

出國報告（出國類別：研究）

赴美國研習藥物相關之供應商稽核教育 訓練

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：黃俞銘副研究員

派赴國家：美國

出國期間：104年6月3日至7日

報告日期：104年8月3日

摘要

藥廠或藥商的产品品質並非最後檢驗合格即可，必須由其使用的原物料、廠房、儀器設施開始管理，後續無論是製造、包裝檢驗儲存及運送皆須持續要求符合 GMP 相關規定，才可保證品質無虞。因此對於原物料或製造、檢驗及校正服務的供應商，必需進行進行評選及持續管理以確保產品品質，而稽核是評選及管理供應商的最常見的工具。

稽核供應商之依據通常是 GMP 相關法規、國際規範或客戶與供應商雙方的協議。因對品質要求項目繁多，所以通常雙方不會將品質要求詳列於合約，而是另行簽訂品質協議。

藥廠或藥商通常有許多供應商，在資源有限的情況下，可利用風險評估決定各供應商之稽核頻率及深度，並將稽核排程寫入稽核計畫中。稽核計畫另應包含稽核團隊組成，依稽核型態或標的，選擇適當的稽核人員，並分派稽核任務。而稽核後應撰寫稽核報告，決定供應商是否符合要求，必要時提供供應商稽核缺失甚至是改善建議。

目次

壹、 目的	4
貳、 過程	5
參、 課程內容重點摘要	8
肆、 心得及建議	13

壹、 目的

國內卡介苗及抗蛇毒血清製劑由疾病管制署(以下簡稱疾管署)供應已數十年，惟疾管署生物製劑製造廠老舊，已難以利用修建方式來完全符合最新 GMP 法規 (PIC/S GMP) 之要求，且工廠現址另規劃他用恐將拆除，故已於 104 年 1 月起停止生產產品，原本自製之生物製劑將改為委託製造(Contract Manufacturing)供應。

依據「藥物委託製造及檢驗作業準則」規定，委託製造供應產品之品質，仍需由委託者負責，故生物製劑委託製造供應後，疾管署需監督受託製造廠之製造、檢驗、儲存及運送等相關流程，以確保產品品質。然而要維護產品品質，如以持續派員至受託製造廠駐廠監督方式來進行，除消耗人力資源外，亦容易干擾受託廠運作，此做法並非好的選擇，比較常用的方法是對受託製造廠進行稽核，利用產品檢驗、書面或現場稽核等工具，來確認受託製造廠是否具備能力且依法規或合約規定來生產產品。

專業創新及教育中心(The Center for Professional Innovation & Education；CfPIE)總部位於美國，是製藥、醫療器材、生物技術和化妝品等生命科專業學領域的培訓機構，每年針對這些領域提供多樣的課程。國內對於稽核藥品委託製造商的專業訓練課程並不多，本次出國上課地點在美國洛杉磯機場希爾頓飯店，挑選供應商稽核教育訓練 (Auditing and Qualifying Suppliers and Vendors)課程，目的是希望藉由學習包含委託製造在內之供應商稽核觀念及做法，實際應用於受託製造廠之稽核作業中，以有效的找出受託製造廠之缺失，並經由受託製造廠之缺失改善，降低產品品質風險。

貳、過程

一、行程

日期	工作日誌	地點	行程內容
104/06/03	啟程	台北→洛杉磯	路程
104/06/04~104/06/05	研習	洛杉磯	課程 (供應商稽核)
104/06/06~104/06/07	返程	洛杉磯→台北	路程

二、課程

(一) 第 1 天 (104/06/04)

1. Regulatory Background and Industry References and Standards
 - a FDA and EU perspectives on outsourcing management for medical devices, pharmaceuticals and Biotech products
 - b Impact from ISO, ICH
 - c Industry perspectives
2. Fundamentals of an Outsourcing Management System
 - a Procedure and Documentation
 - b Pre-requisites – specifications and internal agreements
 - c Selection of vendors/suppliers/service providers
 - d Audits – a risk-based approach to determine the requirements and levels of the assessments
 - e Approval of supplier/vendors – Quality Agreement/Contracts
 - f Qualification (Certification) of Vendors and Suppliers
 - g Maintenance of the program
3. Audit System
 - a Types of suppliers/vendors and impact levels to determine extent of audit
 - b Preparing for the audit – checklist and plan
 - c Execution and Documentation of the audit
 - d Professional Ethics, Conduct, and Social Engineering
 - e Remediation and conclusions of the audit

- f Maintenance of the control system – periodic audits of approved/certified/qualified vendors and suppliers
4. Impact of the Quality Agreement/Contract
 - a • Vendor/supplier perspective
 - b • User perspective
 - c • Purpose and scope of the agreement
 - d • Requirements of the agreement/contract – formal communication and documentation
 - e • Change Control
 - f • Handling of Non-Conformances and deviations from contract

(二) 第 2 天 (104/06/05)

1. Specifics related to Equipment/System Suppliers
 - a Selection and audits
 - b Approval
 - c Quality Agreement and responsibilities
 - d Documentation
 - e User review and handling of non-conformances
 - f Aspects related to computerized controlled systems –Hosting/Cloud, hardware and software development, specifications, testing, audits
2. Specifics related to Contract Services – Manufacturing, Packaging, Calibrations, Laboratories, Equipment/System Maintenance
 - a Selection and audits
 - b Approval
 - c Quality Agreement and responsibilities
 - d Documentation
 - e User review and handling of non-conformances
3. Specifics related to GCP Contract Services
 - a Selecting and Managing CROs, Phase I units, GCP Labs and others
 - b EDC and Data Hosts
 - c GCP and 21 CFR 11
4. Recent FDA Observations and Perspectives

參、課程內容重點摘要

藥物品質並不能僅靠最終檢驗結果來證明，必須由原料階段就要開始要求，並在製造、檢驗、儲存及運銷等流程持續注意是否維持應有的品質。對於藥廠或藥商來說，這些藥物生產流程中可能會有許多不同類的供應商，例如提供原料藥及賦形劑等原料供應商，或提供委託製造、運送、校正、研究、臨床試驗等委託服務之供應商，甚至如果將藥物製造、研究或臨床試驗之數據或資訊放上雲端，這類軟提供體或儲存服務廠商亦可算廣義的供應商。為避免這些供應商提供的產品或服務品質不佳，進而影響藥廠或藥商之藥物品質，藥廠或藥商應挑選優良的供應商，並評估這些供應商後續是否依照品質要求來生產產品或提供服務，而無論採購前挑選供應商或後續的評估，對供應商進行稽核是一項非常好用的工具。

一、 稽核依據

客戶(藥廠或藥商)對其供應商(廠商)的稽核與主管機關之官方稽核並不完全相同，其相似處是二者皆希望知道該廠商生產產品或提供服務是否具備應有的品質；而相異之處則是主管機關對於廠商有強制力，而客戶則無，另主管機關對於廠商是著重在管哩，而客戶對供應商則著重在合作。如果廠商於稽核後不修正其品質缺失，主管機關有權力進行罰款、勒令停歇業，甚至勒令關廠等強制性行政措施；但客戶對於無法達到品質要求或稽核後不修正品質缺失之供應商，只能選擇不簽約、不續約，或是與供應商進行訴訟等相對作為。因此客戶與供應商對品質要求有應共同認知，稽核時亦應有明確的稽核依據。

通常供應商生產產品或提供服務時，如果必須遵守藥事相關法規(例如美國聯邦法規之食品藥物相關部分 Code of Federal Regulations Title 21; 21 CFR)，則相關藥事法規可做為稽核依據。但並非所有供應商之產品或服務皆受藥事法規規範，有時相關主管機關有制訂指引(guidance)，雖非如法規般必須強制遵守，但通常也是被藥廠用來做為參考準則(如美國 FDA 之 Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics)，亦可用來做為稽核依據。如果法規未規定，主管機關亦未制定指引，則此時可參照國際上在此方面的協會(如 International Pharmaceutical Excipients Council; IPEC)訂定的規範或指

引，無相關規範，則可依雙方互相約定來稽核。國內或國際相關協會之規範或指引通常是自願性遵守的，如要做為稽核依據，客戶應與供應商協議，確認哪些條款將納入雙方的品質要求中。對於雙方已協議之品質要求，應將其書面化(例如簽訂協議書)，避免未來發生問題時權責不清。

稽核時要特別注意不要錯誤引用法規，例如在美國藥品製造須符合 cGMP (21CFR part 211)，但這條法規是用來規範藥品的，不應強制用於賦形劑供應商製造賦形劑，在美國如藥廠以 part 211 來稽核其賦形劑供應商，恐易招致反彈。賦形劑之製造在 21CFR 中沒有強制性規定，那要稽核賦形劑供應商應套用何種標準？如上所述，應由客戶與供應商雙方協議。國際賦形劑協會(International Pharmaceutical Excipients Council；IPEC) 於 2006 年為賦形劑制定其特有之 GMP 規定 (IPEC PQG GMP Guide)供賦形劑製造廠參考，如客戶與供應商雙方同意，藥廠或藥商對賦形劑供應商稽核時，即可以此做為稽核依據；

二、 合約及品質協議

合約為客戶與供應商之間之權力與責任界定依據，亦是雙方發生履約爭議時之法律上之判斷依據。通常合約內文會包含履約標的、規格、價金、期限及罰則等項目訂定雙方之權利及義務，但如要將詳細的品質要求直接寫入合約中，該合約將會變得繁雜難懂，故雙方通常會對不同種類的要求訂定專門的協議書，例如技術訓練協議書、供應協議書...等，而其中對於品質的要求則通常是訂定品質協議書。

品質協議是定義產品品質參數及協議者之應負何種品質責任的文件，與商業協議不同，其通常不包含價格、賠償等商業名詞。品質協議書並無一定的架構要求，有些國家的 GMP 指引有提供品質協議的建議，如美國 FDA 的 Guidance for Industry， Contract Manufacturing Arrangements for Drugs:Quality Agreements；另有一些國際協會亦有提供品質協議相關建議，如前述 IPEC 於 2009 年提供了 1 份賦形劑的品質協議書之指引及範本(The IPEC Quality Agreement Guide and Template)，這些都可用來參考，並在簽訂品質協議書中界定雙方品質責任，可做為未來稽核依據。

本次課程中利用 IPEC 於 2009 年制定的「賦形劑的品質協議書之指引及

範本_來說明如何訂定品質協議書。IPEC建議品質協議書內容包含三大部分，分別是(一)介紹及目的 (二)品質責任界定 (三)簽署及附件。其中介紹及目部分，主要是清楚寫出協議者(客戶及供應商名稱)、產品名稱、品質條件(引用標準)、品質活動的責任、場地由何方提供、是否涉及第三方製造、協議效期、轉讓規定、是否簽訂保密條款、其他協議及法律等。而在界定品質責任部分是利用列表方式呈現，區分為7類，包含承諾、製造包裝及標示、文件及記錄、儲存及運送、變更管制、不符合性、稽核。於協議書末段應列出雙方協議簽訂人及聯絡人資訊並簽名，最後列出參考資料及附件列表。

三、 供應商稽核注意事項

(一) 稽核時機

最常見的供應商稽核時機，一是簽約前評選供應商時，另一則是於供應商開始供應後，為確認供應商是否依品質要求來生產產品而進行稽核；前者是依需求發生時間來執行稽核，後者則應事先規劃。當然如有需求，例如客訴或其他重大事件發生，亦可視情況增加稽核次數，惟如前所述，客戶稽核與官方稽核不同，客戶對供應商增加非約定好的臨時性稽核，一定要獲得供應商的同意才能執行。

(二) 稽核計畫

稽核供應商最好先擬定稽核計畫，並依規劃執行稽核。訂定稽核計畫可標準化稽核流程、改善稽核效能、並得到有意義的稽核結果，確認供應商在GMP的符合性。通常藥廠或藥商有多家供應商，家數甚至可能達數十或上百家，如資源有限無法全部進行現場稽核，可利用評估風險方式，決定要稽核那些供應商，以及多久稽核一次，並將此列入稽核計畫中。稽核計畫另應包含稽核型態、時間、地點、團隊、稽核負責部門、負責聯絡人員及稽核程序。

(三) 稽核型態

要進行稽核先要確認稽核型態，確認是要進行產品品質稽核、製程稽核、品質系統稽核...等，針對不同型態的稽核使用不同的稽核工具。例如產品品質稽核可於供應商產品製造後，抽樣進行檢驗；製程稽核則可在供應商進行製程時安排現場稽核，確認製程是否可在規定的範圍內操作及完成；而品質系統稽核則可書面審視其品質活動的資料，確認品質系統是否

已被適當及有效的執行，並證明符合需求。

(四) 稽核團隊

供應商稽核時，如進行現場稽核，則通常是一組人前往，對於稽核團隊成員選擇及任務分派應有整體考量，稽核才會有效率。對於成員選擇應考量其專業(如學經歷、證照等)、法規知識、稽核技巧(如溝通、聆聽、提問、分析等能力)，如需出國稽核，則另需考慮語言能力。對於任務分派，則應考慮稽核對象及稽核型態，指派適當人員執行稽核工作。例如，進行原料藥製程稽核時，找製造部門人員擔任稽核員會比找銷售人員擔任稽核員為佳。

(五) 執行稽核

現場稽核程序一般包含起始會議、現場參觀或介紹、文件審查、內部討論、及結束會議，其中主要是在現場參觀及文件審查時，確認供應商是否符合要求。因稽核時間有限，稽核前如可先制定稽核清單(checklist)，稽核時依清單記錄觀察情形，可避免漏看該看的部分，增加稽核效率。而內部討論除彙整各稽查員觀察結果外，另一注意事項為意見的一致性，稽核結果如有相反的意見，被稽核的供應商將無所適從。結束會議中除報告觀察所見缺失外，應與供應商確認缺失，避免因稽查員誤解而錯列缺失。

(六) 稽核報告

稽核後應撰寫稽核報告，報告內容通常包含稽核過程、觀察事項與結果(包含符合事項簡述及缺失列表)及建議事項，最後於結論說明供應商是否符合法規及品質協議要求，及是否需要再稽核。如稽核時，供應商有提供資料，可將該資料列為稽核報告之附件。

肆、心得及建議

本次出國研習地點在美國，因此課程中引用之 GMP 法規亦多為美國法規 (21CFR)，但疾管署委託製造必須符合國內法規，二者雖不完全相同，但基本 GMP 精神是一致的。

另課程中稽核對象為一般原料藥品及服務之供應商，與委託製造供應商不同，疾管署委託製造稽核時，除依照其基本稽核原則進行外，另應注意委託製造部分的特別要求。

一、稽核依據

- (一) 疾管署要將生物製劑委託製造，疾管署與受託製造廠皆需符合國內相關藥事法規，主要為「藥物委託製造及檢驗作業準則」及「藥物優良製造準則」，其中「藥物優良製造準則」在西藥部分即為 PIC/S GMP，包含第一部份(藥品)、第二部分(原料藥)及附則。
- (二) 因委託製造供應與其他採購供應不同，委託製造供應產品是掛委託者的廠牌而非製造廠的廠牌(因委託者是許可證持有者)，依「藥物委託製造及檢驗作業準則」規定，產品之品質仍需由委託者負責，所以供應商必須依據委託者交付之製程來製造產品，並進行製程管制。故疾管署稽核委託製造之受託廠時，除觀察受託廠運作是否符合 PIC/S GMP 相關要求外，亦需注意受託廠是否依據原製程製造產品，及產品是否符合原管制規格。

二、文件審查及實地稽核

- (一) 一般供應商稽核時，部分文件牽涉業務機密，未必會提供給客戶(或是簽訂保密協議才提供)，尤其是批次製造紀錄；但委託製造時，因製程是由委託者提供給受託廠，且委託者必須確認產品品質，故疾管署應要求受託廠提供批次製造紀錄並進行審視，同意後產品方可申請檢驗封緘。
- (二) 光進行文件審查並不足以確認受託廠運作是否符合 PIC/S GMP 相關要求，仍需進行實地稽核，檢視現場之廠房設施、儀器設備、支援系統、倉儲、實驗室、品質管理系統之運作狀況，甚至可以的話，包含製程進行。

三、 變更管制

- (一) 依照「藥品查驗登記審查準則」規定，委託製造必須向衛生主管機關(衛生福利部食品藥物管理署，以下簡稱食藥署)申請許可證變更登記，而且產品如有其他重大變更亦必須辦理變更登記。故疾管署委託製造時應與受託廠建立良好溝通管道，如有重大變更，應立即知會，如涉及應向食藥署申請許可證變更登記事項，疾管署亦應依規定辦理。

四、 建議

- (一) 雖然委託製造合約中已規範受託製造廠應辦事項，惟建議未來簽訂新約時，可另外訂定品質協議，將合約與品質要求分開，可使合約單純化，並讓品質要求更完整及更有系統。
- (二) 如無特殊事件發生，建議應至少每年進行一次供應商稽核，以確認受託製造廠運作是否符合 PIC/S GMP 規定，是否依據原製程製造產品，及產品是否符合原管制規格。。