類的 OTC

允許通訊販賣，第一類產品雖然可以於網路廣告，但仍須於藥局有藥師的說明下才可取得，消費者可於網路上先行閱讀藥品相關資訊，可縮短至藥局購買取得藥品的時間。

(十二)、 協會表示於 2006 年以前部分傳統中藥歸為第三類，後來改為二類，反而造成偏遠地區使用傳統中藥之中老年使用族群之不便（無法用通訊販賣），所以還在思考如何改善。

(十三)、 OTC 廣告無需事前送審，而是由協會協助廠商進行自律審查，政府做為事後監督單位。

(十四)、 日本 OTC 需在外包裝上印出禁忌症，以方便顧客知道（如某些人不能用）。

(十五)、 目前日本 OTC 還未如同美國，針對轉類藥品要求導入 AUT (Actual Use Trial)，不過協會最近已開始與厚生省進行相關討論。

(十六)、 近期有關營養液等更為安全的品項，自 OTC 藥品改為醫藥部外品，管理適度放寬（即製造需符合藥品規範，但可自由販賣如同食品一般）。

七、國立癌症中心

(一)、 在日本總共有 6 個類似的研究專門中心，併有醫院及研究所之功能，東京國立癌症中心位居 6 個研究中心之領導地位。

(二)、 本次主為瞭解該院之臨床試驗環境及對臨床試驗之管理、執行現況與未來發展、如何鼓勵醫師或研究人員參與臨床試驗等事項。

(三)、 日本於 2007 年頒布「癌對策基本法」，每 5 年定期修定。依據癌對策基本法而擬具不同之對策方案。目前方針重點在於臨床試驗之早期開發 (Phase I 及 II)，每年政府投注 5 至 7 億經費於重點醫院（目前 10 家、明年成長至 15 家），協助進行開發。

(四)、 該中心目前有 600 床的規模（如加上千葉縣的分支機構，則總床數將接近 1000 床），每年大約有 4500 例病人收治。其中 64 床進行企業委託案件。

(五)、 本院有 22 個 CRC 人員負責支援各個臨床試驗進行；該院以癌症臨床試驗為主，近期也參與許多的多國多中心臨床試驗。目前也與台大醫院癌症研究中心有臨床試驗之合作。其臨床試驗案之運作方式，由各類癌症專科醫師就其有興趣主題提案，經由固定討論會議，交換適合參與臨床試驗之個案資訊，

將其納入臨床試驗中。

- (六)、 日本致力提倡產官學交流，該中心內有多位產業界人士、厚生勞動省官員固定輪派多年，以實質強化產官學之合作。
- (七)、 該中心每年約有 10 億經費來自於企業委託案（約 170 件 / 400 位病人參與）除前述 CRC 人員外，院內設有 Data Center 由 3 位專職 Data Manager 負責。
- (八)、 此外，該中心也設有 IP 部門，負責協助臨床試驗產品之智慧財產權取得；也設有 Biobank 的管理單位。

八、厚生勞動省、行政法人醫藥品醫療機器綜合機構（MHLW/PMDA）

- (一)、 厚生勞動省(Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)為日本之最高衛生主管機關，主要負責日本的醫療、衛生、社會保險等相關業務。其下設有 1 大官房、11 局及 7 部等單位。與本局業務相關為醫藥食品安全局 (Pharmaceutical and Food Safety Bureau)設有食品保健部及總務課、審查管理課、安全對策課、監視指導、麻藥對策課、血液對策課等 5 課，掌理食品、藥品、化粧品、醫療用器具與醫療機構，及麻藥、毒品等業務。
- (二)、 行政法人醫藥品醫療機器綜合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 簡稱 PMDA)之業務職掌係協助日本厚生勞動省(Ministry of Health, Labor and Welfare, 簡稱 MHLW)，針對欲於日本國內上市之醫藥品及醫療器材，就其品質、有效性及安全性進行上市前技術審查及提供相關諮詢服務，並收集分析上市後產品相關安全性資訊，研擬相關因應對策。
- (三)、 風險管理計畫
 1. 日本過往的上市後風險管理，係透過 EPPV (Early post-marketing phase vigilance)來進行，主要針對新成分新藥剛上市 6 個月內進行藥品監視。
 2. 日本有許多 Conditional Approval 的產品，對此於藥事法修正後，已經有相關的罰則，藥品於臨床前有相關安全訊號，就算臨床試驗資料沒有不良反應，仍然會要求執行風險管理計畫。例如會限定藥品之使用醫療機關，且只能在適應症內使用，不允許 Off-Label Use。
 3. 2012 年 4 月日本公告新的風險管理計畫 (Risk Management Plans) 制度，較類似於歐盟，將 EPPV 延伸為藥品生命周期的管理。此依新制，適

用於新藥及生物相似性藥品，將於 2013 年 4 月正式施行，現階段為試行 (Pilot)。學名藥的部分尚未訂出實施日程，但未來也會要求需進行風險管理計畫。

4. 目前 PMDA 的安全對策課，有 12 位專職之 Risk Manager 專門負責藥品風險管理計畫相關之審查。藥品風險管理相關資訊，也公布在 PMDA Medi-navi 網站上，供一般民眾及廠商參閱。

(四)、 學名藥：

1. 目前 PMDA 共計有 10 位審查員進行案件審查，以 2010 年為例，約有 1046 件案件，877 件取得核准。學名藥查驗登記申請費用為 62.6 萬日幣，審查時間為 1 年。
2. 日本學名藥之定義為 Active ingredients、Quantities、Route of administration、Dosage form、Direction and dose、Indication and effects 與原廠藥均相同之藥品。
3. 相較於原廠藥，學名藥的送審資料著重在 Specification and test methods、Accelerated tests、Bioequivalence 等三部分，而且無需提供臨床試驗資料。除審查外，也會執行符合性稽查。針對 Specification and test methods 的審查，需涵蓋 Drug Substance 及 Drug Product；Accelerated tests 會要求 3 批次 6 個月的試驗結果；BE 試驗人數大概在 20 人左右，且須接受 GCP 查核。
4. 與我國先收案先審查，審查後即予准駁的方式不同；日本每年統一於 1 月及 7 月公開通知接受案件申請，並於每年 2 月及 8 月由 PMDA 開始進行審查（審查時間 1 年），並於次年 2 月及 8 月統一公布審查結果。
5. 此外，PMDA 也提供各類型面對面的諮詢輔導：

簡易相談	Specification 及 MF	21,800 日幣
New Trial 相談	Quality	491,800 日幣
	Bio-equivalency	997,500 日幣

6. 由於日本藥品由社會保險給付 70%，由病人自付 30%，也是提高學名藥的使用誘因。
7. 近期針對醫師處方箋也有所變革，現行處方箋有欄位，當醫師不允許以學名藥替代時，需另外依藥品品項個別勾選，不然原則上藥師依處方箋調劑

時，可直接以學名藥替代。此外由於日本處方箋釋出比例平均達 70%，且醫師釋出處方箋可以得到點值鼓勵，因此對於學名藥的推動都是有幫助的。

(五)、 OTC 藥品：

1. OTC 藥品依風險性分類，第一類 OTC 需經過 4 年之上市後製造販賣調查 (Post-Marketing Surveillance)，才可以改為第二類或第三類 OTC。
2. 目前核准 OTC 藥品第一類 33 種有效成分；第二類 727 種有效成分；第三類 745 種有效成分。
3. 目前 OTC 藥品審查的重點，在於 Active Ingredient 是否具足夠安全有效性、Indication 是否為一般消費者可以認知之症狀或普遍經驗者、其 Dosage/Administration/Formulation 是使用容易安全，不易造成誤用或濫用者。
4. 依據上述審查重點，可細分為 8 種審查案件類型，表列如下：

Category 1	新有效成分 (Direct OTC drug)
Category 2	新使用途徑
Category 3	新效能、新劑型、新用法用量
Category 4	Switch OTC drug
Category 5	與已核准 OTC 藥品之使用途徑、適應症、劑型、用法用量不同
Category 6	新複方
Category 7	與已核准 OTC 藥品具相似複方或劑型
Category 8	與已核准 OTC 藥品相等產品 (即符合製造販賣承認基準的品目)

5. OTC 藥品送審資料之要求，主要依據上述分類而定有所不同，其中 Category 4 (Switch OTC drug)，因為是由處方藥轉類，所以無需再另外檢送資料。Category 7 & 8 因類似學名藥概念，則僅主要著重 Active Ingredient、Indication、Dosage and Form 及標準品與檢驗方法是否具 "Equivalency"。
6. 以 2010 年 OTC 審查案件數為例約 1000 件，審查時間中位數約 4 個月，公告審查時間為 8 個月。

7. 目前日本表列之中漢方基準約 260 個，詳載其所含成分植物比例、適應症等內容。依據中漢方基準製造之產品，不需執行臨床前及臨床試驗。西方傳統草藥方，如為國外已核准 OTC 藥品、具臨床資料且能支持使用於日本人之安全性，則接受其查登申請。
8. 自 2010 年 6 月起，PMDA 針對下列 OTC 藥品提供面對面諮詢輔導：
 - (六)、 醫藥品審查、安全情報交換：日本藥品安全資訊，均公布在網頁上，不過現階段均是日文資訊。新藥之審查報告於完成後 1 個月內，會放在網路上，目前 PMDA 已著手優先把新成分新藥的報告翻譯成英文。

九、國立感染症研究所 (NIID; National Institute of Infectious Diseases)

- (一)、 國立感染症研究所附屬於厚生勞動省，負責有關生物製劑（疫苗、血液製劑）之生產檢定、品質管理之相關研究，且為 WHO 指定之 Reference laboratory。其相當於我國 CDC 加上 TFDA 研檢組疫苗業務的組合體，例如：該所同時負責疾病監測、預防接種及市售疫苗批次放行檢驗工作，但在台灣則是由 CDC 負責疾病監測、預防接種，而 TFDA 研檢組則負責市售疫苗批次放行檢驗封緘，至於疫苗上市前查驗登記文件審查與檢驗業務，日本由 PMDA 與 NIID 共同協助其主管機關的模式，則與我國由 CDE 與 TFDA 研檢組協助 TFDA 藥品組的方式類似。此外，國際感染症研究所在 SARS 等與台灣簽訂有共同研究之備忘錄。
- (二)、 本次主要為瞭解該單位之組織架構及研究工作領域，以及與其他相關單位如 MHLW 或 PMDA 之運作模式。
- (三)、 目前 NIID 正職人力為 513 人，其中 212 人負責進行國家品管實驗室的工作 (National Control Laboratory Function)。
- (四)、 類似我國生物藥品之查驗登記審查準則，依據日本藥事法第 42 條，生物藥品針對其製造、儲存、測試均有相關規定稱為 Minimum Requirement for Biological Products (MRBP)，且疫苗、血液製劑於查驗登記時，需先進行 Preapproval Tests，之後每批還需經 National Test (或稱為 Summary Lot Protocol; SLP)。
- (五)、 日本疫苗的許可證取得時間約 16 個月。現在日本使用之疫苗，仍然以國產居多，日本大概近十年來沒有引進新的疫苗，近期因為流感病毒流行之因

素，日本國民也漸漸願意使用輸入產品，藥廠才開始引進輸入疫苗，例如：Haemophilus influenza b、Rotavirus、Pneumococcal disease、HPV 等疫苗均是近期引進日本的產品。

- (六)、 日本目前沒有生產 Meningococcal disease (A,C,Y,W-135)、Yellow Fever、Adenovirus、Anthrax 疫苗。而且目前沒有 Yellow Fever 疫苗許可證產品。
- (七)、 以數量來看，流感疫苗為 National Test 的第一名，每年約有 2,800 萬劑。
- (八)、 日本為通過 WHO NRA 的國家（主體為 MHLW+部分 PMDA），NIID 是 WHO 的標準實驗室（NCL），但據所方表示當初進行評核時（Assessment），也並非一次就通過，總共做了三次，未能通過的主因是當初針對生物藥品沒有執行 Summary Lot Protocol，後來才導入。
- (九)、 雖然如此，因疫苗以國產居多，經過多年檢驗，於無菌、熱原等項目廠商產品均檢驗合格，因此現行之 Summary Lot Protocol 免進行無菌、熱原之檢驗。
- (十)、 如果產品檢驗時，尚未有以建立之標準品，則 NIID 會向廠商購買原廠規標準品，進行相關分析標定認可後，建立新的 NIID 標準品。

叁、心得

- 一、 由於日本製藥產業每年所給付政府之稅金，已經超越汽車工業了，而且這項稅金來源非常穩定，因此日本政府現階段很願意聆聽產業意見。此外，針對藥品經貿事務及產業推動，涉及高度專業性，因此於厚生省下設有經濟課，來負責進行製藥產業之相關經濟業務。
- 二、 JPMA 表示有意願聯合亞洲地區國家來進行新藥開發，先前 JPMA 已經邀集十國的工會開會，商談合作事宜，台灣地區可納入中研院及國衛院之研發能量；此外也將促進藥品查驗登記相關法規之調和化，加速藥品上市。
- 三、 日本有許多的行政法人機構，其成立有其時空背景。因日本當初在戰後時，國家需要盡速重建，但是政府人力資源有限，不可能所有業務均透過政府才能完成，但民間也缺乏相關經驗及能力，因此藉由政府人員，派任到行政法人機構甚至是不具商業色彩之相關公協團體，來帶領民間人士共同執行相關業務。後期則因政府升遷

管道有限，具有相當經驗歷練的政府人員，藉由這種模式，短期 3 年派任行政法人再返回原職（原職留職停薪，但有其他人派任來替補該職位），或退休後赴公協團體任職，促進政府人員與藥品產業界互相交流及了解。但反之，也有反對聲音認為不宜。

- 四、 PMDA 現行業務中，審查費用全額來自於業界；而與藥品安全相關費用則一半來自政府，一半來自業界。以往 User Fee 只能用在審查，現在可以用在藥品安全，較以往改善許多。
- 五、 本次訪問期間，交流協會貿易經濟部角田徑子副長、翻譯星淑玲小姐、交流協會台北事務所今西主任及同仁協助負責安排行程並由角田徑子副長全程參與，其專注、認真學習之精神令人感佩，亦藉此表達對渠等感謝之意。

肆、建議

1. 此次受財團法人交流協會邀請赴日訪問考察，與日本藥品管理相關單位、協會、專業人士進行交流，溝通意見，對促進雙方進一步之相互瞭解以及正確資訊之取得，實有莫大之幫助。建議可定期建立交流訪察，以利雙方互動。
2. 台灣基於其國際地位之特殊性，未能參與許多國際上官方或非官方組織，然因台灣同屬亞洲國家之一員，在 ASEAN 及中日韓三方合作協議下，故如何尋求與 ASEAN 會員國之合作事項，提升藥品管理或臨床試驗合作的可能，可為思考之議題。
3. 台灣應積極參與 ICH 國際法規調和化之過程，以利掌握國際法規管理趨勢，並應適時納入產業意見，亦或透過管道讓國內廠商獲取國際管理趨勢，即早準備即早因應。
4. 日本其人事制度較有彈性，人員可短期派任行政法人再返回原職，或退休後赴公協團體任職，我國之人事制度雖完備，但應參酌日本制度的精神尋求適當替代方式，促進產官學之間的深化了解。

伍、附件