

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加 2014 國際醫藥品稽查協約組織
（PIC/S）第六屆原料藥(API)專家圈
會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：邱文鏐專員

派赴國家：義大利

出國期間：103 年 5 月 17 日至 23 日

摘要

國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S）」係由各國負責藥品 GMP 管理與稽查權責機關所組成的國際合作組織，現有 46 個會員，分屬 43 個國家，歐美醫藥先進國家 GMP 稽查單位皆積極參與；我國衛生福利部食品藥物管理署（Taiwan FDA）亦於 102 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 第 43 個會員。PIC/S 致力於促進藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化，為一個互助合作與資訊交流的國際合作組織。其中，PIC/S 專家圈（expert circles）的發起係依不同主題或專業領域來進行，探討 GMP Guide 研修、稽查備忘錄、建議技術文件與稽查品質系統等，並提供各國稽查員討論交流 GMP 領域相關知識的平台，以期達一致化的 GMP 法規標準與稽查品質。

本次「第 6 屆 PIC/S 原料藥(API)專家圈會議」在 103 年 5 月 19-21 日於義大利羅馬舉行，由義大利藥品稽查主管機關（Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA）承辦，本次會議主要探討原料藥之製程確效、原料藥之取樣作業、原料藥之清潔確效、當代事件探討與經驗分享(如偽造、虛假、資料保全、肝素、國際合作)等議題，並討論明(104)年將於法國 Strasbourg 舉行的教育訓練主題。藉由參加本次專家圈會議，與各國稽查員進行討論及交流原料藥 GMP 相關知識、稽查技巧、查廠經驗、各國原料藥管理現況及未來國際趨勢。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、會議內容重點摘要.....	8
肆、心得及建議.....	11

壹、目的

國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S ）為由「Pharmaceutical Inspection Convention, PIC」與「Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PICS」二個國際合作組織併行運作，由各國負責藥品 GMP 管理與稽查權責機關所組成之國際合作組織，致力於促進藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化及加強 GMP 國際合作與資訊交流。PIC/S 組織的會員數從成立時 8 個會員，迄 103 年 7 月增加到 47 個會員，會員國家遍佈全球五大洲，主要為歐盟國家，其他如美國、加拿大、澳洲、新加坡、馬來西亞、以色列、南非、印尼、紐西蘭等亦為會員，日本及南韓亦於今(103)年 7 月 1 日成為第 45 及 46 個會員，目前申請入會審核的國家有巴西、伊朗、土耳其及香港等，另，中國及墨西哥等亦表達入會意願。

我國於民國 99 年 6 月由前行政院衛生署食品藥物管理局（102 年 7 月改制為衛生福利部食品藥物管理署，簡稱 Taiwan FDA）正式向 PIC/S 組織提出入會申請，經過 PIC/S 組織嚴謹的入會評鑑程序，終於在 101 年 10 月於烏克蘭基輔所召開的「PIC/S 第 35 屆會員代表大會（35th PIC/S Committee of Official Meeting）」中，獲得 PIC/S 全體會員通過，於 102 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 組織第 43 個會員。

PIC/S 為一個互信、合作與交流的國際合作組織，其透過舉辦 PIC/S 會員年度大會、年度研討會、專家圈會議（expert circles meeting）與共同稽查計畫（Joint Visit Program）等活動，提供各國 GMP 稽查員交流、討論的平台，並提供稽查員教育訓練活動，以期達一致化的 GMP 法規標準與稽查品質。其中，PIC/S 專家圈（expert circles）係依不同主題或專業領域來發起，負責探討 PIC/S GMP Guide 研修（包含 Part I、Part II 及 Annexes）、稽查備忘錄、建議技術文件與稽查品質系統等，目前已設立原料藥、品質風險管理（Quality Risk Management, QRM）、電腦確效、人體血液/組織（Human Blood, Tissue and Cells）、藥品優良運銷作業（Good Distribution Practice）等專家圈。PIC/S 專家圈定期辦理國際會議與研習活動，以利稽查員討論及交換 GMP 相關知識、稽查技巧、查廠經驗、法規標

準見解、各國製藥工廠管理現況及未來國際趨勢，並邀請非 PIC/S 會員國家相關稽查單位派代表參加，讓其共同瞭解 PIC/S 關於藥品製造的相關技術標準與規範。

本次係第 6 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議，103 年 5 月 19-21 日於義大利羅馬舉行，由義大利藥品稽查主管機關（Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA）承辦，本次會議主要針對原料藥之製程確效、原料藥之取樣作業、原料藥之清潔確效、當代事件探討與經驗分享(如偽造、虛假、資料保全、肝素、國際合作)等議題進行探討與分享，並討論明(104)年將於法國 Strasbourg 舉行的教育訓練主題。本次會議主要藉由資深稽查人員的說明與分享，各國專家/代表亦可提出看法及建議，以期稽查員能夠更有效的執行原料藥 GMP 查核，並協和各國稽查單位原料藥 GMP 的一致性作法。此外，透過出席此會議，除參與原料藥 GMP 查核訓練，藉此與各國原料藥 GMP 專家或代表聯繫與交流，瞭解各國 GMP 稽查單位對原料藥 GMP 之管理與查核，有助健全我國原料藥 GMP 管理與查核制度，並為進一步建立國際合作關係建立基礎。

貳、過程

一、行程

出國人員經奉派於 103 年 5 月 17 日自德國柏林起程赴義大利羅馬參加第 6 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議，並於 5 月 23 日返抵國門；另，本署陳惠芳組長與黃琴曉科長於 5 月 15 日至 16 日參加 PIC/S 大會後亦共同與會。本次會議出席行程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要
5 月 17 日（六）	起程（德國柏林－義大利羅馬）
5 月 18 日（日）	準備會議資料
5 月 19 - 21 日（一 ~ 三）	出席第 6 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議 (6 th PIC/S Expert Circle Meeting on API)
5 月 22 - 23 日（四~ 五）	返程（義大利羅馬－台北）

二、參加第 6 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議

第一天：5 月 19 日（一）	
08:30 - 09:00	Registration

	報到
09:00 - 09:15	Welcome and Opening Remarks 承辦單位(AIFA)開場致詞
09:15 - 09:30	Presentation of the expert circle 專家圈報告
09:30 - 10:00	Session 1 - Process Validation (Enhancing the knowledge) 製程確效(強化基礎知識)
10:00 - 10:30	Session 2 - Process Validation (found during API inspections) 製程確效(稽查發現的缺失)
10:30 - 10:45	Q&A Session on process validation 提問與討論：製程確效
10:45 - 11:00	Introduction to Breaches to Data Integrity 簡介資料保全的違規
11:00 - 11:30	Break 茶敘
11:30 - 12:30	Session 3 - Sampling operations 取樣作業
12:30 - 12:45	Q&A Session on sampling validation 提問與討論：取樣作業
12:45 - 13:45	Lunch 午餐
14:00 - 16:00	Workshop (Process validation / Sampling Operations) 分組討論(製程確效 / 取樣作業)
16:00 - 16:30	Break 茶敘
16:30 - 17:00	Feedback from workshop 分組討論報告
第二天：5月20日（二）	
08:50 - 09:00	Introduction to the second day 簡介第二天課程
09:00 - 09:30	Session 4 - Cleaning Validation (multipurpose plants) 清潔確效(多用途廠房)
09:30 - 10:00	Session 5 - Cleaning Validation(dedicated plants) 清潔確效(專用廠房)

10:00 - 10:30	Session 6 - Cleaning Validation (QC Laboratory operations) 清潔確效(品管實驗室操作)
10:30 - 10:45	Q&A Session on Cleaning Validation & QC 提問與討論：取樣確效
10:45 - 11:15	Break 茶敘
11:15 - 11:45	Session 7a - Contemporary issues (Falsification and manipulation) 事件探討(偽造/竄改)
11:45 - 12:30	Session 7b - Contemporary issues (Data integrity) 事件探討(資料保全)
12:30 - 12:45	Q&A Session 提問與討論
12:45 - 13:45	Lunch 午餐
14:00 - 16:00	Workshop (Cleaning Validation / Counterfeiting: interactive case) 分組討論
16:00 - 16:30	Break 茶敘
16:30 - 17:00	Feedback from workshop 分組討論報告
第三天: 5月21日(三)	
09:00 - 09:30	Session 8a - Contemporary issues(International collaboration) 事件探討(國際合作)
09:30 - 10:00	Session 8b - Contemporary issues(International collaboration) 事件探討(國際合作)
10:00 - 11:00	Session 9 - Contemporary issues(Heparin Inspection) 事件探討(肝素稽查)
11:00 - 11:15	Q&A Session 提問與討論
11:15 - 11:45	Coffee break 茶敘
11:45 - 12:15	Update on PIC/S Q&A document on GMP Part II (ICH Q7) 更新 PIC/S GMP Part II (ICH Q7)問與答文件
12:15 - 12:30	Update on PIC/S API training

	更新 PIC/S 原料藥教育訓練
12:30 - 12:45	Next meeting topics 下次會議主題
12:45 - 13:00	Meeting close-out 會議總結
13:00 - 14:00	Lunch 午餐
13:30 - 15:00	Steering Committee Meeting 督導委員會會議

參、會議內容重點摘要

一、 本次會議有 43 國的稽查單位派員參加，共 127 人出席，其中，來自歐洲(含非洲)國家 26 個、美洲國家 5 個及亞洲國家 12 個。

二、 原料藥 GMP 法規標準協和與稽查品質一致

(一) 隨著全球化的趨勢，醫藥產品的流通為必然的趨勢，原料藥的品質亦日漸受重視，醫藥先進國家已紛紛實施原料藥 GMP，源頭管理已成為國際趨勢，法規要求的協和與稽查標準的一致為大家共同努力的目標；PIC/S 組織亦成立「原料藥專家圈」以研修原料藥 GMP 相關技術指導文件，並針對原料藥專門制定 PIC/S GMP Part II 作為原料藥 GMP 的參考規範，積極推動原料藥 GMP 管理制度的國際協和。

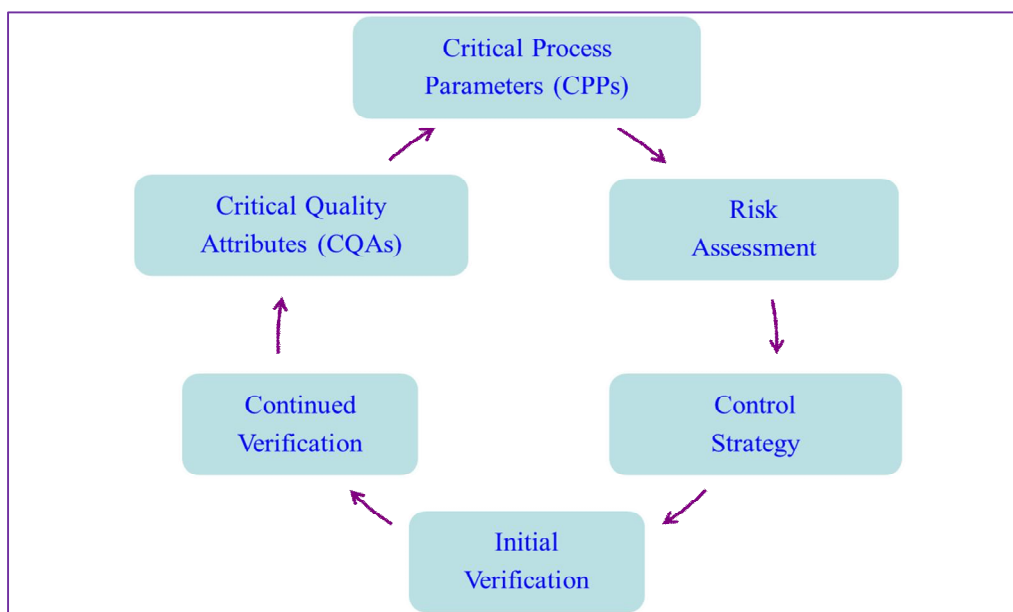
(二) 原料藥的製造品質直接影響藥品的品質與安全，共通的品質標準有其必要性，原料藥專家圈會議提供一個原料藥 GMP 查廠人員多元討論、溝通、交流的管道，由經驗豐富的原料藥 GMP 稽查人員，剖析原料藥 GMP 的法規標準，並有眾多的查廠經驗分享，稽查員透過討論或提問進行原料 GMP 相關的知識、稽查技巧、法規標準交流與分享，可積極促進原料藥 GMP 查核標準一致化。

三、 原料藥 GMP 相關專題演講

(一) 製程確效(Process Validation)：

在原料藥的研究開發與生產販售的過程中，應以至少連續 3 批製程確

效，作為建立原料藥製程的基本條件，再透過持續生產所累積的資料，進一步瞭解原料藥製程的知識與技術，在原料藥的生命週期中，可運用或參考 ICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use)所發布的技術文件，進行品質的持續確認與改善，確保原料藥的製程穩定與品質安全，例如 ICH Q7 原料藥優良製造規範 (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients)列有製程確效的基本標準可供參照，ICH Q8 藥物開發設計 (Pharmaceutical Development)則有更多確效作業相關論述可參考，透過關鍵品質項目 (Critical Quality Attributes)、關鍵製程參數 (Critical Process Parameters)、風險評估 (Risk assessment)、管制策略 (Control Strategy)、初始確認 (Initial Verification) 及持續確認 (Continuous process verification) 等重要課題，健全藥品製造的生命週期 (如附圖)。



附圖：Life cycle approach

(二) 電子化資料保全(Electronic Data Integrity)：

有關電腦化的檢驗儀器/設備，例如高效液相層析光譜儀(HPLC)，其電子化資料稽查的二個重點在於試驗樣品資料分析(Trial Sample Analysis)及符合性測試(Testing Into Compliance)，凡走過必留下痕跡，運用稽核追蹤 (Audit Trail)的技巧，在電子化資料比對的過程中找出不符合的蛛絲馬跡，找出被刻意遮掩或隱藏的真相，例如資料的刪除或覆蓋，從而還原試驗的

真實執行情形，以確認實際的 GMP 符合性現況。

(三) 取樣作業(Sampling Operations)

原料藥的生產過程中，必然會涉及原料、中間製品及原料藥的檢驗，而取樣作業的良窳常直接影響檢驗結果的正確性；其中，取樣計畫(Sampling plans)首要考量樣品的代表性(population vs sample)，取樣程序則為取樣作業防止污染、混淆必須遵循的基本規範，而人員的教育訓練則關乎取樣計畫與程序的有效執行；取樣作業的重點事項包括基本的場所(Environment)、設備及清潔等要求，尚有污染的風險管制、混淆的預防，例如標示與容器封閉(Labeling and closing after sampling)，最後為試驗前檢品的儲存(Storage of samples)，皆可能影響取樣作業的成敗。

(四) 清潔確效(Cleaning Validation)

「污染」與「混淆」的預防向為藥品製造的二十大課題，有效的清潔方可避免污染的風險，清潔確效係證明清潔有效的基本做法；良好的清潔確效作業需考量的包括製程步驟(含製程設備)、可能的污染、允收的標準、清潔的程序、取樣計畫、分析方法等內容，其執行主要透過確效計畫書來管制，並應有驗證結果的彙整報告可佐證；而對於高致敏性、細胞毒性等藥品，則應有更周全的考慮，可能包括隔離專用的生產場所與設施。

(五) 偽造、虛假的稽查案例分享

原料藥 GMP 稽查人員需具備開放的思維與縝密的觀察統整能力，當業者棄法規標準於不顧時，任何匪夷所思的事情皆可能發生；唯有蒐集充分的訊息與資料，並進行交叉比對，方可能尋找到違規業者『瞞天過海』的真相，包括刻意隱藏的生產場所與設備、儲存場所、中間產品與原料藥、資料與紀錄等，不只是檢查建築物裡面，建築物的周圍、後面、上面或下面(Check not only inside the buildings but also : around, behind, above, below buildings)，皆可能要逐一進行清查與確認；稽查人員需沉著冷靜，掌握稽查的方向與步調(The inspectors decide the way during plant tour)，避免被業者故意的引導所混淆，堅定地朝規劃的方向逐步邁進；而針對查核所見到的缺失，稽查人員應分析其影響程度，屬於偶發性個案或系統性錯誤(Single or Systematic)，進行缺失的分類與分級，進而對查核結果做出最終的評判。

【詳細內容因涉及需保密資訊，下面內容將不對外公開】

肆、心得及建議

一、落實原料藥 GMP 稽查人員教育訓練

(一) 辦辦法規標準與實務操作研討會：

原料藥的生產是一個高度專業與技術的產業，其製程操作的特殊性與專業性，對於 GMP 查廠人員而言，是一種稽查能力的考驗，需要將法規標準的基本要求與產業的實務操作相連結，方可有效地進行 GMP 稽查作業；而目前新進 GMP 稽查人員多未具產業界經驗，在法規標準的理解與原料藥製程的認知，皆需時間逐步累積經驗；建議透過研討會的方式，集結產業界專家與 GMP 稽查人員，就法規標準與實務操作進行討論、分享與交流，由 GMP 稽查人員說明法規標準的要求，由產業界專家提供法規標準在實務操作的運用，減低雙方認知上的落差，在討論中教學相長。

(二) 辦理原料藥廠實習課程：

原料藥生產具高度專業與技術，除了基本的法規標準、稽查技巧等教育訓練課程，為使原料藥稽查人員能更充分瞭解原料藥的製程設備與操作技術，建議透過原料藥廠實習課程，洽詢有意願的原料藥廠，讓稽查人員實際走進原料藥廠這個陌生的專業領域，從操作中學習，快速累積原料藥製程操作基本的知識，了解相關製程設備的操作特性，在執行原料藥 GMP 查廠時，更能兼顧法規標準的要求與產業實務操作的特性。

二、強化稽查標準一致化

(一) GMP 查廠缺失範例：

原料藥因為製程的特殊性與專業性，執行 GMP 稽查可能見到的缺失樣態亦種類繁多，針對查廠缺失之判定，目前主要透過稽查報告審核程序進行最後綜整；隨著原料藥 GMP 全面實施，原料藥查廠工作勢必增加，建議查廠缺失判定能明確化，逐步累積並提供缺失範例供稽查人員參考，例如，針對指標性案例進行充分討論取得共識後，即可形成範例進行一致

性的解釋與說明，逐步向稽查標準一致化的目標前進。

(二) GMP 查廠人員法規標準與案例探討讀書會：

GMP 查廠人員都接受相同的教育訓練課程，研讀相同的法規標準，但每個人心中都有一把尺，其尺度與彈性皆有不同程度的差異，雖已透過稽查報告審核程序與 GMP 討論會來維持稽查標準一致性，但被動的把關，其成效遠不如主動的溝通；建議透過 GMP 讀書會定期討論的形式，由稽查人員分享法規的見解、查廠的經驗或心中的疑惑，提供稽查團隊內部暢所欲言的場合與管道，更可針對指標性案例進行充分討論以取得共識，逐步使整個稽查團隊的稽查標準一致化。

三、 積極派員參與 PIC/S 原料藥專家圈會議，促進國際交流與合作

(一) 促進原料藥 GMP 管理與查核與國際接軌：

本署已於 102 年 1 月 1 日正式成為 PIC/S 組織會員，並於 102 年 5 月 22 日公告原料藥 GMP (PIC/S GMP Part II)，且於 102 年 9 月 25 日公告原料藥於 104 年 12 月 31 日前全面符合 GMP 要求，值此全面實施原料藥 GMP 的關鍵時期，應積極派員參與 PIC/S 相關活動或會議，參與國際原料藥 GMP 相關查核標準、指導文件或管理制度之探討與研擬，瞭解 PIC/S 組織對原料藥 GMP 的最新規範或管理趨勢，使我國原料藥 GMP 管理制度接軌國際，掌握原料藥 GMP 規範之國際趨勢。

(二) 促進原料藥 GMP 國際交流與合作：

透過參與國際會議或活動，與各國 GMP 稽查員及專家研習與討論原料藥 GMP 規範及相關確效作業技術議題，瞭解各國 GMP 稽查單位對原料藥 GMP 之管理與查核，有助健全我國原料藥 GMP 管理與查核制度，並為進一步建立國際合作關係建立基礎。建議積極派員出席 PIC/S 組織原料藥專家圈會議，有助掌握原料藥 GMP 規範之解讀以有效協助產業落實原料藥 GMP 作業，並有機會與各國原料藥 GMP 專家或代表面對面交流與聯繫，創造更多元溝通與合作的管道。