

出國報告（出國類別：出席國際會議）

**2014 CASSS 化學製造管制策略
論壇會議
(CASSS 2014 CMC Strategy Forum)**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署 藥品組

姓名職稱：藍恩玲技士

派赴國家：日本

出國期間：103 年 12 月 7 日~103 年 12 月 10 日

報告日期：104 年 2 月

摘要

CASSS(California Separation Science Society)最早是由美國加州的生化專業科學家發起而組成的非營利組織，進而擴展至全球各大洲超過 30 個國家四千多位專業會員的學會，目前主要成員為美日歐等醫藥先進國家之生物藥品專家，並定期於北美、歐洲、日本及南美舉辦相關會議及論壇，主要功能是以中立之角色提供產、官、學界之溝通平台，並兼具教育訓練之功能。本次會議在日本舉行，除了由 CASSS 主辦外，另外還有日本 PMDA 及 JPMA 協辦，演講人員包括 PMDA、FDA、EMA、Health Canada 及亞洲國家衛生主管機關。本次會議總共分為七部份：一、開場歡迎及簡介(Welcome and Introduction); 二、最近生物藥品之法規潮流(Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products); 三、再生醫學細胞產品之品質確效與管制(Aspects of Quality Evaluation and Control Corresponding to the Type of Cell-based Products for Regenerative Medicine); 四、抗體工程技術及產品：現況與未來展望(Antibody Engineering Technologies and Products: Current Status and Future Prospects)；五、加速發展計畫：特殊化學製造管制考量(Accelerated Developing Programs: Unique CMC Consideration)；六、生命週期策略之製程確效(Lifecycle Approach to Process Validation)；七、畢會總結(Closing Remark)。除了開場及簡介外，每一部分都安排有小組綜合討論(Panel Discussion)讓各國代表分享經驗進行交流及回答問題，最後由主辦單位進行總結摘要及報告目前進度與進一步工作規劃。目前製藥工業發展已逐漸趨向全球化，我國藥廠在經營策略及研發上也應隨著世界潮流趨勢放眼全球。透過派員參加相關國際論壇將可了解其他國家運用科學、技術、藥品法規與流程管理所建立的審查制度，有助我國藥政管理之改革，並促進國產藥之品質提升並協助國產藥進軍國際市場。

目次

壹、目的	4
貳、行程表	5
參、會議過程內容摘要	6
肆、心得及建議	15
附件	16

壹、目的

CASSS(California Separation Science Society)最早是由美國加州的生化專業科學家發起而組成的非營利組織，進而擴展至全球各大洲超過 30 個國家四千多位專業會員的學會，目前主要成員為美日歐等醫藥先進國家之生物藥品專家，並定期於北美、歐洲、日本及南美舉辦相關會議及論壇，主要功能是以中立之角色提供產、官、學界之溝通平台，並兼具教育訓練之功能。本次會議在日本舉行，除了由 CASSS 主辦外，另外還有日本 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 醫藥品醫療器材綜合機構)及 JPMA (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 日本製藥協會)協辦，演講人員包括 PMDA、FDA、EMA、Health Canada 及亞洲國家衛生主管機關，我國財團法人醫藥品查驗中心高純綉執行長亦獲邀於會上報告台灣藥品管理現況。本次會議主辦單位特別提供我國衛生法規單位一個免註冊費之名額，有鑑於國內外生物藥品之發展日趨蓬勃，為增進我國生物藥品審查水準，並建立符合國際水準之法規，同時協助國產藥之品質提升以拓展國際市場，故參加此論壇會議。

貳、行程表

日期	行程	備註
12/7	啟程	台北至東京
12/8 上午	參與會議	Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products
12/8 下午		Aspects of Quality Evaluation and Control Corresponding to the Type of Cell-based Products for Regenerative Medicine
12/9 上午		Antibody Engineering Technologies and Products: Current Status and Future Prospects
12/9 下午		Accelerated Developing Programs: Unique CMC Consideration
		Lifecycle Approach to Process Validation
12/10	返程	東京至台北

參、會議過程內容摘要

會議議程總共分為七部份：一、開場歡迎及簡介(Welcome and Introduction)；二、最近生物藥品之法規潮流(Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products)；三、再生醫學細胞產品之品質確效與管制(Aspects of Quality Evaluation and Control Corresponding to the Type of Cell-based Products for Regenerative Medicine)；四、抗體工程技術及產品：現況與未來展望(Antibody Engineering Technologies and Products: Current Status and Future Prospects)；五、加速發展計畫：特殊化學製造管制考量(Accelerated Developing Programs: Unique CMC Consideration)；六、生命週期策略之製程確效(Lifecycle Approach to Process Validation)；七、畢會總結(Closing Remark)。

一、開場歡迎及簡介 (Welcome and Introduction)：

首先由 CASSS 之 CMC Strategy Forum Global Steering Committee 主席 Dr. Wassim Nashabeh 開場，除向與會者表達歡迎之意，亦介紹本會議之起源。隨後由 Dr. Takao Yamori，也是本次會議籌備主席，向所有與會者報告會議的籌備過程，並簡單介紹 PMDA 以及近年來 PMDA 主要的挑戰，如何在案件數上升的情形下縮短審查時間，並維持高品質的審查，PMDA 啟動了中程五年計畫(2014-2018)，藉由擴增審查人員並利用特殊審查機制、諮詢服務及預審制度，搭配完善的安全機制包括風險管控計畫(RMP)及臨床資訊資料庫，以達到保障日本民眾健康、發展日本醫藥產業，進而研發對全球有貢獻之藥品。

二、最近生物藥品之法規潮流 (Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products)

(一) 由醫藥品醫療器材綜合機構觀點看最近生物藥品之法規潮流 (PMDA Perspective: Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceuticals)

日本 PMDA 細胞組織產品部門(Office of Cellular and Tissue-based Products)主管 Dr. Daisaku Sato 也提到 Dr. Yamori 先前所講的，日本在過去十年間在審查的表

現上已有明顯進步，但 PMDA 決定從 2014 年啟動一項 SAKIGAKE 中程計畫將更進一步縮短審查時間。值得一提的是 PMDA 人力從 2004 年的 256 人逐年增加，至 2014 年已經增加至 753 人，預計 2018 年，也就是完成中程計畫時，PMDA 的人力將達 1065 人，而隨著新興醫療產品的蓬勃發展，日本單株抗體(mAbs)及融合蛋白(fusion protein)產品申請案件自 2000 年起從無到有，至 2013 年已增加至 28 件，佔生物藥品案件數 25% 以上。Dr. Sato 並報告審查生物藥品之 CMC 所面臨的問題及解決方案，尤其上市後變更，如果可以注入品質設計(Quality by Design，簡稱 QbD)的概念，將可提供上市後變更有較多之彈性。至於生物相似性藥品，目前日本核准 6 個產品，Daisaku Sato 強調事先向 PMDA 諮詢可達事半功倍之效果，而日本生物相似性藥品諮詢案件數也從 2006 年的 1-2 件逐年增加，至 2013 年全年已超過 20 件諮詢案。日本要求除非特殊狀況，生物相似性藥品的對照產品(Reference Product)必須是日本也核准上市的藥品。日本也已經將再生醫療產品從生物藥品中分出來另外成立一個類別，還在 2013 發布再生藥品促進法(Regenerative Medicine Promotion Act)。

(二) 由美國食品藥物管理局的觀點看最近生物藥品之法規走向 (FDA Perspective: Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceuticals)

任職於美國 FDA 生物科技產品部門的單株抗體專家 Dr. Marjorie Shapiro 首先介紹於 CDER 將於 2015 年 1 月 11 日整合改組成立一個新的部門 Office of Pharmaceutical Quality (簡稱 OPQ)，專門負責小分子藥品的品質，並以藥品生命週期的觀點來管理，但生物藥品的審查並不由 OPQ 負責，而是持續由 Office of Biotechnology Products(簡稱 OBP)負責。Dr. MShapiro 認為生物藥品在新藥的比例中有增加的趨勢，對於這類的產品審核，品質是最重要的，但是再做決定的同時也不可忘了病人的需求。對於生物相似性藥品必須將風險高低與品質關鍵結合，包含藥品活性、藥物動力學/藥效學、安全及免疫原性(immunogenicity)一並考慮，在審查時也須評估風險層級。

(三) 歐盟生技法規更新及產品發展近況 (European Union Regulatory Updates and Recent Developments for Biotechnology Products)

由芬蘭藥品管理機構(Finnish Medicines Agency) Dr. Niklas Ekman 代表報告歐盟近況。Dr. Ekman 特別提到歐盟於 2014 年 5 月重新規範臨床試驗，使法規要求更趨一致，並提升病人安全，營造更有利執行臨床試驗的環境，最重要的是增加臨床試驗資料的透明度，也因此自 2015 年 1 月 1 日起，EMA 將公告每個臨床試驗結果與報告，但報告上不會出現個人資料，民眾可自行在網站上查詢，也方便第三方來確認評估。Dr. Ekman 議介紹 2014 年 3 月啟動的新機制 Adaptive Licensing (後來於 2014 年 12 更名為 Adaptive Pathway)，透過廠商與藥政主管單位、健康科技評估單位(HTA)、病患代表等共同開會腦力激盪，擬定出某些要件使藥品可先核准用於較小範圍之族群上，通常是治療危害生命又尚無有效治療藥物或方法的疾病。如此可縮短病人等待藥品的時間，並且可獲得保險給付，待該藥品收集更多資訊後再做第二次核准。

(四) 由馬來西亞的觀點看最近生物藥品之法規走向 (Malaysia Perspective: Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceuticals)

馬來西亞衛生部門生物藥主管Dr. Arpah Abas簡介在2008年參考歐盟指引而發布的生物相似性藥品法規”Malaysia’s guidance document and guidelines for registration of biosimilar”，在馬來西亞核准上市的生物相似性藥品包括G-CSF (Filgrastim)、Somatropin (HGH)、Erythropoietin-alfa及r-Human Insulin。

(五) 亞太地區生物藥品法規協和策略途徑相關資訊 (APEC RHSC Biotherapeutic Roadmap Activity: How to Work Together with Global Initiatives)

韓國MFDS代表Dr. Jeewon Joung報告2013~2014期間，對各會員國法規單位所作之問卷調查結果。於2014年2~5月間送出問卷請APEC會員國填寫回復，目的是

為了解各國生物藥品法規現況，以及法規參照ICH指引之程度，此外，也藉由問卷評估APEC會員國對ICH指引之解讀是否一致，以了解各國法規差異性及區域法規聚合之可能性。結果21個APEC會員國中，10個國家對問卷有回應，其中9個國家採納部分或全部ICH所發布的準則(guideline)。例如泰國食品藥物管理局(Thai FDA)最近也開始實施ICH Q5E之要求。由問卷調查結果顯示各國法規單位之藥品法規管理系統大致相近，而且大致遵循ICH規範，APEC如欲尋求區域性法規協同性，可先從各國不同之處著手，例如了解未依據大家公認之ICH規範之原因。

(六) 台灣生物藥品法規架構及對化學製造管制之要求 (Taiwan Regulatory Framework and CMC Requirements for Biotechnology Products)

由我國財團法人醫藥品查驗中心(Center for Drug Evaluation，簡稱 CDE)高純琇執行長(Dr. Churn-Shiouh Gau)報告我國生物藥品現況。為確保生物藥品的安全療效並滿足國內生物科技製藥公司之需求，TFDA 在藥事法及藥品查驗登記審查準則之外，公告許多準則或指引來協助生物藥品之管理，特別是疫苗、生物相似性及細胞治療之產品。大部分的準則或指引皆是依據國際標準而制定，除了我們所公布的準則或指引，我們在審查時也參考國際間諸如 ICH、WHO、美國 FDA、歐盟 EMA 及日本 MHLW/PMDA。我們的方向及目標是透過法規策略以促進國人健康並推動國內生物藥品之研發。首先我們參與 APEC 活動並尋求區域性之法規協和，然後再放眼全球。希望有一天台灣也可以對延長壽命及改善全人類生活品質有所貢獻。

三、再生醫學細胞產品之品質確效與管制 (Aspects of Quality Evaluation and Control Corresponding to the Type of Cell-based Products for Regenerative Medicine)

(一) 歐洲再生醫學現況 The European Landscape for Regenerative Medicine

由任職於葡萄牙 INFARMED 的資深科學家，同時也是 EMA 的 BWP/CHMP 工作小組專家 Dr. Margarida Menezes Ferreira 報告。對於新興生技產品

(advanced-therapy medicinal product，簡稱 ATMP)採取風險管控的方式，尤其歐盟於 2013 年 2 月發布的指引”Risk Based Approach Guideline”可協助申請者找出產品的風險以及風險相關因子，例如傳染(病毒、細菌、黴菌)、不當免疫反應、致腫瘤性、細胞變異等。基於風險的概況剖析(risk profile)來決定查驗登記時需要送的資料內容及詳細度。此外，歐盟於 2009 年成立委員會 Committee for Advanced Therapies (簡稱 CAT)以來，共有 13 件申請案，其中 4 件獲得核准，包括 ChondroCelect、Glybera、MACI 及 Provenge，另有四件已經撤案，其餘 5 件尚在審查，所以 ATMP 可謂開始起步，未來產品可望逐漸增加。

(二) 案例討論：日本自體細胞產品工業化經驗 (Case Study: The Experience of the Industrialization for Autologous Cell-based Products in Japan)

由日本細胞工程公司 (Japan Tissue Engineering Co., Ltd.)的Dr. Kenichiro Hata 與大家分享日本第一個獲得上市的組織工程醫療產品(Tissue-Engineered Medical Product，簡稱TEMP) JACE® 的研發上市過程。雖然這個TEMP產品在美國已被使用超過25年，但是當時日本對這類產品尚無經驗且法規尚未完善，同時在分類上究竟應歸類為藥品或醫療器材也有所爭議，因此直到2007年才以醫療器材的分類被核准。Dr. Hata特別指出自體細胞產品的原料來源是病人自己的細胞，所以在品質上會有相當的變異，無法如一般原料班訂定單一的原料規格，甚至連操作及運送標準也很難一致化，這些都是自體產品的挑戰。

(三) 案例討論：細胞產品品質管控案例 (Examples Relating to the Quality Control of Cell-based Products)

由日本帝人製藥公司 (Teijin Pharma Limited)的Dr. Yuuki Miyatake與大家分享細胞產品品質管控案例，而足以影響品質的因素皆須考慮，包括細胞來源(同種自體、同種異體或異種)、細胞保存庫(來源、中間體)、轉染、分化、產品形式(細胞、2D結構、3D結構)、作用機轉、複合物(藥品、醫療器材)、貯存條件(室溫、冷凍、液態氮)及醫院內備製(漂洗、活化)，在生產過程中從起始物製最終產品都應遵照

日本政府規定之 GCTP (Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice)。

四、抗體工程技術及產品：現況與未來展望 (**Antibody Engineering Technologies and Products: Current Status and Future Prospects**)

(一) 有效的抗體工程模式(**Effective Engineered Antibody Formats**)

由日本東北大學(Tohoku University)的教授Dr. Izumi Kumagai介紹抗體工程研發模式。由於基因重組織技術逐漸發展，近年來已經有超過30個單株抗體生物藥品被核准運用在各種治療領域，包括癌症及免疫疾病。而不同分子模式的抗體結構包括IgG、Fab、Fv及scFv也藉由蛋白融合等技術被運用來研發新的抗體及功能，例如由兩個不同的 ScFvs 雙體 (Diabody) 而組成的雙特異性抗體 (Bispecific Antibodies)，具有標靶之功效，可作用至腫瘤細胞表面。而雙體經過不同排列組合而產生之雙特異性抗體對於癌細胞生長之抑制力亦不同。

(二) 雙特異性IgG抗體結合凝血第九因子及第十因子治療A型血友病 (**Bispecific IgG Antibody against FIXa and FX to Treat Hemophilia A**)

日本中外製藥公司(Chugai Pharmaceutical Co.) Dr. Manabu Wada以羅氏藥廠研發的ACE910為例，介紹雙特異性IgG抗體之應用。ACE910用於先天性基因缺損之A型白血病的預防治療，此單株抗體可一邊抓住FIXa，另一邊抓住FX，模擬出第八因子(FVIII)之凝血效能，而製程中尤其是研發階段至量化過程，最大的挑戰就是要降低誤配(mis-paired)現象，並延長產品半衰期，使雙特異性IgG抗體不被FVIII抑制劑(inhibitors)影響，也不會誘發抑制劑生成。

(三) 成功案例分享 (**GAZYVA® / GAZYVARO™ - The Success Story of a Glyco-engineered Antibody**)

德國羅氏醫療診斷設備公司(Roche Diagnostics GmbH) Dr. Elisabeth Kirchisner以該公司產品obinutuzumab (GAZYVA® / GAZYVARO™)，也是全球第一個獲准上市

之醮化修飾單株抗體為例，說明品質設計(Quality by Design，簡稱QbD)的策略如何運用在單株抗體藥物之研發。研發過程必須先找出關鍵步驟及關鍵因子，同時還需考慮單一變數及多重變數在製程中可能造成的影響，對於最差狀態(worst-case)也要有所了解。

五、加速發展計畫：特殊化學製造管制考量 (Accelerated Developing Programs: Unique CMC Consideration)

(一) 快速審查機制之化學製造管制考量及挑戰 (CMC Considerations and Challenges for Accelerated Programs)

由日本PMDA的Dr. Yasuhiro Kishioka報告在SAKIGAKE策略下，快速審查機制之化學製造管制考量及挑戰，強調以事前的諮詢輔導及預審制度來縮短審查者與廠商的認知差距，將原先新藥的審查時間由12個月縮減成6個月。而審查重點考量主要是將從前著重於上市前審查之管理擴大延伸之整個藥品生命週期，基於科學證據及風險評估來審查，在過去廠商需收集完整之數據及資料才可提出申請，而快速審查機制容許無關風險的數據及資料可以搭配風險管控機制在上市後再提供。Dr. Kishioka特別提到目前ICH正研擬的Q12 (Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management)也是基於這樣的邏輯而規劃，預計2016~2017年將完成，屆時業者及法規單位可以從中得到更仔細及更完整之概念。

(二) 突破性治療產品挑戰與機會 (Challenges and Opportunities for Commercial Manufacturing Readiness and Launch of Breakthrough Therapy Products)

由美國羅氏集團Genentech藥廠Dr. Earl Dye報告美國發展現況。美國在2012年重修PDUFA (Prescription Drug User Fee Act)，進一步提出突破性治療產品之審查機制，對於治療嚴重或危害生命疾病之藥品可提出申請採取此機制審查。自2012新法上路以來，已有201件廠商要求循此機制，但只有60件(約30%)被同意以

Breakthrough機制送審，值得注意的是其他70%的案件有可能只是送件太早暫時無法符合，可見案件提出的時機也很重要。而以Breakthrough機制送審的案件核准率也較低，至今僅有10件通過。由於突破性治療產品的CMC數據較少，因此法規單位跟藥廠需要更多的溝通，在審查時必須評估風險及病患利益，同時需佐以上市後風險管控計畫。

(三) 加速核准產品生命週期風險分析 (Risk-based Analytical Life Cycle Steps for Accelerated Products)

任職於美國阿斯特捷利康公司生物藥品部門的Dr. Stephan Krause介紹加速核准產品生命週期風險分析，規格訂定必須經由多次的經驗累積(例如運用analytical platform technology)結合風險評估，取得一個可行又合理的限定範圍。此外，分析方法必須經過確效以確認正確性及可靠性。

六、生命週期策略之製程確效 (Lifecycle Approach to Process Validation)

(一) 由PMDA觀點看製程確效法規更新 (PMDA Perspective : Regulatory Updates on Process Validation Standard)

PMDA細胞組織產品部門Dr. Kazunobu Oyama向大家介紹日本政府對新藥研發CMC之法規要求及最新修正之確效標準，在研發過程不但要對產品品質有清楚的了解，也必須知道如何管控關鍵性製程，並重申ICHQ8~Q11的概念必須應用在產品製造上。

(二) 法規更新-EMA關於生技醫藥產品製程確效指引 (EMA Guidance Documents on Process Validation for Biotechnology-derived Medicinal Products-A Regulatory Update)

由德國藥品及醫療器材管理單位(Federal Institute for Drugs and Medical

Devices) Dr. Brigitte Brake報告目前EMA對於生技醫藥產品製程確效之相關指引，包括2014年4月公布的Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission 草案，以及2014年2月公布的Guideline on process validation for finished products -information and data to be provided in regulatory submissions都詳盡描述送審須提供的資料，此外EudraLex- Volume 4 GMP Guidelines (內容相當於ICH Q7) 之Annex 15也對產品確效有清楚規範。另外，Dr. Brake也提到美國FDA用”continued” Process Verification，而歐盟用”Ongoing” Process Verification，建議國際間用詞應統一比較不會造成困擾。

(三)生命週期製程確效：工廠持續製程驗證案例討論 (The lifecycle of Process Validation: An Industry Case Study on Continued Process Verification)

由美國輝瑞藥廠(Pfizer Inc.) Dr. Stefanie Pluschkell 代表 BPOG (BioPhorum Operations Group)分享持續製程驗證(Continued Process Verification，簡稱 CPV)案例。Dr. Pluschkell 介紹 BPOG 是於 2008 年由 26 個製藥公司組成的合作組織，曾經在 2011 年對於美國 FDA 發布的製程確效指引(Process Validation guidance) 以一個典型的細胞培養單株抗體原料藥製程為模式提出建言，雖然此模式的細節不見得適用於其他產品，但是概念及原理是一樣的。Dr. Pluschkell 並以”A-Mab Case Study”為例解釋如何運用 ICH Q9，以風險導向及風險分析來設計一套有小的 CPV，此概念不僅只運用在上市前的研發，還可延伸運用至整個藥品生命週期的問題追蹤及改善上。

七、畢會總結(Closing Remark)

由 CASSS 之 CMC Strategy Forum Global Steering Committee 主席 Dr. Wassim Nashabeh 感謝會議籌備委員會、PMDA 與 JPMA 以及所有講員與參與者，並宣傳 2015 年 1 月 26 日至 29 日在美國 Washington D.C.舉行的 2015 CMC Strategy

Forum，希望藉由不斷地分享討論，可提升製藥業者與法規單位之效能，使病患及早使用到安全有效之藥品。

肆、心得及建議

- 一、各國面臨的情況及困難極類似，透過國際間合作可大大提升功效，目前大致的共識就是遵循 ICH 所發布指引。除了全球化的目標外，可先尋求區域間之協和，加強與亞太國家諸如日本(十大醫藥先進國，亦為 ICH 發起國之一)、韓國及東協等鄰近國家之合作關係。
- 二、目前我國查驗登記的特殊機制僅包括精簡審查、優先審查及快速審查，建議可進一步研擬如美國的 **Breaking through** 及歐盟的 **adapting pathway** 之法規，對於特定危害生命又尚無有效治療藥物或方法的疾病，提供藥品儘早上市之機制，及時給予病人一線生機。
- 三、目前製藥工業發展已逐漸趨向全球化，我國藥廠在經營策略及研發上也應隨著世界潮流趨勢放眼全球。透過派員參加相關國際論壇將可了解其他國家運用科學、技術、藥品法規與流程管理所建立的審查制度，有助我國藥政管理之改革，並促進國產藥之品質提升並協助國產藥進軍國際市場。
- 四、由於科學進步，對於技術性資料之審查深度及廣度增加，此外上市藥品源源不斷，藥政管理單位之負荷愈來愈重，必須重新檢視查驗登記審查相關流程，盡量將人力做有效運用。此外，當人力運用已達極至時，建議參考 PMDA 規劃逐年提升人力，以完善藥證之管理。

肆、附件

活動照片

