

出國報告（出國類別：開會、參訪）

## 赴韓國參加生物相似性藥品研討會及 參訪生物藥品廠出國報告

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：康熙洲局長、王兆儀副組長

派赴國家：韓國

出國期間：101.11.22~101.11.25

報告日期：102.02.19

## 摘要

隨著一些明星生物藥品專利到期，生物相似性藥品已成為全球製藥業研發主力，各國衛生主管機關為因應審查需要，亦研擬生物相似性藥品查驗登記審查基準，台灣亦不例外，衛生署除在 2007 年公告生物相似性藥品審查準則，食品藥物管理局亦在 2010 年公告生物相似性藥品審查重點表，以提供國內產業界研發生物相似性藥品之需要。

惟生物藥品中的單株抗體藥品更是未來生物相似性藥品開發的重點之一，歐洲藥品管理局在 2012 年 5 月 30 日公告審查基準，韓國食品藥物管理局則在 2012 年 7 月核准第一個含單株抗體的生物相似性藥品上市，為使國內藥廠在這波浪潮終能乘風而起，故在韓國生物藥品產業協會邀請下前往韓國參加生物相似性藥品研討會、參訪韓國 Celltrion 生物藥廠，另因韓國近年來在臨床試驗推動有相當大的成效，故安排順道參訪韓國國家臨床試驗中心(KoNECT)。

經由這次的參訪與交流，除與韓國食品藥物管理局官員面對面討論生物藥品之管理法規、並更了解韓國審查單株抗體生物相似性藥品的脈絡；此外，在參訪 KoNECT 推動多國臨床試驗之努力，也了解到台灣雖然 PI 素質佳，然仍需解決 IRB 的審查效率與臨床合約議題，未來才有機會讓台灣成為多國多中心或早期臨床試驗的中心。韓國有許多值得我們學習之處，應借取韓國經驗，讓台灣的生技產業能趕上這股風潮，將台灣高品質的品牌行銷到全球。

## 目次

壹、目的.....	4
貳、過程及活動重要工作紀要.....	4
參、心得及建議.....	16

### 附件：

附件 1 會議照片。

附件 2 KoNECT 簡介。

附件 3 KoBIA 簡介。

附件 4 台韓生物相似性藥品論壇議程及與會者名單。

附件 5 台灣生物相似性藥品管理體系簡報資料。

附件 6 韓國生物相似性藥品管理體系簡報資料。

附件 7 Celltrion 簡報資料。

## 壹、目的

依據 IMS2009 年調查報告顯示，台灣前十大銷售藥品中有三項是屬於生物製劑，另外從 Thomson Database of all Pharmaceutical Invention 2007 年之資料顯示，有 14 項生物藥品在未來十年內將面臨專利到期的狀況，這對原開發廠而言是一個警訊，但是對於製藥業及各國醫療保險主管單位而言卻是個利多消息。也就是在這樣的風潮下，生物相似性藥品已被視為製藥業下一波發展主力，各國衛生主管機關為因應審查上需要，亦開始研擬所謂的生物相似性藥品查驗登記審查規範，希望讓審查單位及產業界有共同依循的標準，我國也不例外，特別是行政院在 2009 年通過生技起飛鑽石行動方案，為達成行政院所設定的目標，衛生署除已在 2007 年公告生物相似性藥品審查準則外，食品藥物管理局(以下簡稱 TFDA)也在 2010 年公告生物相似性藥品審查重點表，希望提供國內產業界了解法規單位的想法，進而更有效率的準備送審資料；也讓法規單位審查員有一致性的審查標準。

韓國食品藥物管理局(以下簡稱 KFDA)於 2012 年 7 月核准第一個單株抗體生物相似性藥品(Remsima)上市，目前該產品也正向歐盟 EMA 申請上市許可中；此外，韓國政府推動臨床試驗環境不遺餘力，已趕上亞洲各國，名列亞洲各國之前茅，為師法韓國政府推動生技產業及臨床試驗之政策，加強與 KFDA 之雙邊交流，並增進監察院委員對於生技產業之了解，在 TFDA 康局長率團下，邀集產官學代表並邀請監察院馬以工委員及馬秀如委員共同赴韓參訪臨床試驗中心、生物製劑廠，同時參加韓國生物產業協會(Korea Biomedicine Industry Association, KoBIA)舉辦之台韓生物相似性藥品論壇，期透過本次訪韓增進與 KFDA 之交流，以達到未來更務實的合作關係。

## 貳、過程及活動重要工作紀要

本次訪韓行程包括參訪韓國國家臨床試驗中心(Korea National Enterprise for Clinical Trials，以下簡稱KoNECT)、參加台韓生物相似性藥品論壇、參觀韓國生物製劑廠 Celltrion，詳細行程如表 1，以下即分別說明。

表 1: 參加生物相似性藥品等國際研討會行程表

日期	地點	活動內容
11/22(四)	台北→首爾	啓程→抵達
11/23(五)	首爾	參訪 KoNECT 及參加台韓生物相似性藥品論壇
11/24(六)	首爾	參觀韓國生物製劑廠 Celltrion
11/25(日)	首爾→台北	起程→抵達

### 一、參訪韓國國家臨床試驗中心(KoNECT)：

KoNECT 成立於 2007 年 12 月 14 日，負責整合韓國全國臨床試驗資源，作為業界與臨床試驗中心的橋樑，除了與跨國藥廠及他國臨床試驗中心簽署合作備忘錄，以推廣跨國臨床試驗合作外，亦定期舉辦臨床試驗培訓課程、研討會，臨床試驗技術研發、建構臨床試驗登錄及網絡，同時也於相關國際製藥研討會或展覽設攤參展，以增加韓國臨床試驗中心知名度，並達推廣韓國臨床試驗之目的。

台灣參訪團在康局長帶領下抵達 KoNECT，會議即由 KoNECT President Prof. Sang-Goo Shin 進行簡報，介紹 KoNECT 的組織架構、韓國臨床試驗現況、分析亞洲臨床試驗環境及全球競爭力，相當完整且精闢的報告。以往台灣的臨床試驗在亞太地區居於領先地位，然近年來因為中國崛起、台灣醫院 IRB 審查效率遲緩、加上三方合約簽署屢屢產生爭議，因此，使得台灣的臨床試驗競爭力已不如前，反到是韓國

政府大力推展區域性臨床試驗中心整合，強化試驗主持人及臨床試驗團隊訓練，臨床試驗中心在政府的政策下 IRB 審查效率及三方合約之簽署，均具備國際競爭力，再加上中、日、韓在 APEC Multi-Regional Clinical Trial 成立 Tripartite 的合作機制，使得韓國的臨床試驗在亞太甚至全球具競爭力之前五名之內。

## 二、參加台韓生物相似性藥品論壇：

有鑒於生物製劑為高單價之產品，且一些 blockbuster 生物藥品，在未來幾年專利都將屆期，為爭取下一波製藥產業新星於全球發光發熱，韓國政府祭出多項利多政策來輔導韓國國產生物相似性藥品之研發，而韓國生物產業協會(KoBIA)就是在這樣的背景下於 2011 年 7 月成立，協會希望透過改善法規政策、教育訓練以提升產業界對於法規、臨床試驗、生物藥品製造及品質管制等議題，進而增進韓國生物產業的國際競爭力，現任 KoBIA 會長為 Mr. Myung Hyun Kim，渠亦為前任 KFDA 局長。本次台韓生物相似性藥品論壇即是在 Mr. Kim 及 KoBIA 的邀請與促成下召開。

會議由 KoBIA president Mr. Myung Hyun Kim 致詞揭開序幕，接著由 TFDA 康局長致歡迎詞，在介紹完與會者後，就分別由 TFDA 藥品組王兆儀副組長介紹台灣生物相似性藥品管理體系、KFDA 重組性蛋白產品科(Recombinant protein product division)副科長 Dr. Jeewon Joung 介紹韓國生物相似性藥品管理體系。在雙方藥政主管單位報告完畢後，接著安排兩家韓國生物相似性藥品業界代表報告生物相似性藥品之產品研發策略與臨床前試驗策略，在所有報告完畢後開放與會者進行討論。

由韓國生物藥品產業代表所提出之問題，可以發現仍聚焦在對照品之選擇這個議

題，由於目前各國法規均要求對照藥必須是在國內已上市的生物藥品，唯獨加拿大與美國有例外但書，不過仍需與國內上市產品相連結或有具體科學上證據來支持。

### 三、參觀韓國生物製劑廠 Celltrion：

此行另一重點即是參訪韓國最大的生物相似性藥品製造廠 Celltrion，Celltrion 成立於 2002 年，位在仁川工業區，2003 年 9 月開始第一廠之興建，產能 50,000 公升，2007 年 12 月通過 US FDA GMP 查廠，2006 年 7 月開始興建第二廠，產能 90,000 公升，目前正規劃興建第三廠房。該公司的第一個單株抗體生物相似性藥品 Remsima (Remicade biosimilar) 於 2011 年 7 月經 KFDA 核准上市，目前亦已向歐盟 EMA 申請上市許可中，依據該公司推估應可於 2013 年 3 月核准上市。

Celltrion 廠房相當廣闊，設備亦相當新穎，該公司也獲得政府相當多的資助，早期該公司也曾幫 BMS 代工，亦即扮演 CMO (Contract Manufacturing Organization) 的角色，後來轉型開發生物相似性藥品，目前亦規劃開發新生物藥品。

## 參、心得及建議

此次兩天參訪韓國生物製藥產業及臨床試驗中心，時間雖短但學習到相當豐富的知識與經驗，以下即就個人的觀察提出心得與建議：

### 一、 臨床試驗管理

- (一) 台灣臨床試驗體系架構之建立較韓國起步早，也曾於亞太地區居於領先地位，然時至今日卻反而被韓國後來居上，分析其原因如下：

1. **審查效率**：台灣醫學中心 IRB 的審查效率不彰，已成為跨國藥廠不願引進臨床到台灣的原因之一，多國多中心臨床試驗，需要經過各 IRB 核准，國內每家醫院 IRB 開會頻率不一，往往在完成所有 IRB 的審查，準備開始收案時，全球收案已停止，等於是白忙一場。
2. **審查標準**：IRB 的審查標準亦為另一個重要議題，在保障受試者權益的大帽子下，IRB 委員對於審查也有不同的解讀，也因此委員的審查標準不一致也成為另一個影響競爭力的因素。
3. **三方合約**：在韓國 KoNECT 的協調下有一個公用版的合約，參與之醫院均依此合約簽署，因此鮮少有因合約內容影響臨床試驗進行之聲音，然於台灣因各醫院法律顧問不同，屢屢因三方合約無法定案，最後導致無法參與臨床試驗之聲音。

(二) 為解決上述影響臨床試驗在台灣之推動的原因，衛生署未來應加強整合各醫療院所對於 IRB 審查標準，必要時，可考慮成立跨院際 IRB，專責多中心臨床試驗審查，以提升台灣臨床試驗競爭力；再者三方合約乙事，可參考臨床試驗受試者同意書模式，由衛生署公告範本，就必要之點訂定標準化用語，並加註各章節之內容說明，使合約格式標準化，亦使各醫院對於三方合約具備共識。

(三) 強化臨床試驗中心合作：韓國 KoNECT 下在首爾附近有 8 個區域臨床試驗中心(Regional Clinical Trial Center, RCTC)，在韓國其他地區則有 7 個，各臨床試驗中心彼此合作，共同進行臨床試驗。目前在台灣亦有類似架構，就是台大楊泮池院長主導的生技醫藥國家型計畫辦公室下推



動的台灣臨床合作試驗聯盟(Taiwan Clinical Trial Center, TCTC)，楊院長有鑒於提升聯盟之臨床試驗品質與效率，已積極整合參與醫院間之 IRB 審查效率，並建立公用版之三方合約範本，希望藉由簡化與改革庶務性事務，來提升聯盟的行政效率，並加強與跨國藥廠合作，引進早期臨床試驗或多國多中心臨床試驗。未來在衛生署補助之卓越臨床試驗中心時，亦應將行政效率提升列為評分條件之一。

## 二、 生物相似性藥品管理：

台灣衛生署於 2007 年公告生物相似性藥品審查準則，TFDA 於 2010 年公告生物相似性藥品審查重點表，並訂定三年寬限期(Grace Period)，期限至 2013 年 12 月 31 日，在寬限期內部份資料可暫緩檢送，並可先執行以安慰劑為對照組之臨床試驗，目的在鼓勵國內投入生物相似性藥品廠商能趕上全球開發生物相似性藥品風潮，創造台灣成為生物相似性藥品研發基地。

歐盟於 2012 年 5 月公告單株抗體生物相似性藥品審查基準，並自 2012 年 12 月 1 日正式生效，TFDA 目前刻正參考該基準精神，研擬訂定台灣版單株抗體生物相似性藥品審查基準。希望早日公告基準讓產業界與審查員有一致標準與共識，避免造成不必要的法規障礙。然在現階段仍有多項議題尚待釐清包括：

(一) 生物相似性藥品屬性與命名：生物相似性藥品是學名藥還是新藥?這是大家常問的問題之一，答案都不是，那生物相似性藥品到底是什麼?生物相似性藥品是跟原開發廠生物藥品相當類似的產品，既然如此那學名可否採取與原廠生物藥品相同命名(International Nonproprietary Names,

INN)?各國藥政法規單位目前並無一致標準，例如 KFDA 就採用相同之命名，至於日本則採取原廠成分名加上編號，至於台灣目前則尚未規範，據了解世界衛生組織 WHO 工作小組正研議相關命名基準。

(二) **對照品選擇**：究竟對照藥品是否一定要在當地國上市，也是產業界與各法規單位持續探討的議題，目前韓國、加拿大與美國均要求檢附相關之科學依據，可同意採用非當地國上市之生物藥品作為對照品，其他國家則目前仍要求對照藥品需在當地國上市，此亦為目前台灣產業界一直要求 TFDA 開放的訴求之一，基於對照藥品價格不斐，且原廠一但發現廠商開發生物相似性藥品，便採取措施阻礙對照藥品之取得，此亦為國內產業開發生物相似性藥品過程中之障礙，因此，未來在輔導國產生物相似性藥品研發時，是否開放對照藥品之選取，除可選擇國內已上市之生物藥品作為對照品外，亦可以安慰劑進行臨床試驗核准上市，再後補與國內已上市之生物藥品之對照臨床試驗。

(三) **上市後風險管控計畫 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS /Risk Management Plan, RMP)**之要求：依據台灣目前法規要求生物相似性藥品上市後需執行 REMS/RMP，然並未對細節進行規範，而韓國則對於 Remsima 要求須進行四年的上市後產品監測 (Pharmacovigilance)，為使國內研發廠商了解 REMS/RMP 之要求，應訂出基本規範，讓法規更具可預測性。

(四) **可交換性 (Interchangeability)**：此項則是產品上市後需要考量，由於台灣目前尚未核准生物相似性藥品，因此，目前尚未充分討論過，未來在

健保給付、醫師處方將引起另一波論戰，生物相似性藥品可以降低醫療費用之支出，然在安全性的考量下，如能解決大家所關切的 immunogenicity 問題，則 interchangeability 將是較容易為大家所接受。

- 三、 **台韓法規單位合作**：自 2007 年台韓第一次召開經貿會議，當時衛生署亦派員共同組團赴韓，同時也向 KFDA 提出簽訂合作備忘錄之議題，唯在當時 KFDA 並無意與台灣進行交流，至 2010 年 TFDA 成立後，再度提出簽署備忘錄之合作議題，韓方態度仍不夠積極，韓國政府在生技產業之推動一直不遺餘力，台灣政府對於生技產業也投入不少心力，如何將雙方由競爭轉化為合作夥伴關係，共同在全球有限資源中，爭取亞太之利基，將是 2013 年 TFDA 在藥政國合重點工作之一，持續推動台韓簽署 MOU，在未簽署前加強台韓產官學研之合作，以作為未來簽署後之基礎，將是此行最重要的收穫之一。