

出國報告(出國類別：開會)

參加第五屆國際學名藥法規計畫會議
(The 5th IGDRP)及國際學名藥法規合作
與新興議題研討會(Regulatory
Collaboration and Emerging Issues in
Generic Medicines)

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：祁若鳳簡任技正、洪文怡審查員、吳明岳審查員

派赴國家：加拿大

出國期間：106年6月3日至6月12日

摘要

食品藥物管理署自國際學名藥法規前導會議(International Generic Drug Regulatory Pilot, IGDRP)成立之初即以 Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)名義積極參與，該會議成立目的是為因應全球學名藥市場的擴大，並促進各國對學名藥審查標準之協合化；在成功試行三年後，為延續此一有效提供作為各國法規單位針對學名藥審查相關技術性資料標準的討論交流平台，該會於 2015 年正式轉型，並成功的漸進式提升了各國對於學名藥審查差異的了解，並促使各國衛生政策或法規單位建立具國際一致性(Regulatory convergence)的管理規範。TFDA 除作為主管委員會(Steering Committee)成員參與 IGDRP 未來國際合作目標討論外，也加入其下各工作小組就學名藥執行生體相等性試驗之審查要求及原料藥品質文件等技術性審查標準進行討論，並加入 IGDRP 所主導學名藥共同審查先導計畫。

本次會議為 IGDRP 轉型後之第五次會議，於 2017 年 6 月 5 日至 8 日於加拿大渥太華舉行，主辦單位為加拿大衛生部(Health Canada, HC)，與會單位包括南韓、巴西、墨西哥、澳洲、南非、日本、哥倫比亞、新加坡、瑞士及美國藥政法規單位以及世界衛生組織。我國除了在各工作小組中積極參與討論以外，也在主管委員會議(Steering Committee)報告我國近期對原料藥管理之最新法規現況。本次會議中亦決議 IGDRP 未來將與國際藥品法規單位論壇(International Pharmaceutical Regulatory Forum, IPRF)進行合併以有效運用國際合作之共用資源。

本次亦參與了緊接 IGDRP 召開的國際學名藥法規合作與新興議題研討會(Regulatory Collaboration and Emerging Issues in Generic Medicines)，該會除邀請業者代表說明目前學名藥所面臨的挑戰，也請 IGDRP 成員分享各國法規單位藥品管理現況。

行程表

日期	具體任務	擬參觀、考察、研習、 進修國家之機關名稱 及地點
106年6月3日	桃園機場啟程	
106年6月4日	抵達多倫多機場，轉機至渥太華國際機場	抵達加拿大渥太華
106年6月5-6日	參加 Biowaiver Working Group 及 Quality Working Group 工作會議	加拿大衛生部(Health Canada, HC)
106年6月7-8日	參加 Steering Committee	加拿大衛生部(Health Canada, HC)
106年6月9日	參加國際學名藥法規合作與新興議題研討會	Fairmont Chateau Laurier
106年6月10日	自渥太華國際機場啟程，至多倫多機場轉機，返回台北	
106年6月12日	返抵桃園機場	

目錄

摘要	2
行程表	3
壹、 目的及背景說明	5
貳、 IGDRP 會議內容摘要	6
參、 國際學名藥法規合作與新興議題研討會	25
肆、 心得與建議	30
伍、 會議議程與工作照片	32
陸、 附錄	44

壹、目的及背景說明

食品藥物管理署自國際學名藥法規前導會議(International Generic Drug Regulatory Pilot, IGDRP)成立之初即以 Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)名義積極參與，該會議成立目的是因應全球學名藥市場的擴大，為解決各國法規單位均遭遇在有限的人力及資源下建立有效率且不失嚴謹的審查機制需求，透過國際合作，提供一個各國法規單位針對學名藥審查相關技術性資料的討論交流平台，希望藉由審查人員的經驗意見交流，可以使學名藥審查重點標準化。在試行三年後，為延續此一有效提供作為各國法規單位針對學名藥審查相關技術性資料標準的討論交流平台，該會於 2015 年正式轉型，成為一計畫型組織，更名為國際學名藥法規計畫(International Generic Drug Regulatory Programme, IGDRP)，並建立組織章程及專屬網站，由各國藥政法規單位代表組成主管委員會(Steering Committee, SC)每年固定進行 2 次面對面會議。IGDRP 自成立以來，已成功漸進式提升了各國對於學名藥審查差異的了解，並促使各國衛生政策或法規單位研擬並建立具國際一致性(Regulatory convergence)的管理規範。TFDA 除作為主管委員會(Steering Committee)成員參與 IGDRP 未來國際合作目標討論外，也加入其下各工作小組就學名藥執行生體相等性試驗之審查要求及原料藥品質文件等技術性審查標準進行討論，並加入 IGDRP 所主導學名藥共同審查先導計畫。

本次會議為 IGDRP 轉型後之第五次會議，於 2017 年 6 月 5 日至 8 日於加拿大渥太華召開，主辦單位為加拿大衛生部(Health Canada, HC)，與會單位包括與會單位包括加拿大、歐盟、南韓、巴西、墨西哥、澳洲、南非、日本、哥倫比亞、新加坡、瑞士及美國之藥政法規單位以及世界衛生組織。四天的議程中，於 6 月 5 日至 6 日平行舉辦「Bioequivalence Working Group」及「Quality Working Group」各工作小組會議，6 月 7 日至 8 日則進行主管委員會會議。

緊接於 IGDRP 會議之後，加拿大衛生部與加拿大藥政法規專業協會

(Canadian Association of Professionals in Regulatory Affairs, CAPRA)於 6 月 9 日舉辦了國際學名藥法規合作與新興議題研討會(Regulatory Collaboration and Emerging Issues in Generic Medicines)，該研討會邀請業者代表說明目前學名藥所面臨的挑戰，也請 IGDRP 成員分享各國法規單位藥品管理現況。

貳、IGDRP 會議內容摘要

一、生體相等性試驗工作小組會議 (Bioequivalence Working Group)

本工作小組於 2013 年成立，原為「Biowaiver Working Group」，其目的在提出符合國際共識之 Biowaiver 審查標準，以科學實證為基礎減少學名藥重複於人體執行生體相等性試驗之必要性，並藉以降低學名藥研發成本。因應未來討論議題將延伸至學名藥生體相等性(bioequivalence, BE)試驗議題，自 2015 年法國會議後，經會員一致同意更名為「Bioequivalence Working Group」。本次會議就目前工作小組已完成工作項目進行回顧並擬定未來規劃，並逐字修訂 Biopharmaceutical Classification System (BCS)-based biowaiver 法規比較分析報告之期刊投稿草案。本工作小組由洪文怡審查員出席。

1. 各國生體相等性試驗法規更新情形報告

(1) 澳洲 TGA：

- 近期無生體相等性試驗相關法規更新。2017 年開始，針對處方藥的查驗登記施行優先審查機制(priority review pathway)，適用條件為(i)治療嚴重疾病(serious condition)；(ii)優於現有治療產品；(iii)顯著治療效益。申請者仍須檢附完整的送件資料及相關佐證。細節可參照預計於 2017 年 7 月發布的「Guidance on the eligibility

criteria for Priority review designation」。

(2) 南韓 MFDS：

- 自 2015 年起，學名藥查驗登記開始採用 eCTD 送件格式，而 2016 年參考 ICH E3 (Structure and Content of Clinical Study Reports) 建立了申請格式，2017 年 6 月起學名藥 eCTD 檢附之生體相等性試驗報告就必須依該格式檢送。

(3) 歐盟 EMA：

- 於 2017 年 3 月發布胃腸道局部作用製劑的療效相等性試驗指引草案(Draft Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal tract as addendum to the guideline on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents)，目前正進行 6 個月的意見蒐集。該指引目的在提供於口腔、胃、腸道、肛門局部作用製劑透過體外試驗取代臨床療效指標，以與原廠藥品建立療效相等性之方針。
- 另外 EMA 在 2016 年 12 月也就現行 BE 規範(Guideline on the investigation of bioequivalence)中口服溶液劑免除體內試驗的相關規定，發布了 Q&A，名為「Clarification on how to apply the reference made in Appendix II of the Guideline on the investigation of bioequivalence, when waiving in vivo studies for oral solutions」，其中對於口服溶液劑的賦形劑，要求必須符合 BCS-based biowaiver 中賦形劑之有關規定。
- 有關皮膚外用製劑的療效相等性(therapeutic equivalence)試驗指引也在研擬中。
- EMA 於前次會議(2016 年 11 月)至今發布了 25 個藥品品項的

「Product-specific bioequivalence guidance」。這些針對特定品項(已過資料專屬期並具有特殊藥動性質者)建立的生體相等性試驗指引是由十個歐盟會員國組成的藥動工作組所擬定。該工作組平常是透過電話會議進行討論，約每 5 至 6 個月會進行面對面會議並更新指引。納入「Product-specific bioequivalence guidance」討論的品項是由各會員國提出候選名單，再由歐盟 CMDh (European Commission and European Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human)委員會挑選，並委請各會員國有該等品項審查經驗之法規單位擬定指引草案。

- 目前歐盟正在研議皮膚局部作用製劑之 Q&A，包含以體外試驗(例如 dermatokinetic methodology)來取代體內生體相等性試驗的方法。將參考英國某些大學正在進行相關的研究，以建立有效的體外試驗方法，另外考量皮膚生理在小兒與成人的差異性，也會與小兒科專家合作來研擬有關指引。

(4) 巴西 ANVISA：

- 近期正加強對 CRO 公司的稽查，其中檢體分析層析圖譜等實驗室分析數據的存取紀錄系統(audit trail system)將是稽查重點。最近在進行生體相等性試驗實地查核時發現了一家印度 CRO 公司嚴重違反 data integrity 的事件，該公司將其他試驗檢體篩選後修改標籤，併入相同成分藥品的另一試驗中進行合併分析。ANVISA 除了取消該公司的認證並不准該生體相等性試驗報告通過以外，對於採用該公司試驗結果的申請中案件也不予核准，另已上市之有關產品之藥證將予以停權，直到提供新的生體相等性試驗報告為止。因巴西有關商業機密的保密規定，其查核報告不會對外界公開。

- 巴西於今年度起加入 ICH，因此有許多法規必須參照 ICH 指引進行修定，包含生體相等性試驗的相關法規將有大幅度的修改。
- ANVISA 目前正參照 US FDA 及 EMA 要求研擬吸入性製劑的有關指引。
- ANVISA 目前已篩選出 170 個缺乏療效資料的老舊成分品項 (grandfather products)，並要求藥證持有者提供療效或生體相等性資料。
- ANVISA 近期開始對過去未能通過的生體相等性試驗報告進行趨勢分析，希望釐清不同種類賦形劑對於生體可用率的可能影響。

(5) 日本 PMDA：

- PMDA 與日本國內的眼用製劑業者，正在合作研商眼用製劑(包含溶液劑、懸液劑)執行生體相等性試驗的可行性。對於達到配方相同含量相似的產品，將可能申請免除生體相等性試驗，或必須提供體內吸收資料。此項合作研商結果於明年完成後再向本工作小組報告。

(6) 美國 FDA：

- 新上任的 Commissioner 對於學名藥審查相當關注，可以預期近期將在學名藥有關管理及法規上將有許多改變。
- 五月份已完成 20 項新的產品專一性生體相等性試驗指引 (Product-Specific Bioequivalence Guidance)草案，另有 16 項已公開的指引草案正在修訂中。
- 今年一月份時發布了「Guidance for Industry: Referencing Approved Products in ANDA Submission」，說明如何 FDA 判定 Reference List Drug (RLD)與 Reference Standard，以及 ANDA 送件的相關要求。
- 今年度後半年美國 FDA 預計將辦理三個與生體相等性試驗議題

有關的研討會：(a) Quantitative methods and modelling for generic drug development (8 月 22-23 日)；(b) Demonstrating equivalence of generic complex drug substances and formulations: Advances in characterization and in vitro testing (10 月 6 日)；(c) Overcoming barriers to product development, regulatory approval and commercialisation of affordable, high quality, generic topical dermatological drug products (10 月 20 日)。

(7) WHO：

- WHO PQP (prequalification programme) 針對 HIV 及抗結核病用藥等參照 EMA 規範修訂了生體相等性試驗指引，以協助申請者進行試驗設計。

(8) 加拿大 HC：

- 未來將有多項新的規範頒布，包含使用 partial AUC 作為控釋製劑 (multiphase modified-released product) 藥動參數之指引、對於對照品選用法規 (Canadian Reference Product Policy) 的修訂、並修改有關學名藥主成分認定之法規 (修改為可接受不同鹽基作為學名藥)。

2. 各工作項目進度

(1) 各國 BCS Biowaiver 規範比較：

- 考量 ICH 已啟動 M9 (BCS-based biowaiver) 指引的修訂，預計未來 ICH 會員國均將達成法規一致性，所以本項工作目標將以發表各會員國對 BCS-based biowaiver 審查要求之分析報告為主。巴西 ANVIS 及南非 MCC 已合作完成初稿，本次面對面會議即請各國法規單位代表就文章內容逐句確認正確性及進行修訂。我方亦以

近期公告之 **BCS-biowaiver** 申請指引內容於會上報告並據以修訂文稿內容。該文稿經 **SC** 會議確認後將進行期刊投稿。

(2) 無原開發廠可選用時的對照品選用原則(**alternative comparator product policy**)：

- 本項工作主要透過問卷調查了解各國的因應政策及對應法規，並將會把分析結果發表於期刊。
- 各國均已完成初步的問卷調查，根據回復的內容，墨西哥 **COPFERIS** 已提出進一步的問題，請各國再協助完成並確認問卷內容。

(3) 各國對於不同劑型(**dosage forms**)免除生體相等性之條件：

- 前次會議以建立問件調查各國對於不同劑型藥品免除生體相等性之條件及需審查文件，各國均已完成問卷回復。由於劑型種類繁多，將以分組方式進行討論彙整。

(4) 各國針對同一產品多種單位劑量(**additional strengths**)之 **biowaiver** 規範比較：

- 目前已針對各國比較結果完成比較報告初稿，澳洲 **TGA** 亦已參考完成一份供審查員使用之審查範本草案，請各國確認並提供建議。

(5) 生體相等性試驗的數據可信度(**Data integrity**)判定及處理原則：

- 由瑞士 **Swissmedic** 報告在 **ACSS** 會議中討論的生體相等性試驗報告違失案例，並介紹在該案例中審查員如何透過生體相等性試驗報告中原始數據趨勢分析來測知該報告可能有數據造假的疑慮。
- 為了解各國法規單位對於生體相等性試驗的數據可信度的判斷、如何獲知相關警訊及處理方式，本次工作小組會議同意新增此項議題，並將參照 **ACSS** 提出之問卷先請各國填寫回復。

二、 品質工作小組會議 (Quality Working Group)

本小組於 2013 年成立，目的在於共享 ASMF/ DMF 之相關文件(例如技術文件要求、審查作業程序、審查報告等)，藉以節約各會員國之藥品查驗登記資源，提高審查效率。該工作小組目前由 WHO 作為共同主席。本工作小組由祁若鳳副組長及吳明岳審查員出席。

1. 各工作項目進度

(1) 原料藥品質審查準則(Guidance for Quality Assessors – Drug Substance)：

- 此計畫為針對原料藥的申請及品質相關資料的審核(不包含生物製劑)，建立行政資料與技術性資料的模板及相關準則，供各會員國審查人員作為完成審查報告之參考。目前各會員國同意之版本為 1.0 版，並於此次會議中暫定先不公布於網站上。會中亦調查各國目前運用執行此模板之情形，約半數會員國自身的審查報告皆已有含括此份資料；另半數則因各自行政管理尚未有特別的報告格式，但未來也會規劃納入。

(2) 原料藥主檔案資料庫計畫(ASMF-DMF database project)：

- 該資料庫包含之資訊有：衛生主管機關及送件時間、品項名稱、審查報告的版次、檢驗規格依據、原料藥檔案持有商資訊、製造廠資訊。
- 將以 EXCEL 表的方式呈現並放置於 EDQM 的資訊安全平台上。
- 修訂先前草擬欲寄給 DMF 持有商的信函(EOI letter)，詢問其意願及是否有其他考量等意見回饋。
- 選定 22 個原料藥作為試行：Bimatoprost、Bortezomib、Candesartan

Cilexetil、Cinacalcet hydrochloride、Dabigatran、Daptomycin、Desvenlafaxine、Docetaxcel、Emtricitabine、Escitalopram、Esomeprazole magnesium dihydrate、Ethinylestradiol、Lamivudine、Montelukast、Olmesartan Medoxomil、Pemetrexed disodium、Pranlukast hydrate、Quetiapine、Rosuvastatin、Sitagliptin、Tenofovir、Tamsulosin。

- 資料庫建立之流程: 衛生主管機關收到新的原料主檔案申請案後, 判定是否為選定之品項。待確認後, 該衛生主管機關向原料主檔案持有者取得同意書, 相關資料便建置於資料庫中。

(3) 新 DMF 申請之標準(Common criteria for filing of a new ASMF/DMF)

- 根據會員國間的差異分析(GAP analysis)及問券調查而明訂出此份標準, 詳述那些新申請的案件屬於新的 DMF, 例如不同的主成分或構型、物理化學性質不同、或檢驗規格不同等狀況。此次會議僅作文句上的微調, 並同意將完成版發布在 IGDRP 的網站上。

(4) 技術性資料庫與感興趣之議題(Repository of Technical and Issues of Interest) :

- 根據各會員國之間的差異分析, 將各國在原料藥主檔案相關主題整理於 EXCEL 表中。包括申請案件之受理、原料藥主檔案之編碼、審查時程及審查時相關議題、審查報告、變更、是否有與他國合作等。此次討論關於此表的分類與組織, 並將於修編後再次於各會員國間傳閱增訂相關意見。此計畫相關討論亦將列於常駐議題中。

2. 其他新增議題 :

由各會員國間腦力激盪, 提供未來品質工作小組可能進行的新議題, 並

在下次面對面會議之前由各會員國間審視並排出優先順序。包括召集國際間技術專家、討論各會員國間不同的要求(例如安定性資料)、建立工作、資訊共享的機制、上市後變更之類別及技術性資料之要求、原料藥主檔案之變更、技術性資料要求之差異(例如根據批次分析限縮不純物的規格)、建立知識庫等。

三、 主管委員會會議(Steering Committee Meeting)：

1. 加拿大衛生部藥品管理部門簡報

作為本次會議的主辦單位，加拿大衛生部健康產品及食品管理分支(Health Product and Food Branch, HPFB)的藥品管理部門(Therapeutic Product Directorate, TPD)主管 Marion Law 女士於 SC 會議中介紹了加拿大藥品管理現況，也提到藥品市場國際化趨勢及法規單位面臨的挑戰。

Strategic Challenges- Pharmaceuticals	
Trend/Challenge	Impact
<ul style="list-style-type: none"> Demand for more rapid drug access 	<ul style="list-style-type: none"> Pressure to speed up approvals and improve linkages between federal regulatory approval and provincial formulary listings. Pressure to access drugs through Special Access Program (SAP) at earlier stages development
<ul style="list-style-type: none"> Rising drug bill 	<ul style="list-style-type: none"> Pharmaco-economics and outcomes analysis become part of post-market review and are required by regulation, stronger guidelines for clinical practice, common drug review process, and provinces align to consolidate purchasing power.
<ul style="list-style-type: none"> Downward price pressure on generic drugs 	<ul style="list-style-type: none"> Provincial formulary sole sourcing, for its pricing advantage, increases occurrence of shortages. It also encourages the move of more manufacturing offshore, with an impact on inspections, and compliance with Good Manufacturing Practices (GMP).
<ul style="list-style-type: none"> Efforts to control adverse drug reactions 	<ul style="list-style-type: none"> More submissions on combinations of drugs and gene-based diagnostics.
<ul style="list-style-type: none"> Globalized manufacturing 	<ul style="list-style-type: none"> Enhanced collaboration with peer review agencies in other countries for plant inspections. Increasing number of submissions related to centralization of manufacturing.
<ul style="list-style-type: none"> Demand for new drugs to address life-threatening diseases 	<ul style="list-style-type: none"> Growth in fast-tracking drug approval, and provisional approvals based on Phase II data, submissions based on 3rd party data, e.g. in oncology, drugs for rare diseases.
<ul style="list-style-type: none"> Drug shortages 	<ul style="list-style-type: none"> More drug shortages as a result of globalized manufacturing, sole-sourcing practices of Provinces and Territories to cut costs. Impact on number of medical necessity assessments and use of SAP.

圖一、加拿大藥品管理面臨的主要挑戰

2. IGDRP 官網更新及使用分析

為了瞭解 IGDRP 工作成果為外界所知及利用的程度，由澳洲 TGA 透過 Google Analysis 分析了官網的使用情形。目前官網上除了 IGDRP 組織簡介、各次會議摘要以外，也有各工作小組的組織及工作內容說明，工作小組的部份工作成果在經過 SC 成員同意後也在官網公開。透過 Google Analysis 分析結果(2016 年 10 月至 2017 年 5 月)，可了解目前網頁使用狀況如下：

- (1) 分析期間網頁瀏覽人數為 2,604 人次，其中 1,656 人為過去未曾瀏覽過的使用者；
- (2) 瀏覽人次中，排名第一的是來自於美國，其次為印度、加拿大、澳洲、日本及俄羅斯（我國瀏覽人次排名第九）；
- (3) 有關瀏覽者關注的頁面，關於 IGDRP 組織介紹及最新資訊占了 17% 為最多，次為「Biopharmaceutics Classification System (BCS) Biowaiver Assessment Report Template」占 14.88%（主要瀏覽者來自於印度），接著是「IGDRP Roadmap to 2020」（主要瀏覽者來自美國及比利時）以及「Regulatory Collaboration -IGDRP Generic Drug Product Regulatory Gap Analysis」（主要瀏覽者為比利時及希臘）。

總結而論，IGDRP 網頁的查詢閱覽、以及所建立文件的參閱使用較前次會議分析報告結果都有明顯的增加，這段期間也有不少業者透過網頁向 IGDRP 秘書處直接進行詢問有關議題，也有其他國家法規單位例如哥倫比亞及印度透過網頁聯繫秘書處詢問入會方式，這都顯示外界對於 IGDRP 的工作內容與成果相當關注，也希望各會員國對外持續宣傳，使外界了解 IGDRP 的工作目標。

3. 各工作小組進度報告

- (1) 品質工作小組進度報告 (詳見前述「二、品質工作小組會議 (Quality Working Group)」)
- (2) 生體相等性試驗工作小組進度報告 (詳見前述「一、生體相等性試驗工作小組會議 (Bioequivalence Working Group)」)
- (3) 歐盟學名藥共同審查計畫執行進度報告

由歐盟代表報告了目前所收到的學名藥共同審查案件中歐盟的審查進度。在 DCP 的部分，共計 29 件曾經提出參與意願書(EOI)的案件中，實際送審者有 17 件，並有 15 件已完成審查，其中有 1 件是選擇與台灣同時送審之案件。可惜的是，由台灣業者所提出的 4 件 EOI，至今都未曾實際送審。CP 部分則是僅有一件 EOI(由台灣業者提出，但適用條件仍有爭議)，目前尚無實際送審或審查完成的案例。歐盟方面希望在本計畫之執行過程中，可以再加強參與國家之間的相互溝通，例如相互告知目前送件進度及審查進度；另外，歐盟也將考慮放寬適用條件，以增加廠商提出申請的意願，並請參與國加強宣導，也請尚未加入的其他成員國考慮加入。另外有關本計畫相關說明及文件均已上傳至 IGDRP 官網。

加拿大代表分享了參與此一共同審查計畫的經驗及建言。在此計畫共有 23 件 EOI 選擇同時送件至加拿大，其中有 6 件由非加拿大之業者提出、9 件已有加拿大代理商但仍未實際送件、1 件送審後又撤案，實際送審並完成審查的共有 7 件。加拿大認為此一共同審查計畫的優點在於：

- 可參考其他國家的審查意見，並加以比較了解差異性，藉以了解各國獨有的審查考量。
- 對於共通性的資料(common documents，例如 DMF)的審查相

當有幫助

- 歐盟的審查報告非常詳盡，對加拿大的審查很有助益，亦可有利於減少請廠商補充資料的必要性。

加拿大的審查員也提出了執行共同審查時所面臨的問題：

- 申請者不一定能提供歐洲申請品項與加拿大申請品項的比較，且由於各國不同的資料保護原則，有時無法釐清歐洲申請品項與加拿大申請品項的製造廠是否相同。
- 必須等到特定審查時間點(Day 70)才能取得歐盟審查意見。
- 由於加拿大特有的法規要求，例如 BE 試驗報告必須提供試驗批次資料等，所以廠商向加拿大提出申請時可能需檢送較多資料，這部分就無法進行共同審查。
- 部分案例中，從歐盟的報告無法得知特定議題是否已獲得廠商回復或釐清。
- 由於歐盟與加拿大審查報告格式不同，審查員需耗費時間比對搜尋。

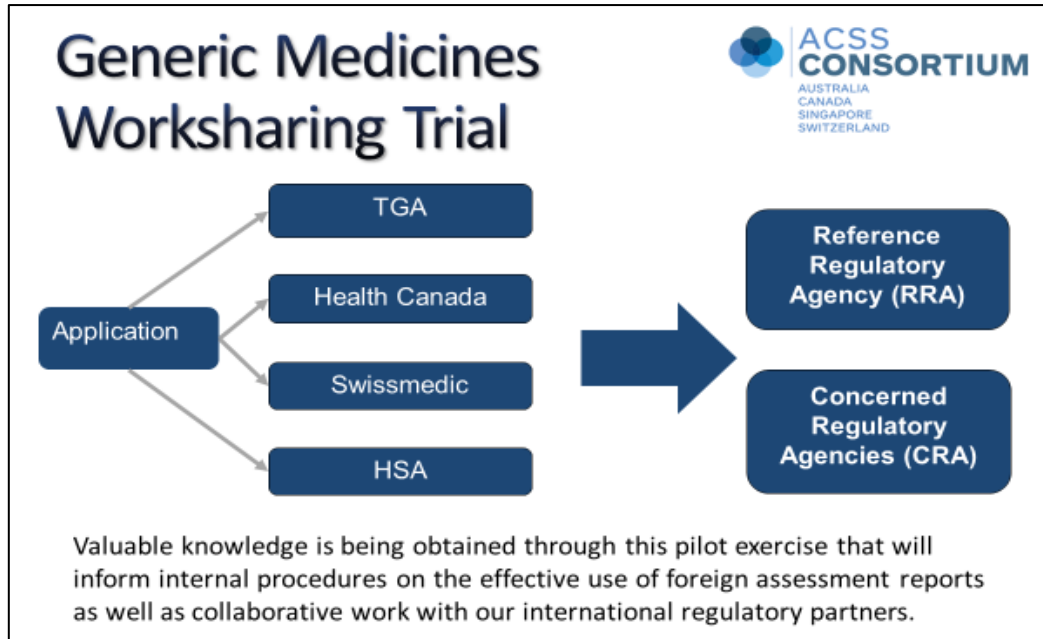
總結而論，加拿大審查員認為能夠比對國外審查報告，對加速審查及提升審查能力有相當大的幫助，但未來希望可以在與歐盟建立相互信任的前提下，即時的交換審查資訊及意見。也希望未來對業者可以提供單一的送件管道、建立共通的送件格式與審查報告格式。本次 SC 會議也特別邀請了業者 TEVA Pharmaceuticals 分享他們參與共同審查計畫的經驗。由於該業者代表於最後一日的研討會亦有報告相同議題，其報告摘要請詳見報告第參、二段落。

4. 其他國際學名藥法規合作活動報告：

(1) ACSS Consortium 工作內容簡報：

該團體是由澳洲、加拿大、新加坡及瑞士組成之學名藥合作審查聯盟，成立於 2007 年，後於 2013 年成立學名藥工作組，因參與人員及單位與 IGDRP 重疊，故其面對面會議經常合併於 IGDRP 會議前召開，其工作進度及交流經驗也會在 IGDRP 會議中報告分享。目前該四國因已具備一定的審查標準互信度，已開始進行實際的共同審查。該工作小組目前執行進度如下：

- *Generic Medicines Work Sharing Trial (GMWST)*：此為在四國合作之下，參考 EU DCP 審查模式建立的共同審查計畫，建立申請文件範本(包含 Q&A、意願書、執行流程及計畫說明)。此計畫與 IGDRP 之國際學名藥共同審查計畫不同點在於其為主動尋找國際大型藥廠詢問參與意願，並限制申請項目需為審查經驗標準較一致之口服固體速放製劑，參與國家可選擇是否採用共同審查報告或逕自審查，最後該申請產品將有可能達成四國共同上市，目前已完成一件共同審查案件(2016 年 7 月向四國送件，各國陸續於 2017 年 3、4 月間核准上市)，未來將擴展適用範圍(例如各種劑型)持續試辦，汲取合作經驗並對外發表。就共同審查經驗而言，ACSS 參與國認為對照藥品的選用原則不同應是互認審查報告最大的障礙。



圖二、GMWST 共同審查合作模式

- *Quality working group*：目前已建立原料藥及藥品審查評估指引，以及 ASMF/DMF 審查報告格式範本。
- *Bioequivalence working group*：已建立生體相等性試驗審查指引及審查報告格式範本。

(2) IPRF 工作內容簡報：

IPRF (International Pharmaceutical Regulators Forum)甫於六月初於加拿大蒙特婁召開，本次由 IPRF 副主席，同時也是 SC 成員 ANVISA 報告其進展及未來規畫。我國為 IPRF 成員之一，本署亦有派員參與今年度該次會議，是以以下僅摘錄說明：

- *各國法規更新*: 本年度可發現各國就新藥審查管理法規的更新重點均著重於提升審查效率並增加藥品可近性，例如美國、澳洲、巴西及加拿大都建立了特殊新藥(例如再生醫療、罕病用藥)的加速審查流程，以盡快滿足醫療需求；另外巴西及歐盟也頒布了公開審查文件的法規及機制，以期增加法規透明度。

在專業訓練部分，透過 WHO 及 APEC 所建立的 Center of Excellence 贊助，今年度將進行數場有關藥品供應鏈及優良審查管理(Good Registration Management, GRM)的國際性研討會由會員國舉辦，其中一場即由我國主辦。

- **行政事務**：2018 年起，IPRF 秘書處將獲得美國 FDA、日本 PMDA/MHLW、瑞士 Swissmedic 及加拿大 HC 的自願性經費贊助，可更有效協助會議的進行。另外 IPRF 主席也將改由加拿大 HC 代表接任，副主席仍維持由巴西 ANVISA 擔任。
- **IPRF 工作小組進度**：IPRF 下針對不同新藥議題建立各別的工作小組，包含生物相似性(Biosimilar)、細胞治療、基因治療、藥品定義(Identification of Medicinal Product, IDMP)等，未來更將增加疫苗工作小組。考量本署本次亦有派員參與 IPRF 會議，有關各工作小組進度細節不再贅述。

5. 會員國法規更新情形分享

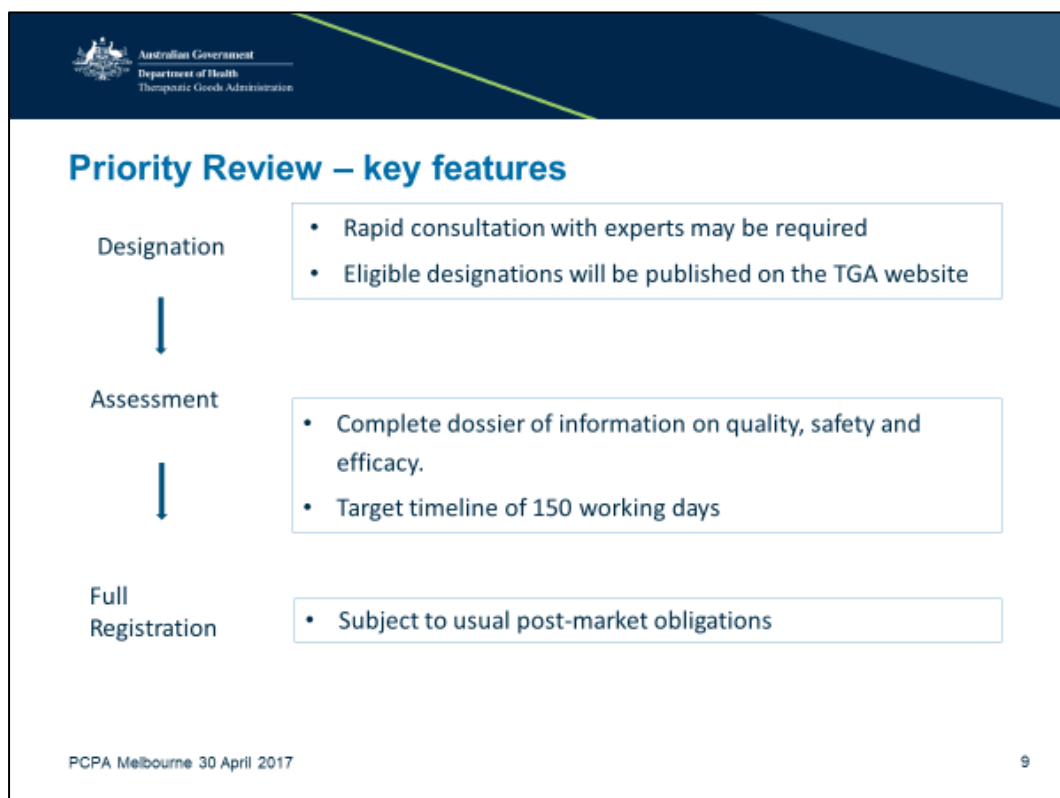
(1) 臺灣 TFDA - Current updates on API regulations in Taiwan

本次會中我方主動報名分享原料藥管理法規之沿革與管理現況，由吳明岳審查員進行報告。報告內容詳見附錄。

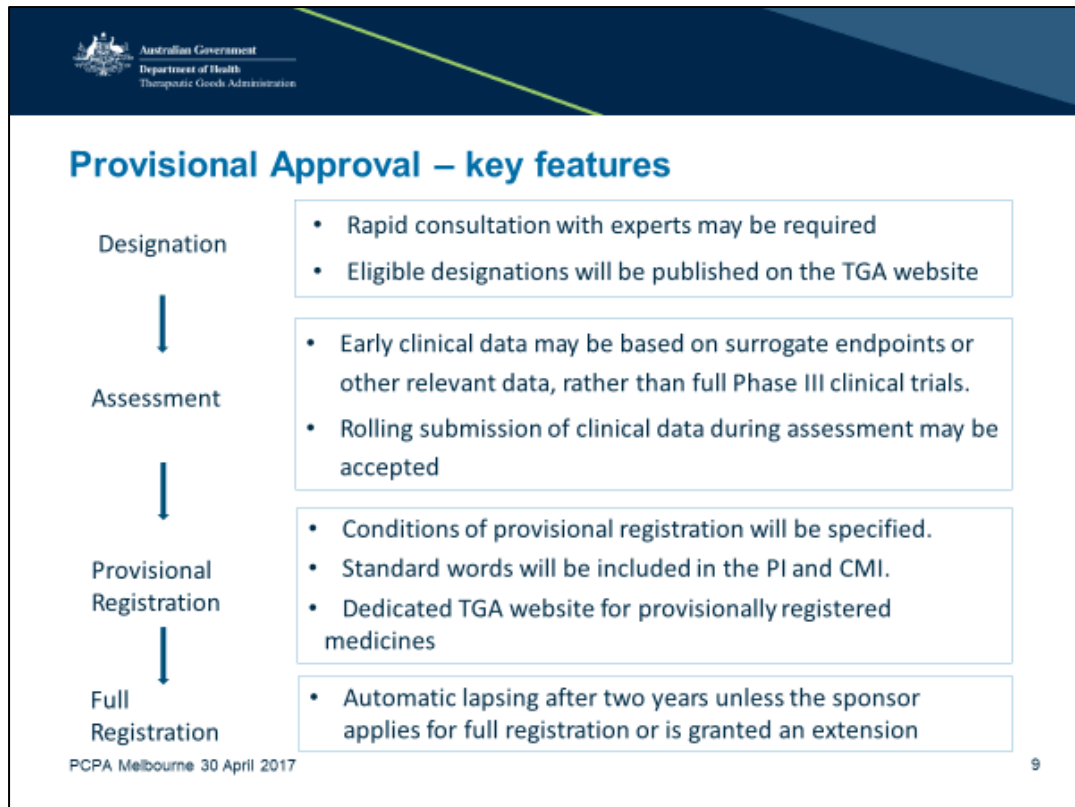
(2) 澳洲 TGA – Changes to the regulations of prescription medicine

TGA 邀集了各界專家重新檢視澳洲主要的藥品法規「Medicine and Medical Device Regulation (MMDR)」並提供建議，發現近年來在藥政管理上，法規管理單位的工作負擔、業者對審查效率的期待，以及民眾對特殊藥品的需求均顯著增加，為了改善此一趨勢，TGA 就藥品審查機制、滿足特定病患對尚未核准新藥之緊急需求、強化上市後監測等重要項目提出改革：

- **精簡審查流程**：建立 Priority Review 及 Provisional Approval 機制，其目的為在滿足藥品安全、療效及品質的審查標準前提下，盡速滿足民眾的 unmet medical need。申請此類精簡審查機制必須符合特定條件，例如針對嚴重適應症、具更優良的治療方式、與現行治療方式相比顯著有效等。其中 Priority Review 下，申請者仍需檢送完整的送審文件，但審查時間可縮短為 150 天，預計 2017 下半年實施；預計於 2018 年才實施的 Provision Approval 則是透過風險評估當藥品早期上市較取得完整支持性資料後再核准上市更具效益時適用，申請者可提出初步的顯著安全及療效數據以取得藥品限期核准(可能為 2 年加上 1~2 年的展延期間)，申請者仍須執行上市後安全及療效監測試驗(第三期或第四期臨床試驗)，直到取得足夠支持性資料後始能取得完整藥品許可證。



圖三、Priority Review 審查流程



圖四、Provisional Approval 審查流程

- **罕藥管理機制更新**：未來將把罕藥認定門檻由原來的小於 2,000 澳洲人罹病提升到每 10,000 澳洲人中有 5 人罹病機率(即約 12,000 人)；另外也將限制罕藥認定有效期為 6 個月。
- **強化上市後藥品安全監測架構**：除了加強原有的各項上市後安全監測機制以外，未來也將新增查核機制(Pharmacovigilance Inspection Program, PVIP)及 Black Triangle Scheme (BTS)。後者將適用於新成分新藥及以 Provisional Approval 路徑核准之新藥，須執行 5 年期間的上市後監控，並須將結果載於藥品仿單並發表文獻(此一機制尚待蒐集外界意見)。
- **改善特殊病患對尚未核准之醫療產品可近性**：包含簡化專案申請機制(Special Access Scheme, SAS)、橋接專案授權醫事人員系統(Authorised Prescriber Scheme)與 SAS 之線上資料庫、簡

化專案授權醫事人員的申請程序等。

6. IGDRP 將與 IPRF 進行合併：

今年度 4 月份時由 IPRF 提出與 IGDRP 合併之規劃文件，列出二者適宜合併的理由與效益、將面對的挑戰以及合併後的行政調整。彙整摘要如下：

(1) 合併理由及可能效益：

- 具有共同的目標：IGDRP 及 IPRF 的成立目的都是為使各國法規單位達成國際性合作以因應全球化的藥政管理挑戰。在 IGDRP 及 IPRF 的組織章程中均載明了資訊交換、分享法規單位審查管理經驗以及相互合作的必要性。唯一的不同點在於 IGDRP 著墨於學名藥的管理，IPRF 的討論議題範圍則涵括了所有的藥品。
- 藥品管理法規的匯聚中心：IGDRP 與 IPRF 的合併可補足後者目前討論重心偏向新興生技藥品的現況，並成為包含所有藥品討論議題的法規交流匯聚點。
- 成員組成的相似性及合併後擴增的可能：目前 IPRF 及 IGDRP 中所參與會員的組成有高度的重複性，雖然有部分成員僅參與其中一個組織，但在合併後，因為參與會議所需的資源減半，將可能增加其他國家法規單位參與意願。
- 避免工作內容重覆，並使成果效益加成：以 BCS-biowaiver 的討論為例，IGDRP 雖優先著重於學名藥的討論，但此一技術性議題其實適用於所有藥品，由 ICH 近期啟動的 M9 工作組討論即可知一般。共享審查資訊的工作目標亦是，應能涵蓋所有藥品而非僅限於學名藥的討論。

- 減少對學名藥及新興藥品審查管理程度差異的誤解。
- 節省行政人力及經濟資源: 單一秘書處可以更有效的提供會議執行之行政協助。

(2) 合併後可能面臨的挑戰：

- 與 IPRF 合併後，因會議將與 ICH 併行，IGDRP 之會議結論及成員們將有更多機會與業界代表進行互動。
- 合併後必須不影響目前 IGDRP 工作小組的工作進程及活動。
- 對於尚未同時參與 IPRF 及 IGDRP 的成員提出解決方案。
- 由於出席 IPRF 或 ICH 的代表同時也是 IGDRP 出席代表，所以會議進行方式的調整相當重要。
- IPRF 成員及 IGDRP 成員對彼此工作內容仍未甚熟悉。

另外，在此合併議題公開提出時，業界也提出了書面建言，認為合併 IPRF 及 IGDRP 對於節省行政資源及維持會議活動進行確有助益，但仍希望能維持 IGDRP 著重學名藥議題的工作目標，與 IPRF 目前以新興藥品為主的工作內容應有所區隔。

在經過 SC 成員的熱烈討論後，最後以各自表態的方式，幾近全體成員均同意與 IPRF 進行整併(我方之意見為尊重多數成員之決議)，但有關整併後之行政細節，例如 IPRF 組織架構的調整、維持 IGDRP 獨立 SC 會議的方式、以及如何維持現有 IGDRP 工作小組活動進程等，仍待 IPRF 秘書處與 IGDRP 成員討論出具體方案。如若一切順利，IGDRP 預計將於 2018 年第一次 ICH/IPRF 會期即與之合併進行。

7. IGDRP 執行成效評估

在 IGDRP 成立之初，便曾於 SC 提出進行執行成效評估之提案。於 2011 年成立之 IGDRP 歷經轉型至今已 6 年，評估 IGDRP 成立以來對各會員

國學名藥管理的影響及達成國際法規協和的成效對於規畫未來工作方向有其必要。IGDRP 秘書處提出了一份執行成效評估的問卷，希望透過各項提問了解各國再加入 IGDRP 之後的法規與管理進程。然而在本次 SC 會議上，對於問卷內容及評估方式尚未能達成共識，是以秘書處將再草擬相關執行方案提交 SC 討論。

參、國際學名藥法規合作與新興議題研討會

為使業界可更加了解 IGDRP 之工作宗旨及活動內容，並希望其提供建言以利 IGDRP 可有效規畫未來工作方向，本次 IGDRP 會議結束後，於 6 月 9 日由加拿大衛生部與加拿大藥政法規專業協會(CAPRA)合作舉辦了國際學名藥法規合作與新興議題研討會(Regulatory Collaboration and Emerging Issues in Generic Medicines)，該研討會邀請業者代表說明目前學名藥所面臨的挑戰，也請 IGDRP 成員分享各國法規單位藥品管理現況。以下僅摘錄會中重要報告內容，部分內容(請詳見報告第五、二之議程)與 IGDRP SC 會議報告內容相同，不再贅述：

一、由加拿大角度看國際學名藥之發展：

本議題由加拿大學名藥協會(Canadian Generic Pharmaceutical Association, CGPA)代表主講。CGPA 列出了一般業者對於加拿大衛生部學名藥審查的意見，認為加拿大特有的審查要求，可能導致業者必須額外多做 BE 試驗而增加成本(執行 BE 試驗的費用可能超過一百萬加幣)，對於國外輸入藥品也會要求修正部分文件格式或增列項目，增加送件複雜度，而對於使用非加拿大對照品之 BE 試驗條件也相對嚴格。另外專利藥品法規(Patented Medicine Regulations)要求再核准上市前載明專利的規定也增加約一百萬美元的成本，並須承擔上市後遭遇相同專利侵權訴訟的風險。再者，目前加拿大對複雜性學名藥的管理法規尚未明確。這些狀況都導致藥品上市

成本的增加，也阻礙了加拿大學名藥市場的發展。

配合加拿大政府宣示積極參與國際組織的訴求，CGPA 希望加拿大衛生部可以與國際法規接軌，並注意法規對藥品開發成本的影響：

1. 注重安全、療效的同時，嘗試接受國際性的品質認定標準。
2. 減少或避免加拿大特有的審查要求存在。
3. 增加對非加拿大對照藥品的接受度。
4. 建立對複雜、非傳統定義學名藥(例如 pharmaceutical alternative)的核准途徑。

CPGA 代表也希望業界可以支持加拿大所參與的國際性法規協和活動，並積極參與衛生單位有關政策推動的研商會議、密切與省級單位共同合作了解其法規要求以及衛生部的審查要求。

二、 參與國際學名藥共同審查計畫之業者經驗分享：

本議題由國際性學名藥廠 TEVA Pharmaceuticals 代表主講。TEVA 在 2011 年時即參與加拿大所推動的「The Use of Foreign Review Project Pilot – Generic Drugs」，並送審了許多品項，另外也參與 IGDRP 下的歐盟學名藥共同審查計畫，以及 ACSS 之共同審查計畫。以 ACSS 為例，TEVA 列出了以下心得：

1. 實際的審查時間為 252 天，仍然超出了計畫預定 160 天。推測應與 ACSS 四國不同的送件前審查時間有關。
2. 除了共同的補件問題外，四國並未提出共同的審查結果報告。
3. 參與此計畫的過程中，TEVA 與四國法規單位的合作相當良好。
4. 此計畫明顯地降低了審查單位的負擔，例如減少對共通文件(common dossier, Module 2-5)的重複審查。
5. TEVA 產品可再除了加拿大以外的三個市場幾近同時上市。

6. 不同國家法規單位在合作過程中不斷溝通達成一定的審查標準協和化，未來可能促進法規的更新。

然而 TEVA 認為在達成完全的審查標準協和化，還有許多障礙需要克服。較低的障礙有：BE 法規與安定性試驗要求差異性、審查過程中送審文件版本不一致、需同時符合多種藥典規格、送件要求的差異等等；而較高的障礙則是不同的資料專屬期間，以及對仿單內容的要求。不過 TEVA 仍對這樣的國際共同審查的嘗試非常支持，也建議各國法規單位可以持續縮小國與國之間的差異性、建立相同的送件與審查格式，並考慮接受更多樣的藥品類型加入共同審查。

三、 各國法規改革趨勢

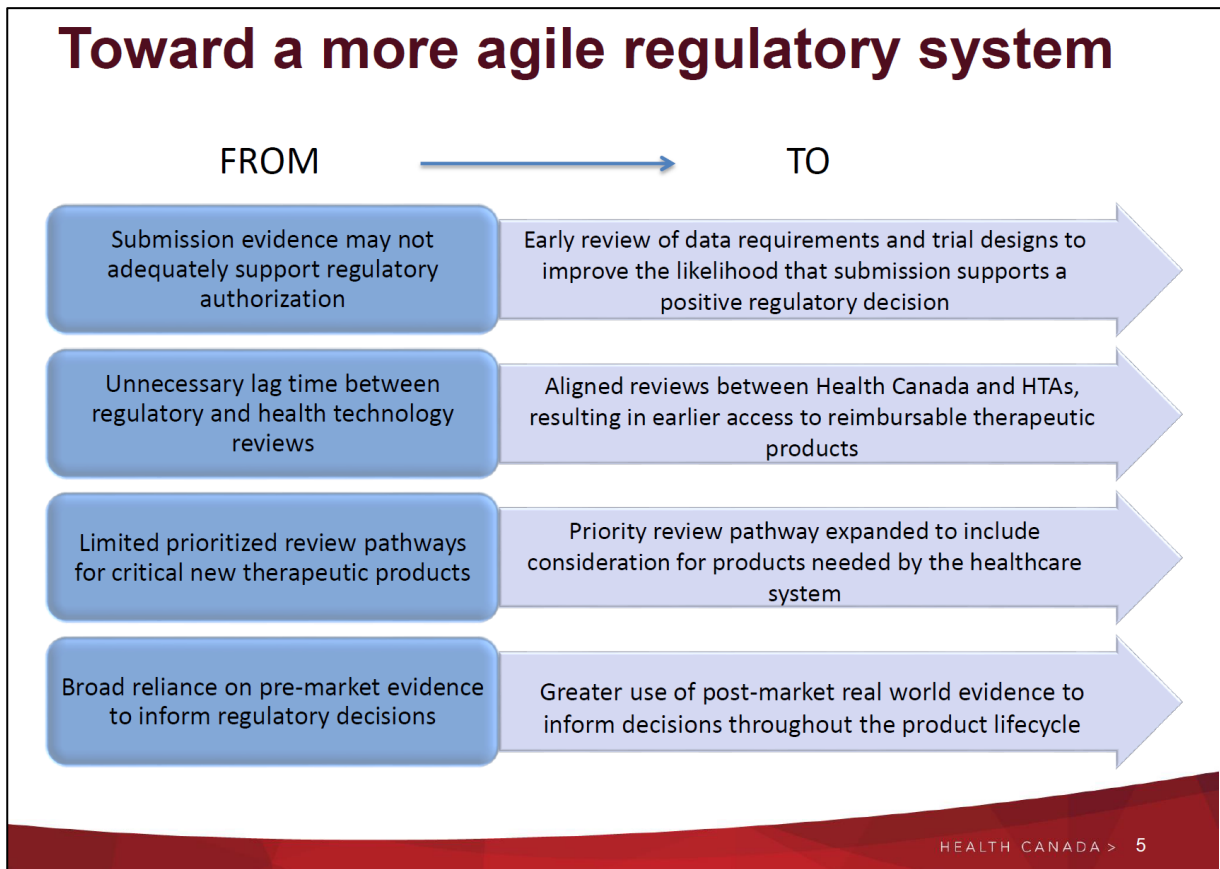
1. 加拿大的藥政法規改革方向：

加拿大近期的藥品法規政策正以增加法規彈性與適用性為目標進行改革，並希望可縮短藥品核價與查登上市的時間差、因應健康照護系統需求加速新藥核准上市，以及強化藥品上市後資料於整個藥品生命週期法規政策擬定的應用性。加拿大政府對此藥政管理改革也相當支持。

為達成此目標，加拿大衛生部將採用以下策略：

- (1) 加強與其他衛生單位的合作：與 HTA 單位合作審查以縮短核價與查登時間差、積極利用外國法規單位之審查報告以了解未於加拿大上市藥品的資訊、與其他國家法規單位進行共同審查(例如 ACSS 及 IGDRP)等。
- (2) 加速藥品及醫材審查：將擴大 Priority Review 機制的適用性、增加學名藥、醫療器材及生物相似性產品的審查法規透明度、改善對數位健康管理科技產品的審查等。
- (3) 強化對 Real-world 資料的運用：蒐集及運用上市後藥品之安全性與

療效資料、透過國際合作建立全球性的資料庫並共同進行風險性之科學評估、加強醫療器材的上市後監控等。



圖五、加拿大藥政法規改革方向

2. 美國 FDA GDUFA 政策實施現況說明：

美國 FDA 代表介紹了其「Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA)」政策目前推動的情形。GDUFA 自 2012 年正式生效後，USFDA 開始對學名藥業者實施「User Fee Program」，以支持學名藥申請案、變更案的審查及查核執行。此機制持續 5 年，將於 2017 年 9 月到期。GDUFA 的初次實施，就結論而言可說是相當成功。在 GDUFA 支援下，美國 FDA 提升了在法規科學方面的研究能量，包括上市後評估、複雜性產品及局部作用製劑相等性試驗評估、療效相等性評估等試驗方法的建立，以及電腦與分析工具的建置等。其他有關 GDUFA 的顯著成效如下圖所示：

Additional Notable Achievements of GDUFA

FDA

Record
Number of
Approvals

FY 2016, 835 approved or tentatively approved ANDAs.

Expansion of
Access to
Generic
Medicines

In the last 4 years, ~ 25% of all generics ever were approved.

Prioritization
and Approval
of "First
Generics"

Expedite review to serve a public health need, or drug shortages.
i.e., Namenda® (Memantine HCl), Nasonex® (Mometasone), Crestor® (Rosuvastatin Calcium), Banzel® (Rufinamide)

Increase in
First Cycle
Approvals

Pre-GDUFA <1%
Post-GDUFA >9%

Expanded
Communications

CY 2016, ~1,800 communications to industry
Issued 158 product-specific guidances
(Over 1,500 currently available)

Risk-Based
Inspection
Parity

Achieved the goal of risk-based inspection parity for foreign and domestic facilities.

U.S. Department of Health & Human Services, Testimony from Janet Woodcock on Generic Drug User Fee Act Reauthorization (GDUFA II) and Biosimilar Use Fee Act Reauthorization (BsUFA II) before Committee on Energy and Commerce.
<https://www.hhs.gov/about/agencies/asst/testify/2017-03/generic-drug-user-fee-act-reauthorization-gdufa-ii/index.html>

15

圖六、美國 FDA GDUFA 實施成效

美國 FDA 目前已提出更新 GDUFA 的方案，未來將強化以下目標：

- (1) 建置適用學名藥申請案件的 Priority Review 機制，在符合特定條件下，可由 10 個月審查天數縮短為 8 個月。
- (2) 加強學名藥申請案送件前審查，包括針對複雜性品項設置送件前會議、建立審查期間溝通機制、增列 product-specific guidance 等
- (3) 改良學名藥審查流程
- (4) 其他審查改革目標，包含 DMF 審查、加強試驗機構評估、試驗結果及報告可信度等。
- (5) 增加國際合作，包括積極參與 ICH、IGDRP，並進行雙邊合作(對象例如中國、歐洲、印度及拉丁美洲)、與國際法規單位與大型藥廠維持良好互動等。

肆、心得與建議

- 一、 參考國際法規修訂方向，檢視現有生體相等性試驗有關規定，及時提供業者國內外相關法規更新資訊，以使國內生體相等性試驗執行水準與審查標準與國際接軌。

本次參與 IGDRP 會議，從各國有關生體相等性試驗法規的更新方向可以發現，建立針對特殊劑型的療效相等性或生體相等性試驗方法是一明顯趨勢，例如歐洲對於胃腸道局部作用製劑提出了體外試驗的方法來取代原本要求體內臨床療效指標的要求，如此於學名藥查驗登記時，可減少體內療效試驗的必要性，又可提供間接的療效資料佐證；其次則是與時俱進的檢討特定藥品劑型是否仍是用免除生體相等性試驗，例如日本開始研商眼用製劑學名藥執行生體相等性試驗的必要性，歐盟也提出口服溶液劑賦形劑組成與含量的要求。建議應參考國際法規修訂方向，檢視現有生體相等性試驗有關規定，並蒐集國外法規更新資訊，並及時提供業者國內外相關法規更新資訊，以使國內生體相等性試驗執行水準與審查標準與國際接軌。

- 二、 持續關注未來 IGDRP 與 IPRF 合併進度，以調整未來參與方式。

依本次 IGDRP 會議決議，已同意未來與 IPRF 合併，以共享秘書處資源。然而目前有關整併後之組織規劃與行程細節尚未定案。由於目前 IPRF 的會期均緊接 ICH 會期，考量本署及 CDE 積極參與 ICH/IPRF/IGDRP 各工作小組，並固定派員參與該等會議之現況，未來可能會遭遇需同時有多人與會的情形。建議未來應持續關注 IGDRP 與 IPRF 合併進度的進度，以調整本署參

與 ICH/IPRF 及 IGDRP 之人員調度與預算分配。

伍、會議議程與工作照片

一、IGDRP 會議議程表

1. 生體相等性試驗工作小組會議 (Bioequivalence Working Group)

Bioequivalence Working Group Day 1 (June 5, 2017)		
Location – Boardroom 5118 (5th Floor), Holland Cross, Tower B, 1600 Scott street, Ottawa		
Time & Agenda item	Topic	Lead
8:30-8:40	Convene at Starbucks Coffee shop, 1600 Scott Street	
8:40	Escort to HC premises and registration	
9:00-9:15	1. Welcome/Introductions	HC
9:15-9:30	2. Review of agenda/minutes: a. Review and adoption of agenda b. Tabling of the minutes from recent teleconferences: a. 9 May 2017	HC
9:30-9:45	3. Governance: a. Tabling of the updated WG members list	HC
9:45-10:30	4. Regulatory updates: Each agency to inform about any changes or notable updates in their bioequivalence related processes, guidelines, policies or regulations.	All
10:30-11:00	Break/Photos	
11:00-11:10	5. Use of a Foreign Reference Product	WHO
11:10-12:30	6. Publication of Summary Article on BCS Requirements - Review comments received - Determine plan for breakout group work	ANVISA/SA
12:30-13:30	Lunch	
13:30-15:00	Publication of Summary Article on BCS Requirements - Break out groups for sections of article.	ANVISA/SA
15:00-15:30	Afternoon Tea break	
15:30-17:00	Publication of Summary Article on BCS Requirements - Break out groups for sections of article.	ANVISA/SA
17:00-17:30	Publication of Summary Article on BCS Requirements - Return to Committee as whole to discuss outcome of break out groups	ANVISA/SA
End of work day 1 for Bioequivalence Working Group		

Bioequivalence Working Group Day 2			
Location – Boardroom 5118 (5th Floor), Holland Cross, Tower B, 1600 Scott street, Ottawa			
Time & Agenda item		Topic	Lead
8:30-8:40		Convene at Starbucks Coffee shop, 1600 Scott Street	
8:40		Escort to HC premises	
9:00-9:30	7.	a. Welcome b. Recap of Day 1 c. Review of agenda/objectives for Day 2	HC
9:30-10:30	8.	Selection of an Alternative Reference Product	COFEPRIS
10:30-10:45		Break	
10:45-12:00	9.	Technical Issues of Interest	All
12:00-12:30	10.	Biowaivers for Other Dosage Forms	WHO
12:30-13:30		Lunch	
13:30-14:30		Biowaivers for Additional Strengths (immediate release products) - draft article (immediate release products) - assessment report template	TGA
14:30-15:30		Data integrity in bioequivalence studies	HC
15:30-16:00		Afternoon Tea break	
16:00-16:30		Sharepoint Update	SM
16:30-17:00		Workplan – review and update if needed subsequent to workshop discussions	HC
17:00-17:30		Wrap up: a. Discuss update to Steering Committee	HC
End of work day 2 for Bioequivalence Working Group			

2. 品質工作小組會議 (Quality Working Group)

Quality Working Group Day 1 (JUNE 5, 2017)			
Location – Boardroom 2048 (2 nd Floor), Holland Cross, Tower B, 1600 Scott street, Ottawa			
Time & Agenda item		Topic	Lead
8:30-8:40		Convene at Starbucks Coffee shop, 1600 Scott Street	
8:40		Escort to HC premises and registration	
9:00-9:15	1	Welcome/Introductions	WHO/HC
9:15-9:30	2	Review of agenda	WHO
9.30-10:30	3	Governance: Tabling of the updated WG members list document Governance issues Recap of action item	WHO

10:30-11:00		Break/Photos	
11:00-11:20	4	Feedback from agencies on implementation of: Common application form elements Common ASMF/DMF QAR template	
11:20-12:00	5	Tour de Table: 5 minutes from each agency on pressing issues they wish to raise.	All
12:00-12:30	6	Updates: ICH Quality topics ACSS consortium EU ASMF Database	EDQM HC EU
12:30-13:30		Lunch	
13.30-14:30	8	Project 6 – Guidance for Quality Assessors – Drug Substance Agree on changes and propose for publishing	HSA
14.30-15:00	9	Project 4 – IGDRP ASMF/DMF Quality Assessment template Agree on changes and propose for republishing	HC
15:00-15:30		Afternoon Tea break	
15:30-17:30	10a	Project 16 – ASMF Database: a. Presentation of spreadsheet and database outline b. Discussion on EOI letter c. Discussion on next steps: timelines, sequence of events, other considerations d. Stakeholder engagement strategies	EDQM EDQM WHO/EDQM WHO
End of work day 1 for Quality Working Group			

Quality Working Group Day 2 (June 6, 2017)			
Location – Boardroom 2048 (2 nd Floor), Holland Cross, Tower B, 1600 Scott street, Ottawa			
Time & Agenda item		Topic	Lead
8:30-8:40		Convene at Starbucks Coffee shop, 1600 Scott Street	
8:40		Escort to HC premises	
9:00-9:30	11	Welcome a. Recap of Day 1 - discussion/questions on topics from Day 1 b. Review of agenda/objectives for Day 2	WHO
9:30-10:30	10b	Project 16 – ASMF Database: a. Presentation of spreadsheet and database outline	EDQM

		b. Discussion on EOI letter c. Discussion on next steps: timelines, sequence of events, other considerations Stakeholder engagement strategies	EDQM WHO/EDQM WHO
10:30-11:00		Break	
11:00-12:00	12	Project 8 – Criteria for filing separate ASMF/DMFs Agree on changes and propose for publishing	WHO
12:00-12:30	13a	Project 14 – Repository of technical and regulatory issues of interest Discussion of entries Next steps on each item	All agencies
12:30-13:30		Lunch	
13:30-14:00	13b	Project 14 – Repository of technical and regulatory issues of interest Discussion of entries Next steps on each item	WHO All
14:00-15:00	14	Review of previously identified topics & Proposal for new projects	
15:00-15:30		Afternoon Tea break	
15:30-17:30	15	Other business: a. Preparation for the presentation to IGDRP Steering Committee [tbc]	WHO
End of work day 2 for Quality Working Group			

3. 主管委員會會議(Steering Committee Meeting)

Steering Committee Day 1 (June 7, 2017)			
LOCATION – Boardroom 0115C (Basement), Brooke Claxton Building, 70 Colombine Driveway, Ottawa			
Time & Agenda item	Topic		Lead
8:45-9:00	Registration for SC members that were not registered as of 6 June (Boardroom 0115C)		
9:00-9:45	1.	a. Welcoming and Introductions b. Opening remarks c. Presentation on Health Canada	a. Chair (HC) b. Assistant Deputy Minister, HC c. Director General, HC
9:45-10:00	2.	Review and endorsement of meeting Agenda	Chair (HC)
10:00-10:15	3.	a. Endorse Minutes of 4 th IGDRP SC meeting (Mexico, Oct 2016) b. Recap of Action items from the 4 th IGDRP SC meeting	a. Co-Chair (COFEPRIS)
10:15-10:30	4.	Updates on IGDRP website and Google analytics report	a. Christopher Crane (TGA)

10:30-11:00		Break/Group photo	
11:00-11:30	5.	Quality Working Group (QWG) update	Antony Fake (WHO)
11:30-12:00	6.	<ul style="list-style-type: none"> Bioequivalence Working Group (BEWG) update: publication of the BEWG 	Craig Simon, HC
12:00-13:15		Lunch (on site)	
13:15-13:45	7.	Update on ACSS Consortium – Generic Medicines Working Group <ul style="list-style-type: none"> Update from the April 2017 HoA teleconference 	Gary Condran, HC/ Craig Simon, HC
13:45-14:30	8.	Updates on other international initiatives/activities: <ol style="list-style-type: none"> International Pharmaceutical Regulators Forum (IPRF) EU ASMF Work Sharing pilot 	<ol style="list-style-type: none"> April Brady, FDA/ ANVISA Nienke Rodenhuis, EU
14:30-15:15	9.	TFDA regulatory update: New management of API regulation	TFDA
15:15-15:30	10.	Presentation on the new version of SharePoint	Chantal Pfaeffli, SM
15:30-15:45		Break	
15:45-16:45	11.	Enablers Supporting Regulatory Collaboration <ol style="list-style-type: none"> Update on IT Enablers Supporting the Interoperability with Domestic and International Partners to Improve Access of Medicines Identification of Medicinal Products (IDMP) standards and update on implementation in the EU 	<ol style="list-style-type: none"> Vikesh Srivastava (TBC), HC Hélène
End of Steering Committee - Day 1			
18:30		Convene at the Residence Inn Hotel lobby for Dinner	
19:00		Dinner (Location and details to follow)	

Steering Committee Day 2			
LOCATION – Boardroom 0115C (Basement), Brooke Claxton Building			
Time & Agenda item		Topic	Lead
8:40		Arrival at the foyer of the Brooke Claxton Building	All
9:00-9:05	12.	Recap from Day 1	Chair
9:05-11:00	13.	Discussions on future directions: <ol style="list-style-type: none"> Proposed consolidation of IPRF and IGDRP OGD/USFDA views on IGDRP/IPRG 	<ol style="list-style-type: none"> Lenita Lindstrom, EC/IGDRP and IPRF Joint Task Group April Braddy

		consolidation c. Sharing of Agency’s Views on Proposed Consolidation d. Organisation and management of the working group face to face meetings under the proposed consolidated framework	c. Chair/All d. Lenita Lindstorm, EU
11:00-11:15		Morning tea/coffee break	
11:15-11:45	14.	IGDRP Strategic documents: a. IGDRP Roadmap to 2020 b. IGDRP Management and Evaluation (M&E) Framework	a. Gary Condran, HC b. Antony Fake, WHO
11:45-12:30	15.	IGDRP Governance: a. Endorsement of the Revised Terms of Reference b. Endorsement of the Membership form c. Endorsement of the SOP for Secretariat functions	TGA/All agencies
12:30-13:30		Lunch (on- site)	
13:30-14:30	16.	Engaging Stakeholders: Participation in Regulatory Information Sharing Pilots - An Industry Applicant’s Experience	Mathi Mathivanan (TEVA)
14:30-15:00	17	Engagement with Industry	Antony Fake
15:00-16:00	18.	Focussed Discussion on Information and Work Sharing Initiatives a. Update on EU Information Sharing Pilots EU DCP / CP Information Sharing Pilot b. b. Definitions and interpretations of “information sharing” / “work sharing” c. Recommended procedure for IGDRP agencies wishing to participate in the pilot <ul style="list-style-type: none"> • Website updates to reflect the procedure 	a. Peter Bachmann, EU and Participating Agencies b. WHO/All
16:00-16:30		Afternoon Tea/Coffee break	
16:30-17:00	19.	Review and endorsement of draft SC website statement and updating of Action items table	Chair/All
17:00-17:30	20.	a. Dates for the next face to face meeting b. Remarks from the host of the next f2f meeting	Chair/ Co-Chair/ Host for the next f2f meeting
17:30-18:00		Closing remarks	Chair/ Co-Chair

二、 國際學名藥法規合作與新興議題研討會議程

IGDRP/Health Canada/CAPRA Symposium	
<i>Regulatory Collaboration and Emerging Issues in Generic Medicines- IGDRP and other Initiatives Responding to Today's Demand and Future Challenges</i>	
JUNE 9, 2017	
Location – Fairmont Chateau Laurier, 1 Rideau St., Ottawa, Ontario, Canada	
Time	Symposium Agenda
8:00-8:45	REGISTRATION
9:00-9:20	<p>Welcoming</p> <ul style="list-style-type: none"> • Queenia Lee Director, Canadian Association of Professionals in Regulatory Affairs (CAPRA) <p>Opening Remarks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marion Law Director General, Therapeutic Products Directorate (TPD), Health Canada
9:20-10:00	<p><i>Session 1- Setting the Stage</i></p> <p>IGDRP Overview: What it is / What are we about</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gary Condran Associate Director, Bureau of Pharmaceutical Sciences, TPD, Health Canada <p>Development and Licensing of Generic Medicines in a Global Environment: The Canadian Perspective</p> <ul style="list-style-type: none"> • Len Arsenault Chair, Scientific Affairs Committee, Canadian Generic Pharmaceutical Association (CGPA)
10:00-10:15	COFFEE BREAK
10:15-11:15	<p><i>Session 2 – IGDRP Priority Work Areas</i></p> <p>Bioequivalence Working Group (BEWG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Craig Simon Associate Director, Bureau of Pharmaceutical Sciences, TPD, Health Canada <p>Quality Working Group (QWG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antony Fake Prequalification Team – Medicines, World Health Organization, Geneva, Switzerland

	<p>EU Information Sharing Initiatives</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peter Bachmann Chair, CMDh, European and International Affairs, Federal Institute of Drugs and Medical Devices (BfArM), Germany
11:15-11:45	Q&A PANEL – MORNING SESSION
11:45-13:00	LUNCH
13:00-13:45	<p><i>Session 3 – Advancing Information and Work Sharing Initiatives</i></p> <p>Australia/Canada/Singapore/Switzerland (ACSS) Consortium and the Generic Medicines Work Sharing Trial (GMWST)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Christopher Crane Pharmaceutical Chemistry Section, Therapeutic Goods Administration (TGA), Australia <p>Participation in Regulatory Information Sharing Pilots – An Industry Applicant’s Experience</p> <ul style="list-style-type: none"> • Michael Banks Senior Vice President, Regulatory Affairs Global Generics & OTC, Teva Pharmaceuticals
13:45-14:45	<p><i>Session 4 – Improving the Access to Medicines – Thinking Globally and Acting Locally</i></p> <p>Health Canada: Improving Access to and Use of Necessary Therapeutic Products</p> <ul style="list-style-type: none"> • Michèle Chadwick Health Products and Food Branch, Health Canada <p>USFDA Update on GDUFAL: The need for enhanced global collaboration for advancement of public health impact through generic medicines</p> <ul style="list-style-type: none"> • April Braddy Deputy Director, DBIII, Office of Generic Drugs, CDER, US Food and Drug Administration <p>Update of ANVISA’s Strategies for Generic Medicines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ana Carolina Moreira Marino Araujo Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brazil
14:45-15:00	COFFEE BREAK
15:00-16:00	<p><i>Session 5 – Quality Stream</i></p> <p>Update on the European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM) Activities – European Pharmacopoeia and CEP Procedure</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Hélène Bruguera Head, Certification of Substance Division, EDQM, Strasbourg, France <p>WHO's API Prequalification Programme and Common Deficiencies Observed in Master Files</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antony Fake Prequalification Team – Medicines, World Health Organization, Geneva, Switzerland <p>Update on Health Canada's Quality Guidance Documents and Common Deficiencies Observed in Drug Submission</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alison Ingham Senior Scientific Advisor, Bureau of Pharmaceutical Science, TPD, Health Canada
16:00-16:25	Q&A PANEL – AFTERNOON SESSION
16:25-16:30	<p>Conclusions and Closing Remarks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bruce Randall Director, Bureau of Pharmaceutical Science, TPD, Health Canada
16:30	END OF SYMPOSIUM

三、 工作照片集錦



Biowaiver 工作小組成員合影



ASMF/DMF 工作小組成員合影



IGDRP SC 會議成員合影，
前排中央為加拿大衛生部藥品管理部門主管 Marion Law 女士



IGDRP SC 會議情形



與參與研討會之 IGDRP 成員與講者合影



我國出席 IGDRP 成員與各國代表互動交流

陸、附錄

Food and Drug Administration Ministry of Health and Welfare

The current updates on API regulation
in TAIWAN


6/7, 2017
Ottawa, Canada

TAIWAN
Touch Your Future

GDRP
International Generic Drug
Regulators Programme





Ming-Yueh, Wu, Ph. D.
Reviewer, Taiwan FDA
Ministry of Health and Welfare, Taiwan

FDA

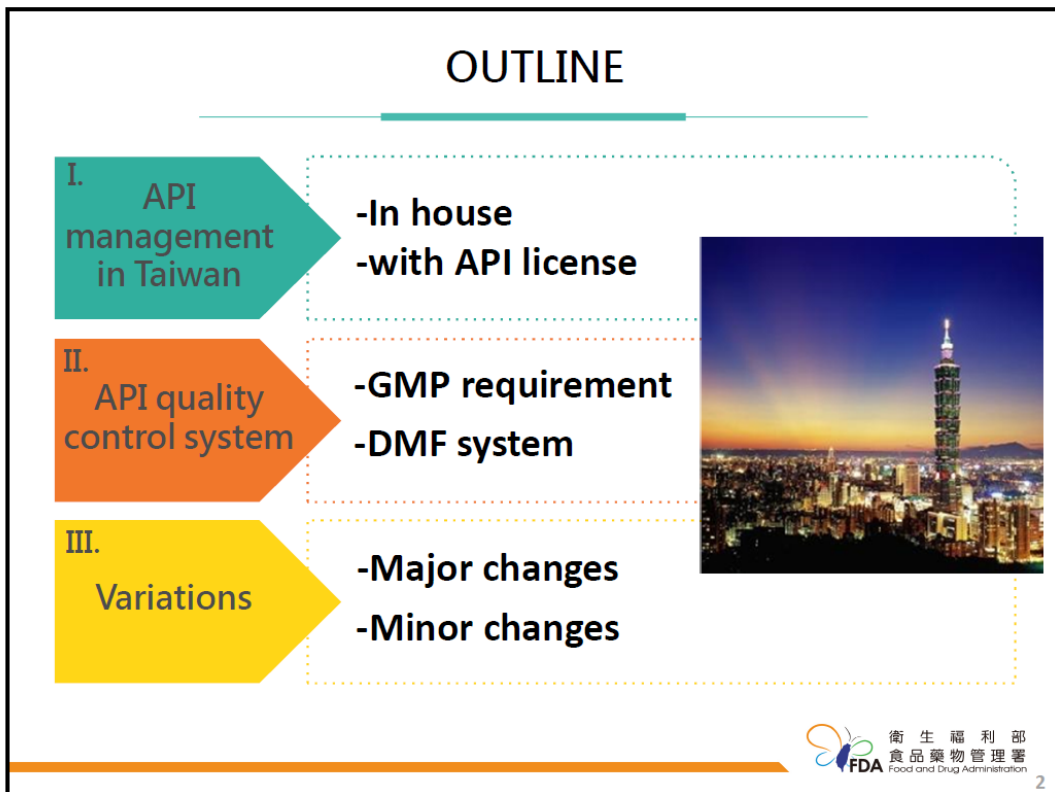
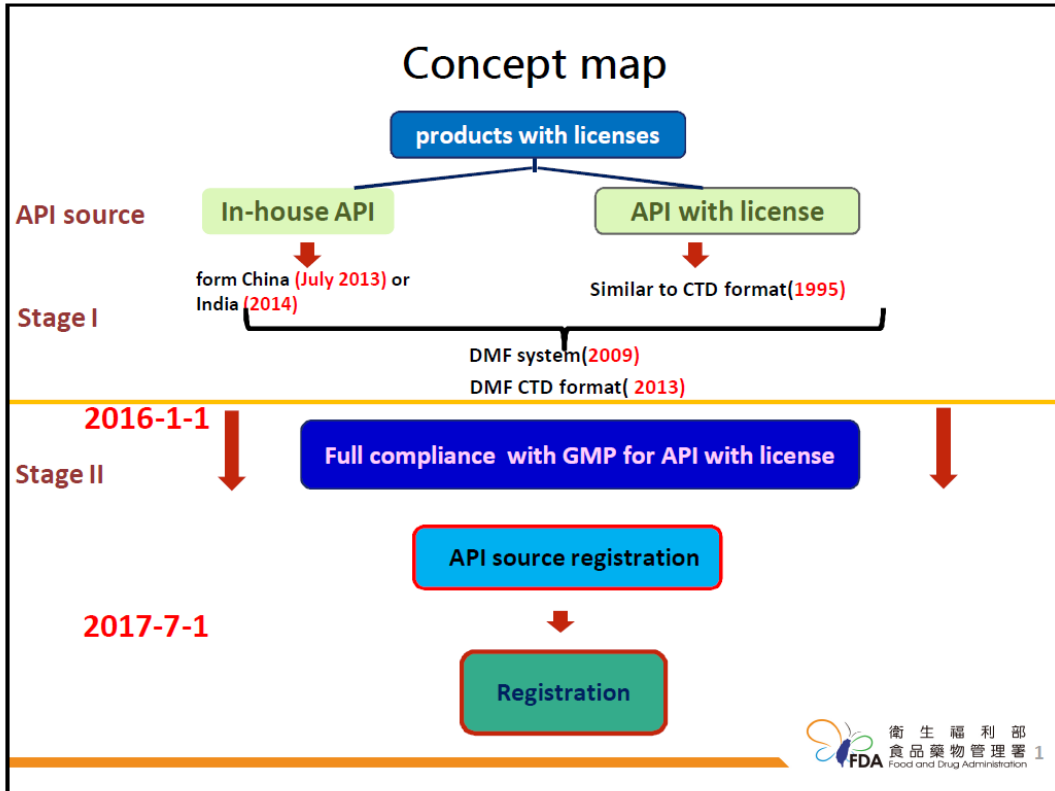


Disclaimer

The opinions expressed in this presentation are those of the author and do not necessarily represent the views at Taiwan Food and Drug Administration.



衛生福利部
食品藥物管理署
FDA
Food and Drug Administration



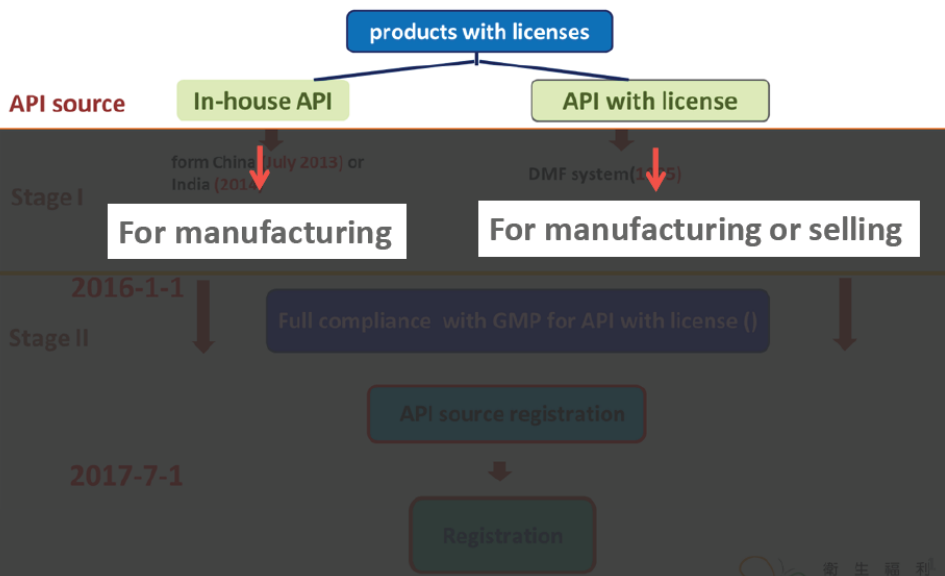
API management

Definition :Active pharmaceutical ingredients

An active substance or ingredient manufactured through physical and chemical processes or bio-tech procedures and with pharmacological effects that are often used for the manufacturing of drugs, bio-pharmaceuticals or bio-tech products.

Regulations for Registration of Medicinal Products

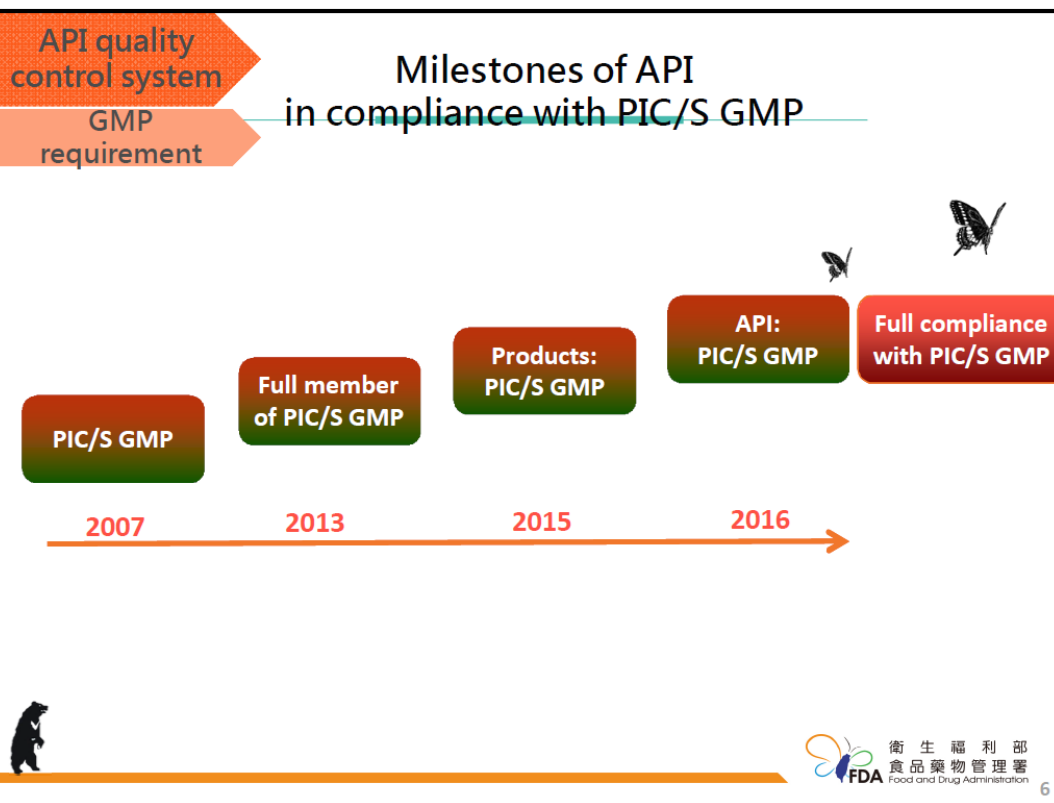
API sources

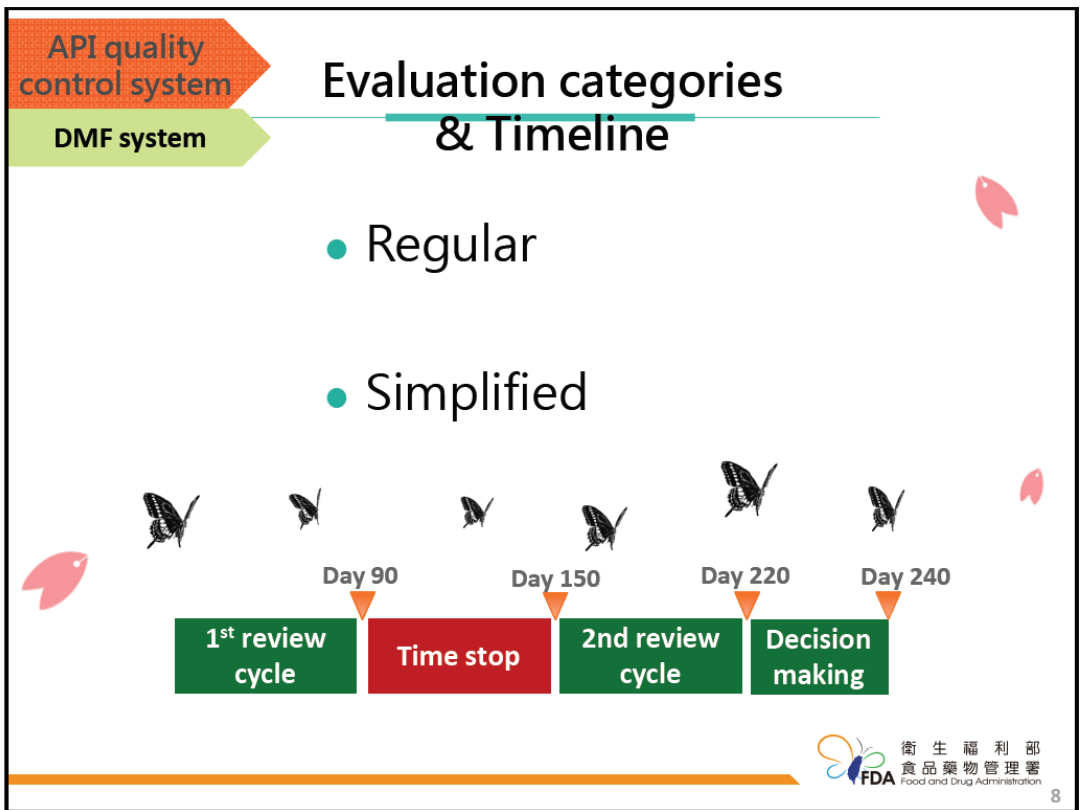
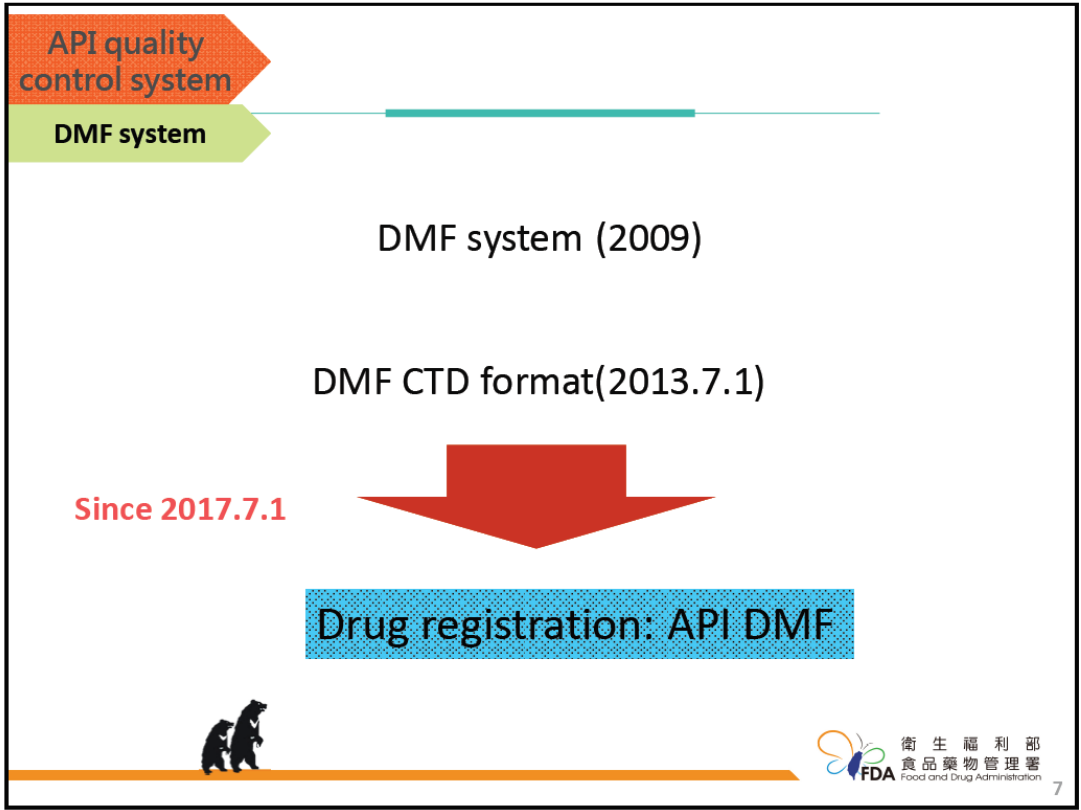


OUTLINE

II. API quality control system

- GMP requirement
- DMF system





Regular evaluation

DMF system

- 3.2.S.1 General Information
 - 3.2.S.1.1 Nomenclature
 - 3.2.S.1.2 Structure
 - 3.2.S.1.3 General Properties
- 3.2.S.2 Manufacture
 - 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
 - 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls
 - 3.2.S.2.3 Control of Materials
 - 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
- 3.2.S.3 Characterization
 - 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics
 - 3.2.S.3.2 Impurities
- 3.2.S.4 Control of Drug Substance
 - 3.2.S.4.1 Specification
 - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures
 - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.S.4.4 Batch Analyses
 - 3.2.S.4.5 Justification of Specification
 - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures
 - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.S.4.4 Batch Analyses
 - 3.2.S.4.5 Justification of Specification
- 3.2.S.5 Reference Standards or Materials
- 3.2.S.6 Container Closure System
- 3.2.S.7 Stability
 - 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
 - 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
 - 3.2.S.7.3 Stability Data



Simplified evaluation

DMF system

- 26 May, 2014 : EDQM ⇔ TFDA
- Facilitating exchange of Information



Simplified Evaluation for APIs with CEP

Documents Preparation:

Announced on Sept 10, 2014

Written authorization from the manufacturer

Certificates of analysis for at least 3 production scale batches

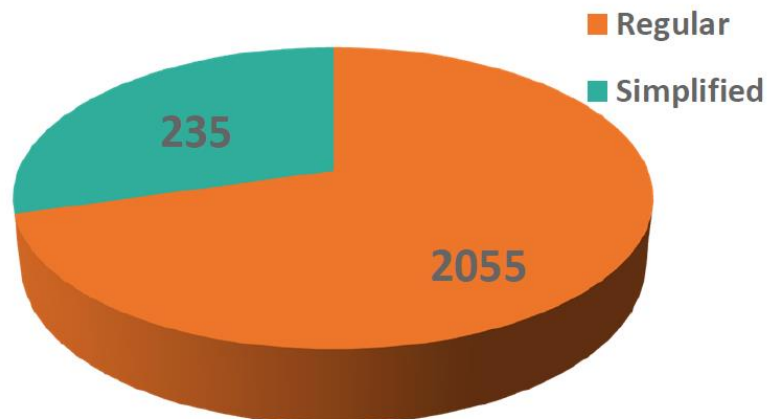
An outline of synthesis route / manufacturing process

A written assurance that no significant changes have been made to the manufacturing method since the certificate was issued by EDQM

Any conditions/additional tests attached to the CEP by the EDQM

Exceptions: sterile, biotic, and fermented drug substances

Statistics on DMF evaluation in Taiwan

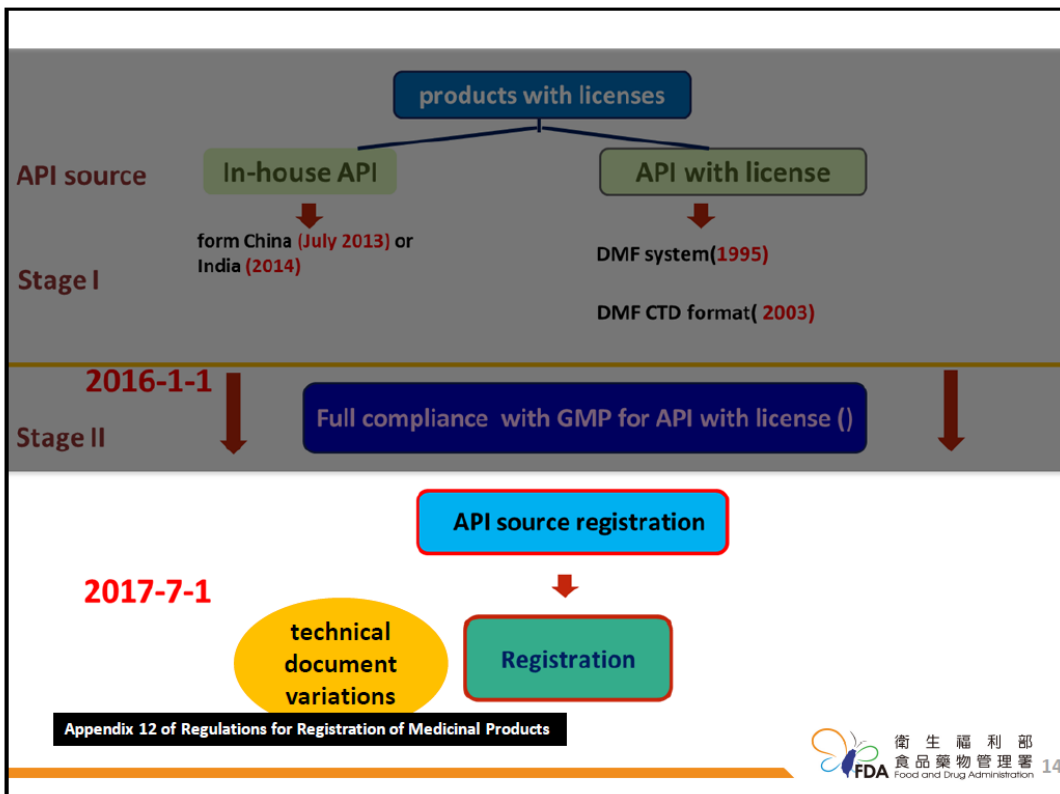


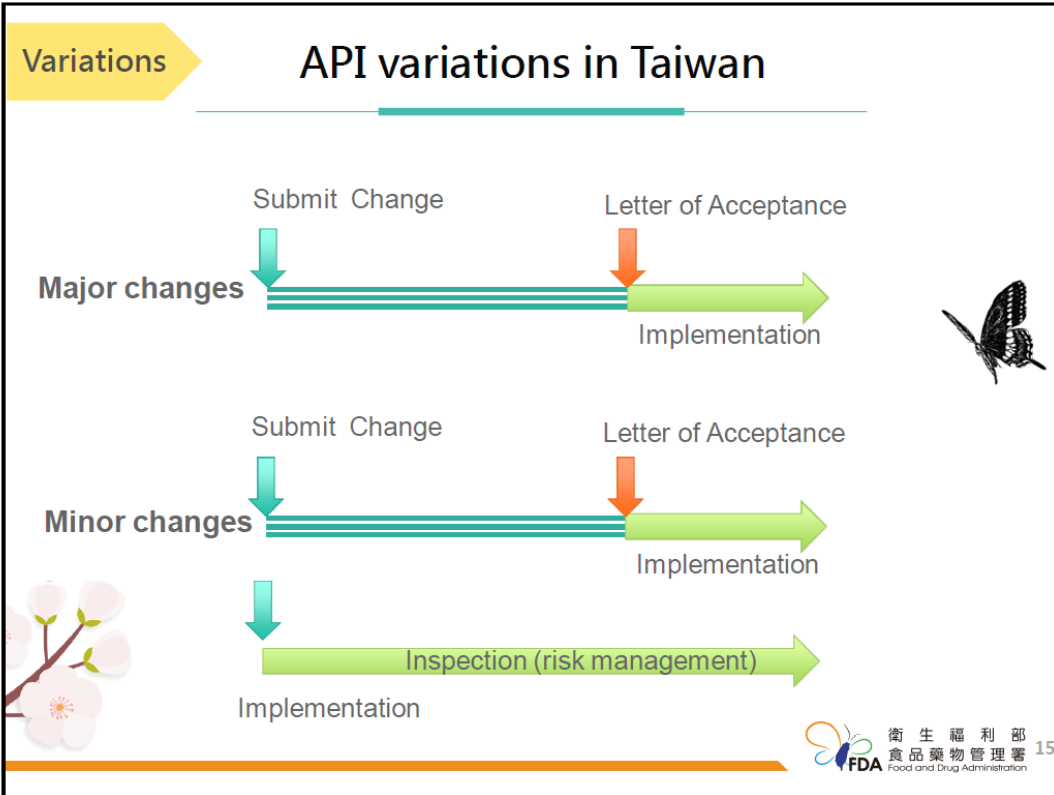
Number of approval.
Till end of 2016

OUTLINE

III. Variations

- Major changes
- Minor changes





Variations

Changed items	Major changes	Minor changes
1. Manufacturer (production sites)	Addition or change manufacturers	Changes in the manufacturer (e.g. addresses, same factory but different manufacturing area or relocations)
2. Manufacturing process	1. route of synthesis	1. batch size.
	2. reagents and solvents used in the manufacturing process.	2. in-process test.
	3. reaction conditions in critical steps.	
	4. Widening in-process test limits.	
	5. Removal any in-process control.	

衛生福利部
食品藥物管理署
FDA Food and Drug Administration

Variations

Changed items	Major changes	Minor changes
3. controls for starting materials, reagents, intermediates and drug substance	1. Removal of any specification	Addition or replacement of a specification parameter with its corresponding test method.
	2. Widening of the limits for specifications.	
4. container and closure system	Change in immediate packaging materials.	1. specification parameter
		2. analytical method.
5. stability		Change of storage conditions of active ingredients

TFDA Food and Drug Administration

17

Variations

Major changes

Documents to be submitted:

1. Application letter for post-approval changes, explaining the difference between the old and new contents.
2. Scientific basis of changes.
3. If the production site has changed, the GMP-compliance certificate shall be provided.
4. For any change in the manufacturer, manufacturing process, control of starting materials, reagents, intermediates and active ingredients, batch analysis from three consecutive batches (at least one for industrial scale), containing comparisons between current and proposed items, shall be submitted.

For active substances known to be stable: 3-month accelerated stability test reports (above pilot scale) shall be submitted. For active substances known to be unstable: 6-months accelerated stability test reports (above pilot scale) shall be submitted.

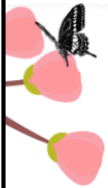
FDA 衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

18

Major changes

Documents to be submitted (continued):

5. For change in immediate packaging material of the active ingredient, 6-months accelerated stability test reports (with 2 batches above pilot scale) shall be provided.
6. For imported active ingredient, notification letter of post approval changes issued by the original manufacturer shall be submitted.



Minor changes

Documents to be submitted:

1. The application letter for post-approval changes, explaining the difference between the old and new contents.
2. Scientific basis of changes.
3. If the production site has changed, the GMP-compliance certificate shall be provided.
4. Batch analysis from at least one batch, including changed items and the analysis of API.



Minor changes

Documents to be submitted (continued):

5. 3-month accelerated stability test report from one batch.
6. For imported API, notification letter of the post approval changes issued by the original manufacturer shall be submitted.



2017-7-1

DMF
Variations



Registration




**THANK YOU FOR YOUR
ATTENTION**



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

