

出國報告(出國類別：開會)

# 參加 ICH M13 工作組 2023 年第 1 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：潘香櫻簡任技正

派赴國家：加拿大

出國期間：112 年 6 月 9 日~112 年 6 月 16 日

報告日期：112 年 8 月

## 摘要

生體相等性試驗(Bioequivalence; BE) 的評估對驗證學名藥與對照原開發廠藥品的療效相等性相當重要，此外，BE 試驗亦可應用於新藥早期研發到最後商品化階段的配方調整，上市後配方或製程的改變等，BE 試驗相關規定的協和，有利於藥品包括新藥與學名藥的全球性發展。

M13 指引分為 ABC 三個系列，M13A 針對口服速放固體制劑之 BE 試驗設計與資料分析，旨在協和其科學與技術要求上的差異；於去年 12 月達步驟 2，今年 5 月 26 日公開諮詢屆期；M13B 則關注於新增單位含量的 BE 免除條件及相關事項，始於去年 (2022)11 月仁川 ICH 會議，目前在分組擬稿與討論中。M13C 將著墨包括 1) 具個體內高變異性藥品、2) 療效濃度範圍狹窄藥品，以及 3) 複雜 BE 試驗設計和數據分析等議題。預計於 M13B 達步驟 2 後起始。

本次工作組會議計由 25 人參與實體會議，13 位線上出席，產官學研專家共 38 人與會，是工作組成立以來的第 2 次實體會議，前經 59 次視訊會議，M13A 公開諮詢期間收到共 970 則評論，去除重複意見，共有 789 則不同的意見，目前仍對意見進行分類及初步評估中。M13B 分為 4 個工作分組就重要議題彙整及草案撰稿進行中。工作計畫因進度不如預期而有所調整，M13A 預計明年 5~6 月達步驟 3，6~7 月達步驟 4；M13B 預計明年 5~6 月達步驟 1，6~7 月達步驟 2a/2b(詳如附錄壹)。更新之工作計畫將送 ICH 管委會備查，並請求下次 ICH 布拉格會議進行實體會議。

本次會議的工作重點包括對 M13A 公開諮詢其所蒐集的意見進行分門別類，由成員分為 6 組快速將意見分為 5 級。789 則評論列為主要者計有 22.6%，中等者 12.4%，次要者 23%，可修訂者 21%，無須採取行動者(No action indicated)者 21%，將進一步一章節主題進行討論與草案修訂。M13B 新增單位含量的 BE 免除條件，由配方成分質性與量性(QQ)、溶離條件、溶離相似性等 3 個分組進行進度報告與原則討論。其中為了確認配方差異原則召開一次法規單位代表會議，決議增列賦形劑差異在容許範圍內得以免除 BE 一事。

本次會議最大挑戰在於同時進行 M13A 和 M13B 公眾意見評估及草案撰擬，期程的重疊，令成員非常忙碌於兩者間，需要仔細處理和預先安排兩個指引的工作進度。而不同法規單位意見的差異更為顯見，而這些差異可能無法透過單純產生科學數據來支持即可獲得解決。本次實體會議結果豐碩，許多爭議於當面會議中取得共識，惟仍有未能協和之處待後續解決。

## 目次

### 本文

壹、目的 ..... p. 4

#### 貳、過程

一、行程表..... p.5

二、會議概況..... p.5

三、研習重點摘要..... p.6

參、心得及建議 .....p.11

### 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.17

# 本文

## 壹、目的

2019年11月ICH納採生體相等性試驗相關議題，由美國FDA Lei Zhang為撰稿代表，歐盟Jan Welink任法規主席，於2020年成立M13專家工作組，協和當前各區域關於BE的標準，以制定一ICH成員認可之指引為目標，從BE試驗的一般考量、設計原則、分析資料、免除試驗、複雜試驗及評估結果等項為指引內容之主題。

生體相等性試驗(Bioequivalence; BE)係為比較不同配方組合產品，其主成分在人體的生體可用率參數的差異，以確認受試藥品與對照藥品在人體吸收的量及快慢是否相當。從新藥早期研發到商品化配方調整，上市後配方或製程改變，學名藥上市與原開發廠藥品的療效比較等皆屬BE試驗之應用範圍。儘管各區域甚至世界衛生組織(WHO)皆已有BE指引發布，內容亦相似，但仍存在一些差異，如進食與空腹試驗設計、納入或排除BE計算的規定等。

故國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonization of Technical Requirements For Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱ICH)成立M13工作小組協調區域間的差異，其主要目的在於促進學名藥法規的協和性。法規協和則可以增進相同的數據和資料來滿足不同司法管轄區的要求，採用一致的標準審查BE試驗報告。此外，協和可能會減少重複執行BE試驗的數量，從而簡化藥物開發並使其更具成本效益，同時減少於受試者進行試驗的數量。

M13指引分為ABC三個系列，系列之首M13A，係針對口服速放固體制劑之BE試驗設計與資料分析，旨在協和其在科學與技術要求上的差異；M13A指引於去年12月達步驟2，今年5月公開諮詢屆期，M13B指引則著墨於新增單位含量的BE免除條件及注意事項，始於去年(2022)11月仁川ICH會議，目前仍在分組討論中。M13C關注的議題包括1) 藥品具個體內高變異性、2) 療效濃度範圍狹窄藥品，以及3) 複雜BE試驗設計和數據分析的注意事項和評估。將於M13B達步驟2後起始。

本次會議的工作重點包括對M13A公開諮詢其所蒐集的意見進行分門別類，以利進一步討論與草案修訂。另一重點為討論M13B各分組所遇問題與調查結果進行討論。整體目的為提供口服固體速放製劑，有一普世認同的BE試驗設計和標準，減少重複執行BE試驗的需求，以支持全球藥物開發簡化流程。

## 貳、過程

### 一、行程及會議議程

日期	活動	預定議程/議題
6月9日	啟程	
6月10日	M13B 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ M13B 分組進度報告及簡報</li><li>➢ M13A 公眾意見彙整與檢視規劃</li></ul>
6月11日	M13A 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ M13B 法規單位代表會議-討論 QQ 所提草案</li><li>➢ M13B 溶離相似性分組進度報告及簡報</li><li>➢ M13A 公眾意見導覽</li></ul>
6月12日	M13A 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ M13A 分組 1-3 匯報公眾意見分類結果</li><li>➢ 討論向大會報告的簡報內容</li></ul>
6月13日	向大會報告本次會議成果及指引進度	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ M13A 分組 4-6 匯報公眾意見分類結果</li><li>➢ 向大會報告工作組會議進度及未來規劃。</li><li>➢ M13B 更新及報告 QQ 草案內容</li></ul>
6月14日	M13B 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 討論 QQ 及溶離條件議題</li><li>➢ 下一步規劃</li><li>➢ 工作計畫書更新(詳如附錄壹)</li></ul>
6月15、16日	返程	

### 二、會議概況

- (一) 這次工作組會議計由 25 人參與實體會議，13 位線上出席，產官學研專家共 38 人與會，名單詳如附錄貳。
- (二) 本次會議是工作組成立以來的第 2 次實體會議，Covid-19 疫情逐漸受控，加拿大已不戴口罩。美中不足的是，在放鬆防護及異地不適下，職高燒確診。
- (三) 本次議程主要就 M13A 草案公開諮詢，對所收到的評論與意見，由成員分組進行檢視並將評論分級，重要評論將深入討論及修改草案內容，同時就 M13B 的議題進行主軸定論。
- (四) M13A 為口服固體制劑執行 BE 指引，公開諮詢期間收到共 970 則評論，去除重複意見，共有 789 則不同的意見，大部分意見落在第 2 章(611 則)，由成員分

為 6 組快速分類，類別區分為 5 級。經評估，列為主要(Major)者計有 22.6%，中等(Moderate)12.4%，次要(Minor)23%，可修訂(Editorial)21%，無須採取行動者(No action indicated)21%。

- (五) M13B 新增單位含量的 BE 免除條件及注意事項，指引大綱於去年(2022)11 月仁川 ICH 會議釐訂，原分為配方成分質性與量性(QQ)、溶離條件、溶離相似性及固定劑量組合(FDC)等 4 個分組進行討論，但 FDC 之配方比例問題仍待 QQ 分組的原則確定，方能進一步討論，是以本次會議 M13B 指引乃以前列 3 分組進行進度報告與原則討論。

### 三、研習重點摘要

- (一) M13A 口服固體速放製劑 BE 指引，內含包括緒論、通則、專題、文件及語彙 5 個章次；共計 9 個節次。依序明述涵蓋範圍、闡釋非重複試驗設計之注意事項及數據分析，其中專題則包括內源性物質(Endogenous Compounds)、其他速放劑型、固定劑量組合(Fixed Dose Combination)及 pH Dependency 等小節，公開諮詢意見重要議題彙整如下

1. 第 1 章緒論，指引的適用範圍、其他劑型的涵蓋性、BE 工具包、是否應有前言等。
2. 第 2 章緒論，意見包括研究群體(Study population)、穩定狀態(Steady state)、試驗批次(Best batches)、懸液劑批量、高風險產品舉例與名稱、採樣點數、受試者納入與排除、數據的排除、數據遺失與分析、分組影響、效價校正(Potency correction)、殘餘效應(Carry over effect)、多劑量 BE、多組對照品及試驗、複雜設計等。
3. 第 3 章專題，意見包括基底線校正、超治療劑量、型 1 錯誤(type 1 error; T1E)控制、小兒配方、鼻胃管給藥等
4. 第 4、5 章文件及語彙，並無重要評論。

- (二) M13A 待進一步討論重要議題

1. “相同原料藥(Same Drug Substance)”定義，除了主體(Moiety)相同外，是否包含不同鹽類和前驅藥(prodrug)，以及生體相等性的適用性等待釐清。加拿大衛生部(Health Canada)的解釋考量了某些情況，即同一化學主體的不同鹽基可能被認為具生體相等性，但需要進行額外的研究支持。目前的指引草案沒有明確術語解釋“相同原料藥”，這可能是由於不同區域法規定義不同所致。因此，需要澄清以確定生體相等性的定義是否僅適用於完全相同的原料藥，或者可以擴展到不同的鹽類和前驅藥。
2. 草案內使用高風險藥品來敘述應執行進食及空腹 BE 試驗的藥品，部分評論建議對高風險藥品重新命名與定義，以免望文生義而誤解為有安全疑慮，另外評估是否擴大高風險藥品類別至所有難溶性藥品，釐清是否所有高風險藥品皆需進行進食 BE 試驗，還是僅對那些發生重大變化的產品。

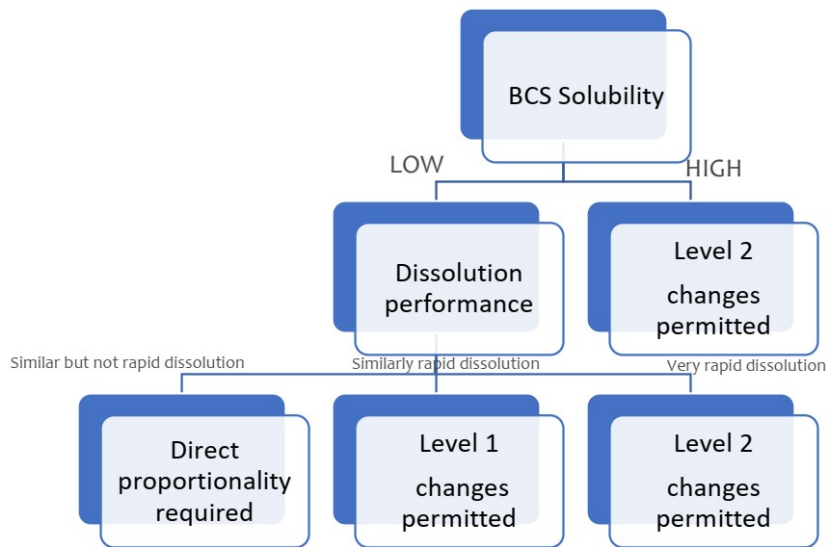
### (三) M13A 問答集候選題

1. 開發過程中是否需要進行在預核准情況下的 BE 研究，或者有足夠檢測力的生體可用率試驗即可。
2. 澄清 M13A 指引的適用範圍，僅就學名藥 BE，或亦適用於新藥(NCE)的 BE 試驗。
3. BE 分析群體”的定義，與指引 2.2.1.1 節排除受試者的關聯性。
4. 在  $2 \times T_{max}$  內出現嘔吐的受試者數據應如何處理以進行分析？
5. 舉例說明在統計分析前，應記載 BE 分析群體中要排除的類型。
6. 關於指引中提到要提供的報告和文件，釐清是否需要提供當地報告或其他替代文件。
7. 當進行了多項研究，其中一些研究證明了生體相等性，而另一些則沒有證明生體相等性時，申請人應如何定論結果並主張生體相等性的合理性。
8. 有關 BE 主試驗至少需要受試者的人數問題，若低於 12 位受試者，在藥物變異性較低的情況下，是否會接受該報告等，應在問答集中釐清。
9. 高風險藥品的定義和範例說明，同時闡明非高風險藥品的定義。解釋為什麼高風險藥品要求進行進食和空腹 BE 試驗，即使某些藥品的仿單已說明僅在進食狀態下服用也是如此。以決策樹幫助產業了解何時需要執行進食 BE 和空腹 BE。

### (四) M13B- 配方成分質性與量性

1. 配方差異性需要協和之處：
  - (1) 目前各區域指引對新增單位含量以溶離替代 BE 的條件，其中賦形劑改變程度的容許範圍不一，從零、中等、level 2 或 C 級變化。
  - (2) 除歐盟外，目前每個國家或區域都允許所有 APIS（包括 NTI 和難溶性藥品）進行 SUPAC 1 級變更。有些區域甚至區分 NTI/非 NTI，BCS 類別或溶解度，這使情況變得更加複雜。
  - (3) 各區域對低劑量配方或高效能成分(high potency drug substance; 指主成分含量於整個配方中所佔比率很低) 的規範標準不一。
2. 配方差異性草案架構
  - (1) 產品核心組成(Product core composition)

新增單位含量產品的核心組成應與對照單位含量產品的核心組成在數量上等比例。若兩者非等比例，須考量主成分的 BCS 溶解度、配方組成和製造、溶離等特性，在科學證據支持下方得免除 BE 試驗，以溶離曲線比對試驗取代。基於前述考量，新增單位含量與對照單位含量產品間的配方容許差異如圖一。



圖一:基於 BCS 溶解度、製劑組成和製造、及製劑溶離等特性，  
新增單位含量與對照單位含量產品間的配方容許差異程度

Function of except	Maximum allowable difference in excipient content compared to reference strength (%w/w)	
	Level 1	Level 2
Diluent/Filler	5.0	10.0
<b>Disintegrant</b>		
Starch	3.0	6.0
Other	1.0	2.0
Binder	0.5	1.0
<b>Lubricant</b>		
Stearate salts	0.25	0.50
Others	1.0	2.0
<b>Glidant (Fluidizing agent)</b>		
Talc	1.0	2.0
Other	0.10	0.20
Total absolute value of excipient change	5.0	10.0

表一: 新增單位含量與對照單位含量產品之核心賦形劑含量最大容許差異



圖一中配方差異程度，分為等比例、level 1 及 level 2 等 3 個類別，依賦形劑功能，1、2 級別賦形劑含量最大容許差異百分比如表一。如果新增單位含量與對照單位含量產品之間的配方差異落在相關容許範圍內，而溶離比對結果亦符合要求，即可免除 BE 試驗。惟上述圖一及表一係針對 M13A 所規範之非高風險藥品而言，其他具控釋功能或粒徑大小控制的高風險配方並不適用。另外對已知影響藥物吸收的賦形劑（即關鍵賦形劑）應在新增單位含量和對照單位含量產品之間保持含量等比例。

(2) 錠劑膜衣/膠囊殼組成(Product tablet coating/capsule shell Composition)

除膜衣和膠囊殼中的著色劑外，不同單位含量產品的配方組成，不鼓勵使用有質性差異的賦形劑，如果使用的話，應有資料證明其合理性，以支持不會影響生體可用率。

(3) 製造要求(Manufacturing Requirements)

若要免除 BE，新增單位含量與對照單位含量產品最好相同製造場所。

(4) 高效能藥品(High Potency Drug Products)

在最高單位含量產品，其主成分含量占藥品核心重量不超過 5% 的情況下，如果符合以下條件之一，則新增單位含量產品可能免除 BE。

- 產品核心組成之不同賦形劑的含量在新增單位含量與對照單位含量產品間保持固定，僅主成分含量改變。
- 以稀釋劑或填充劑，填補在新增單位含量與對照單位含量產品間因主成分含量不同的差異，而其他賦形劑的量保持不變。

(五) M13B-溶離條件

經調查，溶離條件以 EMA 指引最接近多數區域的要求。討論要點如下：

1. 對照品的選擇，新增單位含量產品若欲免除生體相等性試驗，通常是以擬新增單位含量產品(受試藥品)與執行 BE 的單位含量產品(對照藥品)進行溶離比對試驗。然在某一 pH 值所發生沉降現象(sink condition)，並非在所有單位含量的產品皆會發生，所以不同單位含量的體外溶離比對可能會有所不同。在這種情況(沉降)下，申請人可採相同的總劑量進行比較，或採原廠同單位含量產品做為對照品，確認此一現象與原料藥相關，而不是製劑配方所致。
2. 檢品數量，每次測定溶離曲線使用對照藥品與受試藥品各為 12 個單位。
3. 溶離儀器及轉速，通常使用攪拌槳或網籃裝置，攪拌槳裝置轉速採 50 rpm。網籃裝置採 100 rpm。當在 50 rpm 的攪拌槳裝置中觀察到高變異性或錐形聚集(Coning)時，建議改用網籃裝置 100 rpm 進行。在科學證據支持下的合理判定，可以考量使用其他替代方法，例如調整攪拌速度或使用沉卡器(sinkers)來克服問題。另外也可以考量使用藥典所載經驗證之其他溶離裝置，來解決諸如錐形聚集的問題。對於懸浮液，建議以攪拌槳裝置 50 rpm 或較低的轉速進行溶離。所有實驗結果皆須提供於送審資料中。
4. 溶離溫度：37±1 °C。

5. 媒液體積：900 毫升或更少。
6. 溶媒的選擇，以 pH 1.2 - 6.8 範圍（例如 pH 1.2、4.5 和 6.8）的三種藥典緩衝液，惟若 QC 溶媒不在 pH1.2~6.8 範圍時，則應包含第 4 種溶媒(QC medium) 所進行溶離比對資料。
7. 界面活性劑，多數區域傾向接受溶解度差的藥品，可加入界面活性劑促進溶離。但 EMA 僅接受於 QC medium 添加界面活性劑，目前看法兩極，尚待進一步討論。
8. 採樣時間，需有適當採樣點且採樣時間足以表現完整溶離曲線，一般採樣間隔為 15 分鐘，但在溶離曲線變化較大的區段，採樣時間點應更密集。對於快速溶離產品，其間隔則需縮短至 5 或 10 分鐘。
9. 其他
  - (1) 除非使用原位偵測方法，否則在收集過程中應過濾樣品。
  - (2) 對於已證實具有交聯作用的明膠膠囊或具有明膠包衣的錠劑，若有適當佐證，則可使用酵素助溶。
  - (3) 體外溶離率曲線比對試驗應使用經適當確效的分析方法。

#### (六) M13B-溶離相似性

##### 1. 滯後時間調整(Lag time normalization)

日本 MHLW/PMDA 提出溶離曲線進行滯後時間調整，舉例說明修正早期時間點可改善兩種產品間的溶離差異。初始溶離度可能受錠劑崩解時間或膠囊破裂時間差異的影響，這些有時是由於產品下落容器底部的位置所造成的差異。調整可以減少溶離率的相對標準差(RSD)，然而對原本早期時間點溶出差異很大的製劑，滯後時間調整就不適用。

##### 2. 溶離相似性的計算

使用 f2 相似性因子確認溶離率相似性。f2 值介於 50 和 100 之間即表示兩個溶離曲線具相似性。時間點的採計，原則上不超過 6 個。如果有任一產品(受試或對照藥品)在任何時間點的標準偏差 (SD) 超過 X%，則不適合採用 f2 方法。當 f2 方法被認為不適用時，可採用非標準化歐幾里德距離和型 1 錯誤(T1E)控制的標準化方法，例如 Bootstrapped f2 方法。另當溶離不完全，即未能達到 85%時，也可以參採前述方法。

## 參、心得及建議

### 一、 歐盟的大考驗

- (一) 歐盟目前沒有上市後改變程度的規範(SUPAC)，對於新增單位含量若要免除 BE，唯一途徑就是與對照單位含量產品的配方成等比例。而其他區域如美國或日本，對新增單位含量以溶離替代 BE 的條件，除配方等比例外，已允許部分賦形劑含量的改變，盡管容許改變的程度範圍不一。對歐盟來說，是否與其他區域協和，增列賦形劑差異在容許範圍內得免除 BE 一事，是件大考驗。
- (二) 為此，本次會期特安排 6 月 11 日早上召開法規單位代表會議進行協商。由於歐盟法規向來是許多國家效法的對象，例如澳洲、新加坡及瑞士，適逢澳洲及新加坡未派代表出席本次實體會議，故 6 月 11 日的法規單位代表會議幾乎以壓倒性票數，同意增列賦形劑差異在容許範圍內得以免除 BE 一事。
- (三) 溫哥華會議亦修改加拿大代表 John Golden 原先所提的以 BCS-溶解度和穿透力為架構的草案，因考量關切點非來自穿透力的影響，修改後架構為先以溶解度作判定，次以溶離特性來分類(參考圖一)，提出不同程度的賦形劑差異容許範圍(參考表一)，其所提的 3 個類別-等比例、1 級(5%)、2 級(10%)，仍不同於我國現行架構的 2 分類法-等比例、2 級(10%)，如果 M13B 草案通過，我國現行規範亦須進行大幅度調整。

### 二、 溶離相似性的評估

- (一) M13B 溶離相似性分組為補充傳統或於 M9 僅採用 f2 評估溶離相似性的不足，擬加入其他統計方法，惟因事涉統計專業，故會前邀請 Krista Witkowski(MSD 公司), Yi Tsong(美國 FDA), Kurt Brumbaugh(Viatris 公司), Kevin Leif(GSK 公司)及 Thomas Hoffelder(BI 公司)等 5 位特定專家進行研究與討論。
- (二) 本次草案把許多 f2 不適用情況更具體描述，例如相似性評估原本僅規定至少 3 個時間點，但這裡加入若需採計超過 6 個時間點，則不適合使用 f2 方法計算相似性，其他如溶離採樣點具高變異性或溶離不完全(未達 85%)及型 I 錯誤(T1E)無法控制情況下，皆不適用 f2 方法。雖提出 bootstrapped 方法，卻未有範例及計算說明。我國 BA/BE 準則已載有 f2 或其他適當之統計結果，故對我國現行規範應較無影響。
- (三) 草案並擬加入對速放製劑的溶離與採樣加予最長時間限制如 2 或 6 小時，並敘明如溶離無法達 85%，只要連續兩點釋出差異不超過 5%，即可視為達最後採樣點。於此是否必要規範採樣時間仍待討論，建議交由科學性判定即可。

### 三、 "相同" 的困擾

- (一) 前驅藥本身不具活性或活性很低，經過體內化學或酵素代謝後變為有活性的物質；不同鹽基的主體結合物進入體內，真正產生作用的主體分部。BE 評估標

的是該有活性物質或主體分部的血中濃度，所以當有活性物質或主體分部以不同前趨物或鹽基結合時，可否因偵測有活性物質或主體相同，而認定他們是相同原料藥(API)，若此可能引起很大困擾。

- (二) 以我國而言，法規明定不同結合的前趨藥或不同鹽基的主體是以新成分新藥來處理，不會因為他們可達 BE，即將歸類為相同原料藥，所以期盼工作組應顧及個別區域法規而非單以科學推論界定"相同"。
- (三) M13B 若要免除 BE，新增單位含量與對照單位含量產品最好"相同"製造場所，但此處的相同尚涉及製造"相同"，如製造機器與製程的相同與否，非僅單就場所相同即可，也不是不同場所就完全不行，如能證明製造相同並完成確效者，仍有機會免除 BE。

#### 四、 高效能藥品的協和

- (一) 高效能藥品(High potency drug product)是指主成分含量於整個製劑配方所占比率很低者。新增單位含量產品若擬免除 BE，我國原參照美國 FDA 規範，其同廠牌同劑型同成分之不同單位含量產品之總重量變更百分率不超過百分之十，使用相同之賦形劑或賦形劑之增減符合次要變更範圍相關規定者。
- (二) 但美國 FDA 於 2022 年版的 BA 指引，修正內容為高效能原料藥( drug substances with high potency)，係指製劑中具活性原料藥(Active drug substance)的含量相對較低，即活性原料藥的含量小於錠劑核心重量或膠囊內容物重量的 5%。(1) 所有單位含量產品其製劑總重量須在執行 BE 單位含量產品的 $\pm 10\%$ 範圍內；(2) 所有單位含量產品均使用相同的賦形劑；(3) 任何單位含量的重量變化是透過主成分和一種或多種賦形劑量的改變而來。另，不同單位含量產品之配方非等比例時，賦形劑佔總重量的比例其差異應在二級變更範圍內。
- (三) 美國 2022 年 BA 指引明確定義高效能藥品，而我國尚未在規範中明確定義高效能藥品，未來修訂相關規範時應一併更新。此次 M13B 草案對高效能藥品定在最高單位含量產品，其主成分含量占藥品核心重量不超過 5%，產品核心組成之不同賦形劑的含量在新增單位含量與對照單位含量產品間保持固定，僅主成分含量改變。或以稀釋劑或填充劑，填補因主成分含量不同的差異，而其他賦形劑的量保持不變。相較我國或美國規範顯然保守，可能仍須進一步協和。

#### 五、 高風險藥品

- (一) 高風險藥品在 ICH 不同指引中被提起，規範可能是不同特性的風險，例如 M13A 所敘及的高風險藥品，是指那些因配方設計或製程的複雜性，導致藥品在體內性能受到胃腸道條件如空腹和進食狀態之不同而產生差異，列為此類的藥品必須執行空腹 BE 與進食 BE。但對甚麼樣的設計或製程會被認定具複雜性，公開諮詢意見中，頗多反應須有範例及說明。
- (二) 又 M13B 基於 BCS 溶解度、製劑組成和製造、及製劑溶離等特性，新增單位含量與對照單位含量產品間的配方符合容許差異程度時即可以溶離替代免除

BE，然而草案卻強調此規則僅適用於非高風險藥品，而其他具控釋功能或粒徑大小控制的高風險配方並不適用。此高風險配方是否同於 M13A 所提高風險藥品，其關聯性待進一步討論。

## 六、未來規劃

- (一) 本次會議最大挑戰在於同時進行 M13A 和 M13B 公眾意見評估及草案撰擬，期程的重疊，令成員非常忙碌於兩者間，需要仔細處理和預先安排兩個指引的工作進度。
- (二) 一般對於 M13A 草案的反饋仍屬正面，能在短時間內將諸多具複雜性的議題彙整，撰編成草案實屬不易。公眾意見諮詢期結束於今年 5 月 26 日，目前仍對意見進行分類及初步評估中。預計明年第 1 季完成 M13A 指引修訂，明年 5~6 月達步驟 3，6~7 月達步驟 4。
- (三) M13B 起始於 2022 年 11 月，原預估 2023 年 11 月可達步驟 1，但工作分組就議題及草案撰稿反應熱烈，爭執不已。預計延至明年(2024)第 1 季始可完成草案初稿，明年 5~6 月達步驟 1，6~7 月達步驟 2a/2b。會後將更新工作計畫，並送 ICH 管委會備查。
- (四) 不同法規單位意見的差異更為顯見，而這些差異可能無法透過單純產生科學數據來支持即可獲得解決，所以參與會議討論是為必要。

## (五)附錄

### 壹、工作規劃與期程

#### 一、已完成之重要事件

時程	重要事件
Nov. 2019	Concept Paper Outline endorsement
Feb. 2020	Informal Working Group endorsement
July 2020	Concept Paper endorsement, Business Plan endorsement
July 2020	Expert Working Group (EWG) establishment
July 2020	M13A initiation
Nov. 2022	M13B initiation
Dec. 2022	Step 1 on M13A draft guideline
Dec. 2022	Step 2a/b on M13A draft guideline
Dec. 2022	Public consultation started on M13A draft guideline
May 2023	Public consultation ended on M13A draft guideline

#### 二、未來重要事件期程規劃

時程	重要事件
Nov. 2023	Face to face Meeting to address comments received on draft M13A to support finalising M13A and work on M13B towards Step 1
June 2024	Step 3 sign-off on M13A Step 1 on M13B draft guideline
Jul. 2024	Step 4 adoption of the final guideline of M13A Step 2a/b on M13B draft guideline
Jul. 2024	Initiate work for the third guideline in the series with M13C

## 貳、本次(2023年6月)與會代表清單

First Name	Last Name	Organization	in-person
Eduardo	Fernandes	ANVISA, Brazil	1
Paulo	Paixao	EC, Europe	1
Jan	Welink	EC, Europe	1
Sebastian	Haertter	EFPIA	1
Talia	Flanagan	EFPIA	1
Debra	Cordaro	FDA, United States	1
Lei	Zhang	FDA, United States	1
Nilufer	Tampal	FDA, United States	1
Kimberly	Raines	FDA, United States	1
Imran	Lodhi	Global Self Care Federation	1
John	Gordon	Health Canada, Canada	1
Russell	Rackley	IGBA	1
Susana	Almeida	IGBA	1
Kazuki	Matsui	IGBA	1
Tsuyoshi	Kobayashi	JPMA	1
Kazuhisa	Sekine	JPMA	1
Sora	Park	MFDS, Republic of Korea	1
Toru	Yamaguchi	MHLW/PMDA, Japan	1
Hiroyuki	Yoshida	MHLW/PMDA, Japan	1
Wenzhi	Yang	NMPA, China	1
Nagesh	Bandi	PhRMA	1
Filippos	Kesisoglou	PhRMA	1
Arno	Nolting	Swissmedic, Switzerland	1
Shiang-ing	Pan	TFDA, Chinese Taipei	1
Luther	Gwaza	WHO	1

First Name	Last Name	Organization	virtual
Clare	Rodrigues	HSA, Singapore	
Toh	Tiong	HSA, Singapore	
Zhiyun (Jean)	Wang	IFPMA	
Reema	Al-otoum	JFDA, Jordan	
Enas	Hijjih	JFDA, Jordan	
Shinichi	Tsuchiwata	JPMA	
Kazuya	Uchida	JPMA	
Sook-Jin	Kim	MFDS, Republic of Korea	
Ryosuke	Kuribayashi	MHLW/PMDA, Japan	
David	Brown	MHRA, UK	
Hongcan	HAN	NMPA, China	
Yi-Ting	Chang	TFDA, Chinese Taipei	
Christopher	Crane	TGA, Australia	



參、活動照片





