

出國報告（出國類別：出席國際會議）

參加 2017 年日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(PMDA)亞洲培訓中心(ATC)藥品審查研討會  
心得報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署 藥品組

姓名職稱：陳琬瑜技士、錢韋伶審查員

派赴國家：日本

出國期間：106 年 6 月 25 日至 7 月 1 日

報告日期：106 年 9 月

## 摘要

了解日本藥品管理法規與最新之改革進展，包含 PMDA 的組織架構、日本臨床試驗審查、新藥審查制度與審查實務、日本藥害救濟制度、學名藥審查制度、上市後安全性監測、風險管理計畫，介紹完整藥品生命週期之相關法規，從藥品研發開始至上市後。本研討會著重於藥品諮詢與藥品審查等重點流程。另與其他國家與會代表交流討論各國藥政管理上之議題與發展，可作為未來我國藥品查驗登記審查及管理法規上之規畫參考，並藉此會議宣揚台灣藥政管理與醫藥產業發展現況，有助提升我國藥品審查效率及在國際上之聲譽。

## 目次

摘要.....	2
本文	
一、目的.....	4
二、過程.....	5
三、心得與建議.....	19
四、附件：研討會照片.....	21

## 一、目的

獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構(PMDA, The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)是在 2004 年 4 月 1 日成立，和日本厚生勞動省(MHLW)共同合作，主要負責藥品上市前審查、上市後安全監視及藥害救濟的行政法人機構。

PMDA 在 2015 年啟動全球策略，其目標有三：1.藉由創新藥政管理為世界貢獻力量。2.最大化其他國家/地區之健康福利。3.與其他國家/地區分享智慧。2016 年成立亞洲培訓中心(Asia Training Center, ATC)，從 2016 年 7 月開始辦理多場與藥品相關之研討會，以促進各國衛生主管機關法規人員知識和經驗交流。日本 PMDA 亦積極與馬來西亞、巴西、台灣、泰國、印度、韓國、印尼等國之藥政主管機關合作，促進國際合作與審查協和化。

本次研討會期間為 106 年 6 月 26 日至 6 月 30 日，開放各國藥品主管機關人員報名參加，與會者包含巴西、中國大陸、香港、馬來西亞、緬甸、菲律賓、沙烏地阿拉伯、新加坡、台灣、泰國、越南等 11 個國家，共計 28 人，台灣由本署 2 位代表及財團法人醫藥品查驗中心 2 位代表，共 4 人參加。議程主要為介紹日本藥品管理法規與最新之改革進展，包含 PMDA 的組織架構、日本臨床試驗審查、新藥審查制度與審查實務、日本藥害救濟制度、學名藥審查制度、個案討論、上市後安全性監測、風險管理計畫；另安排藥廠實地參訪以了解藥品生產製造流程，並且到富山縣政府了解符合日本指示藥品審查基準的藥品，如何審查管理。

參與此研討會，除可了解日本對藥品審查之管理規範與最新改革，並且與其他各國代表學習交流各國藥政管理上之議題與發展，可作為未來我國藥品查驗登記審查及管理法規上之規畫參考，有助於提升我國藥品審查效率與諮詢服務及在國際上之聲譽。

## 二、過程

### (一)、 行程表

日期	行程
6/25	啟程(台北→日本東京)
6/26-6/30	參加 2017 年日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (PMDA)亞洲培訓中心(ATC)藥品審查研討會
7/1	返程(日本東京→台北)

研討會每日議程如下圖：

**PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2017**  
Date: June 26-30, 2017 Venue: PMDA and Toyama prefecture  
Offered by Asia Training Center for Pharmaceuticals and Medical Devices Regulatory Affairs (PMDA-ATC)

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
AM-1	9:30-9:50 Opening ceremony, group photo	9:00-9:10 Opening	9:00-9:10 Opening	9:00-9:10 Opening	Manufacturing site visit and lecture in Toyama prefecture
	9:50-10:00 Seminar outline	9:10-10:00 Toxicology studies: Good Laboratory Practice (GLP) - First In Human (FIH) trials	9:10-12:00 Case study (review)	9:10-10:00 Post-marketing safety measures	
Break		10:00-10:20 Break	*Break during session	10:00-10:20 Break	
AM-2	10:00-11:40 Outline of PMDA	10:20-12:00 Clinical trials: Good Clinical Practice (GCP) inspections		10:20-12:00 Risk Management Plan	
Lunch	11:40-13:10 Lunch	12:00-13:30 Lunch	12:00-13:30 Lunch	12:00-13:30 Lunch	
PM-1	13:10-14:40 From clinical trial notification to drug review / approval in Japan	13:30-15:00 Review of new drugs	13:30-14:50 Case study (cont'd)	13:30-15:00 Recent challenge to accelerate drug development in Japan	
Break	14:40-15:00 Break	15:00-15:20 Break	14:50-15:10 Break	15:00-15:50 New Drug Development –Target Product Profile & Decision Making Process –	
PM-2	15:00-16:00 Relief services	15:20-16:20 Review of generic drugs	15:10-16:30 Introduction of pharmaceutical regulations by participants	15:50-16:00 Break	
	16:00-16:20 Break	16:20-16:40 Wrap-up	16:30-16:50 Wrap-up	16:00-16:30 Closing ceremony	
	16:20-17:40 Self-introduction by participants				
	17:40-18:00 Wrap-up				
	18:15- Friendly Get-together				

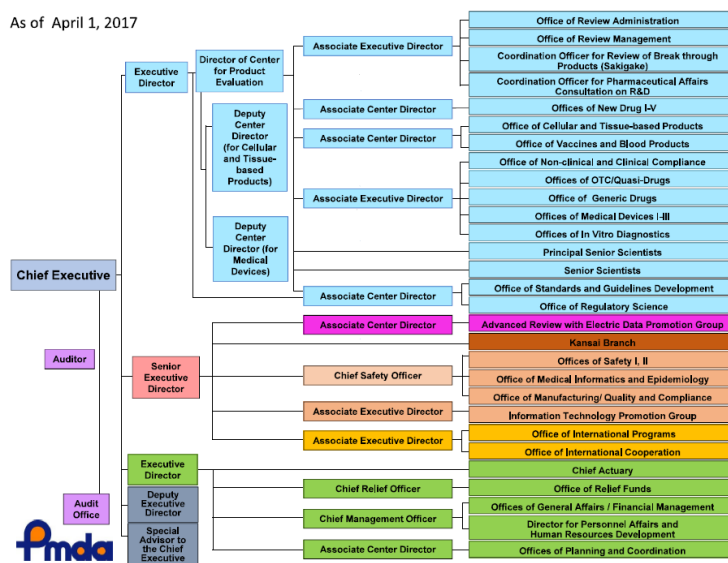
### (二)、 會議內容摘要

#### 第一天會議 (6/26)

##### 簡介 PMDA 發展歷史及組織結構：

PMDA 除原有的關東總部(東京)及關西分部(大阪)，於 105 年 6 月於

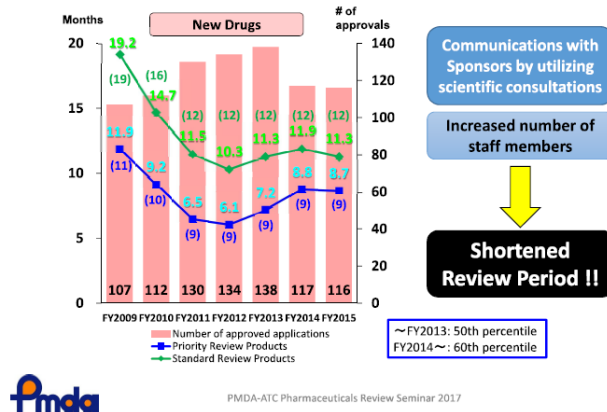
富山縣新成立北陸分部，目前共計 3 個辦公位址。PMDA 的三大業務分別是「Review」、「Safety」和「Relief」，作為藥品安全的黃金三角。日本審查分工大致與台灣相似，由 PMDA 負責技術性審查，最終藥證准駁為 MHLW 決定。然而和台灣不同的地方在於台灣 GCP、上市後藥品安全性監測由藥品組負責、GMP inspection 由風管組負責，而藥害救濟則是由藥害救濟基金會負責，而在日本則是統一由 PMDA 負責其業務。日本在藥品審查過程也與台灣大致相似，PMDA 內部會組成一個審查小組，並且會召開外部專家會議，做成結果報告供 MHLW 參考，MHLW 再經過藥品及食品安全委員會諮詢及建議，由 MHLW 負責最終發證與否。PMDA 編制上有 5 個新藥審查部門，分別負責不同類別的新藥審查及諮詢，每個部門約有 40 至 50 位人員，涵蓋藥品品質、藥理、藥動、毒理、臨床及生物統計等專門人員。此外還有細胞與組織藥品部門(Office of Cellular and Tissue-based Products)、疫苗與血液製劑部門(Office of Vaccine and Blood Products)、非處方藥及成藥部門(Office of OTC/Quasi-Drugs)、學名藥部門(Office of Generic Drugs)、3 個醫療器材部門與體外試劑部門，負責相關類別的藥物與醫療器材的審查及諮詢。各部門組織架構如下圖所示：



PMDA 在藥品審查效率上，一般新藥平均審查時間在 2009 年為 19.2 個月，到 2015 年為 11.3 個月，優先審查藥品平均審查時間從 11.9 個月縮短到

8.7 個月，PMDA 表示這是由於 PMDA 採取了廠商諮詢服務與大量擴增行政及審查人員，因而顯著降低了審查時間。從 2004 年 PMDA 成立時有 256 人(包含 154 位 reviewer)，到今年度共有 906 人(包含 578 位 reviewer)。PMDA 在去年(2016)新成分新藥共核准 48 項藥品，超越歐盟 28 項及美國 22 項；在新成分新藥中位數審查時間上為 311 天，相較於歐盟 422 天及美國 333 天，也有較佳之審查效率。

### Number of Approvals and Review Periods



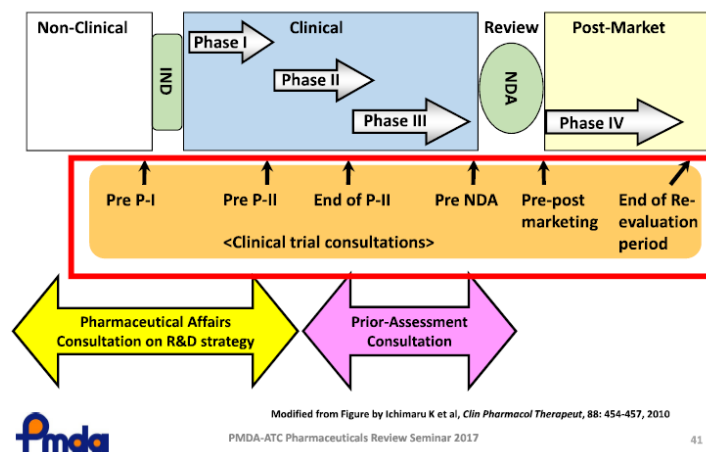
### 日本臨床試驗審查與諮詢服務：

在日本，只有與藥品查驗登記相關的臨床試驗需要根據 Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act)向 PMDA/MHLW 提出 clinical trial notification，並且遵守 PMD Act 及 GCP 相關之規定。需要提出 clinical trial notification 的新藥類別包括：新成分新藥、新使用途徑、新複方、新適應症、新使用劑量、re-examination 期間未過的學名藥以及生物製劑，其中新成分新藥、新使用途徑與新複方的臨床試驗必須在試驗開始 30 天前提出 1st notification。PMDA 在收到 clinical trial notification 後則必須在 30 天內完成審查，若無安全上的疑慮，30 天後就可以開始執行臨床試驗，管理的方式與 US FDA 相同，在台灣則是需要確認審查通過，收到正式核可函後，才可以執行臨床試驗。針對 1st notification，最重要的考量為安全性，若是為新成分新藥，則需同時考量

有效性和安全性(風險效益評估)。在安全性考量上的三個重點分別為：開始劑量或最大劑量是否洽當，可以藉由非臨床試驗數據所支持？是否有必要適當的監測方式評估可能的不良反應事件？提供的資料是否足夠適當？

PMDA 諮詢服務的部分則是說明了諮詢服務的重要性，對廠商而言，可以在產品發展過程中針對重大議題尋求 PMDA 的建議；PMDA 則是可就產品查驗登記時所需的資料，及早提醒廠商準備，並可掌握產品發展的進度，事先準備後續的新藥查驗登記審查。減少審查過程中的補件議題，縮短審查時間與不必要之花費。新藥審查第三部之鏡味優博士舉出一些在臨床試驗過程中，廠商常提出之諮詢議題，如在 Pre P-I：試驗設計、起始劑量選擇、海外日本族群的 PK profile 適用與否；在 Pre P-II：臨床試驗終點的有效性、劑量選擇；Pre P-III：臨床與非臨床資料數據是否足夠新藥查驗登記、受試者是否足夠、試驗終點的選擇、適應症、劑量範圍等。

### Scientific Consultations & Drug Development Stage



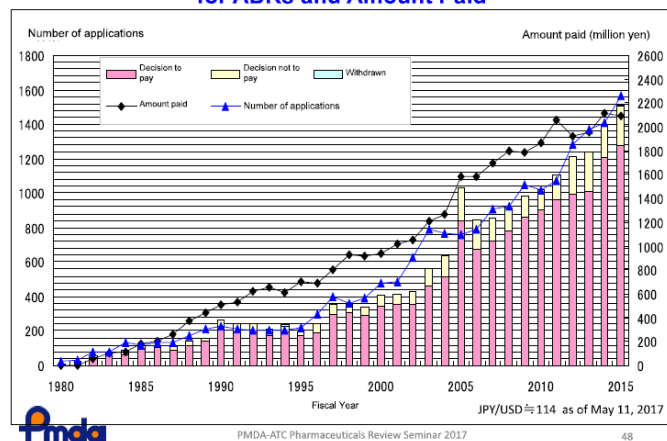
在台灣 CDE 亦有提供諮詢之服務，需擬妥臨床試驗摘要，並提供明確議題，透過 CDE 網路線上法規諮詢服務管道申請，經 CDE 評估過後，CDE 會直接書面回覆或是召開廠商諮詢會議。重點是台灣 CDE 目前諮詢服務是免費，目前 CDE 正在評估與規劃收費相關事宜，預計明(107)年可能會採取廠商諮詢會議服務收費。



## 日本藥害救濟制度：

目前有藥害救濟制度的國家有德國、日本、韓國及台灣。日本於 1980 年 5 月 1 日開始實施「醫藥品副作用被害救濟研究振興調查機構法」，以保障消費者正當使用合法藥物，發生嚴重藥物不良反應事件時，可以獲得及時之救濟。而台灣參考德、日等先進國家解決藥害事故之經驗以及我國環境現況，於 1998 年亦著手規劃藥害救濟制度。PMDA 強調透過藥害救濟制度及藥品監視可以收集偵測許多資訊，如未於臨床試驗被通報過之藥品不良反應及藥品實際臨床是否正確使用。透過這些安全報告及評估，可藉由修正藥品仿單及發佈正確藥品使用警訊的方式來保護更多的國人藥品使用安全。今年 PMDA 即因此重新修訂 Oseltamivir 及 Peramivir 之仿單警語。日本不良反應通報案例逐年上升，至 2015 年通報案例共有 1566 件，其中有近 85% 決定給付，超過 60% 申請案件於 180 天內完成是否給付決定。日本 PMDA 統計 2011 至 2015 年不良反應事件最常通報的藥品分類分別為：中樞神經系統製劑(31%)、抗生素(12%)及賀爾蒙製劑(9%)；不良反應最常造成的系統傷害分別為皮膚組織(32%)、神經系統(13%)及肝臟系統(11%)。

**Annual Shift in Number of Cases Provided Relief Benefits for ADRs and Amount Paid**



(C) 2017 PMDA. All rights reserved.

## 第二天會議 (6/27)

### 藥毒理：

其 GLP 的要求和台灣大同小異，其主要依據為 ICH M3。並且針對臨床前動物試驗的種類與評估重點進行介紹，說明如何透過動物試驗結果來決定 first-in-human study (FIH)的起始劑量，日本於 2012 年 4 月 18 日參考 FDA 及 EMA 的 guideline，公佈日本的 **Guidance for Establishing Safety in First-in-Human Studies during Drug Development**。日本的 GLP 查核，通常為 4 天，有效期為 3 年。因為日本為經濟合作暨發展組織 (OECD)的成員，因此接受 OECD 成員國認證之 GLP 實驗室數據。

### GCP：

首先簡介 GCP 發展之歷史與發展重大事件，日本 GCP 最早是在 1989 年制訂，在 1997 年時參考 ICH-GCP 重新制訂，但因考量日本的健康照護環境及文化，仍有些許不同，例如：日本 GCP 會要求試驗主持人在個案報告表及相關表單上簽名，但 ICH-GCP 則未明文規定。

日本 GCP 包括 on-site inspection 和 document-based inspection。前者為試驗中心的實地訪查，後者則是針對新藥查驗登記所提供文件資料的準確性執行查核。並且介紹了 on-site inspection 海外查廠的流程細節。若他國來日本進行海外查廠時，PMDA 亦會派員以觀察員的身分參與查核。

PMDA 在研討會中，特別提到 2016 年 9 月時，台灣曾派兩位代表來日本 PMDA 進行 GCP 查核訓練，因此我們也趁機提出是否有直接承認台灣 GCP 查核結果之可能性，PMDA 則是回應會進行後續評估。因為日本仍然要求新藥在日本查驗登記時，三期臨床試驗都一定要有日本人的實驗數據，關於這點，許多國家代表紛紛表示其不合理之處，但 PMDA 回應仍是鼓勵藥廠在進行新藥研發時，進行 MRCT 時就考量納入日本受試者，PMDA 可接受居住國外的日本受試者數據。

### 新藥審查：

PMDA 的新藥查驗登記審查要求的資料與重點與台灣審查並無明顯不同，但審查過程則與國內不同。PMDA 在收到查驗登記申請案後，一開始會視需要就臨床前的資料與外部專家討論，之後會有一次和申請廠商的啟始會議，PMDA 在啟始會議前會先提出補件議題，廠商可在會議中直接溝通，之後也可以透過電子郵件的方式，沒有特定限制次數的與廠商來回討論與補件，完成第一次的審查報告後，PMDA 會再與外部專家討論，討論後也可再次和廠商要求補件，之後完成最終報告送 MHLW，諮詢 Pharmaceuticals Affairs and Food Sanitation Council 後決定是否核准。

本署代表亦於會議中分享台灣加速審查之機制，如精簡審查程序：申請新成分新藥查驗登記時，如果該藥已在美國 FDA 及歐盟 EMA 或是日本 PMDA 其中三國之兩國已核准上市；優先審查機制：申請新成分新藥查驗登記時，如果該藥經 TFDA 評估為嚴重疾病並具有優勢之臨床用途，能滿足醫療迫切需求(unmet medical need)，且為醫療上主要進展(major advance)，可適用優先審查機制；加速核准機制：申請新成分新藥查驗登記時，如果該藥適應症應符合下列情形之一：a. 嚴重威脅生命的疾病及其他經評估認定之重大疾病；且該適應症具有臨床上的優勢，可滿足醫療迫切需求。b. 適應症具醫療迫切需求，且在十大醫藥先進國之任一國已取得罕藥認定(Orphan drug designation)。c. 適應症具醫療迫切需求，且於國內非屬罕見疾病藥物，製造或輸入我國確有困難者。各國代表皆對於台灣合理開放的藥品審查讚譽有加，並且頻頻詢問相關審查之細節。

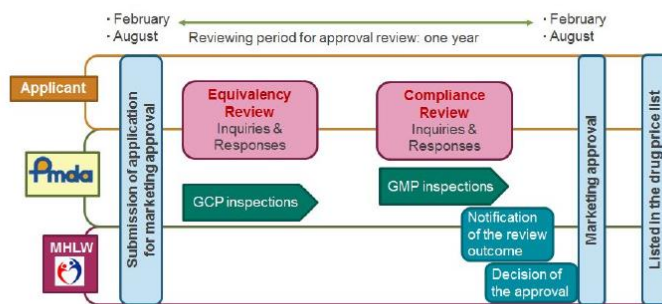
### 學名藥審查：

在日本，學名藥查驗登記送件必須等待新藥的 re-examination 期間(罕藥為 10 年，新成分新藥為 8 年，新使用途徑為 6 年，新適應症為 4 年)過後才可以申請學名藥許可證，且證明和原廠藥品具有療效相等性，及與原廠藥品

質無異之後才會核准上市。而在我國，則是依藥事法第 40-2 條規定新成分新藥許可證核發 3 年後，才能依照學名藥查驗登記審查之規定提出申請，並且在新成分新藥許可證核發屆滿五年之翌日起發給學名藥之藥品許可證。此外，在日本核發學名藥許可證統一規定在每年的 2 月和 8 月(一年兩次，如下圖)，在台灣學名藥查登審查完成，即可核發許可證。

### Review flow of generic drugs

- Approval of new generic drugs: twice a year  
(Listing in the drug price list: twice a year)



PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2017

11

另外，日本從 2012 年 1 月開始提供學名藥送件前的諮詢服務，針對品質相關的諮詢時間 40 分鐘，BE 的諮詢時間 1 小時，常見諮詢的問題為，文件的完整性，安定性試驗的品質，BE 評估方式的有效性等問題等。關於日本是否要採取 BCS-based biowaiver (class 1 & class 3)，目前仍在評估當中。

### 第三天會議 (6/28)

#### 案例討論：

透過實際的新藥查驗登記審查案例，學習審查過程需要注意的療效/安全性、風險評估，並討論 multiregional clinical trial (MRCT) 的優缺點。首先簡單介紹糖尿病用藥在審查時應該要注重的重點，並提供日本已實際核可上市藥品之臨床試驗之數據，分組討論是否會允許其上市，若是允許的話，其適應症為何？在仿單上會加註之警語為何？醫藥品查驗中心的代表彭偉倫醫師剛好有參與該案例藥品於台灣新藥查驗登記之審查，亦於會中分享了該藥在

台灣查驗登記時的審查考量與實質要求。

PMDA 的青井陽子博士亦分享了兩個 MRCT 整體試驗結果和日本族群結果相反的例子，然而最後這兩個藥品在日本還是被允許上市，主要考量為是否有合理解釋，例如：日本受試者的人數多寡、人口族群分佈是否一致以及其他次要療效指標等等。

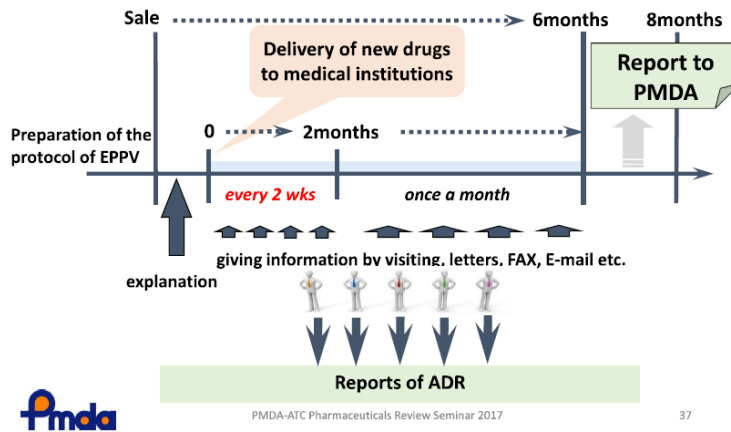
#### 第四天會議 (6/29)

##### 上市後的安全性監測：

日本上市後藥品不良反應通報，通報的來源可以是廠商(MAH)或醫療專業人員(HCP)。然而，大部分醫療專業人員都是先通報給廠商，再由廠商通報給 PMDA，依據統計，2015 年約有 9 成的通報案例是來自廠商，只有 1 成是來自醫療專業人員。PMDA 於 2012 年 3 月 26 日開始推動病患直接通報系統，讓病患可自己於網站上通報，並且網站可以呈現出病患自我不良反應的每個案例通報時間、性別、大概年紀、藥品名及副作用名。

日本於 2001 年 10 月開始實施藥品上市後早期安全監視(Early Post-Marketing Phase Vigilance, EPPV)，廠商必須在新藥核准上市後 6 個月內，最初 2 個月為每 2 周一次，之後為每個月 1 次，要求廠商與醫療院所、醫師聯繫(直接拜訪、信件或電子郵件等形式)，給予有關適當使用該新藥的建議，並主動收集上市後之安全訊息或不良反應，並且在上市後 6 至 8 個月內將摘要報告送給 PMDA 審查，以強化新藥不良反應收集與風險溝通，EPPV 之後則是依照 re-examination 規定時間，每年提摘要報告送給 PMDA 審查。藉由 2000 年 10 月至 2001 年 10 月共 30 項新成分新藥之不良反應通報數據與 2001 年 10 月至 2002 年 10 月共 22 項新成分新藥之不良反應通報數據比較，發現 EPPV 可以有效促進新藥不良反應收集與後續風險溝通。

## Flow of EPPV



PMDA 會依照安全資訊重要程度不同，而採取不一樣之作為，例如：廢止許可證或是公告修訂仿單警語等；依照風險溝通之迫切性，等級由高到低可區分為 Yellow Letter (Emergent Safety Communication)、Blue Letter (重要但不需要立即通知)、PMDSI (Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information) 及修正使用限制或仿單警語標示。PMDA 網站上可查到相關資訊，並且 PMDA 也建立了一套類似電子報的形式由需要的人 (如醫師、藥師) 訂閱，即時傳遞最新的藥品安全性資訊 (包含致醫療人員信函、仿單警語更新、第一級回收品、藥品核准上市及藥品風險資訊等)。

## Information Services

This collage displays various information services provided by PMDA. It includes:
 

- 緊急安全性情報 (Emergency Safety Information):** A yellow-bordered notice with Chinese text.
- Blue Letter:** A blue-bordered notice regarding 'New Medication Profile/Indication List of Rapid Safety Communication'.
- Public Alert for Recall List of Drugs:** A white-bordered notice with a red header.
- Medical Safety Information:** A blue-bordered notice with a red header.
- Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information:** A white-bordered notice with a blue header.

 The PMDA logo is in the bottom left, and 'PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2017' and '62' are at the bottom.

(C) 2017 PMDA. All rights reserved.

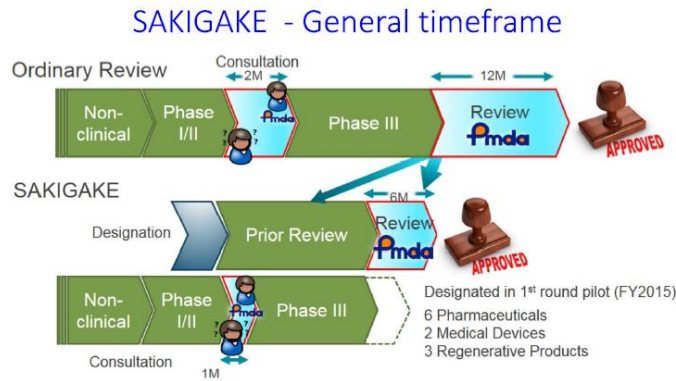
### 仿單及風險評估計畫：

依據 PMDA Act No.84，日本於 2014 年 9 月 25 日開始實施之仿單新格式，在注意事項需依照順序刊載應刊載項目，並且新增特殊族群：有特殊病史或併發症之病人、腎功能不全之病人、肝功能不全之病人及對生孕可能造成之影響等項目；在副作用部分，從原本副作用簡介，改為在臨床試驗段落詳述臨床試驗所發現之安全性議題，同類藥理作用之藥品之明顯副作用以及統整臨床試驗報告中不良反應發生之機率；臨床試驗須包含有效性和安全性研究、上市後安全監視與其他資訊。

我們也特別針對學名藥仿單與原廠仿單差異提問，PMDA 回應為在日本之學名藥仿單大部分都是依據原廠仿單，但是在仿單臨床試驗的部分，則是使用該學名藥生體相等性試驗數據取代。

### 促進新穎藥品發展：

自 2015 年起，為了促進日本新藥研究發展，因而積極推動「SAKIGAKE Review and Designation System」，針對全球首次或同時申請、屬醫療迫切需求之創新藥品，其臨床前資料顯示具相當療效者，加速新藥研發上市。由藥商向 PMDA 提出申請，或由 PMDA 主動尋找潛力案源，指派專責人員專案管理(由 New Drug Division 負責)。案件經認定者，適用優先諮詢及優先審查機制，優先諮詢之諮詢時間由 2 個月縮短為 1 個月，審查時間由 12 個月縮短為 6 個月，並可延長 re-examination 之時間。



PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2017

34

(C) 2017 PMDA. All rights reserved.

PMDA 從 2011 年開始試行一個五年計畫 MID-NET database，建立電子化診療資訊以作為上市後藥品安全監視資料來源，將可提供醫療院所及研究機構使用，日本已有 23 個醫院執行，此計畫預計於 2018 年全面推行。此資料庫之建立由 MHLW 出資及監督，由 PMDA 管理並且與執行醫院合作。

### 以產業觀點看新藥研發：

由日本輝瑞藥廠代表分享由業界觀點看日本新藥發展環境與未來發展方向，並且介紹藥品開發策略-目標產品概況 Target Product Profile (TPP)及舉例說明如何抉擇藥品研發。

## 第五天會議 (6/30)

### Hisagane East Plant (久金東工場) 參訪

前往富山市 Hisagane East Plant (久金東工場) 參訪，該公司成立於 1969 年，從成立至今，即針對“經皮吸收”之技術不斷在研發與創新，1988 年才取得該公司第一個新藥許可證“ADFEED®”。2011 年久金工場東工場完成，整棟大樓共三層，一二樓為生產線，所有流程皆為全自動化操作管理，三樓則為實驗室及檔案儲存室。

該廠現只有生產 Loxonin (non-steroid anti-inflammatory drug) 貼布，該產



品除了銷售日本本地外，另有外銷北美與中國大陸。廠長在介紹時表示因積極拓展海外市場，故銷售量與產量都相當穩定，目前一天 24 小時，分成 3 班制，2 條生產線生產。該公司另還有日保工場，其主力產品為 Loxonin S 貼布，Loxonin S 貼布在 2016 年 8 月剛轉類為要指導醫藥品，可以在一般藥局經過藥師指導後，購買取得。

反觀國內藥廠，產品繁雜，缺乏布局國際及創新研發之想法，不禁思考該如何協助國內廠商轉型，以開拓全球市場，促進國內製藥產業之蓬勃發展。除藉由與國際法規協和化，另可透過參與國際會議，宣傳我國藥政規劃與成果，讓世界看到台灣藥品優越之製造品質與研發能力，以利國內業者易於其他國家申請藥品上市許可，布局全球。

### 富山縣政府參訪

之後則是富山縣政府 Pharmaceutical Policy Division, Health and Welfare Department 的演講。富山縣在日本全國所佔的面積或人口數雖不多，但是為日本藥品的生產的重地，2015 年佔日本藥品產值的第一位(732 億日圓)，因此 PMDA 特地在此成立分部。

日本也有類似我國的「指示藥品審查基準」，稱為「製造販賣承認基準」，其規範了適用範圍、有效成分種類、配合規則、配合量、劑型、用法用量、用途與包裝單位等八大項目，我國「指示藥品審查基準」則未明定包裝單位，但有列出「使用上注意事項」及「警語」，利於廠商遵循。若是符合「製造販賣承認基準」規範的藥品，則是由 47 個地方政府(都/道/府/縣)審查核准，審查所需時間只需 4 個月。廠商可就近送件申請，GMP 查核也由地方政府(都/道/府/縣)執行，和一般處方藥之 GMP 查核標準亦不相同，其差異處主要是對於原料藥來源要求不同。若不符合指示藥品審查基準之產品，則由 PMDA 審查，審查時間約為 10 個月。

日本「製造販賣承認基準」可分為 16 類，包含有感冒藥、解熱鎮痛製劑、

鎮咳祛痰製劑、胃腸製劑、洩下劑、鎮暈劑、眼用製劑、維生素製劑、浣腸藥、驅蟲劑、鼻炎用點鼻劑、鼻炎用內服製劑、外用痔瘡藥、抗癬製劑、止癢消炎藥以及今(2017)年 4 月才公布的漢方製劑。富山縣政府去(2016)年共核准了 59 項符合「製造販賣承認基準」藥品。我們也詢問「製造販賣承認基準」修訂的原則以及納入之條件，但日方講者表示因「製造販賣承認基準」的修訂則是由 PMDA 及 MHLW 所共同修訂，而非由地方政府擬定，故不清楚其詳細條件，大概原則為該成分原先列入一般用醫藥品製劑承認基準多年，經評估安全有效後，則可以納入「製造販賣承認基準」。

### 三、心得與建議

感謝長官支持，讓職有機會參加本次研討會，可以完整學習藥品全生命週期之管理法規，從藥品研發、藥品查驗登記到上市後監視等不同時期之審查重點，並且能夠與不同國家的法規審查人員認識交流，建立良好的友誼。透過參與此次會議，亦深刻感受到台灣藥品管理及規範完善並與國際接軌，數次在經驗分享與討論的過程中，其他國家代表都對於我國合理開放的藥品審查讚譽有加。

#### 1. 藉由舉辦國際法規會議，讓世界看到台灣。

這次在會議中，PMDA 多次大力感謝 TFDA 長期以來參與國際法規之訓練工作，積極主辦相關訓練活動，提升醫藥品審查品質及時效，並增進法規的協和化。台灣為促進亞太經濟合作(Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC)區域醫藥品查驗登記品質與效率的提升，並增進區域法規協和，於 APEC 生命科學創新論壇-法規協和指導委員會(LSIF-RHSC)與日本主管機關 MHLW/PMDA 合作推動優良查驗登記管理(Good Registration Management, GRM)，並且在去(2016)年成立「APEC 優良查驗登記管理法規科學訓練卓越中心(Center of Excellence, CoE)」。

我們也趁機宣傳台灣將於今年 11 月舉辦 GRM，並邀請與會代表來台參加。菲律賓與泰國代表表示曾經來過台灣參加國際會議，並對於台灣之藥政管理與美食美景留下深刻之印象。

#### 2. 積極擴增並培育審查人員。

本次會議中最令我印象深刻的是 PMDA 的職員對自己工作的自豪與熱忱。這次會議中的講者多是 PMDA 的審查員，絕大多數都是超過五年以上的經歷，在會議空檔時間聊天時，表示雖然工作是真的非常忙碌，除了審查工作與廠商諮詢服務外，PMDA 另會安排訓練課程，例如每周的英語訓練課程，但是想到工作是在為了促進國人的健康、保障國人的用藥安全以及協助

日本醫藥產業發展，就獲得很大的成就感與滿足感。為了提升審查效能，PMDA 也逐年增加編制，目前約有 873 位人力，預計於 107 年底增加至 1,065 位。在新藥審查上，依據不同的新藥藥理作用(分成六大類)，分屬不同部門進行審查。近年 PMDA 的審查時間明顯降低，包含廠商補件時間在內，2010 年之前的審查時間中位數接近 600 天，之後的審查時間中位數降低到 300-400 天。PMDA 說明上述進步主要來自於審查人力的增加與經驗累積，以及與申請廠商的溝通順暢。

### 3. 加強宣導法規諮詢服務。

PMDA 提供諮詢的服務，讓廠商事先知道應該提供哪些資料，現有資料的缺失等，PMDA 也可藉此掌握產品的發展狀況，甚至在送件前就已經規劃出審查時程表與安排審查團隊，讓審查團隊事先準備，也讓廠商知道何時會收到較多的補件議題，得以事先安排回覆補件的團隊以準備資料等，加速補件回覆的速度。我國 CDE 亦有成立專門之諮詢團隊提供服務，目前諮詢視諮詢案件的議題屬性、複雜度、研發期程及廠商期待的回覆方式提供不同的回覆方式，包含透過郵件、提供書面意見、召開面對面諮詢會議或視訊會議等等，或許可以參考 PMDA 的模式，建立明確制度與採取收費模式。

此外，在臨床試驗審查上，PMDA 在收到 clinical trial notification 後則必須在 30 天內完成審查，若無安全上的疑慮，30 天後就可以開始執行臨床試驗，這點日本的作法與 US FDA 相同。對申請廠商而言，這樣的方式可以明確地掌握時效，縮短不確定的等待時間，事先開始臨床試驗的準備工作，提早開始以及完成臨床試驗，加速產品的發展速度。審查過程中，包括了廠商會議、專家諮詢會議等，補件方式也比較彈性，審查員提出的問題，在經過 Review team leader 評估後，可以電子郵件的方式和廠商來回溝通，也沒有次數上的限制。

#### 四、附件：研討會照片

全體參加者於 PMDA 合影



全體參加者於久金東工場合影



分享台灣藥品管理與查驗登記流程



台灣參加者合影



分組案例研討報告



TFDA 與 Thai-FDA 代表合影

