

行政院及所屬各機關出國報告  
(出國類別：出席國際會議)

參加美國 2004 年 PDA/FDA 聯合法規研討會  
(2004 PDA/FDA Joint Regulatory Conference)

服務機關：行政院衛生署

出國人職稱：副審查員

姓名：李永全、張原溢

出國地區：美國

出國期間：93 年 9 月 18 日至 25 日

報告日期：93 年 12 月 21 日

## 摘要

2004 年 PDA/FDA Joint Regulatory Conference 於九月二十日至二十二日在美國華盛頓 D.C.舉行，該研討會係由無菌製劑協會（Parenteral Drug Association, PDA）主辦，邀請 25 位美國食品藥物管理局（FDA）法規人員，解說 FDA 最新的藥物法規指引及其所帶來之影響與衝擊。本次會議（今年為第十五次）有來自 22 個國家共約 900 多位藥界產官學者參加，主要研論之議題涉及：藥品 cGMP/品質系統、無菌藥品之製程處理（aseptic processing）、風險管理（risk management）、製程分析技術（Process Analytical Technologies (PAT) methods）及生物製劑之比較規範（comparability protocols）等。

## 目次

### 摘要

一、目的.....	4
二、過程.....	5
三、心得與建議.....	12

## 一、目的

無菌製劑協會（PDA）為一國際性的藥物科技推動及訓練機構，提供政府及學術單位教育性研討會和訓練課程，雖為民間組織，但與官方（如美國 FDA）之關係密切。本年度社團法人中華無菌製劑協會（PDA Taiwan Chapter）為配合本署推動國內藥品與醫療器材 GMP 作業標準國際一致化之政策，邀請本署出席 PDA 在美國華盛頓 D.C.舉行之年度會議，而此次與會目的，在於瞭解國際間藥品與醫療器材風險管理法規之現況與趨勢，期能提昇國內藥品與醫療器材之製造品質，使其更具競爭力。

## 二、過程

MONDAY, SEPTEMBER 20, 2004

### 【全體大會 I】

- (一) FDA 最新動態:21 世紀的 cGMP( The FDA Today: Update on the Pharmaceutical cGMPs for the 21<sup>st</sup> Century Initiative )
- (二) 製程分析技術 ( Process Analytical Technologies: Implementation and Case Studies )

### 【午餐專題討論】

- (L1) 生技產品的變更管理 ( Change Control for Biotech Products )
- (L2) 利用實驗室的數據改善品質 ( Laboratory Data Use to Improve Quality )
- (L3) NDA 與 ANDA 核准後之變更 ( Guidance for Industry on Changes to an Approved NDA or ANDA )

### 【全體大會 II】

製程分析技術 ( Process Analytical Technologies: Case Studies and Implementation Rapid Microtests and Other Technologies )

### 【並行大會】

- (C1) 核准後的變更作業 ( 21<sup>st</sup> Century: Post-Approval Change )
- (C2) 利用工程技術來改善品質 ( Leveraging Engineering to Improve Quality )

### 【第一日散會】

本日會議中，FDA 說明過去業界僅專注於機器自動化與其製造效能的加強，而對於製藥技術與品質，甚少著墨，而 21 世紀的 CGMP，FDA 在製造科學的考量底下，鼓勵業界引進創新的科技提昇製藥技術以確保產品品質，FDA 並於 2003 年公告 Process Analytical Technologies (PAT) 的指導手冊，建議在製造過程中引進新的製程分析技術，將產品品質建於製造過程中，以確保每一次製造出來的每一個產品都具有相同的品質，目前而言，製程分析技術仍是一項創新的科技，許多技術仍在積極發展討論中，雖未成熟，但 FDA 確已認定該項技術是邁向 21 世紀 CGMP 的重要工具之一。

TUESDAY, SEPTEMBER 21, 2004

**【早餐專題討論】**

- (B1) FDA 導引 (Orientation to FDA: An Introduction to Working with the Agency)
- (B2) USP 專家的聘任 (USP Committee of Experts: The Application and Selection Process)

**【全體大會】**

- (一) 新品質系統架構與指導手冊 (The New Quality Systems Framework and Guidance Development)
- (二) GMP 整合 (GMP Harmonization)

**【午餐專題討論】**

- (L4) BSE/TSE 與製藥界的關聯 (BSE/TSE: Implications for Pharmaceutical Manufacturing)
- (L5) QA 與 QC (QA/QC Interest Group)
- (L6) 注射劑產品的目視檢查 (Visual Inspection of Parenterals Interest Group)

**【並行大會】**

- (C3) 風險管理與 ICH 整合 (Risk Management and ICH Harmonization)
- (C4) 品質由設計而來 (Quality by Design)
- (C5) 工作小組報告 (Working Group Reports on Dispute Resolution, Pharmaceutical Inspectorate/Product Specialists; Warning Letters)
- (C6) 最新動態 (Update)

**【第二日散會】**

對於藥品品質與製程逐步詳實的要求，逐漸造成醫藥法規的複雜化，有鑑於此，FDA 積極進行 CGMP 法規的整合計畫，希望將所有的醫藥產品法規可以整合在一套 CGMP 標準之下執行，FDA 目前除了召集 CDER、CBER 等相關部門進行研究之外，並積極尋求國際組織的合作，充分顯示出如此龐大的醫藥品審查機制，已非一國之力所可獨立完成。

另關於午餐專題討論牛海綿狀腦病（Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE，又稱狂牛症）的說明會，鑑於本署去年年底公告禁止輸入或製造 BSE 疫區（包括美國及日本）牛羊組織為原料而製成之醫療器材後，部分國內的美國及日本進口商反映本署之公告規定似嫌嚴苛，為進一步瞭解最新的 BSE 管理情形，故特別出席該會議。

會中美國農業部代表 Dr. Lisa Ferguson 說明近來因發生更多 BSE 案例，歐洲食品安全總署(European Food Safety Authority)於 2003 年應歐盟要求，再次評估 BSE 的國家地區性風險（Geographical BSE Risk, GBR），因此 2000 年時美國及加拿大之 GBR 等級原為 Level II（presence of BSE unlikely but not excluded），已於 2004 年八月二十日重新公布提昇至 Level III（presence of BSE likely but not confirmed, or confirmed at a lower level，此與日本及多數歐洲國家相同），而澳洲之 GBR 則仍為 Level I（presence of BSE highly unlikely）。

Dr. Ferguson 並表示，美國農業部的國家獸醫實驗室（National Veterinary Services Laboratories, NVSL）自 2004 年六月一日起便開始加強對 BSE 的監控，在一個為期 12 至 18 個月的國家性 BSE 監測計畫中（“BSE national surveillance plan”），已使用快速篩檢試劑針對該國境內較高 BSE 風險的牛群，採集其腦幹組織樣本進行檢測，通常可於 24 至 48 小時內得到篩檢結果，對於未確定結果（inconclusives），並可進一步應用免疫組織化學檢測法（Immunohistochemistry (IHC) test，為國際公認的 BSE 黃金標準檢測法）予以確認；截至目前為止，篩檢之結果均呈陰性反應。

另一位主講者 FDA CBER 中心的 Dr. William Egan 指出，該中心對 BSE 的管理政策為「疫區國家之牛羊衍生原料，不應該用於製造 FDA 管轄範圍之產品」。而為了避免 BSE 的傳播，FDA 業於 2004 年七月十四日針對食品及化妝品頒布一項暫行法規（Interim Final Rule），禁用特定具風險性的牛源物料（腦、頭骨、眼、三叉神經節、脊髓、脊柱（某部位排除）、背根神經節）、所有牛的小腸、源於無行走能力病牛的物料及機械分割的牛肉，並且提議要求食品及化妝品的製造及加工業者，對製造、加工或使用牛源物料的情況，應建立並保持充分的紀錄，以證明其產品符合暫行法規；目前人用藥品、動物用藥品、生物製劑及醫療器材的 BSE 暫行法規，Dr. Egan 表示 FDA 仍在研擬當中。

WEDNESDAY, SEPTEMBER 22, 2004

**【早餐專題討論】**

(B3) CBER 至 CDER 的工作交接 (The CBER to CDER Transition)

(B4) USP 與其他藥典相關的相關議題 (Compendial Issues: USP and Other Pharmacopeias)

(B5) ICH Q5E 比較性計畫書 (ICH Q5E Comparability Protocols)

**【全體大會】**

(一) FDA 法規的最新動態 (FDA Regulatory Update: What's New, Hot and Got-to-Know)

(二) FDA 無菌製程指導手冊 (FDA Aseptic Processing Guidance)

**【散會】**

FDA 認為風險的發生頻率與其危害的程度是可以量化的，但是風險評估的標準是由企業訂定，FDA 未來會將此風險管理列入品質管理系統，並為 CGMP 稽查項目之一。

而醫療器材風險管理議題的討論，由美國維吉尼亞技術學院的 Tony Chan 教授向與會人員介紹 ISO 14971:2000 – Application of Risk Management to Medical Devices 的條文架構及應用範疇，其表示該標準與 ISO13485 (此為本署醫療器材優良製造規範之制定依據) 的基本架構相類似，管理責任 (management responsibility) 皆

為初始及關鍵性的要求，此外，文件之建立（documentation requirements）亦為兩者標準的重點。

Professor Chan 主張 ISO14971 的精神可以 RACCE 來表示，即 Risk 含括 Acceptance（明確定義可接受的風險）、Communication（對內及對外皆能完善溝通風險的定義）、Control（建立適當的風險管控措施）及 Effectiveness（檢查風險管控措施及整個風險管理程序之有效性），故亦可稱之為 RAC<sup>2</sup>E（音同“race”）。

演講中並提到該 ISO 風險管理標準之應用範疇，可涵蓋生物製劑、心血管植入物、組織工程產品、體外診斷用器材、醫療用軟體及複合性產品（combination products）。雖然 ISO14971 係屬醫療器材之標準，但 Professor Chan 強烈建議藥品及生物製劑業界亦採用該標準，因為當其應用於 combination products 時，不論產品是否應以藥品、生物製劑或醫療器材的方式來主審，這三者對風險管理的定義標準皆應相同。

### 三、心得與建議

本次奉派出席 PDA/FDA 會議，對國際間最新的藥物管理現況及趨勢有了更進一步的瞭解。

有關藥品部分，FDA 認為民眾的健康是衛生主管單位所需給予保障的，所以在安全考量為前提之下，持續與業界不斷的研討高標準、高品質的系統以供遵循，不可諱言的，製藥技術的進步，儀器設備的更新，大部分的成本支付均須由業界負責承擔，所以在政府機關與業界之間，勢必持續的溝通以取得雙方皆可認同的平衡點。

會議中 FDA 極力說明 Process Analytical Technologies (PAT) 的重要性，所謂的 PAT，即製程分析技術，就是利用先進的科技來瞭解製程，FDA 建議在製造過程中引進新的過程分析技術，將產品品質建於製造過程中，確保每一次製造出來的每一個產品都具有相同的品質，當製程中所有主要的變因被辨識與控制，產品的品質就能被準確的預期，這是 FDA 近幾年來積極推動的政策，當然這樣的要求，對業界而言，其設備與技術的設立，是一項費時耗財的計劃，但是 PAT 所預期達到高標準的品質管控確是雙方無庸置疑的，FDA 強調用藥的安全是雙方皆須對民眾所承諾的，政府針對安全的把關不應鬆懈，甚至需要擇善而固執，而業界對

用藥安全的考量亦不應推諉，至於製藥成本的考量，涉及企業獲利與民眾信任的翹翹板，端賴其道德責任，

而且 FDA 認為 PAT 的建立，對主管機關而言，因可憑藉其先進儀器的監控來確保製藥的品質，故可減少主管機關查廠的負荷，同時因製程即時且連續性的監控，更能迅速的解決問題，以減少日後不良藥物回收等龐大作業；而對業界而言，減少了重覆管控，重複檢驗的過程，更可加速產品的放行，加上過程分析技術多為非破壞性的檢驗，檢品的需要量也相對較少。

目前台灣的法規逐步跟上世界潮流，日後進行 PAT 的架構恐勢在必行，倘美國業界針對 PAT 技術的建立認為是一項過大的投資且又無法立即收到成效的政策，在經濟環境目前無法帶給業界充分保障的時候，屆時國內推動此項政策時業界恐有更大的疑慮。

至於醫療器材部分，獲知 FDA's CBER 對牛海綿狀腦病 (BSE) 的管理政策為 BSE 疫區國家之牛羊衍生原料不應該用於製造 FDA 管轄範圍之產品，此原則與本署醫療器材 BSE 公告之意旨相同(即疫區者限制進口)，另美國農業部所進行為期一至一年半的 BSE 監測計畫，其努力成果將可作為 BSE 是否存在於該國牛群的指標，倘若美國繼續落實監測計畫之執行，且檢驗結果均為陰性，建議本署可考慮重新評估對該國的 BSE 管理政策。

另關於醫療器材之風險管理，由於醫療器材的分類方式係以風險為基礎，故不論高風險性的心臟血管支架，抑或低風險性的壓舌板，其業者於上市前即須對產品之風險管理等級作分類，並針對所有可能衍生之相關風險審慎評估管理。醫療器材製造業者如何藉由事前的適當管理讓風險降到最低，ISO 14971 國際標準所提風險管理的模式與執行評估的工具，將可供業界遵循。

據瞭解目前醫療器材風險管理之國際趨勢：美國 FDA 已將風險管理概念納入其 1996 年公布的醫療器材品質系統規範 (QSRs)，並於 2001 年公告採認 ISO14971:2000。另歐盟 1996 年採認的醫療器材風險標準 EN 1441，自 2004 年一月起停止適用後，已改採 ISO14971:2000。而「全球醫療器材協會」(Global Harmonization Task Force, GHTF) 的工作小組 Study Group 3 (其工作內容為推動全球醫療器材品質系統法規要求協合化) 刻正草擬「Risk Management as an Integral Part of the Quality Management System」指引文件，所制定的草案業於 2004 年一月公布，其後歷經五月及九月的兩次會議討論，預計 2005 年五月可完成最終文件。此外，該工作小組將於 2005 年三月與 GHTF 的另一工作小組 Study Group 4 (其工作內容為推動全球醫療器材品質系統稽核規範協合化) 召開一個特別會議，共同討論風險管理系統併入

ISO13485:2003 品質系統的指引文件，屆時並將訂出風險管理的稽核標準。

有鑑於風險管理為實行醫療器材品質系統內設計管制項目的主要要求，且國際間對風險管理的概念亦日漸重視，為提高產品之國際競爭力及保障消費者權益，建議未來本署可考慮採認 ISO14971。經本次與會得知 FDA 的風險管理專家有 Dr. Gregg Claycamp (hclaycam@cvm.fda.gov)、Dr. David Horowitz (horowitzd@cdcr.fda.gov)及 Mr. Jon Clark (clarkjo@cdcr.fda.gov)等三位，建議日後本署若訂定風險管理標準或舉辦相關宣導說明會時，可予以諮詢或邀請。