

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：開會)

赴美國參加「第四十屆藥物資訊協會年會」

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

出國人職稱：科長

姓名：陳玉盆

出國地區：美國 華盛頓 DC

出國期間：中華民國九十三年六月十二日至六月二十日

報告日期：中華民國九十三年九月十六日

J0/c0930>958

系統識別號:C09302958

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數: 16 含附件: 否

報告名稱:

赴美國參加[第四十屆藥物資訊協會年會]

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

陳玉益 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第一組 科長

出國類別: 其他

出國地區: 美國

出國期間: 民國 93 年 06 月 12 日 -民國 93 年 06 月 20 日

報告日期: 民國 93 年 09 月 16 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: 藥品,化學製程管制規範,藥品資訊學會年會,CMC,DIA

內容摘要: 摘要由於交通及資訊之快速發展,帶動世界人事之交流更趨頻繁,產生公共衛生的問題亦趨複雜,現今講求的是地球村的概念,我國自當不可置之於度外;因應整個大環境的需求,新藥之開發技術日新月異,藥品之檢驗技術及其管理亦隨之提昇,為獲得先進國家最新之藥品管理資訊,奉派參加於美國華盛頓DC之華盛頓會議中心舉行之2004年第四十屆藥品資訊協會年會(Drug Information Association, DIA),會期自六月十四日至六月十八日共計五天,DIA年會係一討論藥品研發、製造、臨床試驗、查驗登記到藥品的上市前後之管理等議題之大型國際會議,本年度大會活動分為三部份:議題討論(380個議題)、壁報論文發表(57篇)及展覽場(1855個攤位)等,年會的重點在於議題討論,由藥品的開發時之化學製程管制規範(CMC)、藥品之有效性及安全性之臨床試驗、藥品上市前之查驗登記申請、上市後之品質、有效性、安全性之管控等,並將風險管理的觀念帶入藥品管理的領域,甚至如何撰寫臨床試驗報告、統計及資料分析等議題包羅萬象,本年會的最大目的是朝向於國際協調一致化(Harmonization),查驗登記(Regulation)法規一致化、藥品認可透明化、臨床試驗有共通的規範為目標,與會人士來自歐、美、日、東南亞、印度等地區與藥品有關之政府官員、醫學、藥學等相關領域之專家學者及業界代表等,於會中聆聽美國FDA的官員針對CMC相關之議題與業界充分的交流,有幸參予如此精彩的國際大會,眼界為之一開,尤其在與本局業務有關之化學製程管制規範(CMC)及風險管理的議題,吸收不少新知,將可應用於製作適合我國藥政管理之法規,以及與國際接軌之管理模式,以利業者遵循,提昇我國製藥業及產品之國際競爭力。關鍵詞: 藥品、化學製程管制規範、藥品資訊協會年會、CMC、DIA

目 次

摘要.....	2
壹、目的.....	4
貳、過程.....	4
參、心得報告.....	13
肆、建議事項.....	14
伍、附圖.....	16

赴美國參加「第四十屆藥品資訊協會年會」紀要

摘要

由於交通及資訊之快速發展，帶動世界人事之交流更趨頻繁，產生公共衛生的問題亦趨複雜，現今講求的是地球村的概念，我國自當不可置之於度外；因應整個大環境的需求，新藥之開發技術日新月異，藥品之檢驗技術及其管理亦隨之提昇，為獲得先進國家最新之藥品管理資訊，奉派參加於美國華盛頓 DC 之華盛頓會議中心舉行之 2004 年第四十屆藥品資訊協會年會(Drug Information Association, DIA)，會期自六月十四日至六月十八日共計五天，DIA 年會係一討論藥品研發、製造、臨床試驗、查驗登記到藥品的上市前後之管理等議題之大型國際會議，本年度大會活動分為三部份：議題討論(380 個議題)、壁報論文發表(57 篇)及展覽場(1855 個攤位)等，年會的重點在於議題討論，由藥品的開發時之化學製程管制規範(CMC)、藥品之有效性及安全性之臨床試驗、藥品上市前之查驗登記申請、上市後之品質、有效性、安全性之管控等，並將風險管理的觀念帶入藥品管理的領域，甚至如何撰寫臨床試驗報告、統計及資料分析等議題包羅萬象，本年會的最大目的是朝向於國際協調一致化(Harmonization)，查驗登記(Regulation)法規一致化、藥品認可透明化、臨床試驗有共通的規範為目標，與會人士來自歐、美、日、東南亞、印度等地區與藥品

有關之政府官員、醫學、藥學等相關領域之專家學者及業界代表等，於會中聆聽美國 FDA 的官員針對 CMC 相關之議題與業界充分的交流，有幸參予如此精彩的國際大會，眼界為之一開，尤其在與本局業務有關之化學製程管制規範(CMC)及風險管理的議題，吸收不少新知，將可應用於製作適合我國藥政管理之法規，以及與國際接軌之管理模式，以利業者遵循，提昇我國製藥業及產品之國際競爭力。

關鍵詞：藥品、化學製程管制規範、藥品資訊協會年會、CMC、DIA

壹、目的

新藥之開發技術日新月異，藥品之檢驗技術及其管理亦應隨之提昇，以符合藥政管理之國際化，藥品資訊協會(Drug Information Association, DIA)年會議程涵括歐美先進國家藥品之最新研發技術、藥品之最新發展脈動及資訊交流等，為瞭解國際間最新之藥政管理、法規調和、查驗登記、風險管理、藥品不良反應管理及藥品之品質管理趨勢等，擬藉由參加此會議，期能提昇我國藥品品質管理及檢驗研究技術。

貳、過程

藥品資訊協會(DIA, Drug Information Association) 1964 年成立於美國馬里蘭州，至今已有四十年歷史，會員已超過 30,000 人，其創會之宗旨是，凡有關生物技術，由藥品之研究開發、臨床試驗研究、資料管理、化學製造管制(CMC)、風險管理(Risk Management)、查驗登記(Regulatory Affairs)、到藥品上市後之品質安全監測(Pharmacovigilance) 等醫藥、技術、法規之議題，以利產、官、學界共同討論之全球性論壇。並透過舉辦年會、區域性會議、研討會、研究講習訓練課程及發表期刊，提供一開放科學知識交流的空間及持續教育的場所，以提昇其成員在其領域中繼續成長，並使各國之查案登記法規一致化，其成員來自歐洲、美國、日本、加拿大、東南亞、印

度等國，會員中包括有美國 FDA 及歐聯的 EMEA 的官員等，屬於國際性之協會。

2004 年第四十屆藥品資訊協會年會(Drug Information Association, DIA)，於美國華盛頓 DC 之華盛頓會議中心舉行，會期自六月十四日至六月十八日共計五天，DIA 年會係一討論藥品研發、製造、臨床試驗、查驗登記到藥品的上市前後之管理等議題之大型國際會議，本年度大會活動分為三部份：議題討論(380 個議題)、壁報論文發表(57 篇)及展覽場(1855 個攤位)等，本年會的最大目的是朝向於國際協調一致化(Harmonization)，查驗登記(Regulation)法規一致化、藥品認可透明化、臨床試驗有共通的規範為目標，與會人士來自歐、美、日、東南亞、印度等地區與藥品有關之政府官員、醫學、藥學等相關領域之專家學者及業界代表等。

大會由 DIA 會長 Dr. Eleanor M. Perfetto 致歡迎詞及頒獎，頒發優良事業獎、傑出服務獎、特殊貢獻獎及研究優勝獎，受獎者大都為對於 DIA 有極大貢獻之政府官員、學術界及產業界之精英等，其中傑出服務獎受獎者許多是美國 FDA 的官員，大多是該官員多次參與 DIA 所舉辦的研討會的講員，FDA 的許多政策可由 DIA 之研討會加以宣導，產業界能藉由此會議與歐、美官員們共同溝通、討論政策執行之可行性，有助於法規之標準化及國際化，可見 DIA 與美國 FDA 的互

動相當頻繁且良好；頒獎後 2004 年 DIA 年會大會主席英國的顧問 Brenton E. James 致開場白，宣告今年年會有來自 37 個國家、超過 1000 個演講者將發表 380 個議題之演說等，揭開 2004 年 DIA 年會之序幕，開幕式安排由美國賓州大學醫學倫理系教授 Dr. Arthur L. Caplan 演講臨床試驗有關人體試驗倫理之議題---此原則源於赫爾辛基宣言《Declaration of Helsinki》，主張不管在做任何臨床試驗，第一先決條件就是要確保受試者及病人的權益等；大會活動分為三部份：議題討論、壁報論文發表及展覽場等，議題討論共分為三十五個主題，分別為化學製造管制(CMC)、臨床試驗管理、電子文件管理、研發經濟學、電腦資訊管理、品管及品保、國際議題、統計學、Regulatory affairs 等，由於 FDA 於 2003 年公告 21CFR Part 11 有關電子紀錄及電子簽章之規定，開啟風險管理之觀念，亦將此概念應用於各種層面之管理，成為最新討論的議題，本年會各項議題幾乎均將風險管理列入討論，例如：Pharmacovigilance 的議題就有 15 個、與 Regulatory Affair 有關者所佔比率最高共有 68 個議題，其中討論對於法規的制定朝向全球融合性(Global Compatibility)，使逐步朝向全球一致化而達到調和的精神；與藥品品質有關之 CMC 的規定於會中特別有 9 個議題，本年會討論藥品安全性、有效性及品質之主題為“21 世紀藥品品質系統(Quality System for the 21th Century)”，相關的草案有 ICH Q8,

Q9, Q10, Q5E、共通技術文件(Common Technical Document, CTD)，以因應藥品市場及認可之全球化趨勢等議題，特摘錄於後：

21 世紀藥品品質系統(Quality System for the 21th Century)：

21 世紀是講求效率的時代，為了確保藥品上市時能達到高品質、有效性及安全性，對於藥品的開發到製造成成品等階段，朝向以有效率之品質設計(Quality by Design)的原則—藥品的品質來自於完善的設計，而非單靠最終產品的檢驗為之。因此對於藥品的管控，由現行以出廠前最終產品的檢驗，管控其品質，改由建立品質系統，以有系統、有效率之管理模式，從產品的開發、製造過程到最終產品出廠、上市等程序，均由有效率之設計以管控其品質，因此由處方設計到製造過程中會影響品質之製程因子均需清楚的瞭解，於產品之製造過程中每個步驟必須做即時之監控與測試，作為產品之品質管制，以防止錯誤發生時能即時的發現，因此產品規格的訂定應與製程中關鍵步驟之檢驗相結合，而非僅檢驗最終產品；為達到 QbD 有八個手段：製造前的管制、製造中之檢驗、中間產品的測試、Feedback & Feed forward controls、製程分析技術(Process Analytical Technology, PAT)、實驗設計、電腦模擬、繼續改善等方法；FDA 於 2003 年 8 月公告之 Process Analytical Technology (PAT)草案即是宣導 QbD 之概念，亦即在製程中，由原料→製程→產品，利用作業線上之即時檢驗，以防止

因錯誤而丟棄或再處理的時間、若前置作業管控良好，甚至可考慮無須最終產品檢驗即時放行之可能性、FDA 建議製程中增加自動化，以增進操作者的安全，減低人為的錯誤。目前 FDA 亦積極開發製造線上之自動化檢驗技術，例如開發近紅外線(near IR)的檢驗技術，應用於製程中之關鍵點處進行即時性檢驗，可於製造過程中清楚瞭解處方成分是否正確，以確保藥品的品質、有效性及安全性，亦即以源頭管理的方式控管藥品的品質；由 QbD 及 PAT 的概念觀之，藥品的品質管理是由產品各成分之取樣、稱量開始，以藥品管理面而言，係將 GMP 查核與最終產品之資料送審相結合，以我國現行查驗登記程序與 GMP 查核分開似有差異，且我國對於新藥申請時並無 GMP 查核制度，若執行 PAT，今後藥品查驗登記政策與制度應考量做適度之調整。

ICH 最新公告之草案 Q8、Q9 及 Q10 及 Q5E 概述：

ICH Q8 Pharmaceutical Development 草案：係對於藥品研發紀錄的規範，規定以產品製造之基本原理代替簡單的數據報告，期望工業界能對於藥品研發過程及其產品所有製程之原理充分瞭解，呈現於共同技術文件(CTD)紀錄中，使藥品管理機關及製造業者均能充分了解產品之原理及品質特性，製造業者於研發及製程中更能掌控各關鍵點，以減少錯誤的發生。

ICH Q9 Risk Management 草案:FDA 於 2003 年公告 21CFR Part 11 有關電子紀錄及電子簽章之規定，首先引用風險管理之概念，目前更應用於各種層面之管理，成為最新討論的議題，而有 ICH Q9 草案將於今年公告，其目的係建立政府與工業界對於風險的看法有一致性及有效性的共識；所謂風險的定義，係指由於產品失去有效性、安全性及有效的品質時所造成健康上的傷害，該傷害之發生概率及所造成之嚴重性，即為風險；風險管理分為四個步驟：風險評鑑 (Risk Assessment) 包括風險分析(Risk Analysis) 及風險評估 (Risk Evaluation)→風險控制(Risk Control)包括風險減少(Risk Mitigation)、風險規避(Risk Reduction)及風險承受(Risk Acceptance) →風險溝通(Risk Communication) →再評估(The Review Phase)，見圖一，風險管理透過此四步驟，由風險分析及風險評估作為風險評鑑後，瞭解風險因子之所在，加以解決以減低風險的嚴重性(Risk Mitigation)及降低風險產生的概率(Risk Reduction)，使風險減少到可接受的程度，風險得以控制到危害最小的程度，下一步為風險溝通，製藥業者或許可證持有者可將上述所獲得的資訊或經驗互相交流-- 產品上市後的狀況、管理的經驗，以風險再評估，形成整個產品的生命週期(Life cycle)的風險管理機制，此概念與 ICH Q10 Product Life Cycle Management 可相結合。

ICH Q10 Product Life Cycle Management：目前仍然在觀念討論的階段，其目的是規定製造業者對於製程管理更有一致性的作業形式，藉由對於產品品質、製程品質及系統品質均有適當之監控及評估，所有改變及改善亦均有適當之管理，亦即對於產品的整個生命週期均列入管理當中。

綜觀 ICH 最近所提 Q8, Q9 及 Q10 草案，彼此有相關聯性，以藥品之開發到上市為例，見圖二，藥品由開發到上市之管理有五大因子：製程設計與瞭解、CMC 查驗登記資料之監督、cGMP 稽查作業之監督、製藥廠品質系統、藥品核准後之改變及改善。製程設計與瞭解此為 ICH Q8 之規定，影響整個藥品品質最大的關鍵，好的製程設計與瞭解在於製造前充分瞭解整個製程之基本原理，並採取防錯措施，可降低風險的發生，此為 ICH Q9 的精神，製藥廠的品質系統則管控指個藥品生命週期，此即 ICH Q10 的概念，執行 ICH Q8, Q9 及 Q10 可與 21 世紀品質系統之 Quality by Design 相呼應，可見藥品的管理著重於整個製程的瞭解與設計，製程中與品質有關之關鍵點均須作管控並檢驗，並達到產品生命週期管理，可見藥品已朝源頭管理，而非僅作最終產品之檢驗。

ICH Q5E Biotech Comparability 草案：由於生物製劑或生技產品，在開發時甚至申請核准後，常常為了改良其製造過程、增加產率、改

善產品的安定性或者是為了符合申請查驗登記時的要求，製程改變的頻率很高，此草案及規定，當其原料或製劑之製程改變時，必須建立改變前與改變後之技術資料證明其具有生物相等性，以確保該產品的品質、安全及有效性，不會受到有害物質的衝擊，該草案於 CMC 之議題中被熱烈討論，我國生技產業正在起飛階段，將來會面對生物相似性之問題，藥政主管機關應是國內的狀況及早作準備，制定適合我國的相關法規以因應解決問題。

以上四個草案為 ICH 最新公告或討論中之議題，均為最熱門討論的議題，藥品最重要的要求在於安全性、有效性及品質，為了達到此三個重點，需要有以風險為基礎的 cGMP、科學為基礎的指導手冊、CMC 及稽核程序之整合、技術簡便性(盡量採用單純的製造步驟及檢驗方法)及品質系統之定位等手段，其結果將可達到，增進製程的瞭解、增加系統的管理及操作效率之提升。亦即是品質與風險最佳化的模式，使藥品的管理著重於設計，有系統性之開發，瞭解所有製程步驟，管控其影響品質之因子，作全面性之品管，使達到產品生命週期管理的最終目標。

另有共同技術文件(**Common Technical Document, CTD**)之議題亦在年會中被熱烈的討論，CTD 為美國、歐盟及日本所協議採用之共同技術文件，使藥品查驗登記有共同技術文件可供參考，其具有保

存年限久、節省紙張及檢索方便等優點，其目的在提供產業界與藥品主管機關資訊交換之介面，使審查、週期管理及檢索更為便利，甚至可加速藥品查驗登記國際化之目標，內容分為 M1~M5 等 5 個模式 (Module)，除了 M1 由各地區自行決定管理資訊外，M2~M5 規範其制式規格，M2 為共通技術文件摘要、M3 為品質相關資料(CMC 包含於 M3 內)、M4 為非臨床研究報告、M5 為臨床研究報告等，會中製藥界與官員共同討論並分享各自製作 CTD、審查文件之經驗。目前已有輝瑞製藥廠等 28 個製藥公司執行 CTD，我國衛生署目前已積極推動 CTD 作業，現在正進行輔導廠商製作 CTD 之階段。

其他還有許多議題，例如：

- 歐、美及加拿大共同討論審查透明化之議題，現今藥政管理朝國際化、法規標準化及審查透明化等。
- 東南亞 Association of South East Asian Nation (ASEAN)，於會中介紹 ASEAN 執行藥品查驗登記相互認可及法規調和的狀況，目前已有 10 個東南亞國家加入此協會。
- 菲律賓亦有一個議題，討論其國內仿冒藥品查稽情形，可見仿冒藥品已成國際共同需要關心的問題。
- 有關 CMC 議題討論部份，由 FDA 官員介紹 CMC 指導手冊內容，產業界對於指導手冊提出執行的困難點及對於官方的期望，FDA 官

員與業者有互相溝通的機會，可作為我國的借鏡，似乎可用更開闊的心胸與製藥業者互動，製作適合我國本土的法規亦可與國際接軌。

--我國藥品查驗中心(CDE)，陳恆德副執行長於「亞洲多國臨床試驗」的議題中發表「Possible Ethic Differences and Multinational Clinical Trials」，提到歐美人士與東方人因為人種之差異所造成使用藥品劑量會有不同，多國之臨床試驗更形重要等。

另有壁報論文共發表 57 篇，分別為學生壁報論文 20 篇及教授壁報論文 37 篇等，其內容包括臨床試驗、藥事經濟、藥品劑型開發、統計學等；今年的展覽攤位共有 1855 個攤位，其中美國 FDA 的 CDER (Center for Drug Evaluation & Research)及 CBER (Center for Biologics Evaluation & Research)、歐盟 EMEA 及加拿大衛生主管機關(Health Canada/Health Products & Food Branch)均設有攤位，我國也有兩個攤位，其中醫藥品查驗中心(CDE)設置攤位，主題為“Taiwan: Preferred Country of Clinical Trial in Asia”以介紹我國新藥審查的狀況、生技製藥法規及臨床試驗環境等，另外佳生科技顧問有限公司(Protech Pharmaservices Corporation, ppc)，該公司係一 CRO (Clinical Research Organization)，提供亞太地區臨床試驗資詢服務，報告人亦攜帶本局之英文簡介資料，與與會人士談話時介紹我國衛生署的業務，藉此與國外人士交流，拓展國民外交。

參、心得報告

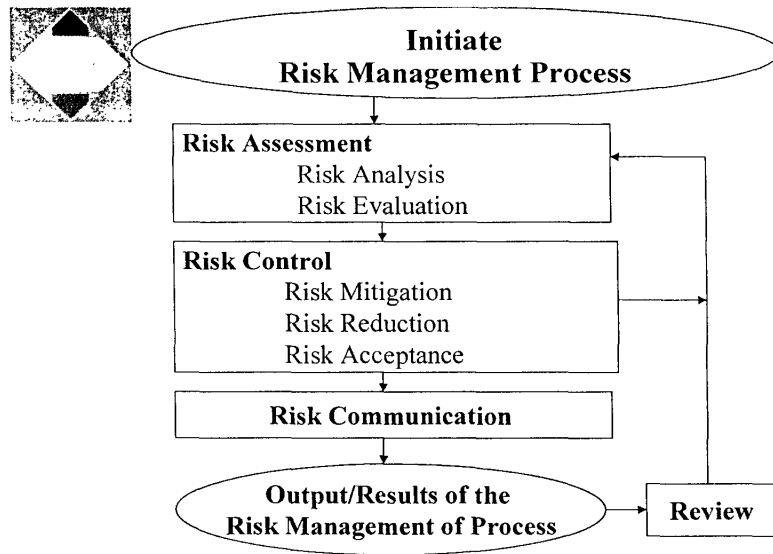
- 一、綜觀歐美等先進國家對於藥品的管理已朝向國際化，世界各國之間的法規一致化、藥品認可透明化等；由參加此次會議觀察無論美國食品藥物管理局(FDA)、歐盟醫藥品審查機關(EMA)、加拿大、日本等先進國家其醫藥品之管理均以國際調和(ICH)的方向執行。
- 二、風險管理已成為藥品管理生命週期重要之一環，由藥品之開發、臨床前試驗、臨床試驗、查驗登記、藥品上市前及上市後之管理、GMP 查核等，各領域均以風險評估之概念作為其管理之目標。
- 三、21 世紀之藥品品質管理以朝向源頭管理的概念，因此對於製程的設計、各步驟之原理均需瞭解清楚，並作即時之管控，而非僅靠最終產品的檢驗。
- 四、有關部份 CMC 議題中，其會議進行由 FDA 官員報告最新公告之法規草案，製藥業著提出工業界對於該法規執行情形及對於法規之期望(Industry perspective)，會上彼此作面對面充分的溝通。官員提出管理的方向，業者提出執行的可行性程度，可作為制定或修改法規之參考，使法規之制定達到務實的目的，此種做法為雙贏的制度，直得我國借鏡。

肆、建議事項

面對環境的變革，本局將面臨業務轉型，除了加強本局之檢驗專業以外，擴展本局之行政功能是必然之趨勢：

- 一、積極參與國際相關組織及會議，例如：WHO、APEC、ICH 及 PIC/S 等，藉由參加國際組織及會議，一者可以增加我國之國際能見度，二者可參與其共同認證(例如：PIC/S)，並可獲得最先進之資訊，使我國之法規國際化、管理與全球一致性，使我國的藥品能達到國際水準。
- 二、利用參加會議所獲得之管道及先進科技資訊工具，多多蒐集國際間有關醫藥品管理、法規及最新動向等資訊，並以風險管理的概念，製作適合我國藥政管理之法規及管理模式，以利業者遵循，提昇我國製藥業之競爭力。
- 三、針對 Quality by Design 之 PAT 規定，係以源頭管理之概念，將藥品品質管制由最終產品之檢驗，提昇到製造時之製程管制，整個藥品之製造流程均納入品質管制之範疇，GMP 查廠與查驗登記資料審核更緊密結合，因此我國藥品查驗登記審查作業流程，需有重新思考與調整之必要。
- 四、我國目前藥品管理草案制定後，通常以書面徵詢業者的意見，如果法規製作單位，於草案公告後，開放空間彼此面對面共同討論，將有助於法規製作之完整性。

圖一、風險管理四步驟



14

圖二、ICH Q8, Q9, Q10 示意圖

