

藥物之化學、製造、與管制的品質系統

-- PDA/FDA Joint Conference 會議與課程概述

王月汝¹

國際製藥科技學會 (International Association For Pharmaceutical Science and Technology, The Parenteral Drug Association 簡稱 PDA) 為一非營利、國際性且具影響力之製藥科學與技術交流的學會。TPDA (Taiwan PDA) 於 1997 年 6 月經由美國 PDA 總會 (Parenteral Drug Association) 授權在台成立分會。PDA 總會成立於 1946 年，會員囊括了從事於藥物研發、製造、品管與法規之專業人才，多年來，PDA 對於全球的產業界與法規單位，負有提昇最新的製藥知識及技術的使命，且已有卓越的貢獻。PDA 訓練與研究機構及全球總部均位於美國馬里蘭州 (Maryland, USA)，負責協調各項活動、會議與訓練課程，促進了藥品之化學、製造、管制的交流與教育。歷年來 PDA 所舉辦的年會與訓練課程，由全球知名藥界科學家組成籌備委員會，邀請亞洲、歐洲、美洲業界與法規單位的資深專家，討論的議題包括優良製造規範的相關議題、查廠相關議題 (PICs-GMP)、法規層面的要求與新增 ICH 法規重點研討、業界常見問題的探討(如 standard 的必要性、QbD (Quality by Design; ICH Q10 Pharmaceutical Quality System) 的資料完整性) 與案例討論等。本次會議於 Sep. 13-15, 2010 美國華盛頓 DC 舉行，課程重點摘要如下：

1. Quality by Design

ICH Q8 強調產品品質不是檢驗來的，而是建立在科學基礎的設計上。對於藥品開發時與產品製程中，有關配方與製程改變之 Design Space 範圍，是設定產品規格的關鍵要素。而 Design Space 也必須要與風險管理做適當的連結，找出 manufacturing process 系統的變異性，以確保所得的 Design Space 是有意義的。

¹醫藥品查驗中心基礎醫學組

如果沒有把操作參數、品質與風險管理相連結，則製程最後只能確認產品的品質而不能確認病人吃了之後的狀況。

2. Risk Management

專題討論中提出品質風險管理可應用於製程確效，以及可作為建立品質系統之要素。討論包括決定風險評估文獻之法規標準的要求和討論 PDA 技術報告 Technical Report Draft, Risk Management for Aseptic Processes。風險管理以再確認的方式來管理是最低階的方式，再確認只能偵測到錯誤並不能預防錯誤。

3. Supply Chain

由最近一連串的藥物安全事件可知藥物供應鏈與藥物品質息息相關，而確認原料供應端的品質也是降低風險的一種方式。其中 USFDA 也提到先前成品相關原料 (API 除外) 大多只提供 CoA 與規格，且廠商所提供之 CoA 檢樣項目亦多有省略，為確保藥物品質，21 CFR 514.1(b)(5)(v) 中也提到適度確認原料 (非僅針對有效成分) 之鑑別、含量、品質與純度是必要的，這些是藥廠與法規單位商方都需要注意並改善的。

4. Standards

業界針對法規單位對醫材要求的 standard 有所疑慮，業界想知道法規單位是否一定需要廠商提供其產品所採用的 standard。而 USFDA CDRH 的回答是“有採用標準品是比較好，但沒有採用標準品不是一定不行”，畢竟對標準的要求並不是法規要求，只是用來做比較用的。因為可以由採用的標準知道目前申請案與已上市產品間是否有任何差異、或者不同廠牌間與不同實驗室間的檢驗結果是否有差異性存在。

訓練課程概述

大會同時舉辦數場訓練課程，筆者選擇參加「The Quality System: Design, Implementation, Evaluation and Management of Process」課程，概述如後：

The Quality System：品質系統的定義不是只有品管（檢驗），而是包含三大部分：一個是 qualified people，二是 culture，三為 processes（包含 core production, supporting, supplier 與 management）。其中 processes 包含公司各個部門如業務、研發、生產、品管、品保、工程等等，而不是僅指製造端，是包含整各生產鏈，若做好這三大區塊，則會有成功的品質系統。而目前常見的管理方法是“再確認”，生產部門的批次製造紀錄會有操作者簽名以及主管確認，最後還會有 supervisor 的簽名；報告亦是層層確認，整個公司不部門都在做“再確認”的工作。若能將人員訓練好，那就不需要不斷的確認，再加上員工對公司的向心力與認同感，每個人負責自己分內應做好的工作，如此一來既可提升品質也提高了工作效率。

針對 core process 則包含了原物料的 input 與成品的 output。製造過程中如果發現偏差，是人員操作偏差造成的或是製程的設計有問題呢？常會發現操作正常的製程得到預期以外的結果，因此如果人員是完整訓練後的人員，那大部分的偏差應該是製程設計不良所造成的。而製程中包含的檢驗或成品檢驗的是否具有必要性也是另一個思考的重點。如果管控是針對無法改變的地方則是沒有必要的，法規單位對於規格檢驗項目的訂定是否也該思考哪些是該檢驗而哪些則是不須檢驗的項目？

針對 supporting quality processes 則包含了 audits, change control, facilities/equipment/critical systems (calibration), failure investigation, labeling, maintenance, materials management, new product introduction, product quality performance (complaints), product release, product transfer, quality planning, recalls, regulatory, returned goods, stability/expiration dating, testing methods, contractors, training, trend analysis 與 validation。針對製程改善該從最弱的部份下手改善才能獲得最大效益，先期的改善可以由思考哪三項是流程中最弱的部份，且進一步思考為什麼以及是什麼原因造成這些項目的不足，最後再來針對弱點進行改善。原物料的管控、完整的人員訓練加上完整確效的製程，那整個製程中都不需要一而再、再而三的確認了。講者並且提及現階段的确效，若沒有全方位研究後的确效，則不是真正確效過的製程，才會常常出現偏差而需要一直做製程改善；完整確效應是從設計就開始的。

針對 management process 則包含了 communication of policy, standards and objectives; direction, reviews of suitability and improvement of quality system: process assessments, development of quality plan, creation of empowering environment, determination of customer needs 與 determination of necessary recourse and ensuring their availability。其中 customer needs 必須要深切思考，是視客戶要求而達成目標，亦或是先想清楚客戶想要的東西到底是哪些，先一步將客戶需求事先建立在系統內。

一個好的流程至少具有以下幾點特質，easy to understand, easy to use, measurable, good input, capable 與 document 等等。目前業界的 SOP 動則數頁至數十頁，密密麻麻的文字敘述對於操作者是否必要且有幫助，值得思考。流程當中所使用的語言應該是共通的語言，而共通語言則是在人員訓練時建立起來的，因此人員訓練是最基本的，亦可以減少因防止人員疏失而重複的確認的作法。

結語

此次研討會可以得知 USFDA 會針對廠商常提出的部分疑慮先進行內部討論，接著藉由公開的說明會或研討會與廠商面對面溝通特定單一議題，先由法規單位說明要求該項目的預期目的，再請廠商發表實際案件的審查狀況，最後則是 Q&A。筆者認為這樣的模式與目前查驗中心所舉辦的產學會議類似，但 USFDA 做的更為細緻，由事先收集的案例可以知道廠商對某個議題的關切程度，法規單位與業界對同一議題看法的落差程度，以便提出適合之討論會，參與會議人員或許不多，但都是對此一議題有疑慮有想法的業界代表，這樣的討論可以拉近審查與業界的距離。

另外專題討論也可以看出 USFDA 一直關切藥物安全與品質的關係，目前我國 CMC 的審查方式在這部份仍有改善的空間，未來廠商宜針對所有臨床與非臨床試驗批次提供詳盡的分析結果，以及該批臨床試驗後之結果，以便連結與評估藥物安全與品質的關係。