

出國報告(出國類別：出席研討會)

參加歐洲藥品管理局(EMA)「藥品生命週期管理
規範 (ICH Q12)」研討會

Joint BWP (Biologics Working Party)/QWP
(Quality Working Party)/ GMDP IWG
(GMP/GDP Inspections Working Group) –
Industry European workshop on Lifecycle
Management

出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林邦德副研究員

派赴國家：英國

出國期間：104年10月27日至104年10月31日

報告日期：104年11月

壹、 摘要

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonization, ICH) 為國際藥政法規最重要之溝通平台，主要的成員為美國食品藥物管理局 (US FDA)、歐盟醫藥管理局 (European Medicines Agency, EMA) 及日本厚生省 (Japan MHLW) 等三國藥政法規單位，除此之外跨國藥廠及美國製藥公會 (PhRMA)、歐洲製藥公會 (EFPIA) 及日本製藥公會 (JPMA) 也都相當積極的參與此會議並扮演重要角色，其主要目的是透過發展及執行協合化之規範及基準，以促進新藥研發及查驗登記之一致化及效率。目前 ICH 已發展超過 50 個規範及基準，其執行委員會 (Steering Committee) 並於 2014 年 6 月加入加拿大與瑞士等 2 國為新成員，並計畫改組擴充全球之會員中。

ICH Q12 規範「Guideline on Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management」係於 2014(去)年 6 月由 ICH 執行委員會 (Steering Committee) 新採認之主題，著重藥品之上市後之化學、製造及管制 (Chemistry Manufacturing and Control/CMC) 變更管理協和化，以風險管理有效運用藥品審查與 GMP 查核等資源，來維護藥品品質並確認藥品供應不會短缺。其修訂之時程為進行 3 次專家工作小組會議 (Expert Working Group) 後，將於 2016(明)年第二季採認 EWG 完成之草案 (Step 2)，於 2017(後)年第二季採認完成之規範 (Step 4)。

本次研討會由歐盟假位於英國倫敦之歐洲藥品管局 (EMA) 召開，並邀請其他非 ICH 國家之衛生主管機關代表，如我國及韓國參加，同時錄影公開研討會討論內容於網站上。能獲邀參加本次的會議，足見歐盟對我國之重視與善意，除讓我國得以即時掌握 ICH 有關藥品上市後變更最新的內容與進展，一併可作為我國未來增修相關法規之參考依據。

目次

壹、	摘要	2
貳、	目的	4
參、	過程紀要.....	5
肆、	心得與建議事項.....	10
伍、	工作照片.....	12
附件	14

貳、 目的

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonization, ICH) 為國際藥政法規最重要之溝通平台，主要的成員為美國食品藥物管理局 (US FDA)、歐盟醫藥管理局 (European Medicines Agency, EMA) 及日本厚生省 (Japan MHLW) 等三國藥政法規單位，除此之外跨國藥廠及美國製藥公會 (PhRMA)、歐洲製藥公會 (EFPIA) 及日本製藥公會 (JPMA) 也都相當積極的參與此會議並扮演重要角色，其主要目的是透過發展及執行協合化之規範及基準，以促進新藥研發及查驗登記之一致化及效率。目前 ICH 已發展超過 50 個規範及基準，並計畫進行改組擴充加入全球之會員。ICH Q12 Guideline on Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management 係於 2014(去)年 6 月由 ICH 執行委員會 (Steering Committee) 新採認之規範主題，著重於藥品之上市後之化學、製造及管制 (Chemistry Manufacturing and Control/CMC) 變更管理協和化，以風險管理有效運用藥品審查與 GMP 查核等資源，來維護藥品品質並確認藥品供應不會短缺。

本次研討會由歐盟假位於英國倫敦之歐洲藥品管局 (EMA) 召開，受邀與會人員主要來自歐、美、日各國化學及生物藥品之化學、製造及管制 (Chemistry Manufacturing and Control/ CMC) 審查與 GMP 查核主管機關官員及國際製藥界之專家，並邀請我國及韓國等非 ICH 國家衛生主觀機關代表，共約有一百多人參加，於 10 月 28 日、29 日在 EMA 會議室進行討論，範圍包含上市後變更風險管理系統、法規意見/既定條件 (Established Conditions) 及上市後便跟管理計畫書 (Post-Approval Change Management Protocols) 等。除讓我國得以即時掌握 ICH 有關藥品上市後變更最新的內容與進展，同時可作為我國未來增修相關法規之參考依據。

參、 過程紀要

一、 參加人員：

本次受邀與會人員主要來自歐、美、日各國化學及生物藥品之化學、製造及管制(Chemistry Manufacturing and Control/CMC) 審查與 GMP 查核主管機關官員及國際製藥界之專家工作小組成員 [Joint BWP (Biologics Working Party)/QWP (Quality Working Party)/ GMDP IWG (GMP/GDP Inspections Working Group) , 並邀請我國及韓國等非 ICH 國家衛生主觀機關代表擔任觀察員，共約有一百多人參加。

二、 行程及內容：

(一)行程簡介：

日期	行程
104 年 10 月 27 日	桃園機場啟程至英國倫敦
104 年 10 月 28 日至 29 日	參與 Joint BWP (Biologics Working Party)/QWP (Quality Working Party)/ GMDP IWG (GMP/GDP Inspections Working Group) – Industry European workshop on Lifecycle
104 年 10 月 30 日至 31 日	自英國倫敦啟程回抵桃園機場

(二)會議內容重點摘要：

1. 藥品(產品)生命管理及 ICH Q12 規範(草案)編修進度:

- 產品生命週期管理: ICH Q12 的目的在 ICH Q8~Q11 的原則上，建立一個協和化架構(framework)，以增進藥品(包括化學及生物技術/生物藥品)上市後 CMC 變更之可預期性及效率

註: ICH Q8 (Pharmaceutical Development)、Q9 (Quality Risk Management)、Q10 (Pharmaceutical quality management systems / PQMS)及 Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances –Chemical Entities and Biotechnological/ Biological Entities)

- ICH Q12 規範(草案)編修進度 (如附件)

2. 既定條件(Established Conditions)。

係採用美國 FDA 於 2015 年 5 月公告之草案「Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products Guidance for Industry」，其用意在於規範藥品，包括新藥(NDAs)、學名藥(ANDAs)及生物技術/生物藥品等產品，其核准上市後化學、製造及管制(CMC)之重大變更，如主成分原料藥或製劑廠、關鍵性製程或設備、檢驗分析方法、規格及/或直接包材變更等，廠商應依照查驗登記技術文件資料(CTD)格式檢附相關的技術文件資料辦理變更，以利審查人員評估，並達到送審資料與審查標準一致性。

3. 上市後變更之生命週期管理計畫書

- 上市後變更管理計畫書(Post Approval Change

Management Protocols/ PACMP), 係歐盟於 2010 年修

訂上市後變更規定, 為上市後變更之法規鬆綁, 以提升辦

理變更案件之效率: 廠商得於重大變更前(Major/Type II)

申請 PACMP 審查, 再依獲准計畫書執行變更, 獲准之重

大變更可降為一般變更(Minor/Type I), 廠商再依計畫定

期回復變更結果/資料或可留廠備查, 其作業包含二步驟:

步驟一: 廠商應檢附上市變更管理計畫, 說明擬變更事由、風
險程度及合格標準, 並經過主管機關同意後才能執行
變更。

步驟二: 廠商檢送依步驟一核准之計畫書執行之變更結果/資
料。但某些非關鍵性的變更, 得依廠商(GMP/GDP)
品質系統(Quality System) 留廠備查。

4. 藥品品質管理系統與(CMC)審查及(GMP)查核間關係

其上市後變更可能包括與 CTD 技術文件相關之既定條件

(Established Conditions)及/或與製造廠之品質系統(PQS)相

關變更, 如廠房、設備設施、人員、文件系統、委託製造/檢

驗、訴願及回收等。 審查人員可參考製造廠之品質系統(PQS)

來評估廠商檢送變更計畫與既定條件(Established

Conditions)予以准駁。

GMP 查核人員負責查核製造廠是否符合 GMP，包括製造廠所有的產品是否符合 CTD 的既定條件(Established Conditions)，評鑑製藥廠之品質管理系統(PQS)為查核製造廠是否符合 GMP 不可或缺的一部分，包括查核藥廠之變更管理作業是否符合規定等。

審查人員與 GMP 查核人員之間的溝通與和互動對於藥品生命週期管理特別的重要，雙方人員交換審查與查核所見的缺失，可以提升查核的重點與效率。審查人員應可參閱查廠報告以了解 PQS 的現況，稽查人員應可配合審查意見，必要時於上市前/上市後現場針對產品查核，藉由合作的機制來提升藥品生命週期管理的效能。

5. 藥品生命週期策略(計畫) Post-Approval Lifecycle

Management (PALM) Strategy/Plan 係針對藥品特性(如高風險之生物技術/生物製劑)產品生命週期(如持續改進)之品質系統管理(ICH Q10 PQMS)計畫，包括產品與製程(品質)的持續監控、變更管制及管理，可於查驗登記時或擬辦理變更時提供給主管機關審查，作為降低風險等級之參考依據。

6. 編修 Q12 之考量

因為許多有關於已核准上市之藥品及生物製劑的之變更都能以 GMP 查核(藥品品質系統 Pharmaceutical Quality System/ PQS)來確認，另外現在 ICH 會員間(如歐盟與美國)的 GMP 查核系統不同，並未有特別針對產品之 GMP 證明，無法單憑 GMP 證明就能同意針對產品特性之變更，再加上歐、美及日本有關上市後變更法規也存在著差異...等因素，所以目前修訂中 ICH Q12 草案對於業者與主管機關的助益還不是很清楚。

會議結論未來 ICH Q12 修訂將結合本次研討會之討論結果與建議，對於既定條件(Established Conditions)有更清楚的定義並朝向更實用、不會增加審查及稽核人員的負擔等工作目標前進。

肆、 心得與建議事項

本署這次能獲邀以非 ICH 國家觀察員參加 ICH Q12 工作小組/專家會議，足見歐盟對我國之重視與善意，除讓我國得以即時掌握 ICH 有關藥品上市後變更最新的內容與進展，同時可作為我國未來增修相關法規之參考依據。另觀摩到位於倫敦金融中心市區的歐洲藥品管理局(EMA)大樓，除地鐵、捷運交通便捷外，EMA 大樓建築新穎，會議室(A3)可容納百人並有先進 IT 硬體設施，可同步錄影公布在 EMA 網站上全程公開會議討論內容，十分令人欽羨。

建議本署有關修訂藥品上市後變更相關規定時，可參考國際藥品法規協和會 (ICH) 化學(包括新藥及學名藥)與生物藥品(包括疫苗、生物相似性藥品等)生命週期管理(Q12)之風險管理，明確訂定可留廠備查、次要變更及主要變更之定義與相關規定，來與國際接軌。另，ICH Q12 係連結藥物研發、風險管理及品質管理等系統 [ICH Q8 (Pharmaceutical Development)、Q9 (Quality Risk Management)、Q10 (Pharmaceutical quality management systems /PQMS)]，包括變更管理之品質文件審核與相關 GMP 查核等。

本署 CMC 審查與 GMP 查核單位在今年進入全面採用 PIC/S GMP 後應加強溝通與合作機制，以提升藥品核准上市後之管理效能，確保藥品供應無缺並促進國際化。效法如美國 FDA 及部分 ICH 會員

國針對高風險(如生物製劑)規劃有審查員協同稽查員之共同查廠;另, 審查人員可依據藥廠(商)之上市後變更管理計畫書(PACMP/ post approval changes management protocol)及 GMP (ICH Q8, Q9, Q10) 查核報告為風險評估工具, 法規鬆綁來降低變更風險等級、增加可同意留廠備查資料及避免重複補件等, 以加速通過重要上市後變更案, 持續及提升藥品生命週期並確保無藥品供應短缺問題。

伍、 工作照片

會議現場海報

Joint BWP/QWP/GMDP IWG – Industry European Workshop on LIFECYCLE MANAGEMENT

AESGP efpia APIC efra EMEA EDA

Problem Statement

Regulators want visibility to changes in "critical quality attributes" post approval

Industry wants flexibility to manage post approved ingredients to minimize supply chain complexities

Data not submitted from suppliers translated to more post approved submissions with higher reporting categories

Challenges in Post Approval

Complexity of regulatory requirements

Fragmentation of regulatory requirements across different regions

Multiple regulatory requirements for different categories

High cost of regulatory compliance

Example of Filing Classifications

Traditional Filing	QbD/ Risk Based Filing
<ul style="list-style-type: none"> Requires full data set for all parameters Requires full data set for all parameters Requires full data set for all parameters 	<ul style="list-style-type: none"> Requires full data set for all parameters Requires full data set for all parameters Requires full data set for all parameters

Solutions

Only list CPPs in control strategy

Use a PACMP to manage proposed changes to critical quality attributes in approved application

Components of a PACMP

- One protocol for review and approval
- Content of protocol includes experimental plan and acceptance criteria as it relates to parameter criticality
- Ability to execute the approved PACMP multiple times
- Two tier approach for reporting categories

© 2012 Vertex Pharmaceuticals Inc. All rights reserved.

Change Management Protocols Small Molecule, Generic Experience

- Small molecules often require routine changes throughout a product's lifecycle.
- Manufacturers would like to use change management protocols to reduce the review and approval time of variations, not reduce the requirements to support variations.
- Change management protocols will reduce the variation classification and potentially reduce review and approval timelines up to 8 months.

Objective: to ensure uninterrupted product supply to the patient.

Case Description

Product: lyophilised powder in a vial

Seven change management protocols were prepared for different anticipated changes that are normally classified as Type II:

- manufacturer of active substance
- manufacturing site of active substance
- manufacturing site of drug product
- update of Active Substance Master File
- immediate packaging of the drug product
- manufacturing process of drug product
- batch size of drug product

The approach appears aggressive with the number of protocols; however.....

- each change is routine through a product's lifecycle
- supporting data is required which impacts the timeline for the variation submission, review, approval and implementation
- concept is consistent with post approval change management plan/strategy.

Change management protocols were decided as a pragmatic solution to address the implementation timelines.

Experience

DAY 70

RMS refused to assess the content.

Applicant appealed that the protocols should be assessed based on the CHMP Questions and answers on post approval change management protocols.

DAY 120

RMS Assessor comment:

"The provided change management protocols are much too general and vague and not in line with that Q&A. The applicant more or less requests carte blanche to perform variations according the Guideline on Variations without routine of competent authorities as described in that Guideline."

DAY 160 Response

Drug product manufacturing site change management protocol updated to include new information aiming to address the requested level of detail by the assessor.

The other six protocols were withdrawn due to lack of details.

Expectation/Benefit

Introduction of drug product manufacturing site as 1B variation after MA approval rather than as a type II variation.

Observations

Industry does not understand the level of detail required in a change management protocol.

- The level of detail required in a change management protocol is seen as a demanding burden by industry.
- Industry must adjust to providing the variation details earlier and focus on the time saved during the review of the re-classified variation.

Authorities are comfortable evaluating variations rather than change management protocols.

- A culture shift within the authorities is required to consider routine, lifecycle variations not as a weakness in the development but as the natural evolution of a product.

Potential Solutions

Examples of change management protocols with sufficient level of detail for evaluation.

Closer interaction of the regulatory authority and inspectorates to differentiate GMP criteria from submission criteria.

- For example, collaboration between the two authority responsibilities can address concerns about additional manufacturing sites (drug substance and drug product).



附件

「藥品生命週期管理規範 (ICH Q12)」研討會 Joint BWP (Biologics Working Party)/QWP (Quality Working Party)/ GMDP IWG (GMP/GDP Inspections Working Group) – Industry European workshop on Lifecycle Management 議程與投影片