

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加 2015 國際醫藥品稽查協約組織  
（PIC/S）第七屆原料藥(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：邱文鏐視察、黃琴曉科長

派赴國家：法國

出國期間：104 年 10 月 18 日至 31 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 47 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）於 102 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 第 43 個會員，鄰近的香港亦將於 105 年 1 月 1 日正式成為 PIC/S 會員。PIC/S 的宗旨係促進藥品 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、稽查品質系統及稽查員訓練等，並提供各國稽查員討論交流 GMP 領域相關知識、管理現況及國際趨勢的平台，以期達一致化的 GMP 法規標準與稽查品質。

本次「第 7 屆 PIC/S 原料藥(API)專家圈會議」在 104 年 10 月 20-22 日於法國斯特拉斯堡舉行，由歐洲醫藥品品質審查委員會（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM）承辦，本次會議主要探討原料藥相關之數據完整性(data integrity)、不純物污染、化學參考標準品、樣板工廠/影子工廠及原料藥廠稽查常見缺失等議題與稽查經驗分享，並簡介 2017 年將於澳洲舉行的教育訓練。藉由參加本次專家圈會議，與各國稽查員進行交流及討論原料藥 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.....	13

## 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 105 年 1 月增加到 48 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、日本、南韓及台灣等亦為會員，香港亦將於 105 年 1 月 1 日成為第 48 個會員，目前申請入會審核的國家有巴西、伊朗、土耳其、克羅地亞、墨西哥及泰國等，另，中國及智利亦表達入會意願。

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、討論的平台及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，並提供各國 GMP 稽查組織相互合作的契機。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 7 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議，104 年 10 月 20-22 日於法國斯特拉斯堡舉行，由歐洲醫藥品品質審查委員會（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM）承辦，本次會議主要針對原料藥相關之數據完

整性(data integrity)、不純物污染、化學參考標準品、樣板工廠/影子工廠及原料藥廠稽查常見缺失等議題進行探討與稽查經驗分享，並簡介 2017 年將於澳洲舉行的教育訓練。本次會議主要藉由資深稽查人員的說明與分享，並有分組討論的課程，各國專家/代表亦提出看法及建議，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 專家或代表交流與聯繫，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，並為進一步國際合作關係建立基礎。

## 貳、過程

### 一、行程

出國人員經奉派於 104 年 10 月 18 日起程赴法國斯特拉斯堡參加第 7 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議，並於 10 月 23 日轉赴瑞士巴塞爾執行 GMP 查廠，最後於 10 月 31 日返抵國門；另，本署黃琴曉科長多年督導推動我國原料藥全面實施 GMP 業務，並具有豐富的 GMP 學識與稽查經驗，經各國代表推舉為本次原料藥品質法規標準專家圈小組之主持人，亦於 10 月 18 日共同前往與會，並於會中之分組討論擔任主持人，積極參與討論活動及分享稽查經驗，另於 10 月 23 日返程回國。本次會議出席行程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要
10 月 18 - 19 日（日 ~ 一）	起程（台北－法國斯特拉斯堡）
10 月 20 - 22 日（二 ~ 四）	出席第 7 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議 (7 <sup>th</sup> PIC/S Expert Circle Meeting on API)
10 月 23 - 29 日（五 ~ 四）	轉赴瑞士巴塞爾執行 GMP 查廠
10 月 30 - 31 日（五 ~ 六）	返程（瑞士巴塞爾－台北）

### 二、參加第 7 屆 PIC/S 原料藥專家圈會議

第一天：10 月 20 日（二）	
08:30 - 09:00	Registration 報到
09:00 - 09:10	Welcome and Opening Remarks (Florence Benoit-Guyod) 承辦單位(EDQM)開場致詞

09:10 - 09:25	Presentation of the expert circle ( Carmelo Rosa ) 專家圈報告
09:25 - 09:55	Main GMP guidance 's on IT ( Thomas Hecker ) 電腦系統的 GMP 法規
09:55 - 10:40	Planning, scheduling and coverage of joint inspections when a data integrity issue is suspected 共同稽查時懷疑數據完整性之規劃、調度及涵蓋範圍
10:40 - 11:05	Break 茶敘
11:05 - 11:50	How to inspect an IT system step by step and how to collect evidence ( Marco Paolo Fulfaro & Roberto Conocchia ) 如何逐步稽查電腦系統並蒐集證據
11:50 - 12:15	Questions and answers 提問與討論
12:15 - 13:30	Lunch break 午餐
13:30 - 14:00	The root causes of data integrity failures ( Monica Cahilly ) 數據完整性失敗的根本原因
14:00 - 15:35	Practical examples on a FT-IR software, how to overcome challenges and questions on data integrity ( Monica Cahilly ) 如何克服數據完整性的挑戰與問題：FT-IR 軟體的練習範例
15:35 - 16:00	Break 茶敘
16:00 - 17:00	Data integrity practical examples on GC 氣相層析儀數據完整性的練習範例
17:00 - 17:30	Questions and answers 提問與討論
第二天：10月21日（三）	
9:00 - 9:05	Introduction to the second day 第二天課程簡介
9:05 - 9:30	Introduction to genotoxic impurities from the evaluator 's point of view ( A. McMath ) 從評估者觀點簡介遺傳毒性不純物
9:30 - 10:00	Contamination by genotoxic impurities. The inspector ' s case study ( Michel Keller ) 遺傳毒性不純物污染的稽查案例分析
10:00-10:10	Questions and answers 提問與討論

10:10 - 10:35	Break 茶敘
10:35 - 11:05	Chemical reference standards (Philippe Duret) 化學參考標準品
11:05 - 11:15	Questions and answers 提問與討論
11:15 - 13:00	Discussion panel on selecting API sites to be inspected and re-inspected: use of risk assessment approach, for domestic or oversea inspections. ( Greg Orders ) 探討選擇原料藥廠進行檢查及再檢查：國內或海外查廠之風險評估方法的運用
12:45 - 13:45	Lunch break 午餐
14:15 - 15:10	Workshop 1 - Data integrity failures in a computerised environment ( Thomas Hecker & Cindy Huang) 分組討論 1：在電腦化環境下的數據完整性失敗 ( 黃琴嘍 )
15:15 - 16:10	Workshop 2 - Data integrity failures in a paper production environment ( Pascal BAILLET & Nabil BEZZENINE ) 分組討論 2：在紙本生產環境下的數據完整性失敗
16:10 - 16:35	Break 茶敘
16:35 - 17:35	Workshop 3 - Cross contamination/impurity cases issues ( Carmelo Rosa & Franz Schoenfeld ) 分組討論 3：交叉污染/不純物事件
17:35 - 17:45	Mini break 茶敘
17:45 - 18:45	Evening session on inspectional techniques and data integrity 稽查技術與數據完整性
第三天: 10 月 22 日(四)	
8:45 - 8:50	Introduction to the third day 第三天課程簡介
8:50 - 9:15	Dealing with a show/shadow factory, and how it affects the supply chain ( Carmelo Rosa ) 樣板工廠/影子工廠之處理，以及它如何影響供應鏈
9:15 - 9:40	Most frequent API deficiencies based on the questionnaire sent to the PIC/S members ( Lai Weng Fai ) 從發送到 PIC/S 會員之問卷所彙整的原料藥廠常見缺失
9:40 - 9:50	Questions and answers

	提問與討論
9:50 - 10:30	Data integrity from the perspective of a software supplier 從一個軟體供應者的角度看數據完整性
10:30 - 11:00	Break 茶敘
11:00 - 11:45	Feedback from the workshops 分組討論報告
11:45 - 12:15	Update on ICH Q7 questions and answers (training Q&A and ICH selected Q&A) ( Michel Keller ) 更新 ICH Q7 問與答文件
12:15 - 12:30	Questions and answers 提問與討論
12:30 - 12:45	Final conclusion 會議總結 Presentation of the next expert circle - (Australia/TGA) 下次會議簡介(澳洲 TGA 舉辦)
12:45 - 13:45	Lunch 午餐
13:45 - 17:00	Meeting of the coordinating committee 協調委員會會議

## 參、會議內容重點摘要

一、 本次會議有 37 國的稽查單位及 EDQM 派員參加，共 86 人出席，其中，來自歐洲國家 21 個、亞洲國家 8 個、美洲國家 5 個及非洲國家 3 個。

### 二、 原料藥 GMP 相關專題演講

#### (一) 共同稽查(joint inspections)：

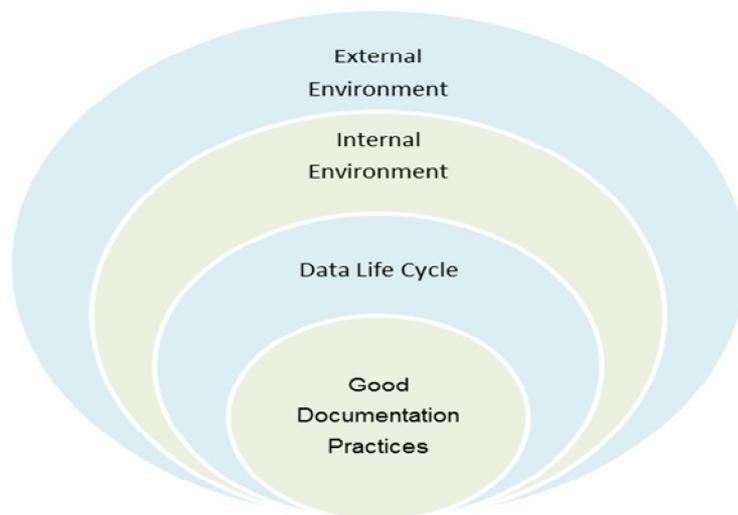
所謂「共同稽查」，係參與稽查的雙方就稽查目的、範圍、重點、程序及結果採認等事項，有明確的共同目標，並簽訂雙方共同遵守的協議，雙方派員共同執行 GMP 查廠，後續可作為雙方相互瞭解及進一步合作的基礎；所謂「觀摩查廠(Observed inspections)」，係藥品輸入國為確認藥廠 GMP 符合性現況而派員執行 GMP 查廠時，藥廠所在國家之衛生主管機關

派員隨同觀摩 GMP 查廠，以不影響查廠進行為原則，主要作為稽察員間的相互交流及經驗分享。

在全球化的浪潮下，醫藥產品的自由流通已成為必然的趨勢，健全藥品供應鏈的管理是大家共同努力的目標，然而稽查人物力資源有限，如何發揮稽查的最大效益，已成為各國衛生主管機關重要課題，風險管理、國際合作都是當前熱門的議題；透過共同稽查或觀摩查廠等活動，各國稽查員有機會進行交流、互動以增進瞭解，而稽查標準一致及法規標準的國際協和，更是展開國際合作的基礎，在逐步溝通與累積互信的過程中，朝互信互助共同為捍衛藥品製造品質而努力。

## (二) 數據完整性 (data Integrity)

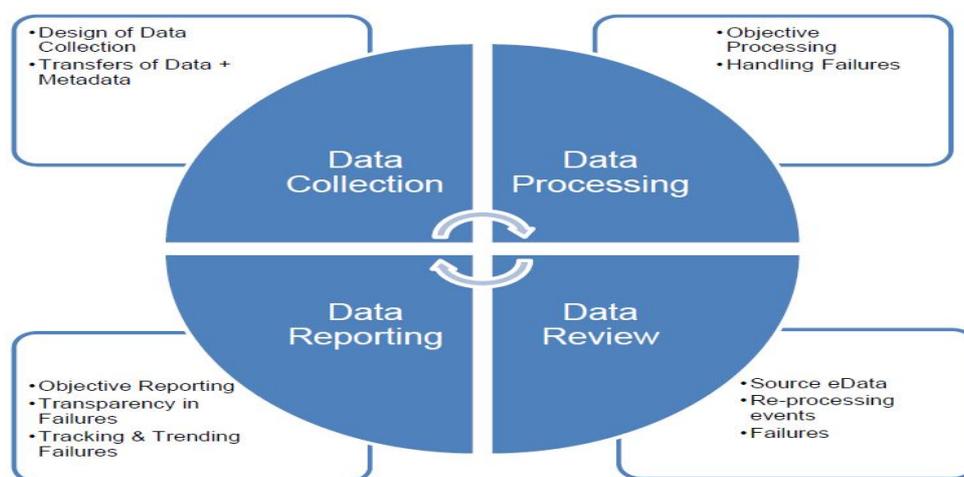
數據完整性已成為 GMP 稽查的重點議題，從美國 FDA 眾多的 Warning Letters 案例可見端倪，其緣由多來自不好的實施過程(Bad Practice)或故意的虛假偽證，對於藥品的製造品質及病人的用藥安全有極大的衝擊；而英國 MHRA 在 2015 年發布的指引中，定義數據完整性係指數據的生命週期中確保所有的數據是完整的、一致的、準確的；目前關於數據完整性的基本要求為優良文件規範(Good Documentation Practices)，其次為數據的生命週期(Data Life Cycle)，再其次為內部環境之品質管理系統及管理文化等，最後為外部環境之經濟的、社會的、政治的及法規的要求，如附圖一。



附圖一：Data Integrity

就實務面而言，GMP 作業應確保數據的完整性、真實性、正確性、可追溯性、清晰與可及時取得等，需忠實呈現實際的作業情形，不應掩飾失敗的數據；隨著科技的進步，數據的型態趨於多樣化與複雜化，已不再局限於紙本紀錄，對於數據的產生、數據的處理、數據的審核、數據的報告、數據的儲存、數據的復原或數據的稽查等等都是一種挑戰，數據的生命週期主要分為四個階段：(如附圖二)

1. 數據的收集(Data Collection)：包括數據收集的設計、數據的移轉、原始數據等項。
2. 數據的處理(Data Processing)：包括客觀的處理，失敗事件的管控等項，需確保數據的。
3. 數據的審核(Data Review)：包括數據的來源、數據的重處理、失敗事件等項。
4. 數據的報告(Data Reporting)：包括客觀的報告、失敗事件的透明度、失敗事件的歷程追溯等項。

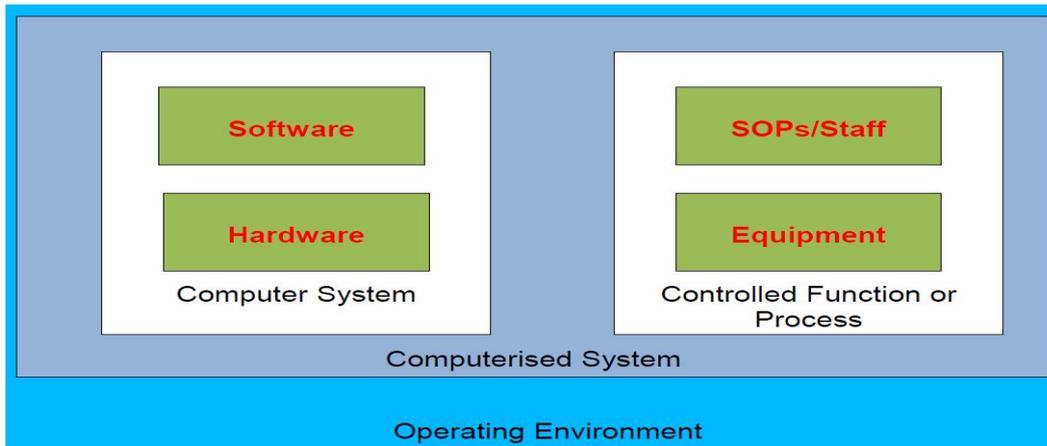


附圖二：Data Life Cycle

### (三) 電腦化系統數據完整性(Computerised System Data Integrity)：

電腦化系統往往涉及電腦系統及功能管制兩部分，如附圖三，目前與電腦化系統相關之 GMP 管理規範主要為美國 FDA 發布之 21 CFR Part 11 及 PIC/S 組織發布之 PIC/S GMP Annex 11，其重點在於電子紀錄(Electronic records)及電子簽章(electronic signature)等項；在電腦系統部分，主要著重確

效狀態與變更管制、紀錄保護、登錄限制、稽核追蹤(Audit Trails)、序列管制(Control of Sequence)及數據輸入源等事項，以確保數據的完整、真實及正確；而電子簽章部分，主要著重遺失管理(Loss Management)、未授權使用的預防、帳號與密碼管制、裝置的例行測試、唯一性(Uniqueness)及帳號與密碼定期變更等事項，以確保簽章的真實及正確識別。



附圖三：電腦化系統

在稽查實務中，關於電子紀錄及電子簽章之確認，主要運用稽核追蹤(Audit Trail)的技巧，逐項確認電子資料或數據之真實性、正確性及一致性，找出不符合的蛛絲馬跡以發掘被刻意遮掩或隱藏的真相，例如資料或數據的修改或刪除，使不好的實施過程的或故意的虛假偽證無所遁形；而法規標準及技術資料的熟稔，及稽查經驗的累積，皆為有效完成數據完整性稽查工作的良方。

#### (四) 遺傳毒性不純物(genotoxic impurities)

1. 歐盟從 2007 年開始將遺傳毒性不純物列入規範，主要針對新的化學物質或新的不純物，其認知係假定體內任何遺傳毒性物質的暴露會危害 DNA 而造成腫瘤的成長；而潛在遺傳毒性不純物(Potential genotoxic impurity)，係指製造或儲存過程中理論上可能出現的不純物，其來源包括許多可能緣自於 GMP 的問題，例如交叉污染；此類物質依科學研究與瞭解的程度及訊息掌握等可概分兩類：

(1)具備充分的閾值相關機制等證據的遺傳毒性物質。

- (2)未具備充分的閾值相關機制等證據的遺傳毒性物質。
- 2.遺傳毒性物質主要為致突變性和潛在致癌可能性相關物質，在原料藥製程操作中，可能在「可預期」或「無法預期」的情況下產生，在隨後的製程步驟中若無法分離或移除，將影響原料藥的品質與安全，其分類及相應的控制：
- (1)Class 1：已知致突變性致癌物質的具體限制。
- (2)Class 2：已知的致突變性物質與未知的潛在致癌性(如細菌致突變性)毒理學關注閾值限制。
- (3)Class 3：警示層級，無相關的藥物物質結構;無致突變性數據毒理學關注閾值限制。
- (4)Class 4：在藥物物質或與之相關的藥物物質的化合物(如中間體)進行了測試，為非誘變物質。
- (5)Class 5：具有足夠的數據顯示沒有結構的警示或警示結構，以證實沒有致突變性和致癌性。
3. 有關製程相關不純物的管制，在製程操作中，可針對原料、中間產物或最終原料藥訂定相應的管制規範，確保原料藥的品質與安全，可考量的策略如下：
- (1)限制最終物質之允收規格。
- (2)限制原料、中間產物、製程中管制等物質低於可接受的限度。
- (3)限制原料、中間產物、製程中管制等物質高於可接受的限度。
- (4)沒有限制的，有足夠的信心雜質將低於可接受的限度。

#### (五) 化學參考標準品(Chemical reference standards)

1. 依 ICH Q6 的定義，參考標準品係因應含量、鑑別或純度試驗所準備之標準物質，應有一個適合其用途的品質，為了它預期的目的，通常有別於日常檢測而有專門的評估；而歐洲藥典(European Pharmacopoeia)則說明醫藥產品的參考標準品通常需建立一個充足的品質管制措施，相關標準

品的使用，可區分為：

- (1)一級標準品(Primary standard)：指定或廣泛承認為具有最高計量學特性，其被接受的效價在一個特定範圍，且未參考其他標準品相同的質與量。
  - (2)二級標準品(Secondary standard)：其效價係與一級標準品比較具有相同質與量。
2. 歐洲藥典參考標準品(Ph. Eur. RS)目前已廣泛用於醫藥產品相關之定性(qualitative)或定量(quantitative)等試驗：
- (1)品質管制：主要為鑑別、含量、純度等試驗，實際應用實例如高壓液相層析儀(HPLC)、氣相層析儀(GC)、紅外線光譜儀(IR)或滴定等試驗而使用之參考標準品。
  - (2)建立二級標準品：主要為工作標準品標定作業而使用之參考標準品。
  - (3)測量系統的評估：主要為系統適用性試驗而使用之參考標準品。
  - (4)測量系統的校正或驗證：主要為設備校正而使用之參考標準品。
3. 有關參考標準品的使用，其目的主要作為試驗的參考標準，其品質良窳將直接影響試驗結果之正確性，實務上，常面臨使用期限或未效期的問題，通常會透過再驗計畫的評估結果以賦予適當的使用期限，且標準品會標示明確的批次資訊供識別與追溯；另，有關標準品長期保存的疑義，通常依據其物質特性，而有冷藏(2-8°C)、冷凍(-25~-15°C)及低溫冷凍(-85~-75°C)等不同的保存方式，避免儲存環境的因素使標準品分解或降解，而造成品質的減損。

## 肆、心得及建議

### 一、落實原料藥 GMP 法規標準國際協和及稽查標準一致

在強調品質管理的製藥產業，源頭管理已成為國際趨勢，原料藥的品質日漸受重視，醫藥先進國家已紛紛實施原料藥 GMP，健全藥品供應鏈的管理，共通的品質標準與一致的稽查原則有其必要性，法規標準的國際協

和與稽查標準的一致為大家共同努力的目標；原料藥專家圈會議提供一個原料藥 GMP 查廠人員多元交流、溝通、討論的場合，經驗豐富的資深稽查人員，針對原料藥 GMP 的法規標準提出詳實見解，並有眾多的查廠經驗分享，與會稽查員並可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，對於促進原料藥 GMP 查核標準一致化有莫大助益。

## 二、 厚植原料藥 GMP 稽查人力資源

原料藥的生產具高度專業與技術，其製程操作如何與法規標準相連結，對於 GMP 查廠人員而言，是一種挑戰；且 GMP 稽查人員多未具產業界經驗，對於法規標準的理解與原料藥製程的認知，雖透過法規研讀與技術資料探討，能逐步累積經驗與基礎，但通常需要較長時間的摸索與準備；建議透過研討會的方式進行法規標準與缺失案例的探討，就實際查廠案例與法規標準進行判定原則的討論、交流與經驗分享；由 GMP 稽查人員說明缺失案例與法規標準的認知，再由專家顧問提供實務操作的運用與法規標準的理解，共同探討法規標準的精神、原則與要求，以兼顧法規標準的基本要求與實務操作的特殊性，逐步減低 GMP 稽查與實務操作間的認知落差，並可加速稽查人員的經驗累積，以有效強化原料藥 GMP 稽查量能。

## 三、 強化稽查標準一致化

自 105 年 1 月 1 日起，原料藥全面實施 GMP，GMP 查廠進入一個新的里程碑，然而原料藥的生產具特殊性與專業性，其稽查重點與缺失態樣有別於製劑廠，其缺失疑義之判定與考量，對於 GMP 查廠人員是一種挑戰；稽查人員雖接受相同的教育訓練課程，研讀相同的法規標準，但常因不同的專業學識與實務經驗而有不同認知與理解，如何維持稽查標準一致是一項重要課題；目前雖有稽查報告的嚴謹審核程序來維持稽查標準一致性，爭議案例並有 GMP 討論會進行把關，但被動的見招拆招，其成效遠不如主動的溝通討論；建議查廠缺失判定能明確化，可透過 GMP 讀書會方式進行討論以取得共識，再進行一致性的解釋與說明，並逐步累積缺失範例供稽查人員參考，使整個稽查團隊向稽查標準一致化的目標前進。

#### 四、 持續派員參與 PIC/S 原料藥專家圈會議，參與國際交流建立合作的契機

我國已於 102 年 9 月 25 日公告原料藥應於 104 年 12 月 31 日前全面符合 GMP 要求，原料藥 GMP 法規標準已與國際一致，派員參與 PIC/S 相關活動或會議，可持續瞭解 PIC/S 組織對原料藥 GMP 的最新規範，並參與國際原料藥 GMP 相關查核標準、技術文件或管理制度之探討與研擬，積極掌握原料藥 GMP 規範之國際趨勢，使我國原料藥 GMP 管理與查核制度接軌國際。在專家圈會議的活動中，多達 37 國資深 GMP 稽查員及專家的解說、經驗分享及案例探討等學習、溝通與互動，可瞭解各國原料藥 GMP 之管理與查核，有助於逐步健全我國原料藥 GMP 管理與查核制度，亦可為將來的國際合作建立基礎。建議持續派員出席 PIC/S 組織原料藥專家圈會議，有助於瞭解原料藥 GMP 之法規趨勢及查核標準，亦可協助原料藥產業朝國際 GMP 規範前進，並有機會與各國原料藥 GMP 稽查員或專家代表進行交流與討論，創造更多溝通與合作的契機。