

出國報告（出國類別：出席國際會議）

參加2018年厚生勞動省(MHLW)/獨立
行政法人醫藥品醫療機器總合機構
(PMDA)新藥審查人員交流研討會
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：許芷瑀技士、陳潔瑩技士

派赴國家：日本

出國期間：107年6月4日至6月9日

報告日期：107年8月

摘要

為了解日本的藥品管理模式，本署與日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構共同規劃新藥審查人員交流研討會。此研討會重點為介紹日本藥品生命週期管理模式，包含藥品上市前的諮詢服務流程、新藥查驗登記審查流程、新藥查驗登記申請之電子化送件系統、原料藥管理、藥品上市後變更及製藥工廠之優良藥品製造作業規範，此外，日方也分享日本藥政管理之主要兩個機構(厚生勞動省與獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構)間的分工合作方式、個人自用藥品進口之管理政策以及網路販售非處方藥品等藥政管理相關規定。

在研討會過程中，除瞭解日本藥品生命週期管理模式及新藥審查流程，也與之分享我國的藥政管理模式，彼此間相互交流並建立人脈關係。

目次

摘要.....	2
本文	
一、目的.....	4
二、過程.....	5
三、心得與建議.....	22
四、附件：研討會照片.....	23

一、目的

為了解日本的藥品管理模式及促進台日藥品法規協和，由本署與日方共同討論並規劃「藥品生命週期管理課程」，後本署派員赴日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 下稱 PMDA)參與新藥審查人員交流研討會。

負責日本藥品生命週期管理之主要機構為厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare, 下稱 MHLW)及 PMDA，其中 PMDA 負責藥品查驗登記審查、藥品臨床試驗查核、製藥工廠查核以及藥品查驗登記諮詢服務；厚生勞動省則對於 PMDA 之調查結果作最終的准駁判決，以及負責制定政策、發布各種準則(Guideline)。除日本藥品生命週期管理相關課程外，日方也安排個人自用藥品進口之管理政策及網路販售非處方藥品之相關規定。

透過參加此研討會，對日本新藥審查流程有更進一步的認識，在與日方交流過程中也了解彼此藥品管理經驗與遭遇之困難，期能從中採納適合我國的藥政管理方式並作為日後建制或修正藥政管理之參考，同時也建立與日方藥政管理單位之聯繫窗口。

二、過程

(一) 行程表

日期	行程
6/4	啟程(台北→日本東京)
6/5-6/6	參加 2018 年厚生勞動省(MHLW)/獨立行政法人醫藥品醫療機器 總合機構(PMDA)新藥審查人員交流研討會
6/7-6/8	個人休假
6/9	返程(日本東京→台北)

本新藥審查人員交流培訓研討會為期兩天，研討會每日議程如下表：

第一天(6/5)	
時間	Proposed Topics
10:00-10:50	Interaction between MHLW and PMDA (1) The responsibility and cooperation of MHLW and PMDA (2) The challenges of MHLW in overseeing PMDA
10:50-11:00	Break
11:00-12:00	Personal Medicine (1) Management for personal medicines delivered by international parcels and couriers (the prescription drug and OTC drugs not approved by MHLW/PMDA) (2) For OTC drugs sold from the Internet, does Japan an open attitude for drug import and export? Are there any restrictions to the quantity?
13:00-15:00	The consultation process (1) The application process, consultation fee and application

	<p>criteria</p> <p>(2) The challenges, difficulties and solutions in consultation</p> <p>(3) The binding between consultation minutes and NDA/IND cases</p> <p>(4) The role of MHLW during the consultation process</p>
15:00-15:15	Break
15:15-17:15	<p>The Management of pre-market approval</p> <p>A. The management of drug products</p> <p>(1) The application and review processes</p> <p>(2) Refuse to file</p> <p>(3) The communication processes between the sponsor and reviewers</p> <p>(4) External consultants</p> <p>(5) The QA of review reports</p>
第二天(6/6)	
10:00-12:00	<p>E-submission and platform</p> <p>(1) The management of platform, electronic certificate, drug license and package insert, as well as review and response processes</p> <p>(2) The cooperation in application and review processes between MHLW and PMDA</p>
13:00-14:00	<p>The Management of pre-market approval</p> <p>B. The management of drug substances</p> <p>(1) The management of drug substance distributors</p> <p>(2) Drug master file</p>

	Post market management (3) The variations of drug substances (who shall apply for the changes)
14:00-15:00	(4) The GMP for drug substances
15:00-15:15	Break
15:15-17:00	Post market management (1) The definition and review processes of major and minor changes (2) The management of major changes (3) The management of minor changes (annual reports or others)
17:00-17:15	Wrap up

(二) 會議內容摘要

厚生勞動省(MHLW)/獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(PMDA)間的分工

日本厚生勞動省 (MHLW) 其一所屬機關－醫藥・生活衛生局 (Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau) 主管業務類似我國食品藥物管理署，負責醫藥品審查與安全監視、醫藥品相關政策與藥局管理等業務。獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(PMDA)於 2004 年成立，總部在東京，於大阪及富山設有分部，其業務範圍與我國財團法人醫藥品查驗中心類似，主要負責藥品及醫療器材技術審查工作。

PMDA 負責之審查業務，包含藥品、醫療器材及化妝品審查，食品部分則由厚生勞動省負責審查及管理。日本藥品查驗登記審查業務分工模式與我國相似，由 PMDA 負責審查，MHLW 對 PMDA 之審查結果作最終准駁決定；我國則由財團法人醫藥品查驗中心進行法規科學審查評估，食品藥物管理署對審查結果作最

終判定。於藥品生命週期管理中，PMDA 負責藥品臨床試驗計畫及藥品查驗登記審查、藥品臨床試驗查核、製藥工廠之藥品優良製造作業規範符合性查核以及諮詢服務；MHLW 則負責監督 PMDA 工作，並對 PMDA 提交的調查結果作最後准駁決定。此外，在審查過程中若有需要召開諮詢委員會，則由 MHLW 統籌辦理。

在日本藥品臨床試驗審查部分，PMDA 接受臨床試驗計畫書送件後，PMDA 審查部進行初步審查，由於 PMDA 特別重視藥品的安全性，在進行臨床試驗審查時著重焦點即確認藥品安全性；而藥品臨床試驗之有效性，會在業者於臨床試驗申請送件前的諮詢階段審查，然而這個階段的諮詢並非強制必要的。一般藥品臨床試驗審查作業時間為二週，此為 PMDA 與業者協調結果，未明定於法律中；為確保日本國民之用藥安全，日本藥事法僅規定首次執行於人體(first in human)的藥品臨床試驗審查時間為四週；PMDA 審查完畢後，撰寫簡要的審查報告予 MHLW 作最終准駁。

新藥審查部分，廠商提交新藥查驗登記申請書以及依照通用技術格式 (Common Technical Document, CTD) 檢送資料，PMDA 進行審查後向廠商提問、要求補件，並與外部專家討論，接著準備初步報告交付 MHLW，以利 MHLW 提前掌握評估的結果。MHLW 確認報告後，PMDA 再撰寫最終報告書，經由 MHLW 召開藥事食品衛生審議會(Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council, PAFSC)與外部專家委員諮詢討論，再由 MHLW 作最終准駁核定。

藥品諮詢服務的分工部分，申請人直接向 PMDA 提出申請，PMDA 會先向廠商確認問題後，才開始審查資料並給予意見，若仍無法解決諮詢問題，則會召開會議與廠商面對面討論，原則上 MHLW 不參與諮詢服務，只有在涉及重大決定時，才會邀請 MHLW 參與。

日本藥品臨床試驗之優良臨床試驗規範 (GCP)符合性查核及製藥工廠之優良製造作業規範(GMP)符合性查核分工方式類似，GCP 及 GMP 查核皆由 PMDA

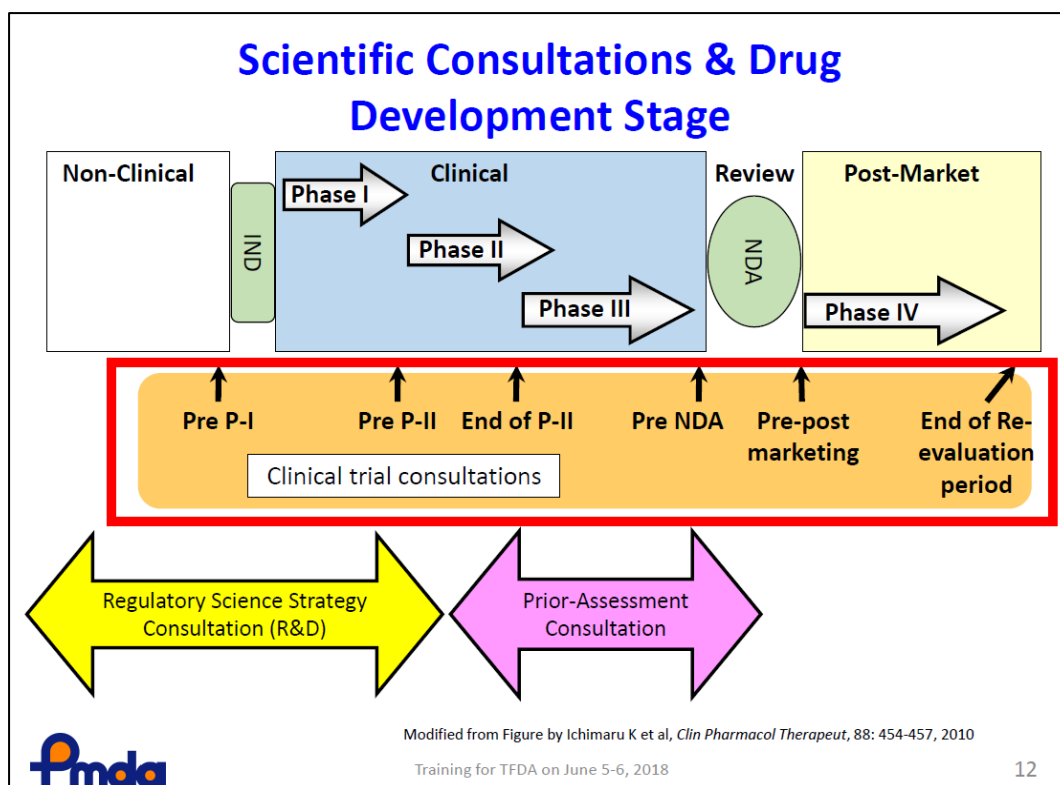
調查後向 MHLW 報告。其中 GCP 查核部分，廠商檢送臨床試驗查核申請後，PMDA 會進行篩選，主要優先挑選 Phase III 臨床試驗或多國多中心臨床試驗 (Multi-regional clinical trial, MRCT) 進行查核，查核後撰寫調查結果報告予 MHLW，廠商亦會收到通過 GCP 查核與否之結論准駁書。

總而言之，MHLW 與 PMDA 關係為兩個相輔相成的合作夥伴，MHLW 制定政策後，PMDA 執行審查或評估，再由 MHLW 確認 PMDA 審查或評估結果並作最後的判定。

諮詢服務

日本政府並未強制要求廠商申請案件諮詢，但鼓勵廠商提出諮詢，藉由早期發現問題早期討論，以利後續的審查進行。諮詢服務由 PMDA 審查部門進行，從上市前臨床試驗、查驗登記送件前至上市後變更等方面的審查，皆可申請諮詢服務。

PMDA 的新藥審查部同時負責諮詢服務及新藥審查業務，其依疾病再分五個部門，第一部門為消化系統、免疫抑制、糖尿病等藥物；第二部門為心血管及泌尿科等藥物；第三部門為中樞神經系統藥物、麻醉劑及鎮靜劑；第四部門為抗生素、抗病毒、呼吸道及抗敏感藥物；第五部門為抗癌藥物。日本新藥審查過程非常重視諮詢服務，一般新藥查驗登記審查期間為 12 個月，由於審查時間有限，日方表示若無諮詢服務，PMDA 無法在 12 個月內完成新藥審查，故為提升審查效率，PMDA 樂意接受廠商申請諮詢。PMDA 提供的諮詢服務包含臨床試驗前諮詢(pre phase-I)，即進行 Phase I 臨床試驗前之試驗計畫諮詢，主要藉由非臨床試驗內容確認試驗之安全性及臨床試驗計畫設計之妥當性，若臨床試驗前諮詢良好，後續臨床試驗審查可於四週完成。此外，於臨床試驗中每一階段也有提出諮詢的機會(圖一)。而新藥查驗登記申請前(Pre-NDA)的諮詢特別著重於藥品之有效性，即宣稱療效是否有足夠資料支持，因此這個階段的諮詢會告知廠商新藥查驗登記申請之資料準備是否充足或者須再提供補充資料。



圖一 PMDA 藥物研發各階段諮詢服務

PMDA 的諮詢服務費用如圖二，諮詢費用原則須視審查的資料量而定，非臨床審查資料內容較少，故費用最便宜；而 Phase II 臨床試驗結束(End of phase II study)及新藥查驗登記申請前(Pre-Application)諮詢的資料量較多，故費用較高。一般而言，End of phase II study 諮詢數最多，廠商會在此時諮詢 phase III 試驗設計問題。

另有部分諮詢服務是免費的，例如為了確認諮詢類別、諮詢問題內容及諮詢問題領域的提前座談或面談等，相較付費的諮詢會議，免費的諮詢面談時間僅有 30 分鐘，且過程中不可錄音也不會製成書面報告。

Example of consultation fees (non-orphan)

Consultation category	Consultation fee (yen)/USD
Procedural consultation for drugs	150,900 yen/1,340 USD
Pre-Phase I study	4,578,500 yen/40,670 USD
End of Phase II study	7,419,900 yen/65,910 USD
Pre-Application	7,419,900 yen/65,910 USD
Prior-Assessment Consultation (quality)	3,763,800 yen/33,430 USD
Prior assessment consultation for drugs (phase I study)	4,301,100 yen/38,200 USD
Prior assessment consultation for drugs (phase II study)	5,551,000 yen/49,310 USD
Prior assessment consultation for drugs (phase II / III study)	8,622,300 yen/76,590 USD
Preliminary consultation	Free of charge
Pre-submission pre-consultation meeting for review schedule	Free of charge



Training for TFDA on June 5-6, 2018

24

圖二 PMDA 諮詢服務費用

一般 PMDA 付費諮詢會議過程，首先由 PMDA 確認問題後，先以書面回答，若廠商認為仍有疑問，即召開面對面諮詢會議，由 PMDA 相關領域團隊成員與廠商對談。此面對面會議時間至多 2 小時，會議過程中可錄音且 PMDA 會製成書面會議紀錄並提供廠商。舉申請新藥上市前面對面諮詢會議為例，廠商須於兩個月前上網提出申請，且僅可於每個月第一個工作日提出，PMDA 會篩選案件並安排開會日期。申請者須於會議前五週提供諮詢相關資料，PMDA 經內部會議討論諮詢議題並先書面答覆廠商；若廠商不接受 PMDA 的答覆，則會召開面對面會議討論。PMDA 在會議召開後 30 日內完成諮詢會議紀錄並提供廠商。

PMDA 認為在諮詢期間，可以及早發現重要問題並及早解決。廠商在後續案件申請時，會一併提供諮詢期間的會議紀錄或審查意見，促使 PMDA 在臨床試驗或新藥查驗登記審查時，可針對重點審查而簡化審查流程，藉此縮短審查時間。

新藥查驗登記審查

新藥查驗登記申請須檢附申請書及依照 CTD 格式編排送審資料。圖三為日本新藥查驗登記申請書格式，如申請書上刊載內容有變更，必需重新提出申請；而 CTD 僅為申請書的附件，若改變 CTD 內容，則不必提出申請變更。另外與我國最大不同的是案件繳費方式，日本廠商必須先至郵局繳費獲得一枚收入印紙貼紙，再貼至申請書「收入印紙」欄位。

Format of application form

Application form for marketing authorization

様式第二十二 (第三十八条関係)

収入印紙

医薬品
医薬部外品
化粧品

製造販売承認申請書

名称	一般的名称	Non-proprietary names
	販売名	Brand name
	成分及び分量又は本質	Components and quantity or nature
	製造方法	Manufacturing process
	用法及び用量	Dosage and administration
	効能又は効果	Indication
	貯藏方法及び有効期間	Storage condition and shelf-life
	規格及び試験方法	Specifications and Test Methods

製薬	名称	所在地	許可区分又は認定区分	許可番号又は認定番号
Drug product's manufacturer	Name	Location	Accreditation categories	License number
原料の製造元	名称	所在地	許可区分又は認定区分	許可番号又は認定番号
Drug substance's manufacturer				

考

Manufacturing site information

医薬品
上記により、医薬部外品の製造販売の承認を申請します。
化粧品
年 月 日

Training for TFDA on June 5-6, 2018

圖三 醫藥品、醫藥部外品、化粧品製造販賣承認申請書

日本新藥審查從申請至准駁的時間約 12 個月，其中包含廠商補件期間與外部專家審查時間，對比我國一般新藥審查時間亦是 12 個月，惟不採計廠商補件時間。日本的新藥審查流程，有規定每個階段須完成的時程表，並公開此期程進度，使廠商與 PMDA 相互配合以如期完成各階段進度(圖四)。PMDA 受理藥品查驗登記後，召開與廠商面對面的起始會議(Initial meeting)，於過程中 PMDA 與廠商相互提問，並由 PMDA 彙整會議紀錄，若有重大缺失即要求補件；待 GCP 查核完後 PMDA 產出初步審查報告，接著邀請外部專家審查並開會討論，待 GMP

查核後完成最終審查報告書，提交報告予 MHLW 以召開後續藥事食品衛生審議會(Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council)。所有新藥皆會經過藥事食品衛生審議會討論，該審議會每年召開 8 次(3,6,9,12 月不開議)，主要成員為醫師及藥師；另外，MHLW 於 3,6,9 及 12 月召開藥事分科會，特別針對有高風險或有疑慮的新成分新藥進行討論，藥事分科會除醫師與藥師參與外，也會有消費者代表等民間團體出席。日本每年約有 120 個新藥核准上市，所有新藥審查報告皆會以日文版公開於 PMDA 網站上，其中僅新成分新藥及對全球影響較大的新藥審查報告有英文譯版。

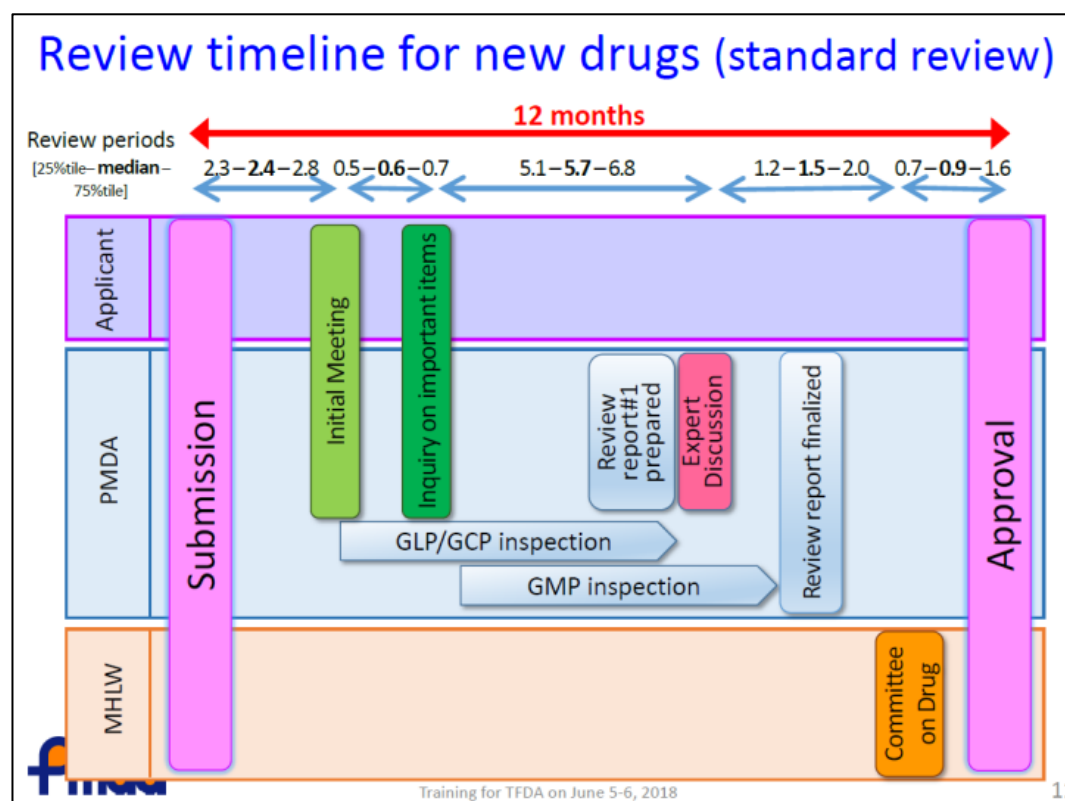


圖 四 日本新藥查驗登記審查時程表

並非所有新藥查驗登記皆會有起始會議(Initial meeting)，當案件有早期須解決之問題時，PMDA 才會提出面對面會談要求。起始會議前會先將疑問告知申請者，會議中討論申請者提供的資料是否支持藥品宣稱的適應症及用法用量，若申請者於申請新藥查驗登記前即諮詢相關議題且已解決問題，起始會議則可免除。而 PMDA 與外部專家會議又可分為書面審查及面對面會議，PMDA 先將初步報

告寄給外部專家審查；後續召開專家會議再行討論其藥品之適應症、有效性、用法用量是否適當、仿單內容是否合適或其他須特別執行風險管理等事項。

日本新藥查驗登記並無如我國建立的退件機制(**Refuse to file**)，過去經驗曾因審查部門於第一次或第二次專家會議後，認為藥品之安全及有效性有疑慮而拒絕案件申請。**PMDA** 會以書面告知拒絕申請的理由，申請者收到拒絕受理通知書後，若不同意，可於一個月內提供書面資料後再次提出申請。我國的退件制度為早期拒絕受理機制，分為行政層面缺失、技術層面缺失及未繳費三大類，主要目的在於提升審查效率與送件品質；而日本認為因實施提前諮詢制度，無早期拒絕申請制度之必要，此部分與我國差異較大。

新藥查驗登記電子化送件系統與平台

日本於 2004 年開始接受新藥查驗登記以電子化資料(**eCTD**)申請，此部分送件資料必須以 **CTD** 格式提交。至今，日本新藥查驗登記電子化送件並非強制性，紙本或電子化送件方式兩者並行，目前約 90%申請者使用 **eCTD**；預計 2020 年強制全面使用電子化送件系統申請新藥查驗登記，並包含臨床試驗原始資料。

以 **eCTD** 送件之申請者必須持有製造販賣業者許可證，且為新醫藥品的申請，或在新藥上市後 8 年監視期間的變更案，但如為 8 年後的變更案以及學名藥查驗登記則不接受以 **eCTD** 送件。申請流程如圖五，首先申請者通知 **PMDA** 欲以電子送件，在申請者提供申請人、產品名稱、製造販賣許可證等基本資料後，**PMDA** 會給予一個受理號碼(**receipt number**)，藉由此號碼提交送件資料。申請者將文件資料採 **CTD** 格式編排整理，最上層資料夾須以受理號碼命名，資料內容製成 **XML** 語言，上傳至系統後會先經過驗證關卡(**Validation tool**)，確認送件資料齊備性、格式語言正確性等，**PMDA** 也將驗證工具公開在官方網站上供申請人下載，使申請人送件前可自行測試資料是否完整，減少被拒絕申請的機會；若資料齊全並通過驗證，**PMDA** 審查員才會受理啟動審查。

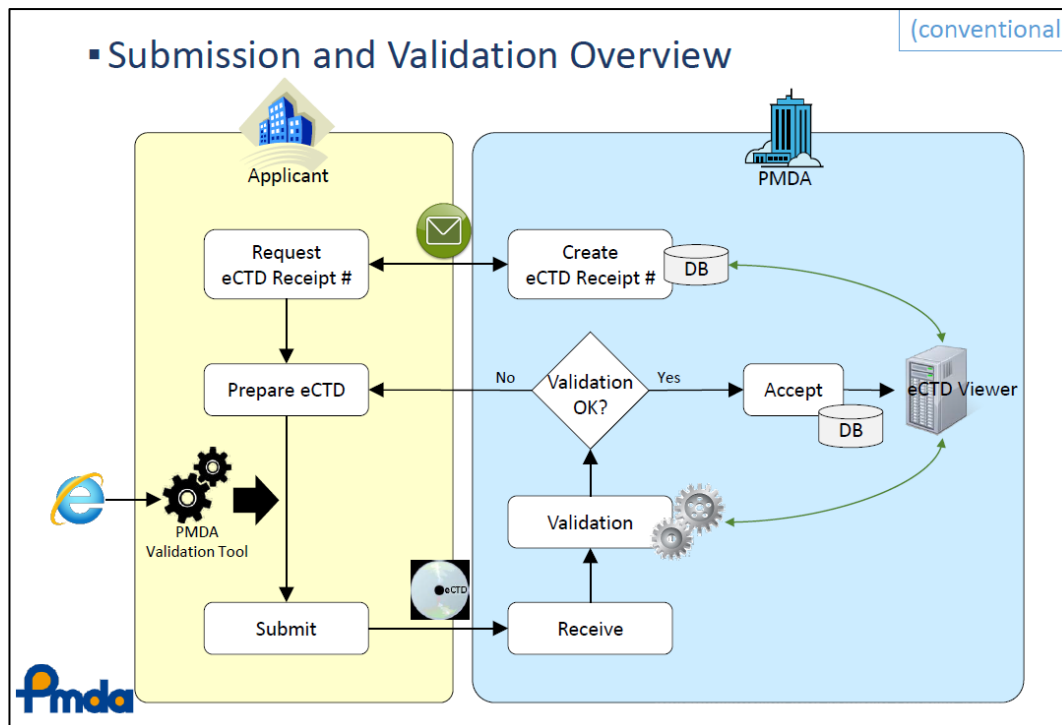


圖 五 新藥查驗登記電子化送件流程

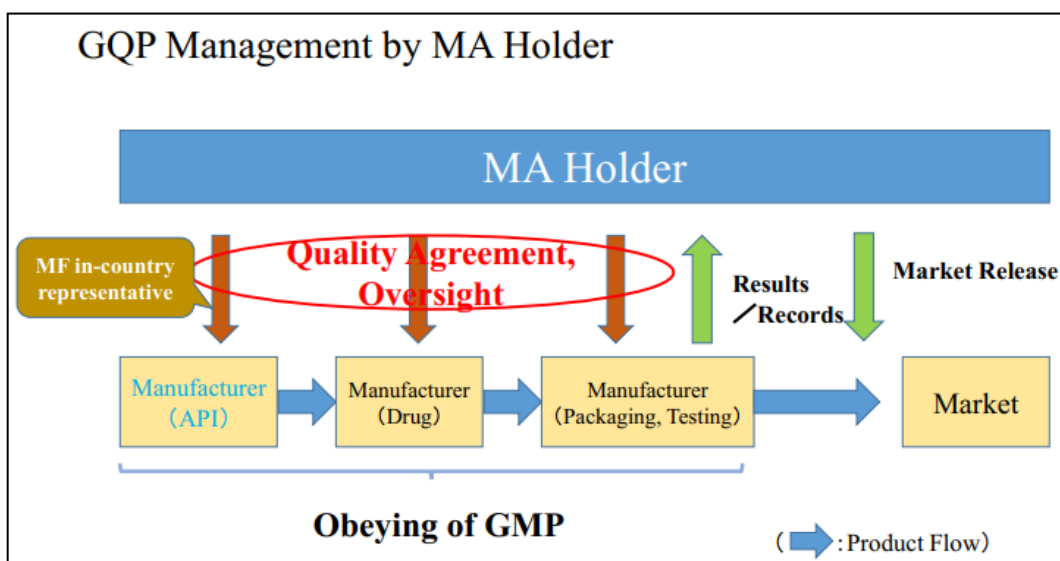
於 2016 年 9 月前，電子化送件僅能使用 DVD 交付，申請人須攜帶申請書、乘載 CTD 格式申請資料的 DVD 及申請資料的 Cover letter 至櫃台申請，DVD 資料匯入系統，再由 PMDA 開始審查，其中 DVD 會歸檔保存 30 年；在 2016 年 10 月開始，可使用網路平台送件申請。

2016 年 10 月後 PMDA 開始收集並分析臨床試驗資料，申請者須於送件時一併附上臨床試驗資料，但因臨床試驗資料過於龐大，故 PMDA 建立 Electronic Submission Gateway(ESG)系統能使大容量資料傳輸，申請人即可將 eCTD 及臨床試驗資料藉由 ESG 送件。而 2016 年至 2019 年為過渡期，申請者仍得自行選擇 CTD 資料與臨床試驗資料送審方式，但在 2020 年後，申請人必須完全使用 eCTD 及 ESG 送件。

另外在諮詢外部專家時，PMDA 會將 eCTD 資料轉換成 HTML 語言，在特定期間分享給專家，當得到專家回覆意見後，伺服器上的資料即立刻刪除，確保商資料不外洩。

原料藥管理

日本藥事及醫療機器法(Pharmaceuticals and Medical Devices Act)修法自2005 施行後，強調製造販賣業者(Market authorization holder, MA holder)對持有藥品的責任，必須遵循藥品優良品質規範(Good Quality Practice, GQP)，管理從原料藥製造、成品生產、包裝及檢驗皆須符合藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)，GQP 可謂工廠管理之法律，GMP 藥品製造工廠作業標準。若製造廠製造之產品品質有疑慮、變更或檢驗偏差情況，製造業者須通知製造販賣業者，而製造販賣業者根據製造廠提出之報告判斷是否須採取藥事法或相關規定的矯正措施、或進一步決定產品是否可以釋出版賣。因此，製造販賣業者必須和製造廠作緊密且良好的溝通。日本定期每五年執行 GMP 查核，國外藥廠由 PMDA 負責；國內藥廠則由 PMDA 或縣政府查核。



圖六 Good Quality Practice Management 概念圖

日本在原料藥主檔案(Drug Master File, DMF)的管理如圖七，日本藥事法規規定原料藥主檔案登錄者由製造業者為之，目的是鼓勵製造業者保護其製造技術的 know-how，需要繳交登錄申請書及相關資料(CTD Module 2 及 Module 3)，由 PMDA 給予登錄證號，但原料藥實質審查直至製造販賣業者申請製劑許可證時，填寫原料藥登錄證號，PMDA 才啟動製劑查驗登記的審查。2005 年藥事法修法正式實施後，所有製劑包含新成分非處方藥都必須使用具有 DMF 的原料藥。

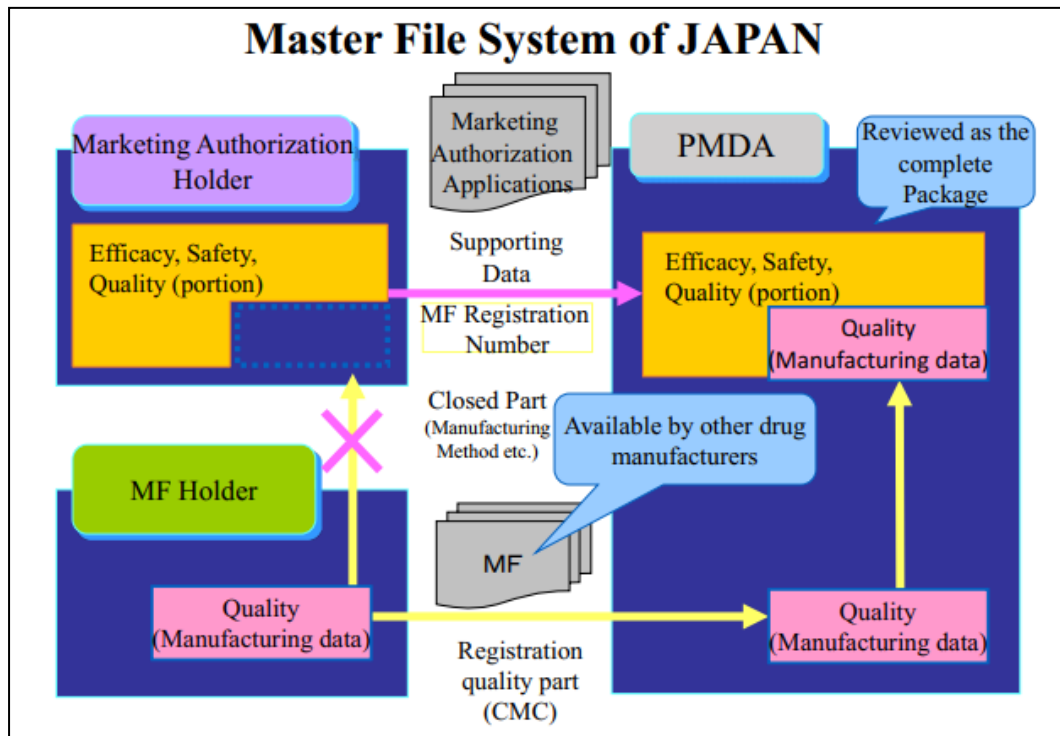


圖 七 日本原料藥主檔案(Drug Master File, DMF)管理

PMDA 進行 DMF 審查時，若有補件或疑問會與原料藥製造業者(MF holder) 聯繫，同時也會通知製造販賣業者。製造業者欲變更原料藥登錄申請書內容 (DMF)，涉及重大變更者必須向 PMDA 申請，提交 CTD Module 2 及 Module 3 資料並通知製造販賣業者(MA holder)， MA holder 也必須向 PMDA 提出變更申請，PMDA 才會開始審查，此項規定是因為日本認為製造販賣業者是製劑許可證持有人，理當也須對製劑許可證全權負責，故變更之審查亦須於收到製造販賣業者的變更申請才開始進行；若為輕微變更，僅需填寫宣誓書留存(宣誓其確實依 GMP 進行變更管理)並通知 PMDA 即可，在每五年一次的定期 GMP 查核時，PMDA 會檢查製造業者執行輕微變更時，是否依規定填寫宣誓書，並確認記載內容與實際製造方式是否相同。

在追蹤使用之原料藥來源部分，由於原料藥製造廠也有工廠號碼(即許可番號)，製劑申請查驗登記時必須於申請書填具原料藥製造廠的工廠號碼，透過工廠號碼可以追查所有使用該原料藥製造廠的製劑。

製造工廠管理(GMP)

GMP 審查分為實地查廠與書面審查兩種。申請人提出申請並提供 GMP 審查相關資訊，包含產品資訊、製造廠過去審查史及過去調查情形作為 PMDA 執行風險分析(Risk analysis)之參考，此外，也會參考產品種類(製劑或原料藥)、製程、劑型(如針劑風險較口服高)、海外調查史、過去不遵守 GMP 歷史、產品回收紀錄、過去 PMDA 調查經驗等。風險由低至高分為 10 等級，針對風險較大者進行實地查廠。

實地查廠流程如圖八，PMDA 先進行風險評估並製作 selection sheet 篩選 GMP 查廠對象，接著派員負責 GMP 查廠並由其計畫查廠內容、組成調查小組。查廠前，調查小組針對製造廠提供相關文件，必須開會討論決定調查時需注意事項，並達成調查共識；實地查廠結束後撰寫查核報告及召開會議，其中，查廠後會議由實地查廠人員及部分未至現場查廠人員參與，由實地調查人員報告查廠發現，再一同討論查廠結果，以確保得到公正客觀結果。若於查廠過程發現缺失，會通知製造廠並令其提出改善矯正報告，PMDA 收到改善報告後，會將最終之查核報告回復製造廠。

日本海外查廠與國內查廠方式原則並無不同，差異在於海外查廠至少派員兩位以上 PMDA 同仁前往，且為了避免溝通誤解，會有口譯人員陪同。海外查廠期間大多為期 3 至 5 天，在實地查廠前 3 至 6 週會通知要求製造廠提供相關資料，包含製造廠配置圖、人員及物料動線、製造廠製造之產品數量、生產批號及批量等產能資訊、產品及半成品檢驗規格、製程流程圖、近 2 年偏差及變更管理之清單、確效(Validation)摘要等。實地查廠結束後，現場會口頭簡易告知製造廠方重大缺失，回國開會討論後產出書面報告提供國內 MA holder，由其轉交國外藥品製造業者，並請製造業者於 2 週內提出改善報告。

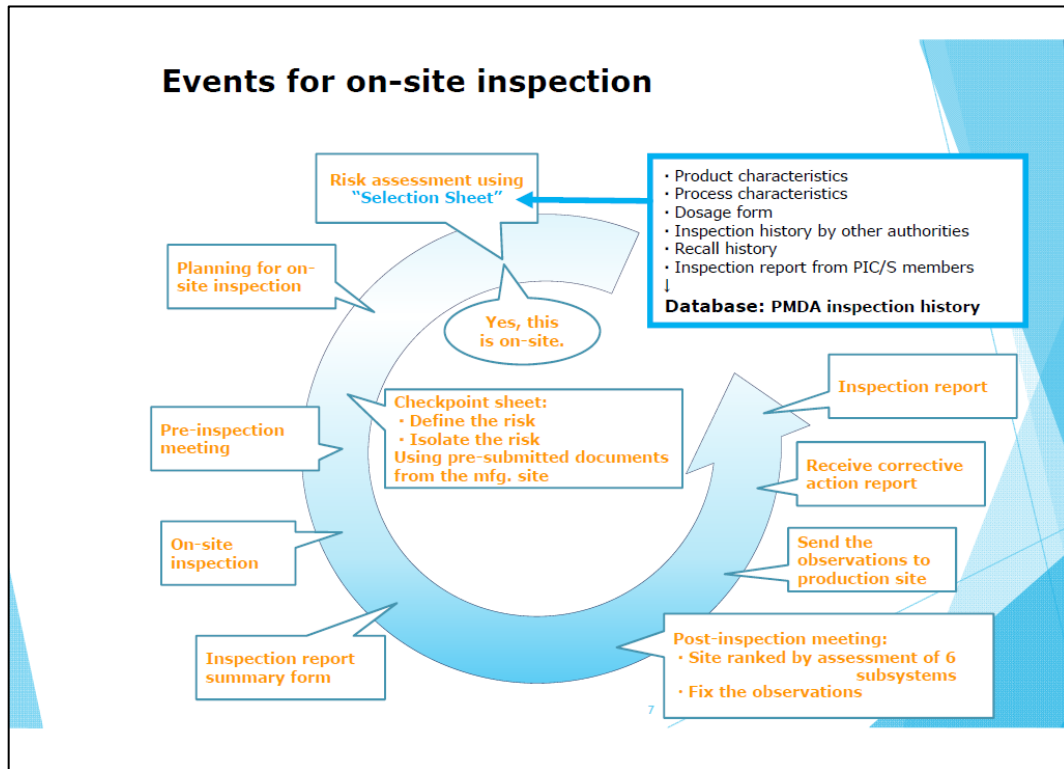


圖 八 GMP 實地查廠流程圖

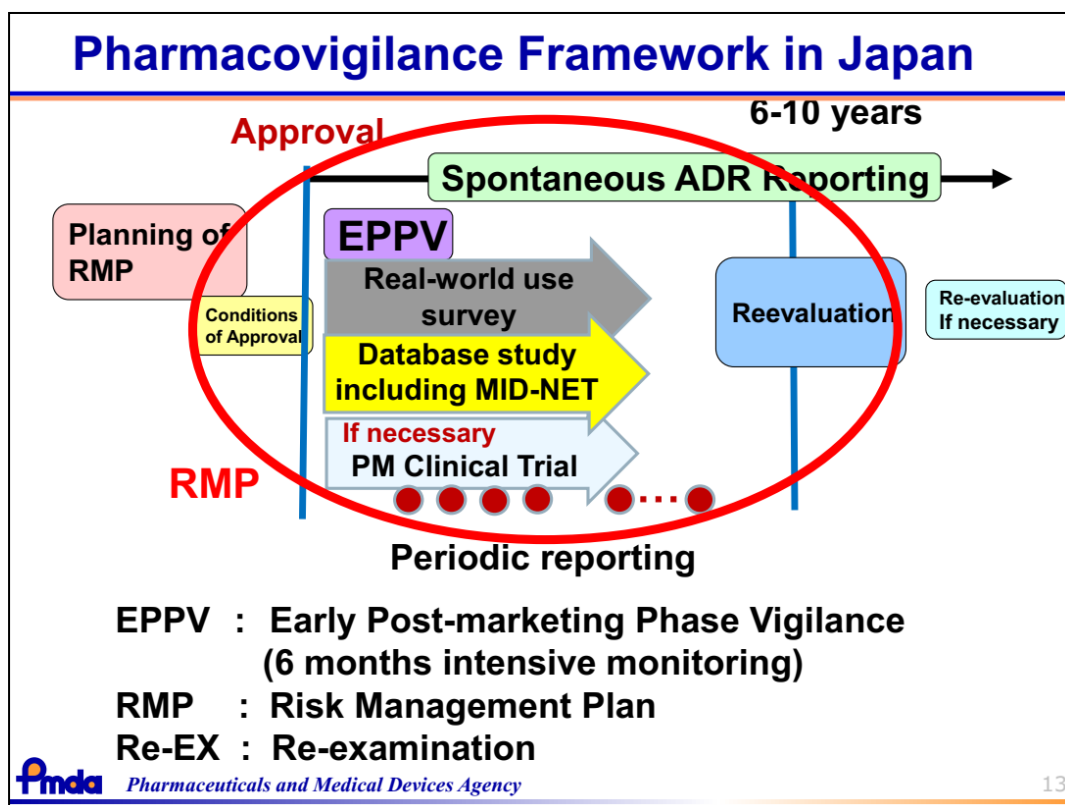
GMP 書面審查部分，原料藥著重在合成方面，製劑則著重於製程方面；若為新成分新藥則會審查由研發至成品相關確效資料；若為已上市一段時間之產品，則審查其生產過程是否穩定、偏差之處理及變更管理。

上市後變更及安全性管理

日本藥事及醫療機器法(Pharmaceuticals and Medical Devices Act)規定部分變更(Partial change)須向主管機關提出「申請」，獲准後始得販賣；輕微變更(Minor change)不須提出申請，在藥品變更後 30 天內「通報」PMDA 即可販售，但往後申請部分變更審查時，須附上過去所有的輕微變更通報紀錄。如同前述原料藥管理一節，日本藥事法修法後，強調 MA holder 必須對持有藥品負起全責，藥品品質遵守 GQP 外，亦須對藥品所有變更進行管理。

一般而言，部分變更係指製造方法已影響藥品品質及安全性的重大改變、藥品規格、劑型、用法用量或適應症變更等，而原製劑申請書刊載事項有變更亦需提出申請。非屬上述之變更即歸類為輕微變更。

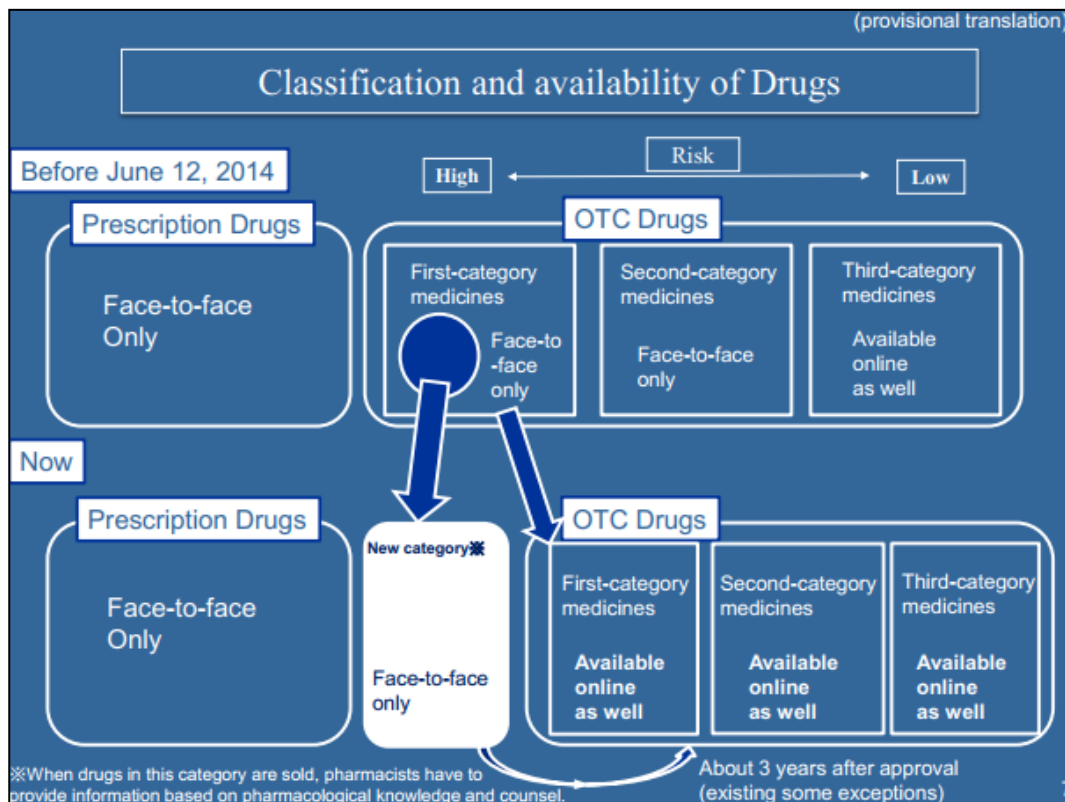
日本藥品安全監視期依藥品類型又有 6 至 10 年差異，藉由風險管理計畫 (Risk Management Plan, RMP) 確保上市後用藥安全(圖九)；新成分藥品安全監視期為 8 年，監視期滿會進行再審查(Re-evaluation)，主要評估藥品有效性與安全性(benefit/risk)。一般新藥上市後 6 個月內必須執行初期上市後安全監視(Early Post-marketing Phase Vigilance, EPPV)，前 2 個月 MA holder 必須每兩週訪視進貨的醫療院所，主動地提供藥品安全資訊，同時調查醫療人員是否正確使用藥品以及是否有副作用發生，而後每個月調查一次。藥品風險管理計畫除由上述 EPPV 調查實際使用情形，PMDA 會蒐集上市後使用經驗建立資料庫。而藥品風險管理計畫即管控藥品從研發階段至上市後出現的相關安全風險，會針對潛在風險之處訂定監控方式，以及使風險最小化之方法，如針對某些藥品特別教育病人正確用藥方法。



圖九 日本新藥安全監視架構

網路販售非處方藥品之相關規定

日本非處方藥(OTC)分為三大類(圖十)，第一類藥品限由藥師販售，第二類及第三類藥品可由具資格之「登錄販賣者」販售。在 2014 年 6 月之前，只有第三類 OTC 藥品可在網路販售；之後，剛從處方藥轉類為 OTC 藥品(switch OTC)，仍必須採當面販售，店面販售三年後，轉類藥品會變成第一類 OTC，與第二類、第三類皆可在網路上販售。



日本在網路販售非處方藥管理政策方面，為防止民眾自網路購買含有違法成分之藥品或海外偽藥，自 2011 年日本政府開始分析網路販賣藥物成分；2013 年成立偽藥聯絡網，提供管道使消費者在發現網路販售偽藥時可逕行通報。接著 2014 年起，日本政府委託外部資訊公司執行「網路巡邏方案」，搜尋網路販售違法藥品者，發現違法業者後會通報網頁管理者如樂天、亞馬遜等，要求協助撤下販賣資訊，避免民眾購買到違法藥品。

日本個人自用藥品進口之管理政策

日本國民若有自用藥品進口需求，申請者一般須填報申請書，包含商品資訊、醫師診斷書或使用建議；可免申請自用藥品進口態樣包含：一個月內的藥品使用量(包含處方藥)、同個品項 24 個單位者如眼藥水、眼藥膏。另外有部分藥品因曾發現含有損健康的成份，故無論進口數量，皆須提出證明書，如 thalidomide。

三、心得與建議

(一)積極參與國際研討會，把握與他國交流機會

藉由參加國際研討會，可瞭解他國藥政法規並與之分享我國藥政管理經驗。不同於以往，此次交流研討會為小班教學模式，能讓彼此有更多交流的機會，日方能清楚的講解完整新藥審查流程，而於研討會過程中有任何疑問之處，也能直接提出討論，使參訓人員對日本的新藥審查制度有更完整的認識。

此外，除與日本交流彼此新藥審查流程外，也討論到日本即為盛行的非處方藥的管理模式，以及個人自用藥品進口管理政策，日方都詳盡的與我們分享，也向我們友好的表示日後若有藥政管理或新藥審查問題，可藉電子郵件詢問討論。

(二)推廣送件前諮詢制度

日本從新藥開發至審查過程皆極度重視諮詢制度，藉此搭建審查員與廠商間溝通橋樑，以利後續審查順暢性。日方一再強調其能將臨床試驗計畫審查時間控制在 30 天，以及新藥查驗登記審查時間控制於 12 個月內，皆是因為諮詢制度。藉由 PMDA 諮詢制度，能及早釐清申請者遭遇之困難或問題，並給予建議、確認案件資料是否完備，並給予補件意見與讓申請者了解 PMDA 之審查進度，以利申請者與 PMDA 配合、審查流程順暢，及早完成案件審查。

四、附件：研討會照片

與日本 PMDA 國際協力室長佐藤淳子(右一)及同仁緒方映子(左一)合影



與 MHLW 醫藥生活衛生局國際藥事規制室及 PMDA 同仁合影



與 PMDA 新藥審查部同仁合影

