

出國報告（出國類別：研訓）

參加「PIC/S-PDA 原料藥法規 ICH Q7 聯合訓練課程」報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：彭筱雯 副稽查員、

曾國峰 副稽查員

派赴國家：波多黎各

出國期間：105 年 8 月 6~12 日

報告日期：105 年 11 月 4 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.....	8
第四章 心得及建議.....	16

摘要

本次會議為國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)及國際無菌製劑協會(Parenteral Drug Association, PDA)共同舉辦之 ICH Q7 原料藥法規訓練課程，並就原料藥查核等議題進行交流討論，而 ICH Q7 原料藥法規即與我國採用之 PIC/S GMP Part2 (藥品優良製造規範第二部：原料藥) 為一致內容。本次課程內容包括「如何執行 ICH Q7 並準備查核」、「稽查員如何接收來自原料藥廠的答案」、「GMP 原則」、「人員、設施、設備、清洗」、「原物料管理與運銷」、「生物原料藥」、「製程管制」、「製程確效」、「品質系統要素」及「第三方關係」等議題。

藉由參加本次訓練，掌握最新法規趨勢，並與各國稽查員與業界進行交流及討論原料藥 GMP 相關知識及管理現況等，使 GMP 觀念與世界接軌，將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能量，除可應用於 GMP 稽查外，更有助於帶動國內業者提升製藥產業水準，以達政府維護國人用藥安全的目標。

壹、 目的

參與本研習的目的包括與各國 GMP 稽查員及業界進行 ICH Q7 原料藥法規之合作研究、經驗交流及相關專題討論，共同探討原料藥查核之重點與技巧，了解國際間原料藥法規之最新趨勢，以提升我國 GMP 稽查員專業知能，並將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能力。

貳、 過程

一、 行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署彭筱雯副稽查員及曾國峰副稽查員，經奉派於 105 年 8 月 6-12 日赴波多黎各參加「PIC/S-PDA 原料藥法規 ICH Q7 聯合訓練課程」，相關天數為 2 日，行程與工作紀要如下表：

日期	行程
8/6-7	啟程 台北－洛杉磯－邁阿密－波多黎各
8/8-9	參與研討會
8/10-12	返程 波多黎各－邁阿密－洛杉磯－台北

二、 訓練課程

原料藥攸關製劑產品的品質，為確保原料藥的製造品質，落實源頭管理，各國已立法對原料藥實施優良製造規範(GMP)，而 ICH Q7 已被許多國家用來作為原料藥 GMP 之要求。此課程設計用來學習 ICH 中的法規是如何被解釋和執行。

本次課程與會人員除包含美國、加拿大、波蘭、阿根廷、突尼西亞及台灣等國之稽查員外，亦有賽諾菲、Amgen、嬌生、輝瑞、亞培等藥廠代表與會，2 天之課程主要由 PDA、US FDA、歐洲理事會藥品品質及衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, EDQM)、艾伯維、賽諾菲、默克等資深稽查員及業者共同講授，每日上課之內容如下：

第一天，105 年 8 月 8 日，星期一

7:30 a.m.-7:00 p.m.Registration Open

7:30 a.m.-8:45 a.m.Continental Breakfast

8:45 a.m.-9:15 a.m.Welcome and Opening Remarks/General Objectives and

Expectations

9:15 a.m.-11:20 a.m. Opening Plenary Session

- A General Overview of PIC/S
General Overview of the Inspection Program-Applying Q7/Compliance Outcome
- Commonly Identified Non-Compliance Deficiencies Found at (API) Manufacturing Sites (EDQM Perspective)
- Commonly Identified Non-Compliance Deficiencies Found at (API) Manufacturing Sites (U.S. FDA Perspective)
- Background and Introduction to ICH Q7-General Overview
International Regulations/GMP Guidance on APIs and Supply

11:20 a.m.-11:35 a.m.Refreshment Break

11:35 a.m.-12:30 p.m.Regulatory and Industry Challenges

- Regulatory Challenges during Planning/Inspections of (API) Manufacturing Sites
- Challenges from the API Industry Perspective
- Panel Discussion.

12:30 p.m.-1:30 p.m. Lunch

1:30 p.m.-3:10 p.m. GMP Principles

- Section 2: Quality Management
- Section 15: Complaints and Recalls
- Section 6: Documentation, Records and Data Integrity
- Questions and Answers/Discussion

3:10 p.m.-3:25 p.m. Refreshment Break

3:25 p.m.-4:20 p.m. Personnel, Facilities, Equipment and Cleaning

- Section 3: Personnel
- Section 4: Building and Facilities
- Section 5: Process Equipment and Cleaning
- Questions and Answers/Discussion

4:20 p.m.-4:45 p.m.Materials Management and Distribution

- Section 7: Materials Management
- Section 10: Storage and Distribution
- Questions and Answers/Discussion

4:45 p.m.-5:45 p.m. Biotech API

- Section 18: Specific Additional Guidance for APIs by Cell Culture/Fermentation
- Section 19: GMPs for APIs Used in Clinical Trials
- Questions and Answers/Discussion

5:45 p.m.-6:30 p.m. Dinner Break

<p>6:30 p.m.-8:30 p.m. What is Data Integrity?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● What is Data Integrity?/Case Studies ● Laboratory Systems ● Manufacturing Systems ● Quality Culture and Code of Conduct ● Case Study 1: Laboratory/Manufacturing Data Integrity
<p>第二天，105年8月9日，星期二</p>
<p>8:00 a.m.-4:00 p.m.Registration Open</p> <p>8:00 a.m.-9:00 a.m.Continental Breakfast</p> <p>9:00 a.m.-10:30 a.m.Manufacturing Controls</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Section 8: Production and In-Process Controls ● Section 11: Laboratory Controls ● Section 9: Packaging and Labeling Controls ● Questions and Answers/Discussion <p>10:30 a.m.-10:45 a.m.Refreshment Break</p> <p>10:45 a.m.-12:15 p.m.Quality System Elements</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Section 12: Process Validation ● Section 13: Change Control ● Section 14: Rejection, Reuse and Reprocessing ● Questions and Answers/Discussion <p>12:15 p.m.-1:15 p.m. Lunch</p> <p>1:15 p.m.-2:45 p.m.Case Studies</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Case Study 2: Production Documentation-Investigation of Deviations Case Study 3: API Manufacturer Laboratory ● Questions and Answers/Discussion <p>2:45 p.m.-3:45 p.m. Third Party Relationships</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Section 16: Contract Manufacturing: How to Select a Contract Manufacturer ● Regulatory Expectations for Contract Manufacturers and the Sponsor ● Section 17: Agents, Brokers, Traders, Distributors, Re-packers and Re-labelers ● Questions and Answers/Discussion <p>3:45 p.m.-4:00 p.m. Refreshment Break</p> <p>4:00 p.m.-5:45 p.m.Closing Plenary Session</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Data Integrity and APIs, The Regulatory Perspective ● Strengthening the Internal Audit Program to Assure Data Integrity, The Industry Perspective ● Questions and Answers/Discussion <p>5:45 p.m.-6:00 p.m. Closing Remarks</p>

參、 課程摘要

一、 ICH 簡介

ICH 之全名為 International Conference on Harmonisation，由歐盟、日本及美國共同於 1990 年建立，其目的為促進新藥/成分研究發展的同時兼顧安全性及有效性，以發展超過 40 份一致化指引文件。ICH 文件經 ICH 委員會（成員包括 EC/EMA、MHLW/PMDA 及 US FDA）同意、草案公告徵詢意見後，經 ICH 委員會簽署同意並實施。ICH 文件公分四大主題，包括 Quality、safety、efficacy 及 Multidisciplinary，已出版文件包括 ICH Q1 Stability、Q2 Analytical Validation、Q3 Impurities、Q4 Pharmacopoeias、Q5 Quality of Biotechnological Products、Q6 Specification；Q7 Good Manufacturing Practice、Q8 Pharmaceutical Development、Q9 Quality Risk Management、Q10 Pharmaceutical Quality System、Q11 Development and Manufacturing of APIs 及 Q12 Life cycle Management。

二、 ICH Q7

ICH Q7 已被世界各國及各組織廣泛接受及應用，除了 ICH 委員會的歐盟、美國及日本外，包括 PIC/S、WHO、澳洲、加拿大、瑞士等等僅採用此文件為原料藥管理依據。此文件之建立為提供藥物主成分 (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) 生產時，能夠維持良好品質系統並依循的準則，並確保生產出之 APIs 能夠達成預期之品質及純度。其規範之範圍包括原物料之接收、生產、包裝/再包裝、標示/再標示、品質管控、放行、儲存及運輸等。本規範不包括人員及環境保護，這些規範應為製造業者責任及當地法規規範為依據。此法規亦可適用於無菌原料藥，但規範之製程範圍無涵蓋無菌原料藥之無菌製程，僅至該原料藥宣稱為無菌前之製程階段，其無菌製程接端應依其他相關法規為依據，如 PIC/S GMP Part1 及附則一。且本文件亦無規範原料藥查驗登記、藥典要求，亦無含括動物用藥 APIs（有些國家亦將動物用藥 APIs 納入，一體

適用，以 ICH Q7 一併規範)。

然部分非典型生產活動 (如 alginate、Glucose、Iodine、honey、NaCl、KCl、Mg-salts) 可能不適用完整 ICH Q7 規範、其替代且適當之管控應依據風險評估 (ICH Q9) 進行生產管控，以維護產品品質，然，若該產品為注射劑型，其最終純化步驟仍須依據 ICH Q7 進行管控。另，所有疫苗、全細胞、血液及血漿衍生物(plasma fractionation)、基因治療 APIs、醫療氣體、製劑、放射性藥物等，亦不適用於 ICH Q7 之管控範圍，但包含以血液或血漿為原料所製造的原料藥。

與許多規範一樣，此文件中除必須要符合的條文外，亦有建議執行的條文，當條文規範為 “Should” 表示此條文應被執行，除非有其他管控方式顯示其能達到同等管制品質保證程度。ICH Q7 之解讀可以下列圖表表示：

If ICH Q7 say you should do something, you <u>probably should do it</u> .	If it doesn't say you have to do something, you <u>probably don't have to do it</u> .
If it doesn't prohibit something, it is probably <u>OK to do it</u> .	If ICH Q7 prohibits something, you <u>probably shouldn't do it</u> .

ICH Q7 共分為 20 個章節，包括品質管理、人事、建築物與設施、製程設備、文件、原物料、製程管理、實驗室管制、確效、變更管制……等等章節，各章節詳述應遵循之規範。

三、 起始原料 (API, Starting Materials)

何謂 APIs 之起始原料?於 ICH 定義起始原料藥的起始原料為用於生產原料藥，會形成 APIs 主要結構一部分之原料、中間產物或原料藥，通常已定義其化學特性及結構，定義起始原料為查驗登記之一部分文件，可依 ICH Q11 進行相關步驟，製造廠應指定並文件化 APIs 生產起始點，如為化學合成廠，通常為起始原料加入點即為 APIs 生產起始點。

四、 品質系統 (Quality System) V.S. 品質部門 (Quality Unit)

廠內建立品質系統，且產品品質為廠內每一成員責任，品質系統之建立尚可參考 ISO 9001 及 ICH Q10 相關規範。原料藥製造廠應設立獨立之品質部門，此品質部門不應受製造相關人員管轄，與品質相關活動應於執行當下即時記錄，品質系統亦應有能力監控及防止任何非即時記錄之紀錄產生。應指派原物料、中間產品及 APIs 被授權放行人，被授權放行人之資格，包括教育程度、訓練、經驗等應符合各國規定。原則上，原物料、中間產品及原料藥應經 QC 部門檢驗通過，會議中亦討論「Release Under Quarantine」相關議題，若產品以依循適當管控，如技術品質協議(Technical Quality Agreements)、接收方同意且已建立良好管控系統，確認下步製程產品品質，並確保最終產品依循既定品質及程序進行生產作業，無涉及用藥安全之前提下應可接受，但仍需考量各國法規及期望，如待驗中運輸僅限於廠內部，該代驗產品不可離開廠區。

品質單位之權責含括所有與產品品質相關之活動及議題，包括審閱及核准品質相關文件及記錄，獨立的品質單位主要職責不可委由其他單位代由執行(Non-delegable activities)，如原料藥放行運銷前確認已完成批次製造紀錄及實驗室管制紀錄審閱、確保關鍵性偏差經調查及解決、核准所有規格及製造管制標準書、所有 APIs 之放行及拒用、製造廠管控外之中間產品放行或拒用，因而，廠內亦需有適當的系統管控物品的運輸。

五、 內部稽核 (Internal Audit)

製造廠應依照核定時程表執行定期之內部稽核，以確認廠內遵循原料藥 GMP 規範，除此之外，亦應考量是否遵循原始查驗登記資料(Registration file)，為避免影響稽核公正性，稽核員應獨立於受稽核單位，且稽核時，除確認活動是否依循規範，更重要的是稽核“系統”的設計及此系統是否遵循 GMP，相關稽核作業應以風險評估為基礎訂立並文件化。

稽查所見情形及缺失應文件化，並呈報公司之管理階層及負責人，相關之

改正及預防措施應以適時且有效的方式執行，建立一套管理及追蹤的系統是必須的，以確認相關作業均徹底依規範執行，避免相似情形再度發生，以提升廠內產品品質。

六、 產品品質檢討 (Product Quality Review)

為證實製程及產品品質的一致性，定期執行原料藥產品品質檢討，此份檢討應以廠的階層(Site Level)執行，而端點對端點(End-to-end)的回顧有助於了解整體產品品質情形，通常，每一產品每年應執行一次，其結果應進行評估及分析，決定是否需進一步採取改正措施或再驗證。檢討報告之數據最好以趨勢分析方式呈現，以了解是否有不良趨勢出現，達預先防範的目的，因此，數據經趨勢分析及評估後，若有不良趨勢出現，則應進一步進行調查並找出根本原因，以期在偏差發生前即預防造成產品品質影響事件發生。

七、 人員

廠內各作業應設置足夠且合適人員，該人員應經適當之教育訓練並具足夠經驗，人員之權責應文件化，該職責說明書(Job Description)應能呈現該人員目前(current)之職責，最好經該人員簽名，以確認人員確實了解其職務內容。

人員依據其不同職務、階層及權責，製造廠應提供其不同且適用於其職務之教育訓練，評估其訓練結果並文件化，在某些情形下，電子教材訓練(Web based)是可接受的，但受訓人員須經過評估考核，以確認其了解程度，訓練結果之評估應依預先訂立之標準進行評核，並設定再訓練之規範及期程。教育訓練應含括所有與產品品質相關人員，包括資深或上層管理階層。

人員之個人衛生維護目的為保護人員及產品雙方之安全及品質，人員之更衣要求應依產品及製造程序之風險決定，為使人員清楚了解更衣內容及流程，以期達到預定之防護效果，最好以圖示方式標示，並配有適當語言解說，如需要，亦應配有不同國家語言解說。更衣規範除適用於製造現場，亦適用於實驗室。相關操作服或防護用具應定期更換，以達到預期之防護效果及避免

交叉污染情形發生。

八、設施設備

設施及設備應依不同製程需求及人員保護程度進行設計，原料藥廠常有設施及設備位於戶外，應謹慎評估是否會對環境及設備本身造成不良影響。原則上，原料藥應與環境隔離，以相似於製劑之管理方式進行管理，以避免對環境產生影響。

盥洗設施及廁所應與製造現場區隔獨立，但便於使用，此設施之設立點應避免對產品產生不良影響。

設施固定管線應予以標示，包括 ID、文件化、電腦管控或同等管控。排水管線應注意不可有回流產生，以避免汙染管線，另，應設計使滅菌得以實施，以避免微生物孳生。

製造現場應配有適當之通氣系統(Ventilation、air filtration、exhaust system)，以最小化汙染及交叉汙染風險，並維持適當壓差、微生物、微粒子及溫溼度條件。ICH Q7 未定義設施如何達到 GMP 標準，如如何選擇濾網、進/回風之比例等，應參考相關文件並評估廠內所需決定。

水系統設計應符合使用目的，於藥品製造使用之製成用水最低標準應符合 WHO 對飲用水之標準。水質檢驗結果可由供應商提供檢驗數據（如自來水）或廠內自行檢驗（如自來水之廠內接收點或水井），同時亦應檢驗使用點之水質，故，廠內完整水質檢驗包括自來水廠內進水點、水系統處理單元及現場使用點。因應原料藥製程特性，常因製程目的不同，選擇不同水質用水，其選擇應經廠內評估，通常於製程後端原料藥純化步驟之用水應慎選，以維護藥品品質，目前之要求為至少純水水質，以避免再次導入不純物。

若生產產品有安全使用限制，如高致敏、高活性或細胞毒性，應自我圍堵專區生產，避免交叉汙染，其評估應以風險評估為基礎，考量如毒性、致敏性及殘轉限量(carry over limits)在內等因素。若非為需專區生產之特殊產品，仍

應考量避免汙染及交叉汙染，包括壓差、區隔之更衣區域、設備、物品流向及其他支援區域之設計達成。

九、製程設備及清潔確效

主要製程設備及組裝流程應予適當定義，並能清楚追溯其使用及生產之產品，若為固定管線，應標示其內容物及流向，當然，若移動式管線亦有相關標示有助於製程進行及避免混淆。

設備使用之潤滑劑及加熱/冷卻劑應避免與產品接觸，可藉由設備設計及維護保養達此目的，使用之潤滑劑及油類應符合食品級之規範，製造廠應謹慎確認其等級。

為降低汙染發生機率，應儘量使用密閉系統進行生產，並建立設施設備圖示，並確保為最新版本以符合實際情形，有利於清潔時確認關鍵區域或維護保養進行。

廠內設施設備應依其特性建立維護保養計畫，依計畫預定日期執行，並確認前年度計畫是否確實執行。缺乏保養可能導致設備汙染、失能或故障發生，確實執行維護保養以維持設備於最佳狀態，以利生產製程穩定性。

清潔程序設計應依據設備之設計、構造及產品特性等考量，並以文件規範之，當設備有難以清除區域時，亦應於文件規範其拆裝及清潔程序。若清潔方式為人工清潔，應規範清潔程度要求（如目視清潔），使每次清潔均能達到預期目的。

清潔程序應經確效，但對生產品項較複雜之製造廠而言，預先執行之更換產品清潔確效有其執行困難，也不太可能以一產品之清潔確效結果代表每次更換產品時清潔有效性，故，清潔確效執行與否及確認清潔有效性之方式應依製造廠及生產之產品特性為依據進行評估，其方式需能確保該次清潔達預期目標，殘餘產品已被去除達容許範圍。若清潔方式無法達預期效果應修改清潔程序，或考量專用設備之必要性。

十、文件、紀錄及資料完整性

關鍵文件及與產品品質相關文件應予以建立及保留，如生產紀錄、管制紀錄及運銷紀錄，依紀錄特性、客戶要求及各國法規規定期限保留並維持其可閱讀性。文件可以 original 或 true copies 方式保留，若使用科技方式(microfilm)或電子文件模式留存，應建立適當復原設備。

紀錄留存應維持即時性，事後填寫紀錄將影響所有紀錄可信任度，並能辨識資料輸入人員，採用第二人覆核機制能有效維持資料可信度及避免漏填等失誤發生。輸入人員之簽核方式可採印章，但須考量印章較難管理其使用及確認確實為本人蓋章，故，紀錄常採簽名為輸入或覆核人員等之記錄確認方式，並建立廠內人員簽名對照表，表中需載明每一人員全名及其簽名模式，若採電子簽章，應與紙本簽章採同等防護（如得辨認每一簽章人員獨特性）。

每一關鍵設備留存使用紀錄有助於追溯性，輔助設備亦應有關程序確認其追溯性。每一批次之原料、中間產物、標示材料或包裝材料之使用應留存紀錄，尤其應注意秤量及尾料之處理。

每一中間產品或原料藥應有其批次製造紀錄，包含產品生產相關之完整資訊，文件發放時需卻認為正確版本，並有該批產品之批號或獨特辨別號，當為連續生產時，產品編號、日期及時間可組成一獨特識別碼，直到給予最終產品批號。批次製造紀錄應包括之資訊如製程、關鍵參數、取樣、設備……等。若製程中有任何批離應調查，並留存相關紀錄，初始調查應即時且於依規範時間內進行(in a timely manner)，並擴及所有可能受影響批次。該批產品完成後，品質單位應依既定流程(SOP)，產品放行前進行審閱（包括檢驗報告），所有偏差、調查、OOS 等應備包括在審閱項目中，若所生產中間體為廠內進行下一步製程最終以原料藥型態出廠，則該中間體之放行可由生產單位進行。

資料完整性為 cGMP 之最低要求，若廠內資料無法維持其完整性，將衍生

後續許多相關問題。其要求包括相關文件及記錄應為完整、一致及正確的。目前常見之問題如電腦系統缺乏登入管制、HPLC trial injection、消除數據、未即時記錄或回溯性紀錄、製造數據、複製舊數據為新數據，US FDA 以信任為原則相信製造場所提供文件，但不完整的數據常影響其可信任度，查核時為確認製造廠的 GMP 遵循度，非評估所有數據，但近年來許多事件發生，影響了稽查的方式及信任程度。良好的文件設計及管控機制，有助於廠內資料完整性的建立及維持。

肆、 心得及建議

一、 稽查員持續教育訓練、查核標準與國際接軌

藉由參加本次訓練，實際與各國稽查員與業界交流及討論原料藥 GMP 相關知識及管理現況等，使 GMP 觀念與世界接軌，除可應用於稽查外，更有助於帶動國內業者提升製藥產業水準，以達政府維護國人用藥安全的目標。

我國雖已於 102 年參照 PIC/S 組織所公布的「西藥藥品優良製造規範」(第二部：原料藥)，正式公告我國原料藥優良製造規範，供業者執行相關作業參考與遵循，但因應藥物科技日新月異，而 GMP 的觀念也不斷推陳出新，應持續對稽查人員實施教育訓練，並藉由國際上的課程或觀摩查廠，逐步推動與國際同步之原料藥 GMP 查核標準，進一步提升我國原料藥品質達國際標準。

二、 落實國內製劑廠之原料供應商管理

藥品製造重點之一就是「原料供應商的管理」，也就是如何確保西藥製劑原料的品質，而原料藥優良製造規範係向前延續藥品 GMP 嚴謹的品質管理精神，確保藥品之主成分品質無虞，藉由此次會議，不難發現，與會的業界大多是製劑廠居多，表示可藉由學習 ICH Q7 的法規，可更加了解其原料藥的品質，對供應商評估有很大的益處。