

出國報告（出國類別：出席國際會議）

參加 2016 年「第 52 屆藥物資訊(DIA)
年會」出國報告

服務機關：衛生福利部 科技發展組

姓名職稱：陳得中 研發替代役研究助理

派赴國家：美國

出國期間：105 年 6 月 25 日至 105 年 7 月 2 日

報告日期：105 年 9 月 30 日

摘要

「藥物資訊協會(Drug Information Association, DIA)」，為一個由各國之產、官、學、研等不同會員自主組成之協會，所舉辦之年會為全球關於藥物之研發、藥政以及法規管理之最大會議，各國會員可藉此交流，不但可增加合作機會，亦可互通有無，針對研發以及法規管理的觀點交流意見，提升視野，由於其成員均為各國各界組成，其資訊豐富並極具參考價值。2016年第52屆DIA年會於美國費城舉行，本部食品藥物管理署藥品組王組長兆儀受邀發表演講—「Regulation of Cell Therapy Products in Asia」，與各國菁英分享我細胞治療產品之現況。本組今年亦派員前往，針對我國後續重點政策—「亞太生技醫藥研發產業中心」以及「臨床試驗研究」之推動，廣納新知以及各國經驗。

目錄

壹、目的與背景介紹	4
貳、行程表與過程紀要.....	5
一、行程表.....	5
二、過程.....	9
參、心得與建議	9
肆、附錄	10

壹、目的與背景介紹

藥物資訊協會(Drug Information Association, DIA)成立於 1964 年，會員由 18,000 多名來自世界各國的政府主管機關、法規管理單位、生技公司、藥廠、委託研究公司(CRO)、學研機構、大專院校，以及生技醫藥相關團體所共同組成。每年 DIA 都會舉辦年會，供各國成員發表討論關於藥物研發以及法規管理現況、問題以及展望，各單位(公司)都會設攤呈現重要成果、創新內容甚至作為合作意向的初步溝通平台，是全球藥物研發與法規管理的盛會。本組作為本部「生技醫藥國家型科技計畫(NRPB)」、「臨床試驗研究」以及「癌症研究」的業管單位，往年均積極出席本會，盼與國際接軌、蒐集新知，作為政策推動及管考之依據。今年 6 月 26~30 日 DIA 於美國費城舉行「第 52 屆藥物資訊協會年會」，展覽與研討會同時舉行，展場有逾 400 個展覽攤位；研討會主題則依內容與性質分為 22 類(22 tracks)，每個議題分別由來自學研單位、法規管理單位、醫院以及產業界的 2 至 3 位講者發表演說，開場則多會由一位引言人引言，讓每場演講都能納進各界觀點，並藉由這個平台，讓各界代表對話，將每個議題的面向多元呈現。另，美國 FDA、歐盟 EMA、日本勞動厚生省 MHLW 與 PMDA 均與會參加。本部食品藥物管理署藥品組王組長兆儀亦於本次年會受邀與亞洲細胞治療組織(Asian Cell Therapy Organization, ACTO)的理事長—Shimosaka 先生同台演講，針對我國及亞洲細胞治療產品的法規管理以及現況進行分享，引起熱烈廣泛的討論，大幅提升我國藥物法規管理之國際

能見度。此外，財團法人醫藥品查驗中心(CDE)亦於展場設立攤位，並發放文宣與影片，本次主題為「台灣臨床試驗資訊平台」，主要目的是要向國際呈現台灣友善的臨床試驗環境、臨床試驗量能以及競爭力。另外也由財團法人醫藥品查驗中心(CDE)周主任華萍展示兩篇海報論文，分別為「台灣的銜接性試驗現況」(Bridging Study Evaluation in Taiwan)、「台灣法規政策對臨床試驗發展的衝擊」(The Impact of Regulatory Policy on the Development of Clinical Trials in Taiwan)。並透過舉辦「台灣之夜(Taiwan Night)：法規科學專家學者聯誼晚宴」，邀請了DIA全球執行長 Ms. Barbara Lopez Kunz、DIA 理事會成員、美國 FDA、歐盟 EMA、日本 PMDA 等國的藥政法規專家學者以及台灣與多國生技公司代表蒞臨晚宴，期間賓主盡歡，為我國藥政科學外交有所助益。

貳、行程表與過程紀要

一、行程表

日期	行程
105 年 6 月 25 日	由桃園機場飛往美國紐約甘迺迪機場
105 年 6 月 25 日至 105 年 6 月 26 日	由甘迺迪機場乘 shuttle bus 前往費城
105 年 6 月 26 日至 105 年 6 月 30 日	參加 DIA 年會
105 年 6 月 30 日至 105 年 7 月 1 日	由甘迺迪機場飛往桃園機場

二、過程

(一) 會議論壇及研討內容

1. 大會歡迎致詞

DIA 全球執行長 Barbara Lopez Kunz 開場致詞：2016 DIA 年會的主旨是「全球觀點(global perspectives)」，因為來自各國各界成員，DIA 有多元的面相、不同的觀點，具有可以創造改變，服務人群的能力與資源，對於促進全球健康亦頗有助益。DIA 主席 Dr. Sandra Milligan 也表示多年來，DIA 始終致力於藥物研發及法規管力的國際合作及並針對每年重要的議題提供多面向的建言，期盼能促進醫藥產品發展，並確保這些意見能儘可能地在各國落實。Dr. Sandra Milligan 即將卸任，接任者 Dr. Tatsuo Kurokawa 也鼓勵參加成員，能獲取這些資源，就具有改變全球健康的機會，就應該責任貢獻。

今年 DIA Global Inspire Award 頒發給 Drugs for Neglected Diseases initiative (President' s Award for Outstanding Contribution to Global Health)、Dr. Toshiyoshi Tominaga (Global Connector Award)、Ms. Isabel Drzewiecki (Excellence in Service Award)。「被忽略的疾病藥物研發組織 (Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi))」是以病人需求為導向的非營利為目的之組織，該組織致力於研發被忽略疾病之藥物，諸如：嗜睡症、利什曼原蟲症、美洲錐蟲症、瘧疾、血絲蟲感染及愛滋病等，該組織提出將於 2018 年前發展 11-13 種治療被忽略疾病

之方法與策略，DNDi 因其貢獻獲得對世界公共衛生傑出貢獻獎。

2. Diamond Session 鑽石論壇

Diamond Session 鑽石論壇是今年新舉辦的意見交流平台，邀請了全球跨領域專家，演講醫藥治療的未來及對人類生活的影響，共有 8 項議題，與會者可以聽到來自業界、學研界及法規主管機關講述重要議題並提問討論。鑽石系列演講聚焦在整個藥品開發過程中，利益相關者之間的協同、協作及合作，包括病人、付費者、管理者、學研及業界，及這些行為如何帶來更大的創新、縮短上市時間、及增加產品療效。

由各國法規主管機關如歐盟 EMA、美國 FDA 以及日本 PMDA 分享其各自面臨的挑戰，介紹最新的國際多國、雙邊合作，這樣的合作可以避免重複執行。其中日本 PMDA 再次重申該國 2014 年開始的 conditional approval 機制，允許廠商在上市 7 年內補充提供足夠的安全療效證據，目前已有 1 件產品在這項措施下獲核准；PMDA 並報告 2013 年建立的 Sakigake designation 認定機制，強調對廠商的研發前諮詢輔導、協助新產品開發的機制。EMA 則表示雖然英國脫歐，但短期內 EMA 的醫藥政策仍不會改變，如：PRIME 認定將提供 EMA 早期介入諮詢輔導與加速審查，促進迫切需求用藥之上市；EMA 也說明其國際合作方式，包括與 FDA 共同在促進病人參與醫藥開發 (patient engagement)，及查核後互認的規劃與安排。

3. 腫瘤免疫治療的臨床開發

來自業界代表探討免疫腫瘤學治療在臨床研究開發的科學、方法與進展，闡述一般(standard)、標靶(targeted)及最新腫瘤免疫治療(immunotherapy, I-O)的差異，及I-O新的研究方向。這次會議主要探討2個主題：(1) I-O藥品與其他藥品的合併治療；(2) 以基因體學為基礎，研究生物標識分子(genomics-based biomarker)在I-O治療的運用。合併治療包括一般化療藥品、其他標靶藥品與I-O藥品的合併治療，或I-O藥品彼此之間的合併治療。目前的研究，顯示標靶藥品治療比化療藥品提供更好的效果，單一I-O的單一治療又更有效、I-O藥品的合併使用更具治療上的優勢，PD-1/PD-L1藥品展現目前I-O療法最強的臨床效果，也建立了IO合併治療的基礎。另外，在探究為何部分病人對於nivolumab的治療沒有反應的研究中，發現這些病人癌細胞缺乏PDL-1的表現，或表現量低，致藥品無效，在這類的病人，加上ipilimumab的合併治療，則可提升療效。除了PD-L1，研究也發現病人細胞的基因配對修補(mismatch repair)的能力與PD-1/PD-L治療效果具相關性，這些研究顯示個人基因表現型差異，可能影響I-O藥品的療效。許多基因體學研究及腫瘤與免疫細胞相互作用的研究，也嘗試找出有意義(更具區別性與醫療效果)的生物標識分子(biomarker)以輔助I-O治療的效果，提高對於各類基因表現族群的治療效果，這些研究結果有待進一步臨床運用上的驗證。講者也提出這些生物標識分子或基因

關聯性研究的挑戰包括：cutoff definition（切割點，多少表現算陽性或陰性）、應該依據表現比例或依據表現強度、細胞種類（檢視癌細胞或免疫細胞）、表現位置（在細胞表面或內部）及表現分布（區塊或分散、癌細胞中心或週圍）、癌症種類、癌細胞多樣性(heterogeneity)、切片時間、取樣位置（血液、癌細胞微環境）、取樣檢體（血液中癌細胞、癌細胞DNA）等等，講者認為或許綜合性的分析數據結果能提供更宏觀的參考依據。總而言之，個人基因表現型差異，可能影響 I-O 藥品的療效，了解病人免疫系統的表現型與基因型（利用基因體學研究生物標識分子），可能提供 I-O 治療的新方向。

4. CBER 論壇

CBER 成立於 1902 年，原本在 NIH 組織下，後於 1972 年併入 FDA，專管生物藥品，CBER 代表舉例說明現在管理生物藥品面臨的挑戰，例如：(1) 活體病毒載體藥品洩出對環境的影響；(2) 活體生物產品的研究與管理，譬如糞便菌叢移植；(3) 基因改造產品 (gene-modified products) 的使用譬如使用 CAR-T 治療急性白血病 AML。最大的挑戰在於必須一方面扶植產品開發，一方面又必須符合管理法規與目標。其中 FDA 特別說明理論上 CAR-T 細胞會自動尋找癌細胞，將之消滅，不過目前只有對血液腫瘤較為有效。新一代的 CAR 基因工程結構設計，運用抗體結構使與癌細胞結合更佳、使 CAR-T 在體內的存活與活性更強，CAR-T 的優點在於

自體細胞，沒有排斥的問題，但最大的不良反應為可能發生的細胞因子釋放症候群 (cytokine release syndrome)，或稱細胞因子風暴 (cytokine storm)，當 CAR T 進入人體，活化 T 細胞造成急性與大量的細胞因子釋放，吸引更多免疫細胞群聚並釋放更多細胞因子，這強烈的發炎反應造成發燒不退，可能引起低血壓、腎衰竭、白血球低下、凝血功能異常、呼吸衰竭等副作用，甚至造成病人死亡。另外因為病人輸注 CAR-T 前必須先經過化療降低免疫功能，這可能會造成 B 細胞再生障礙，這也是 CAR-T 治療方法上仍有待研究補救的部分，另外雖然 CAR-T 治療有有些成功治癒白血病的案例，但目前研究只對血癌有效，對實體癌仍然沒有成效，而且近期有 3 名病人死亡，FDA 已經終止臨床試驗。CAR-T 治療仍有研究的空間，尤其安全性的研究，FDA 代表表示，目前 CBER 內部也成立了 Pilot Clinical safety database project for CAR T，希望對 CAR-T 的開發提供產品安全的管理規範。補充說明：CAR-T 細胞治療產品在 FDA 適用 fast track designation, breakthrough therapy designation, accelerated approval 及 priority review designation.

5. 細胞治療產品管理之各國比較

王組長介紹國際 (美歐日韓星) 對細胞治療產品的管理及提供比較分析，並介紹我國細胞治療產品管理與審查觀點。法規管理的主要難題在：如何管控品質，確保安全，以及如何驗證有效性，尤其是長期療效及追蹤機

制，是各國醫藥法規主管機關及產品製造業者在管理與製造上所面臨的共同挑戰。目前全球細胞治療管理大致可以分為歐美派與日派，歐美派的觀點是將細胞治療產品全部歸屬於生物藥品管理，因屬商品，所以必須執行臨床試驗並取得上市許可，但制定「醫院排除條件(hospital exemption)」。

日派之法規管理方式則是分為「細胞治療技術」以及「細胞治療產品」，允許醫療院所就醫生專業判斷執行細胞治療，但細胞處理場域及治療計畫需要經過事前審查，且每年必須繳交安全評估報告。在亞洲區，韓國、新加坡等之管理方式皆參考美歐管理方式，以產品的方式管理。目前台灣雖然沒有核准細胞治療產品上市，但約有 40 多件臨床試驗正在執行中。未來 TFDA 將規劃修正查驗登記審查準則及藥事法，清楚定位細胞治療產品或是基因治療產品。學術單位對於分類上屬於醫療技術(medical practice)還是以醫藥產品(medicinal product)管理，有許多不同的意見及看法，尤其是對於單一次手術進行之自體使用細胞，其特性類似移植概念，應以醫療技術管理為宜。隨著細胞應用於醫療陸續出現不可思議突破進展，不難發現科技會帶動法規主管單位審查觀點之改變與前進。

(二) 台灣之夜：我國於費城希爾頓餐廳 (Hilton Restaurant)主辦/舉行台灣之夜法規科學專家學者聯誼餐會舉行，駐紐約台北經濟文化代表處陳豐裕副處長及衛福部駐美衛生專員盧道揚組長也特別蒞臨，CDE 協助宴請

多國賓客，邀請了DIA全球執行長 Ms. Barbara Lopez Kunz、DIA理事會成員、美國FDA、歐盟EMA、日本PMDA等國的藥政法規專家學者以及台灣與多國生技公司代表蒞臨晚宴，期間賓主盡歡，為我國藥政科學外交有所助益。

參、心得與建議

一、心得

DIA 是目前國際上最重要之藥物研發以及法規管理研討會議，議題豐富多元，參加者眾，除各國政府主管機關外，還包含了學研界、產業界等，包括了生技公司、藥廠委託研究公司(CRO)，展場中各家業者均展現硬、軟實力，不管是各家的產品或是 CRO 的服務宣傳，小至標語，大至對談內容，均令人耳目一新。各國政府主管機關亦在此宣導管理策略並提供現場諮詢。今年年會也有不少特殊藥品開發的議題，像是罕見疾病藥品的開發、生物相似藥的開發以及食藥署王組長受邀演講的細胞治療等，均在在顯示藥物開發樣態的日新月異，然而我國在新穎的藥品在審查與管理時，常因各界的關注與期待，主管機關常背負極大壓力，但其實如同 PMDA 演講所提到死亡之谷，生技醫藥產品從基礎研究到轉譯醫學進而到臨床使用，能度過死亡之谷的產品實在有限，在我國生技醫藥開發時，許多學者充滿熱誠地探索、研究，但對實務製造面缺乏了解，亦對法規之規範不甚清楚，往往影響著產品的產業化，而業界以及投資者對於後續金額追加，是否繼續加碼，往往缺乏信心，導致最後真正進入市場的產品更為有限，甚至我們常常在做 Me too 的產品(如：學名藥)，而非深具創新與前瞻的 Me first 產品，這些都將影響我國生技醫藥產業的研發方向與未來。此外，在為數可觀的蛋白質藥專利即將到期的現在，各國廠商均摩拳擦掌地等著進攻生物相似藥的市場，當然在專利藥的擁有人(原廠)看來，法規的不周延、科

學驗證方法的侷限性等都是原廠不建議太快推行、核准生物相似藥的原因。然而因為生物相似藥較學名藥擁有更高的價值性，事實是這些挑戰遲早終將面對，我國亦有不少廠商滿懷雄心等著法規通過，這些都是本部作為主管機關在法規規範以及產品研發的導引上所必須考量的。

二、建議

(一) 我國現在的藥業市場以學名藥為主要導向，實需改變業界思維，提升新藥開發商的價值與使命感，健全我國生技醫藥研發環境，尤其這次在 DIA 觀察到，CRO 公司能提供的服務與扮演的角色著實相當多元，也非常舉足輕重，但在台灣，CRO 幾乎淪為藥品上市的配角。作為主管機關，未來除鼓勵 CRO 廠商參加 DIA，增加教育學習，甚至在 DIA 設立展示攤位之外，我們應花心思提升國內 CRO 公司之層次，對生技醫藥研發應更有裨益。

(二) 我國應鼓勵生技醫藥廠商，尤其是中小型的廠商參與 DIA 年會，不僅可提供創新觀點與靈感，更能趁機與許多國家交流，亦可作為宣傳我國軟、硬實力的方式。亦應鼓勵各相關單位同仁出國參加，事先挑選主題後分頭聽講，除可將我國經驗與成果和國際分享外，因 DIA 議題實在很多，聽者分身乏術，常在魚與熊掌兼躊躇不已，界會議之便，打開我國與世界醫藥先進國家之之交流討論，實有助益。



Welcome DIA 2016 Annual Meeting Registration and Exhibit Hours

Saturday

Exhibitor Registration: 9:00AM - 5:00PM

Sunday

Exhibitor Registration: 8:00AM - 6:00PM

Registration for Full Day and Morning Preconference Tutorials: 8:00 - 9:00AM

Registration for Afternoon Preconference Tutorials and General Registration: 12:30 - 6:00PM

Monday

Attendee, Exhibitor, & Speaker Registration: 7:00AM - 6:00PM
Exhibit Hours: 9:30AM - 6:00PM
(Reception 4:00 - 6:00PM)

Tuesday

Attendee, Exhibitor, & Speaker Registration: 7:00AM - 5:15PM
Exhibit Hours: 9:00AM - 5:00PM

Wednesday

Attendee, Exhibitor, & Speaker Registration: 7:00AM - 5:15PM
Exhibit Hours: 9:00AM - 4:00PM

Thursday

Attendee & Speaker Registration: 8:00 - 11:00AM

DIA DEVELOP
INNOVATE
ADVANCE

#DIA2016 | @DrugInfoAssn

Bridging Study Evaluation In Taiwan

Tai-Wai Shun, Ming-Hsiao Chan, I-Chun Lai, Yi-Lin Wang, Churn-Shiouh Gau
Center for Drug Evaluation, Taiwan twshun468@cde.org.tw

OBJECTIVE

Bridging study evaluation (BSE) is a process required before or with NDA submission in Taiwan and was implemented since 2007. Currently, BSE submission is required for all new chemical entities, generic equivalent products, new dosage forms, new strengths and products required by the authority. The purpose of BSE is to evaluate if there is any ethnic difference, including clinical and/or adverse difference. The study aims to evaluate the relationship between BSE results and the presence of Asian clinical data in the bridging study data package.

METHODS

Taiwan Center for Drug Evaluation (TCDE) has reviewed the technical dossiers of all BSE applications submitted from 2004 to 2015. We analyze the Asian clinical data in their bridging study data package and their BSE results (waiver or non-waiver of bridging study). The reasons for not granting a waiver in the BSE review process will also be analyzed.

RESULTS

New BSE submissions had been reviewed by TCDE since 2004. The percentage of cases with Asian clinical data increased from 34.2% in 2004-2008 to 88.3% in 2013-2015 (Table 1). Overall, more than 80% of BSE applications with Asian clinical data granted a bridging study waiver. The percentage of bridging study waivers with Asian clinical data increased from 85.3% in 2004-2008 to 92.1% in 2013-2015.

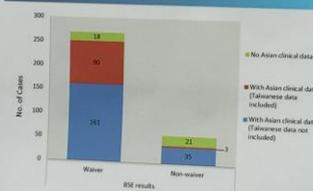
Table 1. The number of BSE submissions with/without Asian clinical data analyzed by BSE results, from 2004 to 2015

BSE results	With Asian clinical data (%)	Without Asian clinical data (%)	Total (%)
BSE submission date: 2004-2008 (Total submissions: 212)			
Waiver	83 (39.2)	87 (41.0)	150 (70.8)
Non-waiver	32 (15.1)	29 (13.7)	62 (29.2)
BSE submission date: 2009-2012 (Total submissions: 155)			
Waiver	120 (77.4)	14 (9.0)	134 (86.5)
Non-waiver	14 (9.0)	21 (13.5)	35 (22.5)
BSE submission date: 2013-2015 (Total submissions: 133)			
Waiver	93 (70.0)	8 (6.0)	101 (75.9)
Non-waiver	22 (16.5)	10 (7.5)	32 (24.1)

RESULTS

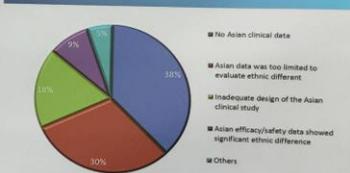
In the 10-year period (January 1, 2010 to December 31, 2015), a total of 234 BSE applications were reviewed by TCDE. Eighty-four percent of the BSE applications had Asian clinical data and about half of them had clinical data of Taiwanese patients included in their bridging study data package (Figure 1). Nearly all BSE submissions with Taiwanese clinical data (>90%) granted a bridging study waiver.

Figure 1. The number of BSE submissions with/without Asian clinical data in bridging study waivers and non-waivers, from 2010 to 2015



In general, BSE submissions without Asian clinical data would not grant a bridging study waiver, but with few exceptions including but not limited to: topical agents with insignificant systemic exposure, treatment of rare diseases or unmet medical needs in Taiwan. For those with Asian clinical data, the main reasons for not granting a bridging study waiver were the number of Asian subjects was too small to evaluate ethnic difference (30%), inadequate design of the Asian study (18%) and Asian efficacy/safety data showed significant ethnic difference (9%) (Figure 2).

Figure 2. Reasons for not granting a waiver in the BSE process, BSE submissions from 2010 to 2015



CONCLUSION

There is a trend of more and more Asian clinical data being submitted in the bridging study data package. This trend indicates pharmaceutical sponsors have taken ethnic factors into consideration in the drug development process. Nearly all BSE submissions with Taiwanese clinical data grant a bridging study waiver. The main reason is that these data have already been reviewed by TCDE in the previous IND process. With few exceptions, BSE applications without Asian clinical data will not grant a bridging study waiver. Therefore, collecting Asian specific Taiwanese clinical data in the clinical development of new drugs may expedite NDA approval in Taiwan.

DISCLOSURE

Tai-Wai Shun: Nothing to disclose
Ming-Hsiao Chan: Nothing to disclose
I-Chun Lai: Nothing to disclose
Yi-Lin Wang: Nothing to disclose
Churn-Shiouh Gau: Nothing to disclose

