

依行政院所屬各機關因公出國人員出國報告書  
(出國類別：開會)

參加 2019 年國際無菌製劑協會及美  
國食品藥物管理局聯合法規研討會  
出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：許蓓文 研究員兼廠長

派赴國家：美國

出國期間：108 年 9 月 15 日至 108 年 9 月 21 日

報告日期：108 年 11 月 11 日

# 摘 要

為提供藥品法規單位與產業界能對製造、品質、供應及符合性等最新的製藥議題進行討論溝通，國際無菌製劑協會(PDA)及美國食品藥物管理局(FDA)每年均會舉辦聯合法規研討會(PDA/FDA Joint Regulatory Conference)，本年已邁入第 28 屆，此次會議係於 2019 年 9 月 16 日至 18 日在美國華盛頓特區舉行，會議主題為「製造創新、品質和符合性：實現 20/20 願景(Manufacturing Innovation, Quality, and Compliance: Achieving 20/20 Vision)」，會議探討創新製造能力的持續發展以及對質量、符合性和管理生命週期模式的潛在影響。本年度的重點在於製造、品質和符合性的進步如何促進創新藥物、生物製劑和複合式產品的持續供應，除可提升藥品品質，並可防止缺藥事件發生。

藉由參加此次會議除可了解各國(尤其是美國)的法規管理趨勢，以及創新產品研發方向(如基因及細胞治療等)，並對於各大藥廠提升品質及生產效率的新概念有所認知，有助於未來提升管制藥品製藥工廠之規劃及運用。

# 目 次

第一章 目的	3
第二章 行程	3
第三章 年度會議摘要	4
第四章 心得及建議	14
圖一:武田公司的品質文化	5
圖二: 百時美施貴寶藥廠的品質監控模式	6
圖三: 美國 FDA Drug Shortage Staff(DSS)溝通協調功能	8
圖四: EU-US MRA 發展經過如下圖	9
圖五: 偏差調查程序	10
圖六: 高度品質文化可獲得投資報酬率推估	12
圖七: PDA 所訂定的品質因素及其行為	13
圖八: PDA 品質文化指導評估工具	14

## 壹、目的

依據管制藥品管理條例，本署管制藥品製藥工廠是國內唯一負責第一級、第二級管制藥品製造、供應的藥廠，而此類藥品為醫療上不可或缺的藥品。管制藥品製藥工廠除須接受 PIC/S GMP 符合性評鑑查核，並須符合藥事法及管制藥品管理條例之相關規定。此外，亦需隨時了解全球最新的製藥業相關訊息，包括法規更新、技術創新、以及未來趨勢等資訊，以提升品質及研發能力，持續供應優質的管制藥品，保障病患用藥安全。藉由參與各項國際性藥品相關研討會，以瞭解國際間製藥最新資訊，加強人員專業智識，持續提升本署管制藥品製藥工廠製藥品質及法規了解，並與國際同步，是提升品質與效能的最佳方式。

此次研討會為國際無菌製劑協會(Parenteral Drug Association; PDA)及美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration; FDA)每年均會舉辦的聯合法規研討會(PDA/FDA Joint Regulatory Conference)，本年已邁入第 28 屆，不例外的在美國華盛頓特區，由國際無菌製劑協會(PDA)及美國食品藥物局(FDA)聯合主辦，本年度會議名稱為 2019 PDA/FDA Joint Regulatory Conference，會議主題為「製造創新、品質和符合性：實現 20/20 願景(Manufacturing Innovation, Quality, and Compliance: Achieving 20/20 Vision)」，有來自世界各國的政府官員(主要為美國 FDA)、藥商、製藥業、製藥相關設備軟硬體廠商、以及製藥相關產業之專業人員參加。為快速掌握及瞭解製藥業各領域之最新趨勢，以及歐美等先進國家之管理單位對於製藥產業的要求及期待，以及未來法規的走向與重點，因此管藥工廠派員參加本次研討會，期望透過此次會議，充分瞭解各國政府、製藥法規的要求及相關業者對於最新藥品法規之因應及回應，以作為本署管制藥品製藥工廠未來研發及改進產品產能及品質等之參考依據。

## 貳、行程

赴美國參加 2019 年國際無菌製劑協會及美國食品藥物管理局聯合法規研討會之行程如下：

日期	具體任務	備註
108.09.15	啟程飛往美國華盛頓特區	10:10 飛往美國 07:05 抵達美國洛杉磯機場，12:45 轉機飛往華盛頓特區
108.09.16-18	參加 2019 PDA/FDA 年聯合法規研討會	Renaissance Washington, DC Downtown Hotel 會議室
108.09.19	搭機返回台灣	搭乘 17:40 班機飛往舊金山機場，轉搭 9/20 清晨 01:20 班機回台，9/21 清晨 05:50 抵台

## 參、年度會議摘要

一、9月16日:

(一)、今日8點研討會即由 David J. Jaworski (MBA, Senior Policy Advisor, CDER, U.S. FDA)及 Richard M. Johnson (President and CEO, PDA)進行開場演說，以「製造創新並實現 20/20 願景」為本次研討會主題，David J. Jaworski 說明:在 2009 年時，美國 FDA 作為公共衛生機構致力於利用現有的最佳科學，強化品質風險管理和提高透明度等措施來預防藥品品質問題，並與社會大眾進行風險溝通。過去的 10 年中，製藥產業和美國 FDA 共同努力將 2009 年討論的概念轉化為現在對醫療產品品質產生積極影響的行動。以供製藥產業可以用來建立 2020 年品質願景的想法和戰略。

此次會議中美國 FDA 和製藥產業就促進創新的幾項關鍵舉措，例如在生物製劑製造、製藥設備和藥物的品質及競爭等，以及如何促進公共衛生等議題進行討論。

同時，美國 CDER (Center for Drug Evaluation)為致力於確保藥品的安全、療效及可近性所做的努力，包括 CDER 的新藥審查流程如科學領導、整合評估、風險利益監測、管理人才、優良操作、知識管理等強化的作為，而在學名藥審查流程，FDA 則承諾強化及加速學名藥及複雜性產品的審查，增加學名藥的可近性，以有效降低藥價。

接著由密西根大學的 Marschall S. Runge, MD, PhD (Executive Vice President for Medical Affairs & Dean, University of Michigan)就「Innovative Therapies in Health Care: Efficacy, Safety, and Speed to Market vs. High Cost and Profiteering 以”健康照護中的創新療法：功效、安全和上市速度對照高成本和暴利”為題進行演說，Dr. Marschall 就藥品研發到上市過程如何達到經濟效益提出特殊見解，他舉出幾個例子，一為罕見疾病 ALS 的治療藥物，當為一位病人進行治療時費用高達 7 萬美金(約 2 千 1 百萬台幣)，另一例子則是名為 Daraprim 的寄生蟲感染藥物，經過炒作後，圖靈藥廠將其價格從每錠 13.50 美元提高到 750 美元，使某些患者的年度治療費用達到數十萬美元。此種藥物價格上漲的案例不是單一個案。儘管對藥品價格的關注主要集中在用於治療癌症，C 型肝炎和高膽固醇等疾病的新藥上，但人們也越來越擔心長期以來一直是治療主流的舊藥（其中有些是非專利藥）的藥品價格大幅上漲，造成醫療負擔，使醫療體系面對保險給付跟不上藥價上漲、資源錯置的窘境。創新是否能降低藥價?在 C 肝治療藥物是獲得證實可降低藥價，但在罕見疾病藥物上則否，而醫療資源的分配是否洽當，通常醫療照護只給予基本的服務，而忽視特殊需求，例如癌症、兒童健康、洗腎、安寧照護等需求。目前學界正致力於研究”昂貴的藥物應用於正確的病人身上”及”個人健康醫療資訊的保護”此二議題上，故密西根大學建立了” mipact” (Michigan Predictive Activity and Clinical Trajectories”，運用基因體學，並

與智慧手機、穿戴裝置結合，彙整病患相關的資訊以運用大數據於醫療照護的研發。

## (二)、從失敗中學習實施可持續的 CAPA (Learning from Failures to Implement Sustainable CAPAs)

本節由 Rick L. Friedman, MS, Deputy Director, OMQ, CDER, U.S. FDA 開場說明：由於有效的品質體系是必需使用知識並管理風險，以實現良好的生命週期決策。當存在製造、業務不一致的訊息時，高階管理人有責任推動長期、可持續發展的有效解決方案。矯正和預防措施（CAPAs）可以包括設施、流程、材料、產品、人員或其他改進方法。通常，為了使 CAPA 具有可持續性，設計升級是必要的，有些組織卻沒有採取這一重要舉措。故在本次會議中，邀請製藥產業高階主管討論如何有效創造學習型組織環境，以便在決策過程中優化累積訊息的使用，並利用現代技術制定解決方案。

首先是由武田（Takeda）製藥公司的 Gerard Greco, PhD，講題為” Global Quality in Takeda: Transformation, Integration, and Innovation” 武田公司的品質文化如下圖，而對於製程監控的目標為：早期監測並做出行動、減少變異及強化穩健性。

圖一：武田公司的品質文化

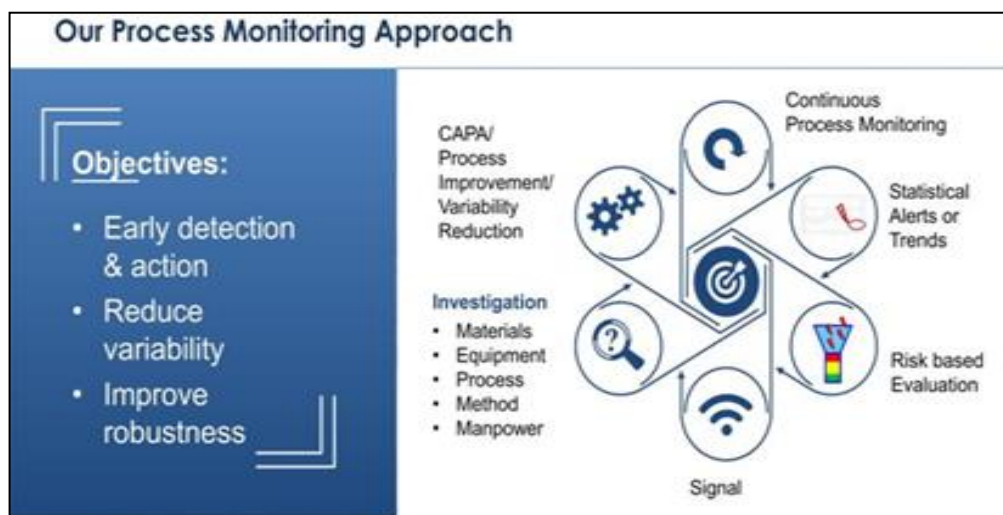


Dr. Gerard 認為系統性且規律的風險管理及持續改善、了解原因及顧客需求以追求品質卓越，建立卓越的品質文化才是企業永續的基礎。

接著，由 Bristol-Myers Squibb(百時美施貴寶藥廠)的 Jackie Elbonne, PhD 演講，講題為” A Lifecycle Approach to Quality Excellence”

該公司對於整體品質策略有四:人、系統及程序、科學與技術、文化。以達到品質恆定及符合性、改善速度與敏捷性、增進效率及生產力的目標。在程序監控部分，以下圖之循環模式，達到早期偵測並行動、降低變化、提升穩定性的具體目標。

圖二：百時美施貴寶藥廠的品質監控模式



Dr. Jackie 並舉例，說明該公司藉由控制關鍵品質因素(Critical Quality Attributes, CQAs)改善程序的穩定性，有效的將 Cpk 由 2.05 提升至 3.58，提升每批的產率達 0.4kg/batch，而且顯著地降低品質事件的發生。

(三)、中餐時間為各個利益團體(Interest Group; IG)的介紹與說明時間，與會者可以自由選擇參與哪個團體，職選擇品質系統(Quality Systems)的 IG，該 IG 目前在全球已有 285 個會員，包括 11 個次團體，35 個國家及 155 家公司參與。此次說明介紹 IG 及個分組的領導人，以及開會方式、近期工作目標等。

(四)、目前符合性議題及案例研究(Current Compliance Issues and Case studies):此節由美國 CDER 及 CBER 官員簡介目前藥廠狀況，以及違規情節，再由與會者提問進行交流。

首先由 FDA,CDER 的 Rick L.Friedman 說明 CDER GMP Compliance Update，FDA 發現 API 供應程序日漸複雜，供應商加上重新包裝，均會對於藥品品質及病人安全造成影響。近期 FDA 也對幾個 API 廠開出警告信。而近期美國藥廠的主要缺失包括有 OOS 調查、凍乾製程、交叉汙染、入庫原料檢驗、委託製造、不良批次調查等。

接著，由 FDA,CBER 的 Maria C.H. Anderson 說明 CBER 在 2019 年發出的幾份警告信函，包括幾家細胞治療公司不符 GMP 的情形，另外 CBER 也發出了

IHCTOA (It Has Come to Our Attention) letter，針對提供幹細胞的幾家製造廠、醫療機構未經 FDA 核准即提供幹細胞治療，提出警告。未來 CBER 對於人體細胞組織治療產品的製造廠議會加強查核。

(五)、用以支持 cGMP 製藥生產設施的增強智慧(Augmented Intelligence in Support of a cGMP Pharmaceutical Manufacturing Facility)

藥廠的數位化轉型正在快速進行，許多藥廠也了解此趨勢可使用於改善控制、提高設備可靠性及增強員工對於複雜製程變異的了解等方面，增強現實擴增實境 (AR) 和人工智能 (AI) 等新技術將繼續推動這一領域的創新。

本節首先由 Johnson and Johnson 公司的 Bob Bowdon 說明該公司對此的應用，他首先說明何謂擴充實境(Extended Reality; ER)，並說明 Augmented Reality; AR、Virtual Reality; VR、Mixed Reality; MR 及 Augmented Intelligence; AI 等的定義。

由於 AR 已被運用於多種產業，例如 DHL 用於穿戴裝置，讓檢取貨物的運作提高 15%效率。至於如何將 AR 運用於製藥產業，Dr. Bowdon 說明首先須了解作業人員的需求，例如：作業人員希望能看到批次紀錄、批次流程、改善紙本批次製造紀錄、能多介面整合成單一介面。而目前已有多家(如 Google) 開發出相關裝置，各有其優缺點，該公司經過評估後，選用 Honeywell 及 Shell 合作研發的 RealWear HMT-1Z1 穿戴裝置，運用於例行性環境監控 (Routine Environmental Monitoring)，達到增加取樣效率、降低取樣時間、減少錯誤的目的。同時運用於物料的選取，除可增加效率、增加庫存可靠性並可減少書面作業。當然 AR 運用也面臨許多的挑戰，例如價格、無菌性要求、電池續航力等，另外法規也面臨挑戰，目前 21CFR part11 能否適用於穿戴裝置仍待討論。Dr. Bowdon 認為雖然 AR 的運用可降低員工訓練時間、提高依從性、改善產品品質及強化數據收集，但因其價格高、轉硬體技術尚未成熟等因素，故仍無法使用於藥品的製造。

二、9 月 17 日：

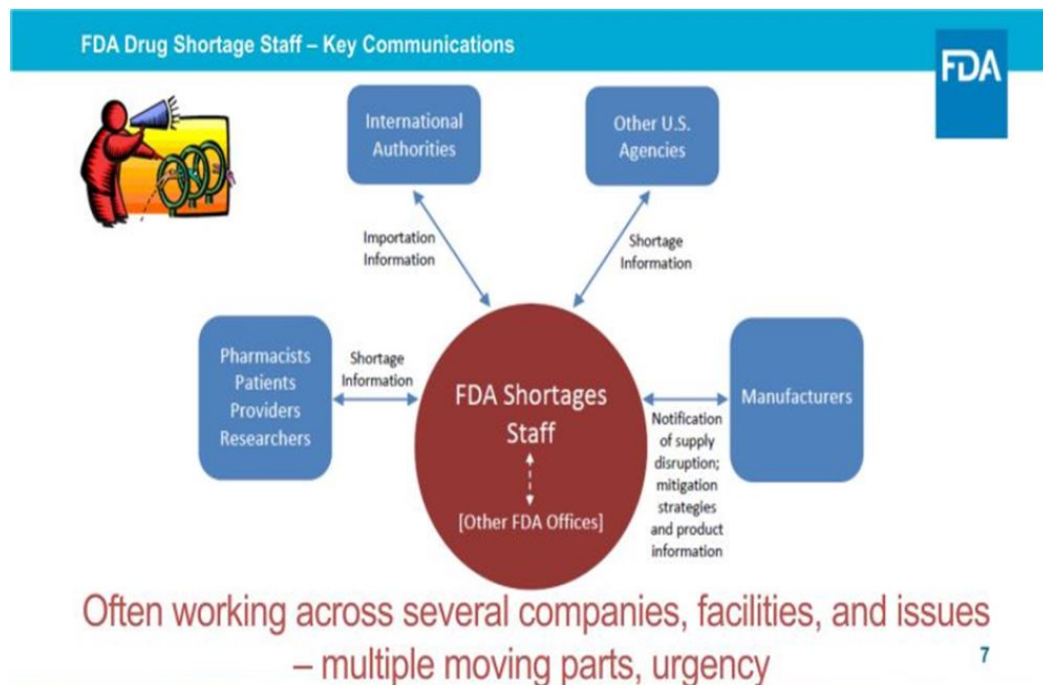
(一)、品質系統:預防品質及缺藥議題(Quality Systems: Preventing Quality and Shortage Issues)

由於藥品短缺問題已引起製藥產業及管理單位的重視，故本節將對近期美國防止藥品短缺工作的進度及方向提出說明，並由 CDER, FDA 的 Jeannie C. David 說明 FDA 對此議題的觀點，FDA 內部有藥品短缺工作人員(Drug Shortage Staff; DSS)，當美國境內某一段時期對於某一藥品的供應低於需求或預期的需求時，DSS 會評估是否為全國性的狀況，並針對是否會對公共健康造成影響。該短缺藥品是否用於嚴重疾病的治療或生命維持所必須。美國發生的處方藥缺貨，無菌注射液占的比率很高，例如化療藥品、麻醉藥品或緊急醫療所需要品，以及特殊製程或對病患可能造成高險的藥物等，當此類藥品製造廠品



質系通出現問題，即常常造成藥品短缺。FDA 設立 DSS 的目的即是在確保病患能獲得安全、有效的藥品。並在發生藥品生產問題(如不純物、無菌性等)、生產延遲或產能問題(如工廠整建)、商業模式(如停產)、天然災害(如發生颶風、地震、洪水、野火等)，提供協助解決藥品短缺問題。DSS 認為早期通報是解決藥品短缺的關鍵，在美國法規中規定用於維持生命、緊急狀況、急救或手術狀況所必須之藥物，如製造廠要停產應於 6 個月前通知 FDA，已讓 DSS 人員有時間與各利益相關者討論以降低或解決藥品缺貨所造成的影響。Dr. Jeannie 亦強調 FDA 可以與利益相關者合作、溝通協調、評估利益風險、討論降低風險的策略，但 DSS 無法要求藥廠去製藥或增加生產，亦無法要求藥廠應該優先供應給誰。並強調 FDA 雖然能建議、協助或加速查核或審查程序，但最終需由藥廠保障供應。

圖三：美國 FDA Drug Shortage Staff(DSS)溝通協調功能



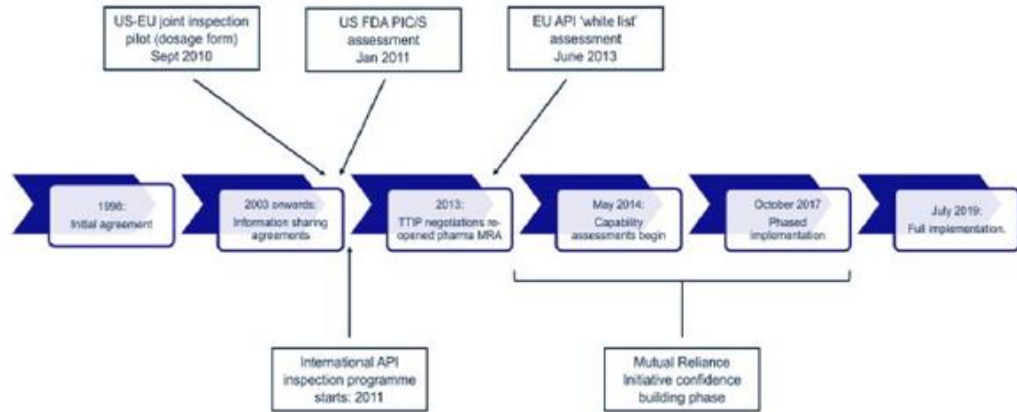
## (二)、新查核範例(the New Inspection Paradigm)

歐盟與美國相互認證協議(EU-US Mutual Recognition Agreement; MRA )的進展:

首先由歐盟 David Churchward 說明 EU-US MRA 近期活動，為何 MRAs 如此受重視，因為可以達到法規協和化、國際化、避免重複、降低花費及加速市場取得等優點。歐盟亦與其他國家簽訂有 MRAs，雖然內容不盡相同，但主要皆為:各自可在自己領土進行 GMP 查核，分享查核及品質缺失的訊息，減免輸入歐盟的產品品質檢驗。依據歐盟經驗，MRAs 對於業者與管理單位均有利，但須建立 MRA 雙方的互信基礎。

圖四：EU-US MRA 發展經過如下圖

## Development of EU-US MRA



雙方經過能力評估，協和歐盟及 PIC/s 的標準，在人用製劑及 API 部分，2017 年 6 月歐盟認可了 FDA，而 FDA 自 2017 至 2019 年 7 月亦以認可歐盟 11 個會員國，2019 年 6 月，歐盟科使評估 FDA 動物用藥部分。

EU-US MRA 展現出的成果，對業界而言:降低了 80%的 EU 至美國藥廠查核，自 2017 年 10 月迄今歐盟的 MHRA 已收到 FDA 提出 75 次提供查廠報告的要求。美國輸入歐盟的藥品無須再執行品質檢驗。

對法規單位而言:則是降低了查廠負擔，可專注於其他高風險的領域。由於 MRA 對業者及管理單位均有益，故未來可擴大其適用範圍，並加強雙方信基礎，在整個藥品生命週期，如 GLP、GCP、GDP、GPvP 等進一步合作。

### (三)、美國新查廠協議計畫(New Inspection Protocol Project; NIPP)

NIPP 是 2014 年由美國 FDA 的 Office of Regulatory Affairs (ARA)及 CDER 共同合作，為提高製藥品質建立的有組織性、有效率的、持續性的查核計畫。包括製藥廠的 Pre-approval 及後續查核，產品品項以無菌製劑為主，但也包括其他如錠劑、膠囊、原料藥、膠囊及吸入劑等。

NIPP 的策略包括，現代化查核執行方式，標準化、電子化、資料蒐集及格式化報告，依據國際標準進行查核，但如為小型企業或小廠，則共同討論以獲查核共識。計畫執行時亦會依據回饋意見修正，截至目前為止，無菌製劑試行計畫已完成。2018 年 10 月並開始執行無菌性產品監控及核准前查核計畫。非無菌性產品監控及核准前查核計畫亦在建構中，預計 2020 年試行，原料藥查核亦將接續進行。

### (四)、調查：品質風險管理和結構式調查方法(Investigations: Quality Risk Management and Structured Investigational Approaches)

本節由 CDER 的 Rebecca E. Dombrowski 開場說明：對失敗、差異和非計畫的事件發生時，應調查了解其根本原因，並進行風險管理。此次會議將檢視各種可用的結構式研究、系統性調查及方法，以調查事件發生的根本原因，進行矯正預防措施，防止錯誤事件發生。

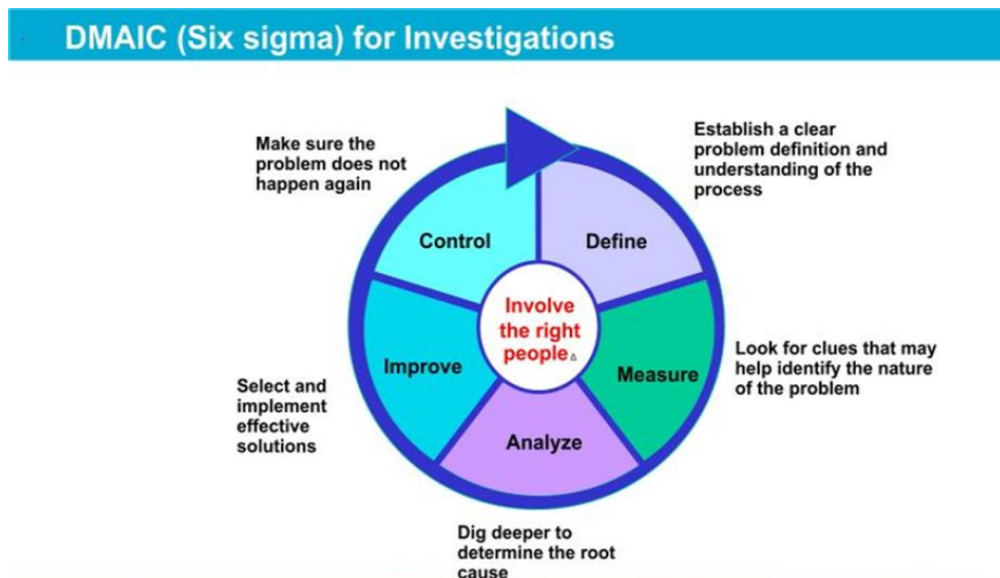
接著由輝瑞(Pfizer)公司的 Kevin Jenkins 說明該公司在偏差調查的經驗。該公司在偏差事件發現的一天內啟動偏差調查，決定對於上市產品的影響，以及是否須通報管理單位。通常偏差常來自於：不符規格、製造時的偏差、怨訴、滅菌過程的問題等。當發現偏差時，應及時進行調查，確認正確範圍，依據 DMAIC (6 個標準差)調查程序，找出根本原因，制定矯正預防措施，並確認矯正預防措施的效果。

#### DMAIC 與 QC Story 對應關係

DMAIC	QC Story
Define (定義)	1.主題確認/選定理由
Measure (衡量)	2.現況把握
Analyze (分析)	3.問題解析
Improve (改善)	4.對策研擬
Control (控制)	5.效果確認
	6.標準化

風險評估則須在三天內完成，評估內容包括：偏差對於產品品質、安全、鑑別、強度或純度的影響；對於法規的符合性、確校、安定性的影響；對於其他批次產品的影響。

圖五：偏差調查程序



由於偏差有二種型態：特殊原因偏差(special cause deviation)及一般原因偏差(common cause deviation)，不同型態的偏差，採取的調查方法也不同。而預防矯正措施的處置最低階的是重覆進行某種處置或措施，再來是偵測並復原，較佳的預防矯正措施應該以防錯為目標。

該公司在評估偏差對於上市產品及病患安全的評估時，均先以醫療上及病患的安全為優先，產品品質、管理單位的要求次之。控制程序的幾個主要指標為：偏差重複發生率、過去 30 天內發生偏差啟動調查比率、CAPA 過期或展期的比率、CAPA 有效性確認、100 批發生偏差的增減、根本原因的趨勢分析及 CAPA 整體有效性研究，同時應定期審視數據決定行動。

#### (五)·細胞及基因治療的 CMC 考量(Cell and Gene Therapy: CMC Considerations)

近年來，細胞及基因治療產品帶給罕見疾病及嚴重威脅生病疾病的患者帶來巨大希望，此節邀請 FDA 官員就此類產品研發時，應注意的化學、製造、管制(Chemistry Manufacturing and Control; CMC)說明，以使業者了解，並讓產品儘速獲得上市許可，嘉惠病患。

美國 CBER, FDA 的 Dr. Lilia Bi 就基因治療產品研發應考量的 CMC (CMC Considerations for Gene Therapy Product Development)進行演講，首先 Dr. Lilia Bi 說明 Human Gene Therapy Product 在法規上定義，美國自 2015 年起，基因治療的臨床試驗申請案件激增，2017 年突破 100 件，預估 2019 年達到 310 件之多。使用的載體大致仍為 Plasmid、Retrovirus、Adenovirus 等，Lentivirus 則有增加的趨勢。對於此類產品早期研發階段，需確認基因、載體及產品的安全性，故研究如何檢驗安全、鑑別、純度及強度，以及設定可接受的標準，另外須研究產品安定性以及運送方式的合適性。不同的載體，亦有不同須注意的事項。

在早期研發的階段時，產品的特性須以多種參數的分析方式，隨著研發的進展再去明確選定參數，進入樞紐試驗後，應避免主要的製程變更，所有的變更需科學地確效及驗證。如果選用的細胞物質為致瘤性的，可能需經更多的檢驗，如與其他產品共用設施，需進行清潔確效，以防止交叉汙染。所有的試劑最好均為 FDA 核准使用的，如為來自動物或人類的試劑，須檢測可能的病原，生產時應至少符合 Phase 1 cGMP 的要求。確保臨床前的產品與進入臨床試驗的產品是相當的，故應保留較多的樣品以進行進一步的比對試驗。需開發檢驗產品效力的定量方法，此方法應經過確效，以確保其精確性及準確性。隨著研發的進展，越後期產品的特性越來越明確，一旦進入研發後期時，應訂定出製成管制的關鍵製成參數，制定品質標準、行動界線及拒用界線，同時，應有確效完成的產品效力(potency)檢驗方法，對於此類產品的

potency 檢驗方法，面臨放行檢驗的時間壓力，有限的檢體量及標準品難以取得等的挑戰，而 FDA 為了使這類產品早日上市，也提供加速產品研發的路徑，但是在加速審核的同時，FDA 也受限於對此類新產品、新技術的經驗不足，加上此類產品的製造經驗缺乏，應進行何項製程檢驗，檢驗分析方法，關鍵品質因素(Critical Quality Attributes, CQAs)及品質參數為何均是管理單位的挑戰。為了保障產品的安全有效，FDA 建議製藥廠應產品特性了解，確認關鍵製程因素，並儘早開發分析檢驗方法，進行製程檢驗。而 FDA 也已公布多份準則供相關業者參考。

三、9月18日

(一)、品質文化(Quality Culture)

由於 PDA 認知到文化對於組織的重要性，而且人們的行為和管理階層的領導是產品品質的重要因素。PDA 工作組已經開發了品質文化的評估工具，可以將品質行為量化。此次會議工作組的成員介紹此工具提供的培訓模塊之一，以便與會者可以了解這種關係及其對公司整體績效的影響。

接著由 Amgen Inc.的 Cylia Chen 說明 PDA 的品質文化評估工具。Cylia 首先說明為何製藥產業開始注重品質文化，尤其製藥產業通常著眼於製造成本及生產力，但隨著法規及消費者對於品質要求的提升，加上研究顯示高度的品質文化可以獲得很好的投資報酬率(如下圖六)，故製藥產業導入品質文化概念，並加以評估。

圖六：高度品質文化可獲得投資報酬率推估



Harvard Business Review April 2014 "Creating a Culture of Quality"  
CEB (Corporate Executive Board) Results of Two Years of Research



PDA 依據 ICH Q8、9、10、11 及其成熟的模式開發出評估品質文化的工具，定義出成熟的品質因素，如下圖七。

圖七：PDA 所訂定的品質因素及其行為



接著，Dr. Cylia 以案例討論方式與與會者互動，假設我們要去一個藥廠進行查核，如何判定該藥廠的品質文化，並由三位扮演該廠的工作人員，一位操作者、一位低階主管及一位高階主管，經過初步提供該廠的基本訊息，並由三位工作人員簡介其工作情況後，由與會者選擇一位工作人員並提問，接著判定該廠的品質文化為幾級。PDA 提供以下的分級方式(圖八)，由與會者給該廠評定級別。

經過共同的討論，讓與會者了解品質文化的評估重點，同時也強調各國法規單位會將品質文化評估納入查核之一，而且 FDA 及 MHRA 均有開發出評估品質文化的工具，可預見未來法規單位的查廠重點，亦會將此納入。

Dr. Cylia 同時也拋出不同地區、不同產品、不同的廠房規模是否具有共通的品質文化特質，亦是未來討論的重點。

圖八：PDA 品質文化指導評估工具(Quality Culture Guided Assessment Tool)

Continuous Improvement: CAPA Robustness					
	1	2	3	4	5
Root Cause	<ul style="list-style-type: none"> <li>No program or techniques to determine true root cause</li> <li>No repeat deviation monitoring</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Budimentary program in place to categorize root cause but no techniques used to dig deep to find true root cause</li> <li>A basic repeat deviation monitoring program</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Robust program in place with standardized techniques or tools to identify true root cause (e.g. 5 whys, fish bone, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAPA effectiveness rate is monitored</li> <li>Individual CAPA records are verified to address the true root cause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAPA effectiveness rate is improving and decreasing number of repeat and total deviations over a number of years</li> </ul>
Human Error	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deviation investigations frequently attribute Human Error (HE) as root cause</li> <li>Lacking basic knowledge of HE prevention</li> <li>CAPA frequently involves just re-training</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ineffective human error prevention program, metrics/monitoring in place but show little or no improvements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effective human error program and improvement initiatives in place and metrics/monitoring show limited improvement</li> <li>Formal training in human error and human factor concepts (e.g. Kaizen, 5S, 6 blocks, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Human factors and HE prevention is mandated when designing a process</li> <li>Evidence of Associate-initiated HE reduction initiatives</li> <li>All relevant Associates trained on HE/Human Performance (HP)</li> <li>Prioritization of error reduction activities based on risk analysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HE &amp; HP champions/practitioners across organization</li> <li>Associates proactively use HE prevention tools</li> <li>Demonstrate sustained reduction of HE deviations over a number of years</li> </ul>

## 第四章、心得與建議

參加「2019 年國際無菌製劑協會及美國食品藥物管理局聯合法規研討會」，對於研討會運用各種不同形式讓與會者在短短三天的課程中，學習及獲得製藥產業的法規管理、最新議題、創新研發等方面的知識，例如早餐的 IG 報告、中午的與法規單位共進午餐、以案例進行討論、運用圓桌談話方式說明近期法規重點等，令人印象深刻。

參與此次會議後，建議如下

- 一、藥物短缺議題持續進行中，基於藥品品質發生問題為藥品短缺的重要原因，故藥廠應加強品質文化建立，全生命週期管理，以防止缺藥事件發生，管制工廠肩負全國唯一第一、二等級管制藥品之生產、供應的重責大任，更應加強品質文化的建立，預防品質事件發生。
- 二、依據美國 CDER 查廠計畫顯示，2019 年查廠缺失較常出現的，主要包括 OOS 調查、入庫原料檢驗、委託製造、不良批次調查等，值得管藥工廠做為借鏡，加強此部分的管控。
- 三、擴增實境 (AR) 和人工智能 (AI) 等新技術，已運用於製藥產業中，目前雖仍僅以此技術之穿戴裝置，運用於環境監控、品質檢驗等方面，但後續開發與運用備受關注，管藥工廠亦可觀察，是否引進以取代人力之不足。