

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：謝綺雯 科長、夏蓉蓉 技正

派赴國家：美國

出國期間：104 年 10 月 3 日至 7 日

報告日期：104 年 12 月 25 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）」係以國際各國稽查主管機關為會員，成立宗旨為透過會員之合作、資訊交流及教育訓練等活動，促進藥品優良製造（Good Manufacturing Practice, GMP）法規標準國際協和、稽查標準一致化及相關議題之品質保證。

PIC/S 組織成立數個專家圈，邀集各國稽查單位內及 WHO 專家為主要委員，並藉由召開年度會議由專家帶領參與會議之各國稽查員，討論 GMP 技術之指導手冊、稽查備忘錄、法規草案等及辦理稽查員教育訓練。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 104 年 10 月 5-7 日在美國洛杉磯舉行，由美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, 簡稱 FDA）承辦，會議主題以討論稽查風險管理、風險評估工具之使用，並由美國、奧地利、波蘭及愛爾蘭等國家分享該國透過風險評估方式決定稽查頻率之成果；除此之外會中亦延續討論去（103）年於日本舉行之第 1 屆專家圈設計所使用之查廠案例模擬題組，藉由不同案例情境討論來訓練稽查人員實地稽查時之臨場風險評估判斷。

## 壹、目的

本次專家圈為舉辦品質風險管理進階訓練課程，主要目的為使各國稽查組織之稽查資源更有效地運用於高風險查核對象、如何評估藥廠場內之品質風險管理制度、並使稽查員能夠於執行稽查活動能迅速評估所見查核缺失對產品或病人可能導致之風險。

由於 PIC/S 已於 2012 年 1 月 1 日發行「PI037-1」文件：「風險導入之 GMP 稽查排程建議 (A Recommended Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment)」，文件內容為利用該品質風險管理工具，運用於決定查廠風險及查廠頻率等，聽取已實施風險評估之國外稽查單位與會分享實施成果，作為未來稽查管理之參考。

國際醫藥品稽查協約組織 (PIC/S) 組織現共有 46 個會員分屬 43 個國家之藥品 GMP 稽查主管機關所組成，我國衛生福利部食品藥物管理署於民國 102 年 1 月 1 日起成為第 43 個正式官方會員，透過積極參與 PIC/S 組織之活動，建立國際合作關係，交流 GMP 管理方式以建立導入風險管理之我國國際化之稽查制度。

## 貳、過程

### 一、行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署謝綺雯科長及夏蓉蓉技正，經奉派於104年10月5-7日赴美國洛杉磯參加第2屆PIC/S品質風險管理專家圈之PIC/S品質風險管理訓練，參與本會議相關天數為5日，(因本次會議行程搭配國外藥廠GMP實地查核行程，屬國外查廠出差行程起程為104年9月28日，返程為104年10/8-9日)，本訓練行程與工作紀要如下表：

日期	行程／活動
10月3-4日(六、日)	由藥廠查核地點赴會議地點並進行準備會議資料
10月5-7日(一~三)	開會(美國食品藥物管理局洛杉磯區域辦公室，US FDA Los Angeles District Office)

### 二、訓練課程簡介

本年第2屆PIC/S品質風險管理專家圈，共有來自美國、波蘭、匈牙利、愛爾蘭、台灣、孟加拉、阿根廷、巴西、智利、南非、馬來西亞、墨西哥、新加坡、香港、泰國及我國等15個國家之藥品GMP稽查衛生主管機關及WHO專家共計80人出席。會議設定參與人員已具相當風險評估概念，屬於中階程度課程。第一日為專題演講，將風險概念導入藥品之產品生命週期並探討各種風險評估工具之運用。第二日為分組討論，各組針對案例描述狀況腦力激盪，GMP稽查員如何判斷藥廠之產品品質風險所在；第三日為已實行依風險評估結果決定下次查廠頻率之國家分享其作業模式及針對本專家圈未來進行模式之建議檢討、及運用PIC/S專家圈之案例評分演練討論標準一致性之團體討論。

訓練課程包括風險管理之重要性、風險分析相關工具之運用、違反GMP案例小組討論與結果分享，並邀請已施行風險管理經驗豐富的不同國家稽查組織分享其使用或PIC/S組織建議之風險評估表，在稽查作業安排、稽查範圍、稽查深度、稽查人力與稽查天數安排之運用結果。

每日上課與實務操作之內容詳如下表：

第一天，104年10月5日，星期一(課程)

時間	課程內容
----	------

8:15am – 9:00am	報到
9:00am-9:30am	Opening Session-Welcome from US FDA, Host Country Rick Friedman, FDA/CDER; Alonza Cruse FDA/ORR
9:30am-9:50am	Opening Session – Introductory Remarks Kevin O’ Donnell, Ireland (Chair of Expert Circle)
9:50am-10:20am	Plenary Presentation-How QRM is a lifecycle enabler within an ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Ian Thrusell, WHO
10:20am – 10:35am	中場休息
10:35am-11:35am	Interactive Presentation-How Mature Quality Systems use QRM to Assure Lifecycle Process and Facility Improvement Rick Friedman, US FDA
11:35am-12:20pm	Case Study: QRM and the Supply Chain Edit Szöcs, Hungary (Prepared by Steve Wolfgang, US FDA)
12:20pm-1:10pm	午餐
1:10pm – 2:10pm	Plenary Presentation: Methods for Risk Identification & Risk Communication-Issues for Inspectors to Consider Jim Vesper, LearningPlus
2:10pm-3:00pm	Plenary Presentation – Understanding HACCP and its applications in the GMP Environment Karmin Saadat, Austria
3:00pm-3:15pm	中場休息
3:15pm-4:00pm	Plenary Presentation - Overview of Various QRM Tools and Common Ways that QRM Can Go Wrong Gregg Claycamp, US FDA
4:00pm-5:15pm	Interactive Plenary: Data Integrity - Identify and Manage Risks Karen Takahashi, US FDA

第二天，104年10月6日，星期二（分組討論）

時間	第一組	第二組
8:45am-10:00am	Identifying Risks When Walking Through a Facility: Interactive Session on Inspector Techniques Virgilio Pacio, US FDA Katherine Jacobitz, US FDA	Use of Risk Assessment to support a PAT Change Control Kevin O’ Donnell, Ireland Susanne Richardson, US FDA
10:00am-10:15am	中場休息	
10:15am-11:15am	Use of QRM to evaluate CAPA proposals following a Product Recall Kevin O’ Donnell, Ireland	Understanding the Problems of Subjectivity & Uncertainty in QRM – Issues to Consider Emma Ramnarine, Genentech
11:15am-11:30pm	中場休息	

11:30pm-12:45pm	Inspecting Risk Assessments involving Multiple Root Causes-Media Fill Failure Edit Szöcs, Hungary	Oil Ingress issue with an API Centrifuge-Exploring the use of Formal vs. Informal QRM Kevin O' Donnell, Ireland
12:45pm-1:30pm 午餐		
1:30pm-2:45pm	Identifying Risks When Walking Through a Facility: Interactive Session on Inspector Techniques Virgilio Pacio, US FDA Katherine Jacobitz, US FDA	Use of Risk Assessment to support a PAT Change Control Kevin O' Donnell, Ireland Susanne Richardson, US FDA
2:45pm-3:00pm 中場休息		
3:00pm-4:00pm	Use of QRM to evaluate CAPA proposals following a Product Recall Kevin O' Donnell, Ireland	Understanding HACCP and its applications in the GMP Environment Karmin Saadat, Austria
4:00pm-4:05pm 中場休息		
4:05pm-5:20pm	Inspecting Risk Assessments involving Multiple Root Causes-Media Fill Failure Edit Szöcs, Hungary	Oil Ingress issue with an API Centrifuge-Exploring the use of Formal vs. Informal QRM Kevin O' Donnell, Ireland

第三天，104年10月7日，星期三（課程與團體討論）

時間	課程內容
8:45am-9:30am	OPEN FLOOR DISCUSSION-Have Your Say! This session will discuss any QRM topics not covered in the first two days (Topics to be suggested during Days 1 & 2) Facilitators: Ian Thrussell (WHO) and Susanne Richardson (US FDA)
9:30am-10:40am	Plenary Presentation: Overview of the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool and results of a 12 month Pilot Exercise using the tool in Ireland Karmin Saadat, Austria, & Kevin O' Donnell, Ireland
10:40am - 11:00am 中場休息	
11:00am-11:30pm	Plenary Presentation: Customising the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool-Austria's Experience Karmin Saadat, Austria
11:30pm-12:30pm	Plenary Presentation: Risk-based GMP Inspection Planning-US FDA Experience Reza Kazemi-Tabriz, US FDA
12:30pm-1:30pm 午餐	
1:30pm-1:45pm	Plenary Presentation: Introductions to the Interactive Workshop on Risk-based GMP Inspection Planning Irena Piwowarek, Poland
1:45pm-3:00pm	Interactive Workshop-Risk-based GMP Inspection Planning

	Irena Piwowarek, Poland, & Karmin Saadat, Austria
3:00pm-3:15pm	中場休息
3:15pm-3:45pm	Interactive Workshop: Results of the Various Case Studies on Risk-based GMP Inspection Planning Irena Piwowarek, Poland, & Karmin Saadat, Austria
3:50pm-4:10pm	Round table Open Discussion: All Attendees <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendations for the next QRM training session</li> <li>• Improving the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool</li> </ul> Co-moderated by Edit Szocs, Hungary, and Reza Kazemi-Tabriz
4:10pm-4:30pm	Closing Session-Closing Remarks Alonza Cruse or Acting Los Angeles District Director, US FDA Richard Friedman, US FDA Kevin O' Donnell, Chair of Expert Circle

### 三、 課程內容重點

#### (一) 國際醫藥品稽查協約組織之：「風險導入之 GMP 稽查排程建議 (A Recommended Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment)」

本文件係PIC/S風險管理專家圈，參考ICH Q9 (Quality Risk Management)、EMA之INS/GMP/499073/2006 (A Model for Risk-based Planning for Inspections of Pharmaceutical Manufacturers)、ICH Q10(Pharmaceutical Quality System)、PIC/S GMP附則20 (Quality Risk Management) 等文件，於2012年發行並提供稽查單位規劃西藥製劑、原料藥、臨床試驗用藥之下次後續例行查廠頻率及查核範圍使用之工具。本分析表內容，需建立藥廠之本質風險及其最近一次全廠例行檢查之GMP遵行表現，完成評分後，可依工廠之風險等級訂定下次查核頻率。藥廠之本質風險及藥廠作業範圍（產品劑型或提供服務）之複雜程度。查核範圍方面，則參考本分析表能建議執行各工廠查核所需要的時間、天數、稽查員人數、稽查員能力及專業、查核所需深度及稽查方法等。每次例行檢查後，填寫本表，將該次嚴重缺失及中度缺失項數、並註記當次查廠未盡事宜、查廠資源未分配之範圍及其他應注意事項，提供下次稽查人員之備忘參考。執行例行查廠前，亦須加入2次查廠之間是否發生不良品通報、回收事件、許可證變更、上市後監控不良結果等。

工作表共包括7個分項，包括：

1. 分項 A－藥廠基本資料：如廠名、廠址。
2. 分項 B－藥廠本質風險：藥廠作業範圍（產品劑型或提供服務）之複雜程度。

3. 分項 C—GMP 遵行表現：以最近一次例行檢查或非例行檢查之缺失項數，分為高、中及低風險，各國稽查單位得依國內狀況調整標準。本工具參考範例建議，有 1 項嚴重缺失或大於 5 項中度缺失者屬高風險；有 1-5 項中度缺失者屬中風險；無嚴重及中度缺失者屬低風險。高風險藥廠應儘速於近期（例如：3 個月內）複查，未完成改善前的限制、暫停甚至廢止其製造許可。
4. 分項 D—綜合風險評分：將藥廠之內在風險等級及 GMP 遵行表現風險等級表格化，如下：

		內在風險等級		
		低風險	中風險	高風險
GMP 遵行表現 風險等級	低風險	A	A	B
	中風險	A	B	C
	高風險	B	C	C

5. 分項 E—查核頻率：依分項 D 結果，A 類別藥廠下次檢查頻率於 2.5 年（2-3 年間）查核；B 類別藥廠下次檢查頻率為 1-2 年間；C 類別藥廠需每年獲更頻繁（<1 年間）。屬於同類別之藥廠，仍可經過比較前次缺失項數多寡，於該類別之頻率範圍內進行微調，例如：該廠品質系統是否牢靠、藥廠相關歷史紀錄是否良好、前次無法呈現缺失；稽查單位得自行調整適用方法。
6. 分項 F—查核範圍：建議每次查核結束或完成查廠報告時即予紀錄。查核重點、深度、天數、稽查人員數、稽查人員能力或特殊專業。
7. 分項 G—人及時：本次平及人員需簽名及記錄日期。

每當有新藥廠相關資訊時，應重新檢視並更新本表，例如發生不良品通報、回收事件、許可證變更、上市後監控不良結果、廠內員工人數有重大變化、藥廠缺失改善報告品質不良等情形。各分項表單格式及內容於 PIC/S 網站中下載 [www.picsscheme.org](http://www.picsscheme.org) >Publications。

## （二）各國 GMP 稽查使用風險管理經驗分享

會中邀請已施行風險評估之美國、愛爾蘭、波蘭及奧地利稽查組織分享運用 PIC/S 組織建議之風險評估表之運用結果。

美國每年根據已建立之資料庫，包括：藥廠類別與規模基本資料、核定劑型、產量、查驗登記資料、稽查歷史、產品回收事件等，每年全面評估所有藥廠，再將次年度應查核藥廠名單寄發至各區辦公室據以執行。

愛爾蘭自2011年挑選53家藥廠試行風險等級評級，並依所得之風險評級將原訂2年1次之後續檢查頻率增加至3年或減少為1年；試行後統計共有59%的藥廠經調整後續檢查頻率，且72%的稽查員同意滿意該等藥廠所得風險評級及查核頻率。愛爾蘭將以PIC/S險評估表為主體並適當修正後，將來持續進行藥廠風險評估。

波蘭利用PIC/S建立之風險評估表，再增加評估項目如：工廠新近變更、是否有暫停生產等項目，之後依修訂之風險分數級距訂定稽查頻率為1至3年。

奧地利依現有資料庫，利用PIC/S建立之風險評估表，並增加評估藥廠檢附之改善報告項目、緊急重大事件啟動機動查廠之嚴重缺失不納入例行風險評估分數、風險評估結果同時決定下次查廠日期非僅節訂頻率等。實施結果較高風險藥廠確實提高稽查頻率，但稽查組織全年度實際總查廠次數則未增加，因此提高稽查資源分配效率且未增加稽查負擔。另外奧地利並建議PIC/S風險表時仍應注意不違反當地國之法律，例如法律明定血液製劑廠與血漿中心查核頻率為每2年至至少1次時，則無法再延長查核頻率。

綜上，稽查風險的工具使用及分析手段是具有彈性空間的，PIC/S組織雖已於2012年公布稽查組織風險運用之模式，但是不同稽查組織參考該模式，並依據國情的不同，訂定屬於自己最適合使用之風險評估結果，因此，雖運用相同的風險管理工具，但是風險公式所計算出來的結果也不盡然相同，給各國主管機關有彈性空間可有效運用。

### **(三) 藥廠應如何運用風險管理工具執行品質風險管理**

製藥業者應有以保護病人的安全為期最優先之考量，在品質系統與日常作業中，需全廠由上到下所有人都把維持產品品質為自己的責任，處處皆有落實風險管理精神時，其實更能幫助廠內有效利用資源達到最高品質控管。目前已有發展出多套風險評估工具，例如：失效模式與影響分析（FEMA，Failure Mode Effect Analysis）、失誤樹分析（FTA，Fault Tree Analysis）、危害操作性分析（HAZOP，Hazard Operability Analysis）、危害分析及關鍵管制點（HACCP，Hazard Analysis and Critical Control Points）、事先危害分析（PHA，Preliminary Hazard Analysis）等，藥廠若要於廠內力行風險評估與管理，應對生產產品之特性有足夠知識，針對廠內各系統所需之風險評估之及風險管制強度及深度均有不同之認知，才能運用正確適用的風險工具，有效將可能風險降至最低，達到ICH Q10要求針對產品品質有持續的製程能力保證。

執行風險分析之第一件事情，為切中焦點設定精確的問題，應注意風險分數之定義應明確，等級多不一定代表一定更好，需由具相當資格與經驗的人來訂定合理的評分等級及分數級距。風險評估應廣泛涵蓋日常生產作業、製程數據趨勢、廠房設施、設備之設計維護保養、品質系統建置、怨訴、回收、矯正預防措施、內部稽核結果、偏差、拒用、退回、偏離規格、安定性、原料數據、人員能力等範圍。

多位講者提到「Process Mapping」的重要性：製程的風險管理可以由系統性的Process Mapping開始，由增加對產品生命週期的了解，包括原物料、產品的特性、所需設備、檢驗儀器、支援系統等，除了將廠內已有之歷史資訊加以趨勢分析，藥廠還需做到各系統的問題合併思考之知識管理，以便能夠持續改進。當有偏差或怨訴事件發生時，調查根本原因也可藉由Process Mapping有條理地找到出錯的步驟、設備、人員或程序。前述方式為利用歷史資料以及以發生事件之檢討，然而，現今GMP對於品質保證與持續改進，因風險意識的強調，已逐漸由事件發生後才反應改正，進而要求能於事件未發生前就先防範未然，欲預防錯誤發生，亦可經由Process Mapping含人員操作項目風險之再檢討，合併相關失誤事件的歷史趨勢資料，擬定系統性的風險管制策略。講者特別提到藥品製程開發在研發階段時為小量且易於操作控管，長期量產之後，可能因為批量增大、批數增加、設備老化、人員疏於訓練等而發生不良品危害，再次強調趨勢分析之重要性。

來自美國羅氏藥廠的一位專家分享了風險評估之思考角度。藥廠可以自我檢視：哪裡可能出錯？出錯的可能性高不高？出錯後可能有哪些嚴重後果？是否具有相關法規規定及SOP規範？如果法規以規範則須依據法規執行。當藥廠對於技術之知識與經驗越豐富或已掌握長期可靠歷史數據分析資料時，可能可以採用較非正式之風險管理，例如：使用簡單的風險問答查檢表，將風險管制措施增加至現有製程管制標準書或相關標準作業程序中；而對於複雜度高之製程或系統則需要更正式的風險管理，例如使用FTA、FMEA、PHA及HAZOP等方法，且需有正式風險評估報告並明確說明與相關GMP文件之連結。而風險管制策略之成功要件為：可執行的、業經成本考量、殘留風險與衍生風險可接受並能管理、管制方法具持久效力、法規符合性及必須與失誤之根本原因與相關因素具關聯性。

#### (四) 風險管理之於 GMP 稽查人員

WHO風險評估專家Ian Thrussell以比較300人傷亡之車禍及300人傷亡之飛機失事為開場，導引與會人員利用風險觀點來思考不同事件可能導致之影響層面、嚴重程度及後續結果等。製藥工廠生產藥品，病人完全相信並賴以治病，如果藥廠之品質管理沒有做好，倘發生交叉污染、藥品混淆情形，危害層面由藥品無效至百千人住院或失去生命皆有可能。在GMP稽查員尚未踏入一家藥廠前，稽查實際已經開始，從稽查員抵達藥廠外圍、甚至藥廠於申請查廠前提供之文件，已可略觀廠內管理制度，且可以事先參考過去對該工廠之稽查歷史資料及缺失改善情形；查核時針對廠內相對高風險的項目，例如新的變更、新製程/系統/設備/技術、混淆、拒用、回收、再製/重製委託製造項目等，以及具高風險本質之產品，例如：無菌製劑、生物藥品原料藥均為稽查人員可優先分配查核比重之範圍。

## 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

目前PIC/S組織共成立4個專家圈，「品質風險管理(Quality Risk Management)專家圈」、「優良藥品運銷(Good Distribution Practice)專家圈」、「人體血液、組織、細胞及(Human Blood, Tissues, Cells and Advance Therapy Medicinal Products)專家圈」及「原料藥(Active Pharmaceutical Ingredients)專家圈」。本署風險管理組稽查之範圍包括西藥藥品GMP查核、原料藥GMP查核、血漿原料製備作業查核及人體細胞組織庫查核，另為完善藥品生命週期之品質保證，本署亦自民國100年起研擬規劃藥品優良運銷作業之推動與輔導。PIC/S成立之4個專家圈均與本機關之查核業務息息相關，希望能持續指派稽查員參與此類國際訓練，除能參與法規草案制定討論，學習GMP管理新知，以提升我國國際化標準；亦能透過國際實地交流關係，建立友好實質合作管道，讓我國在國際發聲。

### 二、 藥品GMP稽查主管機關有效運用風險管理策略

風險管理精神有效的運用在不同領域，包括在政府與商業部門，尤其是在公共衛生安全方面。製藥業者的品質管理最終目的，在於保護消費者用藥安全，為了能有效達到這個目的，主管機關與業者必須建立風險管理策略，並強化稽查員風險管理觀念，以有效利用人力與物力並提升稽查效能。本署現行已依據PIC/S公布的「風險管理之稽查排程」安排作業，依據藥廠稽查結果、藥廠生產產品及製程等之風險，安排稽查頻率與稽查人數及天數，藉由風險評估機制，有

效運用人、物力資源。此外，藉由國外實施風險評估的經驗，做為我國的借鏡，建立符合國際管理規定的國際風險管理機制。