

出國報告（出國類別：訓練進修）

參加第 2 屆 PIC/S 品質風險管理專家
圈之 PIC/S 品質風險管理訓練報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：傅淑卿 技正、陳惠玲 技正

派赴國家：日本

出國期間：103 年 12 月 7 日~11 日

報告日期：104 年 1 月 28 日

目 次

摘要	3
第一章 目的	4
第二章 過程	5
第三章 課程摘要	7
第四章 心得及建議.....	11

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)」由來自全球各國之官方藥品 GMP 稽查權責機關所組成，現有 46 個會員分屬 43 個國家，會員版圖遍佈全球五大洲，我國衛生福利部食品藥物管理署亦於民國 102 年 1 月 1 日起成為 PIC/S 第 43 個正式會員。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，為一個互信、互相支持與交流的國際合作組織與平台。其中，PIC/S 專家圈成立專家圈之目的在於定期舉行會議討論，使各國稽查人員能就 GMP 相關實務議題進行討論與交換資訊，促進各國稽查人員間之合作交流，藉此增進與維持藥品之稽查標準與品質，或藉由專家圈的討論，對於 PIC/S 組織所研擬的指導手冊、附則的修訂與新增提出建議草案。每年 PIC/S 組織選定特定議題舉行專家圈研討會，邀請會員參與並就議題廣泛討論，腦力激盪，並將結論公佈供會員參考。

本次「第 2 屆 PIC/S 品質風險管理專家圈之 PIC/S 品質風險管理訓練 (2nd Expert Circle on Quality Risk Management - QRM Training Event)」於 103 年 12 月 8-10 日在日本東京舉行，由日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 簡稱 PMDA) 承辦，會中針對如何利用品質風險管理 (Quality Risk Management, QRM) 決定是否執行實地查廠、如何決定查廠之頻率及如何應用風險管理工具等主題進行討論，並分享各國稽查主管單位實施 QRM 之成果。參加上述課程訓練，除了解各國之運用方式外，並藉此與相關國際專家聯繫交流，亦有助未來進一步建立合作關係，建立多元溝通與藥政管理資訊交流管道，建立國際化稽查制度。

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) 由「Pharmaceutical Inspection Convention, PIC」與「Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PICS」併行運作，由各國藥品 GMP 稽查權責機關所組成之官方國際組織，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。其現有會員共 46 個會員分屬 43 個國家，會員遍佈歐洲(英國等 29 國)、美洲(加拿大、阿根廷、美國)、亞洲(新加坡、馬來西亞、以色列、台灣、日本及韓國)、非洲(南非)及大洋洲(澳洲、紐西蘭)全球五大洲。

PIC/S 為一個互信、互相支持與交流的國際合作組織與平台，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) 與聯合稽查計畫 (Joint Visit Program) 等活動，提供各國稽查員討論交流 GMP 特殊領域知識的平台，以及提供稽查員訓練活動，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而設立，負責研修 PIC/S GMP Guide、稽查備忘錄、建議文件與稽查品質系統等，現已設立之專家圈，包括：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。專家圈定期辦理會議與研習活動，以利稽查員彼此討論及交換 GMP 相關技術之經驗與意見、各國管理現況及國際趨勢，並邀請非 PIC/S 會員國家之代表參加。

第 2 屆 PIC/S 品質風險管理專家圈之 PIC/S 品質風險管理訓練，由日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 簡稱 PMDA) 承辦，以「A RECOMMENDED MODEL FOR RISK-BASED INSPECTION PLANNING IN THE GMP ENVIRONMENT, PI 037-1, 1 January 2012」為主要分享與討論對象，針對如何利用品質風險管理 (Quality Risk Management, QRM) 決定是否執行實地查廠、如何決定查廠之頻率及如何應用風險管理工具等主題進行討論，並分享各國稽查主管單位實施 QRM 之成果。

透過參加上述課程訓練，除了解各國之運用方式外，並藉此與相關國際專家聯繫交流，亦有助未來進一步建立合作關係，建立多元溝通與藥政管理資訊交流管道，建立國際化稽查制度。

貳、過程

一、行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署傅淑卿技正及陳惠玲技正，經奉派於103年12月7日起程赴日本東京參加第2屆PIC/S品質風險管理專家圈之PIC/S品質風險管理訓練，並於12月11日返抵國門。行程與工作紀要如下表：

日期	行程/活動
12月7日(日)	起程(台北-日本東京)
12月8-10日(一~三)	參加第2屆PIC/S品質風險管理專家圈之PIC/S品質風險管理訓練
12月11日(四)	返程(日本東京-台北)

二、訓練課程

學員63名再分為六組，各約10名，專題演講、小組討論與實務練習輪流進行，共3天，每日上課與實務操作之內容詳如下表：

第1天 12月8日	
0830~0915	報到
0915~1005	致歡迎詞 PMDA & Chair of Expert Circle
1005~1035	How QRM is a lifecycle enabler within an ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
1035~1115	Current state of QRM Maturity in the Industry and Inspectorates
Break	
1130~1210	The PIC/S Aide Memoir on Inspecting the Implementation of QRM at a site
1210~1240	GMP inspection procedures in PMDA: Risk-based Inspection Planning and Post-inspection Activities
Lunch	
1330~1445	Use of Risk Assessment to support a PAT Change Control (Workshop)
Break	
1450~1535	QRM & the Supply Chain - Inspecting the use of QRM for Starting Materials (incl excipients)
Break	

1550~1635	QRM in Facility/Process Decisions - Design Stage & Process Improvements
1635~1715	POSSIBLE SESSION – SUBJECT TO BEING ON TIME Challenges in Inspecting QRM and Risk Assessment
第2天 12月9日	
0900~0945	Overview of Various QRM Tools and Common Ways that QRM Can Go Wrong (US FDA)
0945~1100	Case Study Topic: Inspecting Risk Assessments involving Multiple Root Causes – Media Fill Failure(Workshop) (Hungary)
Break	
1115~1230	Case Study Topic: Use of QRM to evaluate CAPA proposals following a Product Recall (Workshop) (Ireland)
1230~1305	Case Study Topic: Understanding HACCP (Austria)
Lunch	
1400~1515	Case Study Topic: 1st Oil Ingress issue – API Centrifuge (Workshop) (Ireland)
Break	
1530~1615	Case Study Topic: 2nd Oil Ingress issue – Hydraulic Pump failure in Biotech Process(Workshop) (Ireland)
Break	
1630~1745	Data Integrity - how to identify and manage risks (US FDA)
第3天 12月10日	
0900~1015	Case Study Topic: Overview of the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool and results of a 12 month Pilot Exercise using the tool in Ireland
Break	
1030~1100	Case Study Topic: Using the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool – Poland's Experience
1100~1130	Case Study Topic: Using the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool – Austria's Experience
Break	
1140~1230	Case Study Topic: Risk-based GMP Inspection Planning tool – US FDA Experience
Lunch	
1330~1345	Case Study Topic: Introductions to the Case Studies on Risk-based GMP Inspection Planning (Austria)

1345~1500	Case Study Topic: Risk-based GMP Inspection Planning Practical Case Studies (Workshop) (Poland)
Break	
1510~1600	Case Study Topic: Japan's Desktop versus On-site Inspection 'Selection Sheet' in Risk-based GMP Inspection Planning (Japan)
1600~1630	Case Study Topic: Results of the Various Case Studies on risk-based GMP Inspection Planning (Poland)
Break	
1640~1710	Closing Session - Round table Open Discussion
1710~1730	Closing Session - Closing Remarks

參、課程內容摘要

一、 本次會議共有來自瑞典、瑞士、孟加拉、香港、印尼、日本、韓國、馬來西亞、墨西哥、奈及利亞、菲律賓、俄羅斯、南非、台灣及泰國等 15 個國家之藥品 GMP 稽查衛生主管機關、共計 63 人出席。

二、 品質風險管理 (QRM) 之採用歷程

QRM 之採用歷程整理如下表，PIC/S 組織更進一步成立「QRM 專家圈」針對 QRM 於 GMP 稽查制度之應用面，進行方法與標準討論，並於 2010 年於波蘭華沙召開第一次 QRM 會議，經過各會員國專家之努力，目前 PIC/S 已於 2012 年 1 月 1 日發行「A RECOMMENDED MODEL FOR RISK-BASED INSPECTION PLANNING IN THE GMP ENVIRONMENT (PI 037-1)」及 2012 年 4 月 2 日發行「Aide Memoire on Assessment of Quality Risk Management Implementation (PI038-1)」。

年份	採用單位與規範名稱
2005	ICH 組織公佈「ICH Q9：品質風險管理 (QRM)」指導文件，經美、日與歐採用
2008	歐盟將品質風險管理納入其 GMP 標準之附則 (GMP Guide 附則 20) 供業者參考，並採自願性實施
2009	PIC/S 組織跟進，納入 PIC/S GMP Guide 之附則 20
2010	EU GMP Part II chapter 2 納入 QRM 之要求
2014	PIC/S 組織跟進，PIC/S GMP Guide Part II chapter 2 亦納入 QRM 之要求

三、課程內容重點

(一) 藥品 GMP 稽查主管機關與藥品製造業者落實品質風險管理 (QRM) 之狀況

會中探討造成藥品製造業者導入 QRM 之比率低之原因，包括肇於無足夠經費對稽查員進行訓練、稽查員不足等因素，藥品 GMP 稽查主管機關導入 QRM 之比率低；且在缺乏法規強制要求下，業者仍以營利為主，而對 QRM 缺乏興趣等原因。

(二) 日本執行 GMP 稽查之概況

日本國內之製藥廠約有 450 家，而於日本登記有案之海外製藥廠則有 3200 餘家；日本之藥品 GMP 稽查主管機關於 2012~2014 年檢查（包括實地 on-site inspection 與書審 desktop inspection）之製藥廠數依序為 1283、1593 及 1415 廠，其中 185、198 及 168 廠為實地查廠；日本之藥品 GMP 稽查主管機關根據「Selection sheet」決定製藥廠應執行實地查廠或書審，「Selection sheet」主要依據產品之生產設施、設備、產品本身之屬性、特殊製程、主成分特性、委外或自行檢驗、廠內其他產品類別、電腦化系統、稽查紀錄及回收歷史等進行風險評估。

(三) 各國使用 PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool 之經驗分享

各國之藥品 GMP 稽查主管機關利用國際醫藥品稽查協約組織之「A RECOMMENDED MODEL FOR RISK-BASED INSPECTION PLANNING IN THE GMP ENVIRONMENT (PI 037-1)」進行藥品製造廠稽查頻率之設定，從簡單（Austria、Ireland）到複雜（Poland、US FDA）都有，重點是發展出適用於自己單位之工具，讓稽查員易於使用且不斷的改良。國際醫藥品稽查協約組織之風險管理稽查機制主要考量內在風險因子及 GMP 落實度因子等，產生風險評分矩陣，以決定下次稽核頻率及查核安排計畫，相關表單如下：

PART A – Preliminary Information about the Site	
Site Name	
Site Address	
Licence Number (if any)	
FP or API Manufacturer?	
Last Inspection Date	

Name of previous lead Inspector																							
PART B – The Intrinsic Risk Associated with the Site																							
Risk Factor	Risk Score	Matrix for Estimating the Intrinsic Risk																					
The Complexity of the site, its processes and products, is regarded as:	1 2 3 Circle one	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td colspan="3">Criticality</td> </tr> <tr> <td>Complexity</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1 (Low)</td> <td>2 (Low)</td> <td>3 (Med)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2 (Low)</td> <td>4 (Med)</td> <td>6 (High)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3 (Med)</td> <td>6 (High)</td> <td>9 (High)</td> </tr> </table>			Criticality			Complexity	1	2	3	1	1 (Low)	2 (Low)	3 (Med)	2	2 (Low)	4 (Med)	6 (High)	3	3 (Med)	6 (High)	9 (High)
	Criticality																						
Complexity	1	2	3																				
1	1 (Low)	2 (Low)	3 (Med)																				
2	2 (Low)	4 (Med)	6 (High)																				
3	3 (Med)	6 (High)	9 (High)																				
The Criticality of the products manufactured by the site, or the criticality of the analytical testing or other service offered provided by the site, is regarded as:	1 2 3 Circle one	Use the above matrix and record the Intrinsic Risk associated with the site below: Low <input type="checkbox"/> Medium <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/>																					
PART C – The Compliance-related Risk based on the last Inspection																							
The compliance risk indicated by the most recent deficiency profile of the site is:	Low <input type="checkbox"/> Medium <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/>	- No Major or Critical Deficiencies - 1 to 5 Major Deficiencies: <i>Number of Majors</i> = ____ - 1 or more Critical Deficiencies or more than 5 Majors <i>(Note: Customise as appropriate)</i>																					
PART D – The Risk-Rating assigned to the Site																							
Complete the matrix below by combining the Intrinsic risk score and the Compliance-related risk score to determine the Risk Rating for the site.																							
		Intrinsic Risk																					
Compliance Risk	Low	Medium	High																				
Low	Risk Rating = A	Risk Rating = A	Risk Rating = B																				
Medium	Risk Rating = A	Risk Rating = B	Risk Rating = C																				
High	Risk Rating = B	Risk Rating = C	Risk Rating = C																				
The Risk Rating associated with this site is: A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/>																							
PART E – The Recommended Frequency for Routine Inspections at the Site																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>Reduced Freq, 2 to 3 yrs</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">B</td> <td>Moderate Freq, 1 to 2 Yrs</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C</td> <td>increased Freq, < 1 yrs</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><i>Customise as appropriate</i></p>	A	Reduced Freq, 2 to 3 yrs	B	Moderate Freq, 1 to 2 Yrs	C	increased Freq, < 1 yrs	Using the Risk Rating, the recommended frequency for routine inspections at the site is an inspection every: _____ Years or _____ Months																
A	Reduced Freq, 2 to 3 yrs																						
B	Moderate Freq, 1 to 2 Yrs																						
C	increased Freq, < 1 yrs																						
PART F – Recommended Scope of the next Routine Inspection																							
Note: This Part should be periodically updated if new information is received about the site before the next routine inspection that may warrant a change in the scope of that inspection. For example, information can be received relating to, Quality Defects, Recalls, Market Surveillance Test Results, Enforcement Investigations, and other indicators of non-compliance, such as the failure to implement a variation to an MA, that might require the scope of the next inspection to be changed. Information may also relate to major changes at the site (indicated perhaps via an MA variation or a manufacturing authorisation variation submission) and this may warrant a change in scope.																							
Document on the right the recommended focus & depth of the next routine inspection.																							

<p>Note: Take into account the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The areas in which deficiencies were identified during the most recent inspection at the site, particularly major and critical deficiencies; • The areas that were not inspected (or that were not inspected in detail) during the most recent inspection at the site; • The areas that were considered inadequately resourced at last inspection; • Planned changes at the site that may alter the complexity or criticality risk ratings associated with the site • Any other area that the inspector feels warrants review at the next inspection. 	
<p>Document on the right the required duration of the next routine inspection:</p>	
<p>Document on the right the required number of inspectors that should be assigned to the next routine inspection:</p>	
<p>Document on the right any specific competence or expertise that will be required on the inspection team when performing the next routine inspection of the site:</p>	
<p>PART G – Signatures & Dates</p>	
<p>Record here the names of the persons who completed this quality Risk management exercise, and sign and date this form:</p> <p>Name: _____ Name: _____ Name: _____ Name: _____ Signed: _____ Date: _____</p>	

【涉及需保密資訊，下面內容將不對外公開】

肆、心得與建議

一、持續編列足夠預算參與 PIC/S 及其他組織舉行之國際研討會

持續派稽查員參與國際會議與訓練，除學習新知、了解各國 GMP 管理現況、建立合作管道外，亦能讓其他參加國家的官方與業者了解到我國對藥品 GMP 稽查法規是與國際接軌的，而且非常重視稽查員的培訓與在職訓練，間接宣示想輸入台灣的藥品須接受以國際水準進行檢查，而台灣輸出

的藥品亦是以相同的標準生產出來的，建立我國藥品品質與稽查專業的形象，進而幫助國內製藥業拓展國際市場，提升我國在國際組織之地位與重要性。另，亦可第一時間即參與國際相關 GMP 查核標準、指導文件與管理制度之研擬，了解相關標準、管理機制與訓練活動從構想到定案之過程，有助掌握 GMP 規範之解讀與協助產業落實 GMP，並有助與各國管理權責人員創造更多元溝通管道，促進彼此交流與發展未來合作夥伴關係。

二、加強稽查員之風險管理相關訓練

從各國分享稽查案例中了解到，稽查員於稽查過程中應加強運用 QRM 工具，故建議增加風險訓練課程比重，目前一般稽查員之培訓或持續教育訓練多採上課之教授方式，如能增加實習或演練之比重，將可使同仁更了解法規訂定之意涵，以增加稽查技巧並應用於稽查，提升製藥水準，確保民眾用藥品質。

三、參考各國稽查組織 QRM 制定適合國內使用之工具

隨國際趨勢，各國之藥品 GMP 稽查主管機關逐漸開始使用 QRM 工具於藥品製造廠稽查頻率之設定，各國 GMP 稽查主管機關參考「A RECOMMENDED MODEL FOR RISK-BASED INSPECTION PLANNING IN THE GMP ENVIRONMENT (PI 037-1)」，並依據其國家之製藥產業型態制定出適合之管理模式，雖然各國納入之風險因子不盡相同，但最終目的皆希望透過該風險機制達到有效管理。我國於數年前亦參考 PIC/S 國際組織作法制定一套風險管理評估機制，規範查核頻率、人天數及重點項目等，本次與各國稽查員經驗分享與交流，其中奧地利將廠商缺失改善情形納入評估因子是值得我們學習的地方。我國 104 年已邁入 PIC/S GMP 新紀元，應該以國際觀的思維檢討風險管理評估機制，並落實執行，且隨時辦理討論會，讓管理達一致性，同時發展適用我國之品質風險管理評估，將助於善用稽查人力，並將資源放在正確之處。

