

出國報告(出國類別：開會)

**參加 107 年度國際藥品法規計畫(IPRP)  
之學名藥生體相等性試驗工作小組  
及品質工作小組會議**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：洪文怡審查員、吳明岳審查員

派赴國家：瑞士伯恩

出國期間：107 年 5 月 14 日至 5 月 20 日

## 摘要

國際藥品法規計畫(International Pharmaceutical Regulatory Programme, IPRP) 為 IPRF (International Pharmaceutical Regulators Forum)與 IGDRP (International Generic Drug Regulators Programme) 於 2018 年正式合併之組織，會員包含多國藥政主管機關，主要是為了促進國際藥品法規協和與技術層面之合作。延續原 IGDRP 及 IPRF 之工作藍圖，IPRP 將透過包含「學名藥品質工作小組 (Quality working group for generics, QWGG)」、「學名藥生體相等性試驗工作小組 (Bioequivalence working group for generics, BEWGG)」及其他新藥法規導向之五個工作小組計畫，持續進行藥品審查法規技術層面之討論與合作，以期促進國際藥品準則之一致性，達到資源共享、法規協和、加速藥品審查之目的，藉以解決日益複雜的全球藥品管控環境。

本次會議為 IGDRP 併入 IPRP 後之第一次工作小組會議，延續原 IGDRP 之工作小組程序，本次由瑞士 Swissmedic 主辦，於 2018 年 5 月 16 日至 17 日在瑞士伯恩進行學名藥品質工作小組及生體相等性試驗工作小組之面對面會議。本次與會單位包括台灣、歐盟、南韓、巴西、墨西哥、澳洲、南非、日本、哥倫比亞、新加坡、瑞士及美國等之藥政法規單位以及世界衛生組織。本署出席人員在各工作小組會議中均發表了我國藥政法規最新進展，亦積極參與工作項目討論、蒐集各國相關藥政管理法規及技術性審查考量、及主動擔任議題主導者，成果豐碩。

## 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
107年5月14日	桃園機場啟程	
107年5月15日	抵達杜拜機場，轉機至蘇黎世 國際機場，轉乘火車至伯恩	抵達瑞士伯恩
107年5月16-17日	參加學名藥生體相等性試驗 工作小組(BEWGG)及品質工 作小組(QWGG)會議	瑞士 Swissmedic
107年5月19日	自伯恩啟程，乘火車至蘇黎世 機場，於杜拜機場轉機	
107年5月20日	返抵桃園機場	

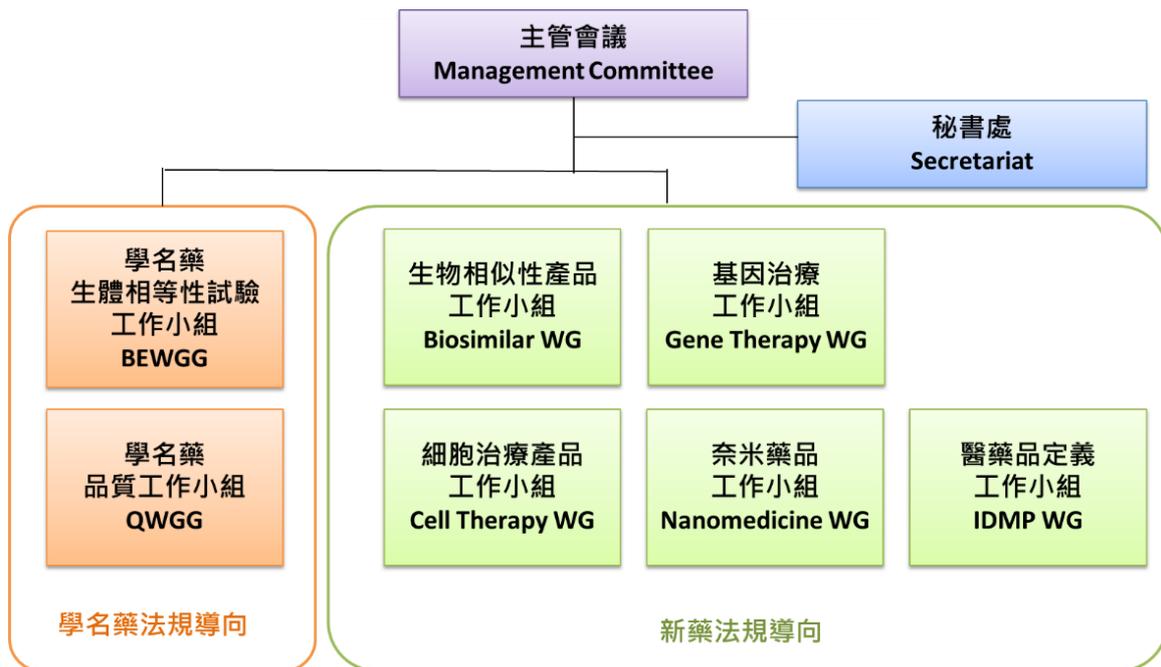
## 目錄

摘要 .....	2
行程表 .....	3
壹、目的及背景說明 .....	5
貳、會議內容摘要 .....	7
參、心得與建議 .....	26
肆、會議議程與工作照片 .....	29

## 壹、目的及背景說明

由於全球人口趨向老化，醫療支出日益增加，推廣學名藥使用成為各國節約醫療用藥成本之重要政策。由於近期許多暢銷的原廠藥物專利即將到期，學名藥市場的競爭越趨激烈，為了在藥品品質、製藥廠商，與民眾用藥需求之間取得平衡，如何有效管理學名藥品質及確保其療效，同時兼顧申請案件日多然審查資源有限的壓力，也是各國藥政法規單位面臨的共同挑戰。於 2011 年成立的國際學名藥法規前導會議(International Generic Drug Regulatory Pilot, IGDRP)，主要宗旨即為因應全球學名藥市場的擴大，促進各國對學名藥之技術性資料、科學基礎及法規實務等審查標準協合化，並推動國際間審查經驗及資訊交流，以提升學名藥品質、降低上市成本，並減輕審查負擔。

IGDRP 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 年轉型為國際學名藥法規計畫(International Generic Drug Regulatory Programme, IGDRP)，強化組織架構，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。為了永續經營此一國際學名藥法規交流平台，在資源需求考量下，IGDRP 在 2018 正式與 IPRF (International Pharmaceutical Regulators Forum)合併為 IPRP，保留原來的「生體相等性試驗工作小組」及「品質工作小組」，在 IPRP 下之七個工作小組中 (圖一)，為學名藥法規協和持續努力，以達資源共享、業務分工並提高審查效率，讓安全、有效、品質佳的學名藥能夠加快上市。



圖一、IPRP 組織架構

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，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。加入 IPRP 之後，TFDA 仍為主要會員之一，除了在 IPRP 下七個工作組均積極參與討論以外，也在 IPRP 主管會議中有一席之地。

本次會議為 IGDRP 併入 IPRP 後之第一次工作小組會議，延續原 IGDRP 之工作小組程序，本次由瑞士 Swissmedic 主辦，於 2018 年 5 月 16 日至 17 日在瑞士伯恩進行學名藥品質工作小組及生體相等性試驗工作小組之面對面會議。本次與會單位包括台灣、歐盟、南韓、巴西、墨西哥、澳洲、南非、日本、哥倫比亞、新加坡、瑞士及美國等之藥政法規單位以及世界衛生組織。本署出席人員在各工

作小組會議中均發表了我國藥政法規最新進展，亦積極參與工作項目討論、蒐集各國相關藥政管理法規及技術性審查考量、及主動擔任議題主導者，成果豐碩。以下就各工作小組會議中重要結論進行摘要說明。

## 貳、會議內容摘要

### 一、學名藥品質工作小組會議 (Quality Working Group for Generics, QWGG)

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。本工作小組由吳明岳審查員及財團法人醫藥品查驗中心審查員出席參與。

#### 1. 各會員國相關管理法規近況更新

##### (1) 歐盟 EU：

更新其原料藥主檔案工作共享計畫(ASMF worksharing project)，該計畫主要目的為使歐盟各國可就同一個原料藥主檔案共享其審查報告。目前已分享了將近 170 個成分之原料藥主檔案資料，但有關製劑廠及原料藥廠之間的溝通問題仍待解決，相關指引也正準備中。

##### (2) 新加坡 HSA：

新增了一個專門處理原料藥變更申請的審查小組，其工作內容包括審查一些已被其他引用國家同意變更的申請案資料。目前與馬來西亞的藥政單位持續進行工作共享。另外，目前也正在進行推行電子

仿單的計畫，並規劃於 2020 年前納入 eCTD 中。

(3) 巴西 ANVISA：

目前正嘗試整合所有原料藥管理之相關程序，並已公布法規草案。

(4) 台灣 TFDA：

由吳明岳審查員分享關於修訂原料藥來源新增變更、技術性資料變更以及 CEP 內容更新的相關最新規定。

(5) 日本 PMDA：

近期已開始研擬並推動原料藥上市後變更之相關管理措施。

(6) 韓國 MFDS：

已推動實施 ICH Q3D 與 M7 管理規範。對於應執行生體相等性試驗之劑型、穿皮製劑及注射劑等之查驗登記，均要求檢附 CTD 文件。

(7) 加拿大 HC：

近期更新了法規中關於品質管理的部分(例如 CPID、Q&A、詞彙等)。針對學名藥生體相等性試驗要求也將進行修訂。

(8) 歐盟 EDQM：

- a. 有關上市後變更的分類將與 EU 同步。
- b. 近期在中國一家藥廠所生產的 Gentamicin sulfate 注射產品中觀察到高殘留量的組織胺(histamine)。經調查發現，這是由於發酵液中使用的魚蛋白(Peptide)其生魚材料來源經不正確儲存所造成。該製造廠已領有 CEP (CEP 1988-155)。因此，歐洲藥典中有關該品

項的個論及發酵產品的總論已有所修訂，並於 2018 年 4 月開始執行，且 CEP 證書上亦將限制組織胺的殘留量(16ppm)。其他涉及發酵過程的產品將著重在注射用劑型(約 10 個成分)，製造廠均會被要求列出其成分中 histamine 存在狀況。

- c. 近期將發表關於如何閱讀 CEP 的指引，同時於 EDQM 的網站上也提供審查上常見十大缺失的資料。

(9) 世界衛生組織 WHO：

過去幾年來，WHO 的預審小組(Prequalification Team)大約每 3~4 個月就會在成員國間輪替稽核與審查的業務，目前已有來自印度 (Central Drugs Standard Control Organization India)的稽查員及審查員加入。

**2. 有關 ICH 相關規範的更新報告**

- (1) ICH Q3C：成品中殘餘溶劑之不純物指引 (Impurities: Guideline for Residual Solvents)：

變更了兩個溶媒的分類，包括於 class 3 新增 Triethylamine (TEA)，以及將 Methylisobutylketone (MIBK) 變更為 class 2。

- (2) ICH Q11：化學及生物來源原料藥的開發及製造指引 (Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities))：

目前該規範之建立已達到 Step 4/5，即為建立 Q&A 的階段，預計將完成該規範訓練教材的內容制定。

### 3. 各工作項目進度

(1) 彙整感興趣的技術與行政管理議題(Repository of technical and regulatory issues of interest) :

此工作項目下，於本次會議中決議新增一項議題：「一級對照品是否會使用 Quantitative NMR 來定量」。

(2) 原料藥主檔案資料庫資訊分享計畫(ASMF-DMF database project) :

- a. 除了原定試行的 22 個成分原料藥以外，本次會中由 WHO 提案新增一個品項：benzylpenicillin benzathine。
- b. 資料庫中主要是行政資訊(不含審查報告)，目前內容包含 20 個左右的欄位資訊：Authority/Organisation where submitted、National ASMF/DMF number、Date of submission、Status in authority/organisation、AP version、RP version、Substance name、CAS nr、Quality attribute、DMF Holder name、DMF Holder address、DMF Holder postcode、DMF Holder City、DMF Holder country、DMF Holder e-mail、Manufacturer 1 name、Manufacturer 1 address、Manufacturer 1 postcode、Manufacturer 1 City、Manufacturer 1 country、Manufacturer 1 role、Manufacturers 2 & 3、Comments。
- c. 依據先前發送意見詢問函之廠商回應（包含巴西、中國、歐洲、印度之業者，以及國際學名藥即生物相似性藥品協會 IGBA 和 TEVA 藥廠），可列出以下重點，做為修改意見詢問函說明內容之依據：
  - 必須更加強調本資料庫分享計畫之目的。

- 須清楚說明本工作項目最終目標為分享審查報告，然目前於短期目標中尚未納入。
  - 應說明參與廠商將因加入本計畫而有何獲益，以及分享審查報告的程序。
  - 依廠商建議，審查報告之共享與資料庫應有所區隔。
- d. 目前資料庫存放於 WinSCP 的網站上，由於有些會員資安的問題無法使用，預計將使用另一個線上工具(Collabora)，並請各會員國於 2018 年 5 月 28 日前提供登入帳號需求。
- e. 本計畫預期執行期間為 18 個月 (至 2020 年 1 月 1 日止)。
- f. 針對此資料庫計畫之執行監控與成果評估項目，結論如下：
- 各會員國參與的廠商數目。
  - 參與者正面與負面的回應數。
  - 各會員國被要求閱覽的報告件數。
  - 各會員國分享出去的報告件數。
  - 報告共享的結果。
  - 比較不同會員國間的相似程度。

(3) 各國上市後變更行政資料差異分析調查計畫 (Survey of administrative procedures and terminologies for quality-related variations/post-approval changes)：

此計畫由加拿大 HC 與歐盟 EU 取代南非 SAHPRA 做為計畫主導者，

內容將著重在各國於上市後變更管理的法規審查詞彙、分類、行政流程等，不會涉及技術性內容以避免與 ICH Q12 指引有所重疊。而為了讓不同語系的各會員國更了解調查內容，會中也針對該問卷中的問題一一闡釋。該項調查問卷須於 2018 年 6 月 30 日前完成，而最後彙整的結論將發布於 IPRP 的網站上。本項調查問卷內容摘要如表一。

表一、各國上市後變更行政資料差異分析調查問卷內容

<i>Survey on Administrative Procedures and Terminologies for Quality-related Variations/PACs</i>	
QUESTIONS	
1.	What is the general term used by your regulatory authority or organisation for a "variation" or a "post-approval change (PAC)"? 關於上市後變更，各會員國的術語為何？
2.	What are the categories for variations/PACs? 上市後變更有無分類？
3.	What are defining criteria/characteristics of the categories? 區別各分類的特性為何？
4.	If the conditions or criteria for a category are not met, what is the resulting outcome? 如果於該項變更中未符合標準，處理原則為？
5.	What are the target performance/processing standards (timelines) for the categories? 各分類處理時效為何？
6.	Which categories require prior approval before implementation? 哪類變更需要先核准再執行？
7.	Which categories receive a notification of approval? 哪類變更會有核准通知？
8.	If yes, does the notification of approval specify the nature of the change? 承上，該核准通知是否會具體說明變更內容？
9.	Are there variations/PACs outside the scope of these categories? 是否有在原訂分類以外的變更內容？
10.	If so, please provide examples 承上，若有請舉例。
11.	Are there fees associated with variations/PACs? 上市後變更是否需規費？
12.	If so, describe briefly 承上，請簡述規費項目。

<b>13.</b>	Do you have separate procedures for the management of variations/PACs for ASMFs/DMFs (independent of the MA for the drug product)? DMF 與製劑在上市後變更是否有不同的管理程序?
<b>14.</b>	If so, describe briefly 承上，若有請簡述。
<b>15.</b>	Do you have a life-cycle management tool with a summary information on the authorised product (e.g., that is updated with variations/PACs)? 已上市產品是否有具備總結資訊的藥物生命週期管理工具(例如產品隨著上市後變更而更新)
<b>16.</b>	If yes, please specify name 承上，若有請敘述名目。
<b>17.</b>	Is there a renewal process for the marketing authorisation (e.g., to confirm the benefit profile)? 已上市產品是否有展延的程序?
<b>18.</b>	If so, describe briefly 承上，若有請簡述。

(4) 追蹤過去已完成之工作項目執行狀況：包括品質審查報告模板(QAR template), 共通送件文件(common submission form features), 審查指引(Guidance for assessors template)等：

除了日本、哥倫比亞之外，多數國家於進行審查時皆已執行或參考質本工作小組所建置之審查報告模板。細究內容，EDQM 和 WHO 對於報告模板中之公開部分(open part)和保密部分(close part)並無加以區份，我國亦同。

#### 4. 品質工作小組未來新增議題：

(1) 各國主管機關對於國外審查報告的運用：

會中決議將此項目將轉至 Information Sharing WG 討論。

(2) 原料藥主檔案摘要文件(Summary template)的製作：

約半數以上的會員國都有各自建立類似文件，因此未來可以加以分

析比較，並討論資訊共享。於 2018 年 9 月 15 日前將完成對各國現有文件格式的蒐集。

(3) 常見缺失：

此議題將作為持續更新之工作項目，希望各會員持續更新分享。

(4) 彙整各會員國審查法規網站連結的重要資訊清單：

此清單將只做為內部使用，彙整的法規範圍包括原料藥和製劑的相關法規資訊。本項工作由哥倫比亞統籌並建立模板，待完成後將請各會員國於 2018 年 9 月 30 日前完成填報，並於下次面對面會議中討論。

(5) 審查報告之信賴建立：

為了達到共享審查報告的目的，需要對於各會員國之間的審查方式有進一步的了解，並且建立彼此信賴度。目前有幾個執行方式提案，將於下次面對面會議中討論：

- a. 由參與的會員國各自聯繫廠商請他們提供原料藥主檔案供審查，再將審查報告提交本工作小組會議進行討論與比較。
- b. 建立虛擬的原料藥主檔案，由各會員國完成審查報告後進行討論與比較。
- c. 由各會員國提供過去的歷史審查報告進行討論。

## 二、 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 IGDRP 法國會議後更名為「Bioequivalence Working Group」。本工作小組由洪文怡審查員出席。

### 1. 會議議程及成員名冊確認

### 2. IPRP 主管會議最新進展報告：

由新加坡代表報告近期 IPRP 主管會議(107 年 4 月 11 日電話會議)之結論：

- (1) 因應將於 107 年 6 月 2-3 日於日本神戶舉辦的面對面會議，將提出有關 IPRP 各工作小組的相關管理文件。其中有關組織章程、優先策略與過去 IGDRP 所擬定文件格式內容相似。
- (2) 美國 FDA 將提出一份 reflection paper 草案「Further Opportunities for Regulatory Harmonization of Standards for Generic Drugs」，針對國際學名藥法規協和化的執行策略及方向提出建議，並將於神戶會議中提出討論。

### 3. 各國生體相等性試驗法規更新情形報告

- (1) 新加坡 HSA：

參考於本工作小組針對 BCS-based biowaiver 的法規討論，新加坡於今年 4 月 1 日已更新其藥品查登法規「Guidance for Therapeutic Product Registration」，並開放接受 BCS Class III 藥品提出免除生體相等性試驗之申請。

(2) 世界衛生組織 WHO：

- a. 近期將針對如何執行溶解度試驗以符合 BCS-biowaiver 申請條件，建立相關指引。
- b. 針對不同的必要藥品(essential medicine)品項，將個別建立其生體相等性試驗要求指引 (product-specific BE guidance)。

(3) 澳洲 TGA：

- a. 澳洲近期發布了許多新的藥品審查流程，其中 priority review 流程自 2017 年 7 月 1 日實施迄今已有 19 案提出申請，並有 12 件已通過採用該流程審查，其中 2 件以查登上市；然自 2018 年 3 月 20 日起始的 provisional approval process 目前尚無通過採用該流程之案件。
- b. 為了降低審查負擔，澳洲 TGA 於今年 1 月發布 Comparable Overseas Regulator (COR) Pathway，使 TGA 可採用國外法規單位審查報告作為新成分新藥及學名藥之審查依據，並可縮短審查流程。至 2018 年 5 月 31 日已有 2 案通過採用此審查方法
- c. 今年度 5 月份參考歐盟規範對口/鼻吸入劑學名藥建立指引「Application pathways and data requirements for registration of new generic medicines and variations to existing medicines」。

(4) 美國 FDA :

- a. 今年 3 月份發布並更新多項 product-specific BE guidance 。
- b. 近期正式發布的其他指引包括 BCS-based biowaiver 申請指引(去年 12 月定案)、Good ANDA Practice Guidance (今年 1 月發布), 以及因應鴉片類藥物濫用(opioid crisis)之相關指引(去年 11 月發布)。

(5) 日本 PMDA :

- a. 近期將針對 BE 法規進行以下修訂：
  - 對延遲釋放(delayed-release)及特殊劑型(例如 micro-emulsions、奈米劑型)等，除了原本之空腹試驗外，增加食物併服試驗之要求。
  - 對於 add-on study 試驗設計方法將再予以釐清，目前正與專家討論研擬中。
  - 對於採用非日本人受試者之 BE 試驗之審查考量將在法規中予以釐清。
- b. 近期已公布眼用藥品之 BE 審查要求草案，今年度將蒐集各界意見，預計於明年度正式發布。

(6) 韓國 MFDS :

參考本工作組對於 BCS-based biowaiver 議題的討論，已針對 BCS-based biowaiver 審查要求進行修訂，將高穿透度定義由原來的 90%修改為 85%，且將溶離率比對試驗之溶媒 pH 值要求改為 pH

1-6.8，中間 pH 值可為 4.0-4.5。

(7) 巴西 ANVISA：

- a. 近期將更新現有的國際對照品(非於巴西上市之對照品)清單。
- b. 將擴增現有的 CRO 認證範圍，以包含執行生物相似性藥品 PK similarity 試驗之機構。
- c. 已公布鼻噴劑、口腔吸入劑及鼻用製劑之相關指引草案，並蒐集業界意見中。

(8) 臺灣 TFDA：

將針對對照品選用原則進行討論。尤其是針對原開發廠已退出全球市場時的對照品選用情形。

(9) 歐盟 EMA/EC：

更新有關 EMA 藥動工作組(PK Working Party, PKWP)之工作進展：

- a. 正在審議口腔吸入劑之有關指引，尤其針對小兒試驗的部分。可能將採取銜接性試驗的方式與成人用藥進行連結。
- b. 由英國 MHRA 主導的皮膚外用藥指引正在審議中，預計今年度 6 月可發布草案。
- c. 胃腸道局部作用藥已蒐集各界意見，目前正在修訂最終版本。

(10) 加拿大 HC：

- a. 近期已正式公告修訂加拿大對照品選用原則(The Canadian Reference Product Policy)。主要擴增了非加拿大上市之對照藥品之

適用範圍，並減少有關的限制項目。但整體而言仍只適用速放劑型及高溶解度之藥品成分。業界希望未來可增加更多適用的藥品成分及劑型，但主管機關仍希望業界可提供有關的科學佐證以支持其建議。

b. 對於目前的 BE 規範進行部分內容調整及修訂：

- 針對控釋製劑多吸收相之 BE 試驗將是對照藥品表現要求提出 partial AUC 資料。
- 刪除以尿液分析結果作為 BE 試驗支持性資料的有關規定(已無該類申請案件)。
- 增加對高變異性藥品之可接受信賴區間範圍。
- 增列對 pharmacodynamic 試驗要求的有關細節。

(11) 南非 SAHPRA：

南非藥政主管機關於今年 1 月 31 日起由 MCC 正式改制為 SAHPRA。

**4. 各國 BE 試驗違失警訊分享**

本次由 WHO 代表分享近期所得知數家印度執行 BE 試驗 CRO 公司疑似違失案例，並請各國審查時加以注意。

**5. 審查技術性議題討論 (Technical Issues of Interest)：**

本次會議就新增之三項議題，請各國現場分享審查經驗，議題包含：老舊成分藥品定義及 BE 要求、對微脂體劑型學名藥之審查要求，以及 BE 試驗分析時對極端值(outlier)的審查原則。

(1) 老舊成分藥品定義及 BE 要求：

此議題由新加坡 HSA 提出。目前新加坡對於所有藥品查驗登記均要求臨床資料(包含 BE 資料)，但因鄰近馬來西亞對於部分老舊成分藥品考量其長期使用及對照品難以取得，列有免除 BE 之清單，所以業者近期多向新加坡反應希望對於老舊成分學名藥免除 BE 試驗要求。是以新加坡 HSA 希望蒐集各國對老舊成分藥品管理情形。

a. 目前僅有美國 FDA、臺灣 TFDA 及加拿大對於老舊成分藥品有所定義(主要依上市年份為區分)，並有相關管理原則。

- 美國 FDA 對於在 1938 至 1962 年間上市之產品建立 DESI drug 的管理政策。對於列入 DESI drug 清單的藥品，其學名藥如可證明相同，則只需要提供 USP 規格之溶離試驗資料。但若其溶離結果有所差異，則仍須提供 BE 試驗資料。
- 臺灣 TFDA 將 1983 年前上市核准之藥品列為非監視藥品，含有該類藥品成分之學名藥，除控釋劑型或特殊劑型以外，可免除 BE 試驗資料。非監視藥品成分不定期會進行評估，其學名藥仍可能被要求檢送 BE 試驗資料。
- 加拿大所定義之老舊成分藥品為已上市多年並具有足夠品質佐證的藥品。此類藥品之學名藥，除了非處方藥及速放劑型以外，仍須提供 BE 試驗資料。

b. 歐盟對於學名藥均要求必須要有 BE 證明，並無老舊成分藥品之定義。但部分案例，例如具有明確使用經驗(well-established use)的藥品，是可能免除 BE 的。該類藥品必須已上市至少十年，且其使用經驗必須有足夠的科學研究(scientific interest)，即有足夠量

的科學文獻資料可做為該藥品之療效佐證，則可能可以免除 BE 試驗。但申請者仍須證明文獻中所用產品與所申請產品之連結性，例如其生體相等性或生體可用率之比較。

- c. 在韓國並無老舊成分藥品定義，但對於應執行 BE 試驗之藥品有明列清單。
- d. 巴西、澳洲、瑞士、日本及新加坡無老舊成分藥品定義及管理原則，是否能免除 BE 及對照品之選用，均為個案認定。但巴西目前針對以上老舊成分藥品也開時要求回溯性重新執行 BE。

(2) 微脂體學名藥審查要求：

此議題由韓國 MFDS 提出。由於韓國對於微脂體學名藥審查較無經驗，因此希望各國分享審查原則。

- a. 大多數會員國對於微脂體學名藥審查經驗有限。WHO 目前對此類藥品尚無明確規範。
- b. 新加坡對於微脂體學名藥(例如含 doxorubicin 藥品)審查上主要挑戰在於對於新加坡上市對照品與國外上市對照品之間的連結性資料要求。在審查原則上，主要還是參考歐盟 EMA 的指引，並會要求臨床前資料(non-clinical data)。
- c. 目前 EMA 對微脂體學名藥有提出一份審查指引，要求須檢附臨床前及臨床資料(comparative PK studies)。但在劑型、製程等要件可證明與對照品相同之情形下，有可能免除臨床前資料。另外針對微脂體藥品在體內的 encapsulated form 及 free form 應各自獨立分析。近期內針對 doxorubicin 之微脂體藥品應該會建立

product-specific 指引。

- d. 美國對於 doxorubicin 微脂體藥品已建立 product-specific BE guidance，且在過去幾年多次修訂。目前主要會要求臨床前資料以及以病患為受試者之 BE 試驗資料。藥動分析之評估標的包含 encapsulated form 及 free form。另外，有關微脂體藥品之 BE、品質及仿單標示指引也在今年 4 月時正式公布。
- e. 日本 PMDA 在前年發布了微脂體新藥開發指引草案，目前仍在與業界溝通中。對於微脂體學名藥，目前審查時要求必須具備 Q1/Q2 相似性、製程方法須相似，但最終要求可能視實際送審內容調整。目前臨床前資料為非必須，但仍接受申請者提供有關資料。
- f. 臺灣 TFDA 在審查上主要參照美國 FDA 的 Product-specific guideline。主要要求臨床 PK 試驗資料，臨床前資料則為非必須。

(3) BE 試驗分析時對極端值(outlier)的審查原則：

本議題由美國 FDA 提出，希望了解各國對於 BE 試驗分析出現極端值時的處理方式。

- a. 加拿大 Health Canada 接受在試驗計畫書事先定義的條件下，可排除極端值的計算。若無法排除，目前並不建議採用受試者重新給藥(re-dosing)的方法。
- b. 歐盟 EMA 不允許對極端值受試者進行重新給藥試驗，且不允許排除極端值的計算。但若是因為臨床有關原因(例如受試者在給藥後發生嘔吐)或受試者服用對照藥品後的藥品血中濃度小於中間值 5% 以上，則可能同意排出該極端值。

- c. 臺灣 TFDA 不允許以任何原因排除極端值，但接受進行重新給藥試驗。
- d. 日本 PMDA 目前不允許排除極端值，但目前並無建立相關規範。
- e. 巴西、新加坡、韓國、瑞士、澳洲及 WHO 不允許在未事先定義時排除極端值計算，審查時可能會要求申請者同時提供納入及排除極端值之分析結果。

## 6. 工作組進行中工作項目討論：

### (1) 各國 BCS Biowaiver 規範比較：

- a. 本工作項目已完成各國審查原則分析報告，並於今年 1 月份正式發表於 JPPS 期刊。
- b. 本工作組曾建立一份 BCS 藥品分類清單，希望各國就其審查經驗，依藥品成分填列其 BCS 分類。由於哥倫比亞 INVIMA 提出該分類表對於審查考量有一定助益，是以主席提醒各會員應持續更新該分類清單。下次電話會議時會再次檢視該表更新情形。。

### (2) 國外上市對照藥品選用原則(Foreign comparator products)：

本工作項目已完成各國選用原則分析報告，並完成文稿。但因應 IGDRP 併入 IPRP 之改制，是以本此於會中針對文稿中相關說明文字進行修訂。

### (3) 替代對照品選用原則(Alternative comparator product policies)：

本工作項目已完成各國選用原則問卷調查，但因主導者墨西哥 COFEPRIS 因故遲遲無法完成資料彙整，為避免延宕工作進度，主

席建議重新提名議題主導者。考量本議題於各會員國之應用，與會代表推薦由臺灣 TFDA 為議題主導者

(4) 同成分同劑型之多劑量產品免除生體相等性試驗原則 (Biowaiver for additional non-biostudy strength) :

- a. 本工作項目已建立一份審查報告範本(evaluation report template) 草案，並於本次會議中進行修訂及最終版本確認。
- b. 本工作項目亦完成一份各國審查原則比較分析報告初稿(針對速放製劑部分)，於本次會議中進行修訂。修訂後版本經工作組成員再一次確認後將完成定稿。
- c. 本工作項目針對控釋製劑之審查原則比較，已完成各國問卷調查。本次會議中確認將由瑞士 Swissmedic 擔任主導者完成彙整文稿撰寫。

(5) 口服固體製劑以外之免除生體相等性試驗考量 (Biowaivers for other dosage forms) :

本項議題含括多種劑型之查驗登記 BE 要求，由巴西、瑞士、新加坡及 WHO 分組整理各國回覆後，由 WHO 統整撰寫分析報告。本次會議就分析報告草案內容，逐項請與會成員詳細檢視並修訂，但因時間限制未能完成。WHO 將另行寄送目前文稿請各成員繼續檢視修正。

**7. BE 工作組之工作期程表修訂：**

主席依據本次會議進度，修訂現有之工作期程表，各會員並提出新增工作項目之建議，建議主題主要為針對速放及控釋劑型之 BE 試驗設計要

求。例如有關空腹試驗及食物併服試驗，以及多劑量給藥試驗之計畫設計要求。更新後之工作期程表將由主席提交給 IPRP 主管會議確認。

#### 8. 其他事項：

- (1) 本工作組主席 Craig Simon 將調職，不再擔任有關學名藥相關審查工作，是以需提名新任主席，請各與會成員先行請示所屬單位意見。
- (2) 下次 BE 工作組面對面會議將由澳洲 TGA 主辦，經與會成員討論，預定時間為今年 10 月 31 日至 11 月 1 日。其他替代方案日期為 11 月 28 至 29 日或 12 月 4 至 5 日。
- (3) 本次會議中已確認下次面對面會議之議程初稿。
- (4) 下次電話會議將於今年 6 月 27 日召開。

### 三、 學名藥生體相等性試驗及品質工作小組共同議題：

#### 1. 工作小組會議進度報告

- (1) 學名藥品質工作小組：(詳見該工作小組會議紀錄)
- (2) 學名藥生體相等性試驗工作小組：(詳見該工作小組會議紀錄)
- (3) 學名藥資訊分享(Information Sharing)工作小組：
  - a. 本工作組自 IGDRP 時期設立，工作項目包含 EU DCP information sharing pilot 及 EU CP information sharing pilot，目的在與其他國家成員分享歐盟學名藥審查報告，以減少重複審查負擔，目前仍屬試辦階段，除歐盟以外僅臺灣、澳洲、瑞士及新加坡參與。但自

IGDRP 轉型為 IPRP 後，此工作組尚未於 IPRP 中正式設立為一工作小組。

- b. 本工作組主導者歐盟代表，在會中表示希望將現有之歐盟 DCP information sharing pilot 試行範圍擴增為不限於學名藥品審查，並提案於 IPRP 下設立一正式工作小組。希望可透過此工作小組討論各種國際間審查、法規或有關資訊之交換方式，並於下次澳洲面對面會議時進行。

## 2. IPRP 資訊平台(Sharepoint)權限確認：

此資訊平台由瑞士 Swissmedic 協助維護。本次會中請與會成員協助確認目前可登入人員帳號及權限。

## 3. 下次會議日期地點確認：

會中再次與所有與會成員確認，下次面對面會議將於澳洲坎培拉召開，暫定時間為今年 10 月 31 日至 11 月 1 日。另外明年度第一次面對面會議尚未確認，仍請各與會成員向所屬單位確認擔任主辦國意願。

## 參、心得與建議

- 一、 積極參與工作議題討論，可增加各國對我國藥政法規管理及審查標準之認識，藉以提升對我國學名藥審查報告之信賴度，增加未來合作交流機會。

積極參與工作議題討論，或擔任工作議題主導者，進行法規審查經驗調查以及彙整，除了可直接的提升國際能見度，對於未來國內相關政策之

研擬亦大有助益。本次參與學名藥生體相等性試驗工作小組時，因其中一項工作議題「替代對照品選用原則(Alternative comparator product policies)」原主導者因故遲遲無法完成資料彙整，而延宕工作進度，是以本次主席及與會代表推薦本署擔任議題主導者，本署並於會後表示同意。考量本署刻正著手研擬生體相等性試驗對照品選用原則之相關規範，擔任此項議題主導，可直接蒐集國際法規及相關管理政策，以及實際應用情形，並可藉由主導者角色向各會員代表提問，對於國內生體相等性試驗對照品選用原則之研擬將有所幫助。就參與代表本身，也可增加於國際會議中規畫與各國合作方案及臨場溝通經驗。

## 二、 參考國際近期對學名藥療效相等性驗證方法，研擬相關技術性指引，強化對無法執行體內生體相等性試驗劑型之品質與療效驗證。

針對局部作用製劑、以及非經皮吸收之皮膚作用製劑學名藥等，由於其作用非經全身性吸收，難以用血中濃度分析之生體相等性試驗證明與原廠藥療效相等，又考量使用風險性，於查驗登記時多予以免除體內生體相等性試驗。然而從近 2 次參與學名藥生體相等性試驗工作小組討論經驗，發現各國對於局部作用製劑、皮膚作用製劑等之療效相等性驗證方法，已開始重視。歐盟近期對於胃腸道局部作用製劑提出療效相等性驗證之技術性指引「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」，美國也透過其「Product-specific

BE recommendation」於個別品項之局部作用製劑(例如 Acarbose、Olistat 等)提出取代生體相等性試驗之療效驗證方法(例如臨床療效終點評估，或藥理作用證明方法)。

建議我國可參考國際最新規範，研擬對此類無法以一般體內生體相等性試驗之學名藥療效相等性驗證方法技術性指引，強化我國學名藥療效證明，進而增加國人對學名藥之信任。

## 肆、會議議程與工作照片

### 一、 本次會議議程表

#### 1. 學名藥生體相等性試驗工作小組會議

<b>Bioequivalence Working Group for Generics Meeting</b>			
VENUE: Swissmedic, Hallerstrasse 7, Bern, Switzerland (Room H046)			
<b>WEDNESDAY 16 May 2018</b>			
<b>Time &amp; Agenda item</b>		<b>Topic</b>	<b>Lead</b>
9:00-9:10	1	Welcome/Introductions	Petra Dörr (Deputy Director for International Affairs, Swissmedic)
9:10-9:20	2.	<u>Review of agenda/minutes</u> Review and adoption of agenda Endorsement of Record of Discussions (ROD) from recent teleconferences: a. 26 Apr 18	Chair
9:20-9:30	3.	<u>Governance</u> a. Tabling of the updated WG members list b. Highlights from recent IPRP MC teleconferences	Chair
9:30-10:30	4.	<u>Regulatory updates</u> Each agency to inform about any changes or notable updates in their bioequivalence related processes, guidelines, policies or regulations.	All
<b>10:30-10:45</b>		<b>Break/Photos</b>	
10:45-11:15	4	Regulatory updates (continued)	All
11:15-12:00	5	<u>Technical Issues of Interest</u> Opportunity for members to raise technical questions to gather opinions and comments from other members	All
12:00-12:30	6	<u>Data Integrity Issues in Bioequivalence Studies</u> Members to raise any recent issues of interest to gather opinions and comments from other members	All
<b>12:30-13:30</b>		<b>Lunch</b>	
13:30-15:00	7	<u>Biowaivers for Additional Strengths</u> Immediate-release products: - draft article (immediate release products) - assessment report template (V3) Modified-release products: - next steps	TGA

<b>15:00-15:15</b>		<b>Afternoon Tea break</b>	
15:15-17:00	8	<u>Selection of an Alternative Reference Product</u> - Summary of survey outcomes - Continuation of project, potential 2nd member to assist COFEPRIS	COFEPRIS
<b>End of Day 1 for BEWGG</b>			

<b>Bioequivalence Working Group for Generics Meeting</b> VENUE: Swissmedic, Hallerstrasse 7, Bern, Switzerland (Room H046)  <b>THURSDAY 17 May 2018</b>			
<b>Time &amp; Agenda item</b>		<b>Topic</b>	<b>Lead</b>
9:00-9:15	9	a. Welcome b. Recap of Day 1 c. Review of agenda/objectives for Day 2	Chair
9:15-10:30	10	<u>Biowaivers for Other Dosage Forms</u> - Review of narrative summaries: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANVISA (Gustavo): solutions for nebulization, pMDI, DPI, nasal</li> <li>• WHO (Alfredo): oral solutions, IV injections, SC &amp; IM injections, emulsions for injection, micellar solutions for injection, powders for reconstitution, Type of products</li> <li>• SM (Chantal): Gases, otic &amp; ophthalmic, enemas, vaginal pessaries, suppositories</li> <li>• HSA (Clare): topical products, soft gelatin capsules</li> </ul>	WHO/ANVISA
<b>10:30-10:45</b>		<b>Break</b>	
10:45-12:30	10.	Biowaivers for Other Dosage Forms (continued)	WHO/ANVISA
<b>12:30-13:30</b>		<b>Lunch</b>	
13:30-13:45	11	Update on Sharepoint permissions	Swissmedic
13:45-14:30	12	<u>Workplan review</u> - Update of workplan - Identification of new topics/projects	All
14:30-15:00	13	<u>Wrap up</u> a. Summarise action items from meeting b. Discuss update to Management Committee	All
<b>15:00-15:30</b>		<b>Afternoon Tea break</b>	
15:30-17:00	14	<u>Common sharing session between Bioequivalence, Quality and Information-Sharing WGGs</u> - Updates from each WGG - ACSS Generic Medicine Working Group update - Venue of next meeting(s)	All
<b>End of Day 2 for BEWGG</b>			

## 2. 品質工作小組會議 (Quality Working Group)

<b>Bioequivalence Working Group for Generics Meeting</b>			
VENUE: Swissmedic, Hallerstrasse 7, Bern, Switzerland (Room H044)			
<b>WEDNESDAY 16 May 2018</b>			
<b>Time &amp; Agenda item</b>		<b>Topic</b>	<b>Lead</b>
9:00-9:15	1	Welcome/Introductions	Petra Dörr (Deputy Director for International Affairs, Swissmedic)
9:15-9:30	2	<u>Review of agenda/minutes</u> Review and adoption of agenda	WHO/EDQM
9:30-9:50	3	<u>Governance</u> a. Tabling of the WG members list document b. Recap and updating of action items	WHO
9:50-10:15	4	Update on IPRP activities and impact on WGs	HC/EDQM
10:15-10:30	5	<u>Regulatory updates</u> - Each agency to inform about any changes or notable updates in their quality related processes, guidelines, policies or regulations - Any pressing issues that members wish to raise	All
<b>10:30-10:45</b>		<b>Break/Photos</b>	
10:45-11:15	5	Regulatory updates (cont.)	All
11:15-11:45	6	<u>Updates:</u> - ICH Quality topics - ACSS consortium - EU ASMF Worksharing programme	HC HC/HSA/ Swissmedic/TGA EU
11:45-12:30	7	<u>Project 10 – Repository of technical and regulatory issues of interest</u> a. Discussion on new/modified entries b. Next steps	ANVISA
<b>12:30-13:30</b>		<b>Lunch</b>	
13:30-15:00	8	<u>Project 16 – ASMF Database:</u> a. Status of database b. Engagement of Industry c. List of APIs of interest d. Pilot phase start	EDQM
<b>15:00-15:15</b>		<b>Afternoon Tea break</b>	
15:15-16:15	8	Project 16 – ASMF Database (cont)	EDQM
16:15-17:00	9	<u>Project 17 – Gap Survey to investigate approaches to variations and category terminology among QWGG</u>	SAHPRA

		<u>members</u> a. Scope	
<b>End of Day 1 for QWGG</b>			

<b>Bioequivalence Working Group for Generics Meeting</b>			
VENUE: Swissmedic, Hallerstrasse 7, Bern, Switzerland (Room H047)			
<b>THURSDAY 17 May 2018</b>			
<b>Time &amp; Agenda item</b>		<b>Topic</b>	<b>Lead</b>
9:00-9:15	10	a. Welcome b. Recap of Day 1 / questions on topics from Day 1 c. Review of agenda/objectives for Day 2	WHO/EDQM
9:15-10:30	9	<u>Project 17 – Gap Survey to investigate approaches to variations and category terminology among QWGG members (cont)</u> b. Set of questions c. Next steps	SAHPRA
<b>10:30-10:45</b>		<b>Break</b>	
10:45-11:30	11	Projects follow-up – Implementation of QAR template, common submission form features, Guidance for assessors template, etc, in agencies	All
11:30-12:30	12	Projects for new topics identified at the last F2F meeting: - Use of foreign assessment reports by agencies - Development of a common quality summary document - Commonly observed deficiencies - Links to information on members websites	All
<b>12:30-13:30</b>		<b>Lunch</b>	
13:30-15:00	13	<u>Wrap up</u> a. Review of workplan b. Recap of actions items from the meeting c. Update for the IPRP MC	WHO/EDQM
<b>15:00-15:30</b>		<b>Afternoon Tea break</b>	
15:30-17:30	14	<u>Common sharing session between Bioequivalence, Quality and Information-Sharing WGGs</u> a. Updates from each WGG b. ACSS Generic Medicine Working Group update c. Venue of next meeting(s)	All
<b>End of Day 2 for QWGG</b>			

## 二、 工作照片集錦



學名藥生體相等性試驗工作小組成員合影



學名藥品質工作小組成員合影