

出國報告(出國類別：國際會議)

參加 ICH M9-工作小組第 3 次會議出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：潘香櫻科長

派赴國家：瑞士

出國期間：106 年 11 月 13 日~106 年 11 月 18 日

報告日期：107 年 1 月

摘要

M9 工作小組繼 2016 年 11 月於日本 Osaka、2017 年 5 月於加拿大 Montreal 進行第 1 次及第 2 次面對面會議後，接續在 2017 年 8 月進行電話會議，2017 年 11 月於瑞士 Geneva 進行本次 M9 工作小組第 3 次的面對面會議。

本次工作小組會議如前次會議分從溶解度、穿透性與吸收、溶離比對試驗及賦形劑條件等方面進行探討、修訂指導原則草案內文及案例分享。內容包括討論以最高單一治療劑量(highest single therapeutic dose)或最高單位含量(highest dose strength) 來界定高溶解度，又在大部分區域都沒有 Caco2 細胞株的體外資料審查經驗下，是否增列 Caco2 細胞株體外資料可作為高穿透性的支持性資料及其條件。另外溶離比對試驗的結果，因不同區域計算相似性的條件不同，如何協和計算方式等都是本次工作小組會議的重要議題。

本次會議主要進展，在高溶解度界定上，由於大部分時候最高單一治療劑量等同最高單位含量，兩者不同的案例並不多，將在內文加註概念性探討和按步分析的方法解決。因美國 FDA 提供之審查經驗支持使用 Caco2 細胞株實驗結果預測人類體內吸收，草案決定納入 Caco-2 的使用，並詳細描述判定原則及測試條件。BCS biowaiver 的溶離率曲線比對，大家都同意採用 f_2 值作為結果的判定。然而，計算 f_2 的截止採樣時間點則因區域差異有所不同，日本 MHLW / PMDA 需要攜回與專家委員討論。有關賦形劑的影響，本次會議制定賦形劑差異的決策樹和內文提案，確認 BCS I 和 BCS III 藥品免除生體相等性試驗時，賦形劑差異可接受的範圍和範例。本次會議完成 BCS biowaivers 指導原則草案第 4 版。

為達 ICH 國際法規協和目標，參與代表涵蓋法規單位、國際公協會代表及產業區域專家，部分議題在法規單位仍有爭議未能達成共識，本次會議另行召開兩次法規單位會議，藉由法規單位間經驗協助縮小彼此看法的差距，為本次會議特別之處，並為下次會議埋下伏筆，此亦為參加本次會議學到的法規協和技巧。

目次

本文

壹、 目的	p. 4
貳、 過程	
一、 行程及會議議程.....	p.5
二、 會議概況.....	p.6
三、 會議重點摘要.....	p.7
參、 心得及建議	p.10

附錄

壹、 工作規劃與期程.....	p.14
貳、 與會代表清單.....	p.15
參、 活動照片.....	p.16
肆、 指導原則草案.....	p.18

本文

壹、目的

國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonization of Technical Requirements For Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 於 2016 年 6 月成立 M9 工作小組, 撰寫依藥品溶解度及穿透性分類免除生體相等性試驗指導原則(Biopharmaceutical Classification System-based Biowaivers guideline, 簡稱 BCS-based biowaivers guideline), 協和現行各區域間所定原則不一致之處, 以作為申請人檢附資料之依循, 以利全球性藥物研發的整合。

目前各國普遍採行生體相等性試驗作為驗證兩個同主成分不同配方的藥品在安全與療效性上的相當, 然不同廠牌的學名藥重複與原廠藥在人體執行生體相等性試驗, 衍生醫學倫理與資源浪費之爭議。

以藥品的溶解度(Solubility)及穿透性(Permeability)分類原則 (Biopharmaceutical Classification System, BCS)為基礎, 建立免除生體相等性試驗之審查機制(BCS biowaiver), 被認為可作為相同主成分不同配方的藥品在安全與療效性上相當的替代評估方式。期藉由體外資料的滿足而免除生體相等性試驗之執行, 從而減少在健康人身上重複執行試驗。

BCS-based biowaivers 不僅適用於不同廠牌學名藥申請, 對於新藥開發, 從早期臨床研發到最後商品化階段, 因配方或製程的改變需要執行 BE 的情況亦可適用, 其應用範圍甚廣。

參加 M9 工作小組會議, 有助於我國了解國際間 BCS 免除生體相等性試驗的發展與要求, 從中學習法規協和技巧並參與國際法規制定, 進而提升國內藥品品質管理。

貳、過程

一、行程及會議議程

日期	行程/議程	講者/主持人
11月11~12日	啟程、抵達瑞士日內瓦	
11月13日	報到	Jan Welink.
	歡迎致辭及議程確認 Welcome of members /experts Adoption of the draft Agenda	
	溶解度(Solubility) Use highest strength or highest dose. Short summary	Mehul Mehta, Henrike Potthast
	穿透性(Permeability) Use of in vitro Caco2 cells data Permeability guideline test	Roger Nosal Mehul Mehta, Ethan Stier Sebastian Haertter
11月14日	支持藥品符合BCS-based biowaiver 資格的資料及關鍵賦 形劑 Support of the eligibility of a drug product for a BCS-based biowaiver Critical excipients	Talia Flanagan, Roger Nosal
	含量相似 Quantitative similar	Roger Nosal, Talia Flanagan

11月15日	指導原則內文修訂 Guideline text	Jan Welink.
	指導原則內文修訂及準備大會報告 Guideline text Preparation outcomes for the Committee	Jan Welink.
11月16日	向大會報告工作小組進度及未來規劃 Report outcomes for the Committee Guideline text	Jan Welink.
11月17~18日	回程返抵台北	

二、 會議概況

本次會議主係由瑞士 Swissmedic 主辦，來自美國、歐盟、日本、南美、亞洲之官方及產研界專家共 29 人參加 M9 工作小組會議，較前次(第 2 次)會議多了 3 名成員，分別增加 CFDA 代表 2 人、JPMA 代表 1 人、IFPMA 代表 1 人及 TGA 本次並未派員參加會議。會中就 BCS Biowaiver 指導原則草案 3.1 版本進行修訂，就有爭議的部分進一步討論及協和。原訂於 2018 年第 1~2 季完成 step2 a/b 文件，惟因日本方面尚需時間整合意見，向大會報告工作小組進度後，大會提議 M9 工作小組於 2018 年日本神戶進行第 4 次面對面會議。

三、 會議重點摘要

議題	進展	結論	備註
(一)溶解度(Solubility)			
Use highest strength or highest dose.	<p>歐盟及美國意見不一，召集人原以下列段作為折衷方法，但日本 PMDA 表示可接受 highest strength 但反對加上 PK linearity 或 dose proportional 等註解。</p> <p>A drug substance is classified as highly soluble if the highest single therapeutic dose is completely soluble in 250 ml or less of aqueous media over the pH range of 1 - 6.8 at 37 ± 0.5°C. In cases where the highest single therapeutic dose does not meet this criterion but the highest strength of the reference product is soluble under the aforementioned conditions, additional data should be submitted to <u>demonstrate that the pharmacokinetics, i.e., AUC and Cmax parameters, are dose proportional over a</u></p>	<p>可接受 the highest single therapeutic dose 或 the highest strength with justification 刪除 PK 或 dose proportional 之敘述。</p>	<p>1. 許多人表示 Linear PK to support higher dose 用在這裡有點突兀，但不失為 compromise 的方法之一。</p> <p>2. 主席要求其他人暫時離開，留下 regulator member 討論，現場僅留下 standing members 即歐美日三國之主管機關，韓國、巴西及中國等新加入之主管機關亦未參加。</p>

	dose range that includes the highest therapeutic dose.		
(二)穿透性(Permeability)			
Use of in vitro CaCO ₂ cells data.	根據上次會議討論仍以人類體內試驗為主，體外資料為輔。因美國 FDA 提供之審查經驗支持使用 Caco2 細胞株實驗結果預測人類體內吸收，草案決定納入 Caco-2 的使用，並詳細描述判定原則及測試條件。standardized in vitro methods using cell systems such as Caco-2 (see Annex I).	評估程序為兩階段式， 先檢視有無下列資料 1. Human in vivo data 2. 有無充分的文獻 (包括法規機關的 review 報告、原廠仿單及發表於學術期刊的文獻資料)。 若以上皆不足以判定時，則可以 Caco-2 細胞株試驗數據加上文獻資料協助判定。	1. 美國 FDA 的經驗是原廠(1 st come in) 申請 BCS，通常會有 human PK, Generic 申請 BCS，通常引用仿單或文獻加上 Caco-2 細胞株試驗數據。 2. 大陸 CFDA 代表詢問文獻加上 CaCO ₂ ，與前面所提文獻(包括法規機關的 review 報告、原廠仿單及發表於學術期刊的文獻資料)易引起混淆，故澄清是兩階段式判定。
(三)支持藥品符合 BCS-based biowaiver 資格的資料			
Critical excipients 關鍵賦形劑.	測試藥品與對照藥品，兩者的賦形劑差異，應和主成分特性並同列入考量。	修訂決策樹列為 figure 1	巴西 Gstavo 報告就 BCS III BE 失敗的案例整理賦形劑的影響性。
Quantitative similar 含量相似	BCS Class I 藥品允許使用不同賦形劑，但如屬會影響吸收之賦形劑則必須相同賦形劑且含量相似。 BCS Class III 藥品的賦	原訂 Table 1 匯入指導原則內文不另為附錄，賦形劑含量相似範圍訂為 10%。	1. BCS Class III 制劑之一般賦形劑含量相似範圍參考美國 SUPAC level 2。

	形劑必須相同且含量相似。		2. 以 core weight 計算，不含膜衣。
複方判定原則	複方製劑之賦形劑組成依據主成分特性要求	若複方製劑同時含有 BCS Class I 及 III 主成分時，依 BCS Class III 之原則	
(四)溶離比對試驗			
溶離媒液依藥典規格	Three buffers: pH 1.2, pH 4.5, and pH 6.8. Pharmacopoeial buffers should be employed. Buffers of the <u>Pharmacopoeias (USP, PhEur, JP) are considered interchangeable.</u> Additional investigation may be required using for instance purified water or at the pH of minimum solubility, if different.	刪除 Buffers of the <u>Pharmacopoeias (USP, PhEur, JP) are considered interchangeable.</u>	部分法規主管機關反對明列歐美日藥典
溶離轉數與裝置	When high variability or coning is observed in the paddle apparatus at 50 rpm, the use of the basket apparatus at 100 rpm is recommended	加註使用 sinker Additionally, use of sinkers in the paddle apparatus to overcome issues such as coning can be considered.	來自美國 FDA 的考量
計算溶離比對的採樣點	日本提出採樣點計算留給各法規主管機關認定	1. 大家不同意，如此有失協和之原意。	日本 PMDA 擔心與現行多劑量 biowaiver 及 post approval

		2. BCS biowaiver 溶離率曲線比對，大家都同意採用 f2 值判定結果相似與否。然而，計算 f2 的截止採樣時間點則因區域差異有所不同，日本 MHLW / PMDA 需要攜回與專家委員討論。	change 的指導原則計算方式不同。
(五)其他			
應用範圍	日本對 BCS biowaiver 的應用範圍包括學名藥有意見	1. Business plan 已敘明 M9 可應用於學名藥且為大會所同意。 2. 已於字句中加 may be 留給大家空間。	日本 MHLW/PMDA 將攜回與專家委員討論

參、心得及建議

一、 本次會議進展

(一) 完成 BCS biowaivers 指導原則修訂草案(draft guidance)。

(二) 溶解度

主要爭議點在於使用最高單位含量(highest dose strength)或最高單一治療劑量(highest single therapeutic dose)作為高溶解度的評估。由於大部分時候最高單一治療劑量等同最高單位含量，兩者不同的案例並不多，將在內文加註概念性探討和按步分析的方法解決。

(三) 穿透性與吸收

主要爭議點在於可否以體外數據（如 Caco2 細胞株）替代人類體內數據作為支持性資料。本次會議因美國 FDA 提供之審查經驗支持使用 Caco2 細胞株預測人類體內吸收，草案中決定納入 Caco-2 細胞株的使用，並詳細描述判定原則及測試條件。

(四) 溶離比對試驗

BCS I 藥品的溶離曲線率比對結果，大家都同意採用 F2 試驗。然而，在計算 F2 的時間點則有區域性差別（MHLW / PMDA），有關 85%的截止點和 F2 的計算問題尚需提供數據或例子來進一步辯證時間點和 F2 值計算。

(五) 配方或賦形劑

1. 本次會議制定賦形劑差異的決策樹和內文草案。
2. 確認 BCS I 和 BCS III 免除生體相等性試驗時，賦形劑差異可接受的範圍和範例（分可能影響吸收的賦形劑和其他一般賦形劑）。
3. 有關 BCS III 允許的賦形劑數量差異之不確定性被廣泛討論 - 將進一步與指導原則同時審閱。

(六) 下一步工作規劃

1. 更多的文件交換和支持性資料以進一步釐清仍在討論的問題。
2. 目前的草案將被攜回由區域專家評估。
3. M9 指導原則草案將進一步更新。
4. 目標在 2018 年第一季達到共識。

二、 BCS biowaiver 還是藥典協和

為了顧及區域協和，工作小組的考量行政管理面偏多，例如溶離媒液依藥典規格配置，藥典是依哪一個國家或區域的藥典，業界希望寫清楚，不因國家不同而要求不同，致使溶離比對試驗得重新執行。當註明是 USP, EP 或是 JP 時，部分法規主管機關就關切為什麼不列該國的國家藥典。有人提議是否在指導原則內以附錄方式載明溶媒配方，就不會有藥典版本的爭議。但因不同

藥典的溶媒配方稍有不同且這裡是 BCS 指導原則草案，重點不在於藥典協和而作罷。業界期待與不同法規主管機關的要求進行妥協(compromise)真是不容易。

三、 日本神戶再相見

最後一天(11月16日)向大會報告 M9 工作小組進度，雖然事前有許多耳語，意外的是大會竟不要求工作小組趕進度，反而是要 M9 工作小組於下次 ICH 會議(神戶)再進行一次面對面會議，認為需時間討論。雖然講得不清不楚，與會成員大致猜得到主要原因，儘管高興相隔不久大家可以再碰面，部分小組成員及召集人對此提議是覺得有點挫折，但也不得不折服日本官方與產業在 ICH 的影響力。

四、 新加坡 HSA 成為 ICH 會員

向大會報告後，召集人宣布歡迎新會員~新加坡的健康科學管理局(Health Science Administration; HSA)加入 ICH 成為會員。很為 Clare(新加坡代表)高興，HSA 成為繼韓國 MFDS、中國 CFDA 加入之第 4 個亞洲國家(日本為創始會員)，TFDA 現在是本次 M9 工作小組會議中唯一主管機關觀察員，其他國家代表也紛紛詢問 TFDA 甚麼時候成為會員。

五、 日本 MHLW/PMDA 的堅持

日本 MHLW/PMDA 雖尚未有 BCS biowaiver 基準，卻極力爭取 ICH BCS biowaiver 指導原則與他們現有 BE 相關基準的規定一致，即使備註方式也行，有些觀點與原本 BCS biowaiver 立意不同，仍然堅持看法。由於日本 MHLW/PMDA 是 ICH 創始會員，召集人很重視他們的意見，特別花心思解決他們所提問題，且日本產業也非常支持法規單位意見。日本官方與產業互為幫襯，在國際舞台上才有發聲之地位，是我們學習的榜樣。

六、 加入國際組織與提升競爭力

這是第二次參加 ICH 工作小組面對面會議，抵達會場見到小組成員時，所有的感覺就回來了，相對首次參加的 CFDA 成員進入狀況。參加本次會議讓我深覺長期培養人才參加國際組織的重要性，友誼及人脈的建立不是一蹴可成，而關係更需要長期經營。對於不同區域的醫藥法規需採更包容的態度，以提升我國藥品的國際競爭力，職得以參加本次 ICH 工作小組會議，個人除了感恩外，也希望本署能早日成為 ICH 會員。

附錄

壹、 工作規劃與期程

Action	date	status
Adoption of the topic by Approval of ICH Assembly	June 2016	Adopted/Finalised.
Agreement of Concept Paper and Business Plan by Informal WG	Aug. 2016	Agreement/Finalised.
Adoption of Concept Paper and Business Plan by MC	Sept. 2016	Adopted/Finalised.
First EWG meeting (Osaka, Japan)	Nov. 2016	完成
TC; update of progress	Feb. 2017	完成
TC; update of progress and preparation second EWG meeting	March/April 2017	完成
Second EWG meeting (Montreal, Canada)	May 2017	完成.
TC (update progress; aiming to finalise draft guidance during the third EWG meeting)		完成
Third EWG meeting (Switzerland)	Nov. 2017	完成
Adoption of Step 2 a/b Document	1 - 2Q 2018	計畫中
Adoption of Step 4 Document	2Q 2019	計畫中

貳、 與會代表清單 (Delegates)

單位/國家	代表
ANVISA, Brazil	Mr. Gustavo Mendes Lima Santos
CFDA, China	Mr. Jinbo Yang , Ms. Ning Zhang
EC, Europe	Dr. Jan Welink , Dr. Henrike Potthast
EFPIA	Dr. Horst-Dieter Friedel , Dr. Talia Flanagan
FDA, US	Dr. Paul Seo , Dr. Mehul Mehta , Dr. Ethan Stier
Health Canada, Canada	Dr. Shereeni Veerasingham ,
IGBA	Dr. Susana Almeida
JPMA	Mr. Yutaka Takahashi , Dr. Ryuji Kubota , Mr. Kazuhiro Okochi , Dr. Katsuhiko Yamamoto , Mr. Tsuyoshi Kobayashi
MFDS, Republic of Korea	Ms. Jooyeon Jung
MHLW/PMDA, Japan	Dr. Yukiko Komori Dr. Ryosuke Kuribayashi Dr. Hiroyuki Yoshida
PhRMA	Mr. Roger Nosal Sebastian Haertter
Swissmedic, Switzerland	Dr. Arno Nolting
WSMI	Mr. Bruno Paillard
WHO	Dr. John Gordon
HSA, Singapore	Dr. Clare Rodrigues
TFDA, Chinese Taipei	Ms. Shianging (Shirley) Pan
IFPMA	Dr. Nagesh Bandi

參、 活動照片



