

出國報告（出國類別：其他—國際會議）

出席國際醫藥品稽查協約組織  
（PIC/S）官方委員會暨  
年度研討會

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳惠芳組長、陳映樺科長

派赴國家：法國

出國期間：103年10月18日至10月26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) 係由各國主管藥品 GMP 稽查之權責機關所組成的官方國際組織，自 2014 年 7 月 1 日起會員數達 46 個，分屬 43 個國家，遍佈全球五大洲，目前會員仍持續增加中。PIC/S 致力藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化及加強國際合作，並在國際間扮演重要角色。我國衛生福利部食品藥物管理署 (Taiwan FDA) 經過 PIC/S 一系列嚴謹的入會評鑑程序，於 2013 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 第 43 個會員。2014 年度 PIC/S 第 2 次官方委員會，在 10 月 20-21 日於法國巴黎召開，並接續於 10 月 22-24 日舉辦 PIC/S 年度研討會，PIC/S 研討會開放給非會員國家之代表參加，為各國官方稽查員聚首研討法規標準的年度盛會，本次研討主題為「專用設施管理 (Management of dedicated facilities)」，共有來自 56 個國家約 156 位官方稽查員參與。本次派員出席上述會議，掌握最新法規趨勢，並將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能量，應用於 GMP 稽查，進而有助於帶動國內業者提升製藥產業水準；會議期間積極參與討論，增加我國之國際能見度，並主動與他國代表洽談 GMP 稽查合作事宜。

## 目次

壹、 目的.....	1
貳、 過程.....	2
參、 會議內容重點摘要.....	2
肆、 心得及建議.....	9

## 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）」係由各國主管藥品優良製造規範（Good Manufacturing Practice, GMP）稽查之權責機關組成的官方國際組織，致力藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化及加強國際合作，並在國際間扮演重要角色。PIC/S 會員數從成立時 8 個會員，迄 2014 年 7 月增加到 46 個會員，會員國家遍佈全球五大洲的 43 個國家，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、日本與南韓等亦為會員。我國於 2010 年 6 月由前行政院衛生署食品藥物管理局（2013 年 7 月改制為衛生福利部食品藥物管理署）正式向 PIC/S 提出入會申請，經過 PIC/S 一系列嚴謹的入會評鑑程序，於 2013 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 第 43 個會員。目前申請加入 PIC/S 中的國家有巴西、伊朗、土耳其、香港、菲律賓等，另中國、墨西哥、亞美尼亞、智利、白俄羅斯、哈薩克、烏干達等亦表達入會意願。

PIC/S 年度官方委員會每年召開 2 次，2014 年度 PIC/S 第 2 次官方委員會，在 10 月 20-21 日於法國巴黎召開。PIC/S 年度研討會為 PIC/S 組織促進稽查標準國際調和與一致化的重頭戲之一，PIC/S 每年針對特定 GMP 議題召開研討會，並開放給非會員國家之代表參加，為各國官方稽查員聚首研討法規標準的年度盛會。2014 年度 PIC/S 研討會於 10 月 22-24 日，由法國 National Agency for Medicines and Health (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé -ANSM) 承辦，主題為「專用設施管理 (Management of dedicated facilities)」。

本次派員出席上述會議，與各國代表共同研習與交流藥品 GMP 管理之最新趨勢與挑戰、專業知識與稽查技巧，有助強化我國 GMP 查核技巧，及帶動我國醫藥產業邁向國際，出國人員亦把握會議期間積極與日本與丹麥等他國衛生主管機關代表洽談深化 GMP 查核國際合作相關事宜。

## 貳、過程

出國人員經奉派於 103 年 10 月 18-19 日起程赴法國巴黎，參加「PIC/S 年度官方委員會暨研討會」，於 10 月 26 日返抵國門。

### 一、主辦單位：

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)

### 二、承辦單位：

法國 National Agency for Medicines and Health (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé -ANSM)

### 三、時間：

- 10 月 20-21 日：PIC/S 官方委員會
- 10 月 22-24 日：PIC/S 年度研討會

### 四、地點：法國巴黎 Cercle National des Armées

### 五、主席：Dr. Joey Gouws / Medicines Control Council(MCC), South Africa

### 六、出席人員：

- PIC/S 官方委員會: PIC/S 會員代表，WHO、UNICEF、EDQM 及 EMA 等 PIC/S 合作夥伴代表，PIC/S 入會申請中國家之代表等。
- PIC/S 年度研討會：依大會統計，2014 年 PIC/S 研討會共有來自 56 個國家、約 156 位官方稽查員參與。

## 參、會議內容重點摘要

### 一、PIC/S Inspectors Academy (PIA)正式成立：

成立 PIC/S 稽查學院，為 PIC/S 重大計畫之一，將搭配網路技術，提供一致化及標準化的稽查員訓練課程與討論平台，藉以促進國際 GMP 標準解讀、缺失分類、稽查方法與技巧及稽查員資格考核等之協合一致化。本次大會通過 PIA 正式成立，並將設置「PIA Project Management Steering Committee」負責 PIA 相關推動工作，預計於 2015 年第 3 季正式開始運作。

- 二、 日本 MHLW & PMDA 及南韓 MFDS 於 2014 年 7 月 1 日正式成為 PIC/S 第 45 及第 46 個會員，本次 PIC/S 官方會議乃日、韓代表首次以正式 PIC/S 會員代表身分出席會議。
- 三、 PIC/S 大會決議，PIC/S 將與歐盟 EMA GMDP 稽查工作小組(EMA IWG on GMDP)合作，成立 PIC/S & EU GMP Guide 聯合修訂小組，共同修訂 GMP Guide 之附則一 (無菌產品之製造)。
- 四、 PIC/S 官方委員會會議 (PIC/S Committee of Official Meeting) 其他摘要  
【依 PIC/S 規定，參與 PIC/S 會員大會者須簽署保密聲明書 (DECLARATION OF CONFIDENTIALITY & ABSENCE OF CONFLICT OF INTERESTS)，故下面詳細內容將不對外公開】
- 五、 參與 PIC/S 會議期間，與他國代表洽談深化 GMP 查核國際合作  
【涉及國際合作敏感資訊，故下面詳細內容將不對外公開】
- 六、 2014 年 PIC/S 研討會 - 專用設施管理 (Management of dedicated facilities) 之摘要
- (一) 本次研討會透過演講、分組討論等方式，針對專用廠房(dedicated facilities)之設計/執行運作、交叉汙染管理與挑戰，及 GMP 稽查策略等面向進行探討。最終之綜合討論會上，與會人員達成一致共識，PIC/S 必須成立一個專家圈(PIC/S Expert Circle on Dedicated Facilities)，針對專用設施議題進行更深入之探討，負責草擬與制訂稽查備忘錄(Aide Memoire on the inspection of dedicated facilities)，建立與統一專用名詞之定義，列出專用廠房/設施設備與其風險管理之查核重點，並培訓稽查員達標準一致，以期透過稽查督導藥廠處理此棘手的交叉汙染議題。該 PIC/S 專家圈正式成立前，將先設立工作小組進行籌備。
- (二) 早在 2005 年歐盟就已發表修訂 EU GMP Guide 交叉汙染議題相關條文的 Concept Paper，2009 年完成草擬，直到 2014 年 8 月才完成修訂與公告修訂後條文，並將於 2015 年 3 月 1 日生效實施。PIC/S GMP Guide 亦跟進修訂，將正式公告採用。修訂過程中，最大的爭議在於是否應明列出應採用專用廠房生產之藥品，然公布之新版 GMP 內容，仍舊未

明列出哪些成分藥品必須強制於專用廠房/設施/設備進行生產，而是強調科學性的判斷(focus on methodology based on scientific principles)，亦即防止交叉污染措施的要求強度，應與風險相稱；且應當運用毒理評估、品質風險管理原則於相關交叉污染之風險評估與管控(相關條文比較整理如下表)。新版 GMP Guide 列出有下列情況時，必須使用專用廠房/設施/設備(Dedicated facilities)進行生產：

1. 風險無法透過相關操作與技術措施進行管控；
2. 毒物評估之科學數據無法支持風險的可控制性，例如高致敏的 beta lactams 類抗生素；或
3. 經毒理學評估後之相關殘留限量，無法使用經確效分析方法進行檢測者。

現行 GMP 規範	修訂後 GMP 規範
<p>In order to minimise the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as <u>highly sensitising materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. from live micro-organisms)</u>. The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics, certain highly active drugs and <u>non-medicinal products should not be conducted in the same facilities</u>. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises</p>	<p>Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. <u>The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks. Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks.</u></p> <p>Depending of the level of risk, it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.</p> <p>Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. the risk cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures,</li> <li>ii. scientific data from the <u>toxicological evaluation</u> does not</li> </ol>

<p>used for the manufacture of medicinal products. (GMP Guide 總則 3.6)</p> <p>為使因交叉污染所引起之嚴重醫療傷害的風險降到最低，對於一些特殊藥品的生產，例如高致敏性物質（例如：青黴素類）或生物性製劑（例如：來自活的微生物），應有專用且自足圍堵的設施；尚有一些產品，例如某些抗生素、某些荷爾蒙、某些細胞毒類、某些高活性藥物及非藥品的生產不得在同一設施中為之。如採取特別的預防措施，並執行必要的確效時，在例外的情形下，可以接受在同一設施中的時段切換生產原則。</p>	<p>support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams) or</p> <p>iii. relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.</p>
<p>Contamination of a starting material or of a product by another material or product <u>must be avoided</u>. ...Amongst the <u>most hazardous contaminants</u> are highly sensitising materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, cytotoxics, and other highly active materials. (GMP Guide 總則 5.18)</p>	<p><u>Normally</u>, the production of non-medicinal products <u>should be avoided</u> in areas and with equipment destined for the production of medicinal products but, <u>where justified</u>, could be allowed where the measures to prevent cross-contamination with medicinal products described below and in Chapter 3 can be applied.</p>

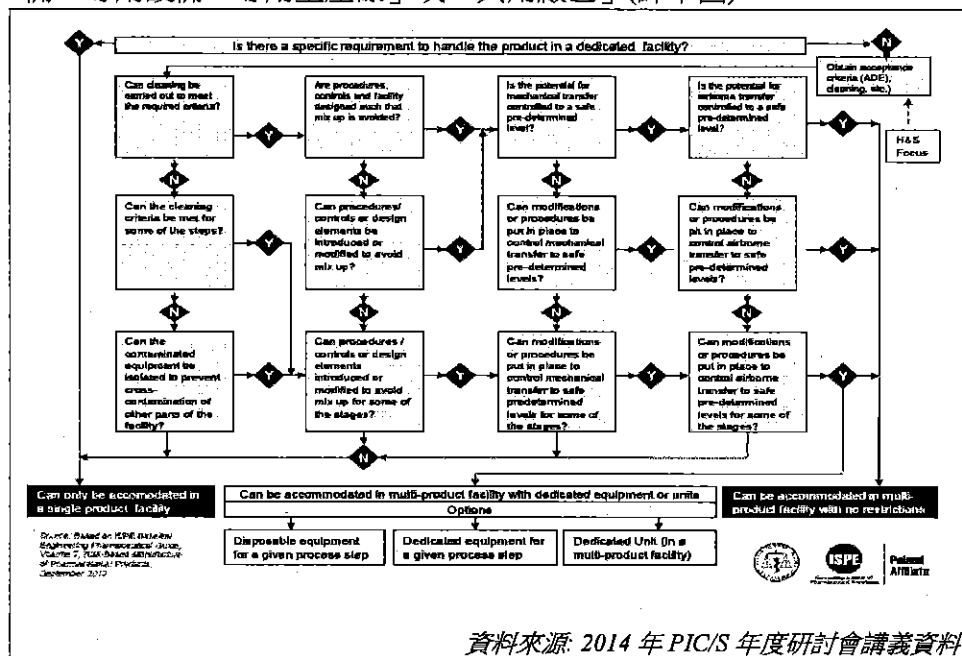
- (三) 上述 GMP 條文的修訂，給予業者較多空間進行風險評估來判定是否需使用專用廠房/設施/設備，但同樣給業者與稽查員帶來挑戰，包括：
1. 必須了解相關毒理評估及暴露限值(Exposure limits)的意義、概念與計算，例如 LD50、OEL、LOEL、LOAEL、NOEL、NOAEL；Threshold of Toxicological Concern (TTC)、Safety or Uncertainty Factors(SF & UF)；Permitted Daily Exposure (PDE)、Acceptable Daily Exposure (ADE)、Acceptable Daily Intake (ADI)。
  2. 必須清楚定義相關名詞避免誤解，包括：專用廠房(Dedicated facility)、圍堵區域(contained area)、密閉製程(closed process)、高強度主成分(High potent API)、高活性的藥物(highly active drugs)等。



3. 藥廠內未有相關毒理專家協助評估與判定；
4. 稽查員如何判斷廠內之毒理與風險評估是否適當等。

(四) 應用 ISPE Risk-MaPP 進行交叉污染辨識與風險分析

本次研討會之分組討論主題之一，讓參與者實際應用國際製藥工程協會(International Society for Pharmaceutical, ISPE)發表之風險地圖(ISPE Risk-MaPP)工具，來進行交叉污染之辨識與風險分析。ISPE Risk-MaPP 係一套決策樹工具，透過問題來進行交叉污染之辨識與風險分析，並協助判斷是否須採取「獨立廠房生產」、「共用廠房，但使用拋棄式設備、專用設備、專用生產線」或「共用廠區」(詳下圖)。



資料來源 2014 年 PIC/S 年度研討會講義資料

進行交叉污染之辨識與風險分析時，可透過「法規要求 (Requirements)」、「清潔確效(Cleaning Validation)」、「作業流程、管控機制與廠房/設施之設計(Procedures, controls, facility)」、「交叉污染風險/途徑：(Mechanical transfer)」及「空調設計(airborne transfer)」等 5 大構面進行思考，找出污染傳遞機制後，並透過作業流程設計與調整來降低污染風險，常見交叉污染風險/傳遞機制及其改善方案，舉例如下：

交叉污染風險與傳遞機制 (Risk/ Mechanical Transfer)	可行的解決方案
生產動線(Process flow) / 廠房設計(facility design)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 調整生產動線</li> <li>• 設置物流緩衝室(material airlocks)</li> </ul>

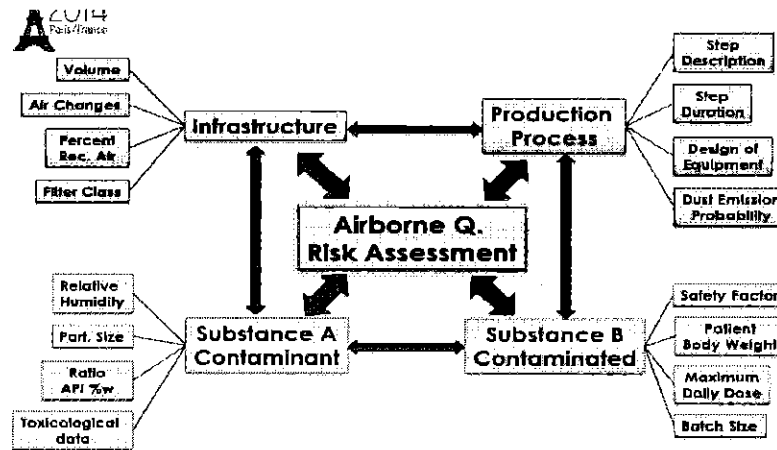
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 定期監控殘留</li> </ul>
更衣步驟(Gowning procedures)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 確認更衣 SOPs 不會導致汙染</li> <li>• 設置人流緩衝室(personnel airlocks)</li> </ul>
生產設備於不同房間移動	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 設備移出房間時，進行外部清潔</li> <li>• 每個房間有專用吸塵設備(vacuum cleaners)</li> </ul>
未區隔已清潔 vs 未清潔設備	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重新設計設備清潔室</li> <li>• 清潔室採用切換時段方式</li> </ul>
操作員於不同房間移動	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 固定專人於一個操作室，避免人員於不同房間移動。</li> <li>• 設置人流緩衝室與更衣作業</li> <li>• 使用拋棄式的操作服</li> </ul>
調劑室設計	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 設置人流與物流分開之緩衝室</li> </ul>
設備未有效清潔乾淨	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 對於難以清潔的設備元件，使用專用設備或拋棄式套組。</li> <li>• 安裝 CIP，並確效</li> </ul>
空氣循環	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 減少或避免空氣循環</li> </ul>
壓差不足	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重新設計壓差監控點</li> <li>• 檢視壓差值是否適當</li> </ul>
走道易導致交叉汙染發生	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用密閉性設備取代開放性的設備</li> <li>• 使用後立刻執行清潔作業</li> <li>• 走道與操作室間，均設置緩衝室 (airlocks)</li> </ul>
生產過程中易產生粉塵	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 下料時使用密閉性系統</li> </ul>
空調系統	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高風險產品之生產區使用獨立空調箱 (AHU)</li> <li>• HEPA 更換</li> </ul>

(五) 在非專用廠房增加活性主成分(active substance)製程時，對於微粒子空氣傳遞汙染之衝擊

本次研討會之分組討論主題之一，讓參與者實際練習，當共用廠房導入新活性成分時，經由空氣傳遞汙染之評估與計算。主要步驟包括：

1. 步驟一：辨識導致空氣傳遞交叉汙染的關鍵因素

包括空調設計(Infrastructure)、生產流程(Production Process)、汙染源(新導入成分, Substance A Contaminant)、被汙染藥品(Substance B Contaminated)，詳下圖：



資料來源: 2014 年 PIC/S 年度研討會講義資料

2. 步驟二：計算 *Q<sub>airborne</sub>* 顆粒的數量

亦即計算新導入成分 API (於造粒室 B) 所產生並傳遞至現有產品 (造粒室 A) 中顆粒數量，公式如下：

$$Q_{airborne} = \frac{k \times Q_{gen} \times (1 - Fe) \times \frac{Q_{Fin}}{BS_{Fin}} \times \%Rec\ Air \times \frac{Volume\ Room\ C}{Volume\ Room\ total}}{(Part\ size)^2}$$

$Q_{airborne}$	total quantity of the contaminant transmitted (mg)
$Q_{gen}$	total quantity of the contaminant generated (mg)
$k$	1'000'000 (correcting factor requested for consistency reasons with original state equations)
$Fe$	filter efficiency
$Q_{Fin}$	Quantity of API (kg) per batch of finished product
$BS_{Fin}$	Batch size (kg) of finished product
$\%Rec\ Air$	Percentage of recycled air
Volume room C	Volume (m3) of rooms subjected to contamination
Volume Room total	Volume (m3) of all rooms supplied by HVAC system
Part Size	Mean diameter (µm) of contaminant

資料來源: 2014 年 PIC/S 年度研討會講義資料

3. 步驟三：計算 MACO(Maximum Allowance Carryover)

亦即新導入成分 API 傳遞至現有產品之最大允許量，公式如下：

$$L = MACO = STV = \frac{NOEL}{S_F} \times \frac{BS_{next}}{MDD_{next}} = \frac{LD_{50} \times BW}{2000 \times S_F} \times \frac{BS_{next}}{MDD_{next}}$$

<b>MACO</b>	Maximum Allowance Carryover: acceptable transferred amount from the previous product into next product (mg)
<b>STV</b>	Safe Threshold value (mg)
<b>NOEL</b>	No Observed Effect Level (mg/day)
<b>BS<sub>next</sub></b>	Batch size for the next product (s)
<b>S<sub>F</sub></b>	Safety factor based on ICH Q3C (R4) – F1 to F5
<b>MDD<sub>next</sub></b>	Maximum daily dose (mg/day) for the next product
<b>TDD<sub>next</sub></b>	Standard Therapeutic Daily Dose for the next product (mg/day)
<b>LD50</b>	Lethal Dose 50 in mg/kg animal
<b>BW</b>	Body weight of an average adult (e.g. 70 kg) (kg)
<b>2000</b>	Empirical constant widely admitted (e.g. see APIC) to link LD50 and NOEL

資料來源: 2014 年 PIC/S 年度研討會講義資料

4. 步驟四：比較 Qairborne 及 MACO 數值，來評估透過空調導致污染的可能性。

#### 肆、心得及建議

隨著全球市場之開放，藥品市場亦趨於全球化，一個單一的官方單位是很難單獨有效管理醫藥產品的風險，加上隨科技發展與革新，維持 State of the Art 的藥品品質管理制度亦是各國政府共同面臨的挑戰，因此與他國衛生主管機關合作，共同分享資源挹注於藥品品質管理法規標準之建立、稽查員培訓，至關重要。PIC/S 組織正好提供這樣的合作平台，我國經過一番努力正式於 2013 年 1 月 1 日成為 PIC/S 會員，未來更應持續透過 PIC/S 合作平台，耕耘與各國主管機關之關係，建立更深厚友誼與夥伴關係，深化藥品 GMP 管理之實質跨國合作，以期整合國際資源 Smart 管理藥品品質，讓 PIC/S 入會效益持續發酵。

多年來對於製造性荷爾蒙、細胞毒性、高活性或高致敏性藥品之交叉污染 GMP 管理議題一直備受關注，對於是否須於專用廠房/設施生產上述產品，衝擊民眾用藥安全及製藥產業(廠房與生產作業設計)之成本效益。ISPE 出版 Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products 指導文件，在文中提到：目前國際間各主管機關，對於那些高危險成分(highly hazardous compounds)藥品之 GMP 製造要求仍存在不一致，部分主管機關允許藥廠在充分的區隔及適當確效

評估後，可採用時段切換生產方式(campaign production)於共用廠房生產這些高危險成分，然亦有些主管機關仍強烈要求高危險成分藥品不得共用廠房。多年來，國際上藥品 GMP 稽查員時常談論到這個議題，但往往沒有進入細節探討，本次研討會透過演講、分組討論等方式，針對專用廠房(dedicated facilities)之設計、執行運作、管理及 GMP 稽查策略等面向進行深入探討。雖然 EU GMP Guide 對於交叉污染議題相關條文已完成修訂，將於 2015 年 3 月 1 日生效實施；PIC/S GMP Guide 亦跟進修訂，然國際間各衛生主管機關對於專用廠房/設施/設備之 GMP 標準的解讀，仍舊存在不一致，甚至連名詞定義都有待調合一致化。促進藥品 GMP 標準協和一致化及稽查品質是 PIC/S 組織的宗旨，研討會後 PIC/S 也很有效率的決定設立專用廠房專家圈(PIC/S Expert Circle on Dedicated Facilities)，期盼未來產出稽查備忘錄，有助稽查單位及業者落實專用廠房/設施/設備的 GMP 管理，確保民眾用藥安全。

本次出席會議與研討會之建議如下：

一、派員參加「PIC/S 專用廠房專家圈(PIC/S Expert Circle on Dedicated Facilities)」

派員參加專家圈，從頭參與稽查備忘錄與指導文件之研擬，與他國專家研修標準的過程中，亦可精確掌握規範內容之前因後果與相關考量，不但增進專業知識，知其然亦知其所以然下，更有助於整體稽查素質之提升。另，稽查員將所學最新 GMP 知識應用於查廠，在與業者互動過程中，亦能將國際 GMP 新觀念與技術新知移轉至藥廠，有助於帶動業者製藥水準提升，以達政府發展生技製藥產業以及確保國人用藥品質的目標。

二、推派代表爭取擔任 PIC/S 稽查學院「PIA Project Management Steering Committee」之委員

PIC/S 稽查學院為 PIC/S 重大計畫，積極參與 PIA 指導委員會，藉此深入 PIC/S 組織運作核心，讓本署於 PIC/S 組織逐步扮演重要角色，有助我國延伸國際合作觸角。