

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進階品質風險管理訓練」報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：鍾綺 專員、邱湘璇 專員

派赴國家：英國

出國期間：105 年 9 月 24 日至 30 日

報告日期：105 年 10 月 11 日

目次

摘要	3
壹、 目的	4
貳、 過程	5
參、 訓練課程內容摘要	9
肆、 心得及建議	10

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）係由各國主管藥品 GMP 稽查之權責機關所組成的官方國際組織，現有 51 個會員，分屬 46 個國家，遍佈全球五大洲，我國衛生福利部食品藥物管理署（Taiwan FDA）亦於 102 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 第 43 個會員。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。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，並提供各國稽查員討論交流 GMP 特殊領域知識的平台，以期達一致化的 GMP 法規標準與稽查品質。

本次「第 2 屆 PIC/S 品質風險管理專家圈之進階品質風險管理訓練（2nd Expert Circle on Quality Risk Management-Advanced QRM Training Event）」於 105 年 9 月 26 - 28 日在英國倫敦舉行，由歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）主辦，課程中針對如何落實品質風險管理（Quality Risk Management, QRM）於查廠活動、如何確認藥廠落實 QRM 於生產管理及適當的應用相關風險管理工具等議題進行討論，並檢討以風險考量草擬之 GMP 缺失分類定義指導文件是否適當，以協和各國稽查單位 QRM 的一致性作法。參加本次訓練，除了瞭解 QRM 工具及其進階應用外，透過分組討論與各國稽查員交流，瞭解各國 QRM 之運用，並藉此與相關國際專家聯繫，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，進而提升國內製藥產業水準，以達政府確保國人用藥品質的目標。

壹、 目的

隨著藥品市場全球化，各國藥政單位面臨不同國家間藥品管理制度之差異與相互認證等挑戰，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）於 1995 年應運而生，PIC/S 為「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。PIC/S 會員數目從成立時 8 個會員，迄 105 年 12 月增加到 51 個會員分屬 46 個國家，會員主要為歐盟國家，其他國家分布包括如美洲（加拿大、阿根廷、美國）、亞洲（新加坡、馬來西亞、以色列、台灣、日本、韓國）、非洲（南非）及大洋洲（澳洲、紐西蘭）等，已遍佈全球五大洲。

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）與共同稽查計畫（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, GDP）等專家圈。專家圈定期辦理會議、研習與訓練活動，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，目的為讓其共同瞭解 PIC/S 之規範。

第二屆 QRM 專家圈共舉辦 3 次 QRM 訓練活動，第 1 次於 2014 年 12 月在日本舉辦，第 2 次於 2015 年 10 月在美國洛杉磯舉辦，本次 3 天之進階品質風險管理訓練為此類活動的第 3 次，由 EMA 在英國倫敦舉辦，本次課程設計是對已具有 QRM 知識基礎之稽查員。QRM 訓練活動目的為發展與提供藥品 GMP 稽查員先進的品質風險管理訓練課程，以期稽查員有效稽查及衡量藥廠執行之 QRM 活動，並鼓勵各國稽查單位能使用 2012 年 PIC/S 建議文件「A Recommended

Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment (以風險為基礎之 GMP 查核計畫)」(PI 037/1) 安排稽查活動，協和各國稽查單位 QRM 的一致性作法，此外，本次訓練亦檢討以風險考量草擬之 GMP 缺失分類定義指導文件是否適當。透過參加此訓練，除了瞭解 QRM 工具及其進階應用外，透過分組討論與各國稽查員交流，瞭解各國 QRM 運用方式，並藉此與相關國際專家聯繫，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，亦將 QRM 精神導入我國稽查制度，與國際接軌，以達政府發展生技製藥產業及確保國人用藥品質的目標。

貳、過程

一、行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署鍾綺專員及邱湘璇專員，經奉派於 105 年 9 月 24 日起程赴英國倫敦參加第 2 屆 PIC/S 品質風險管理專家圈之進階品質風險管理訓練，並於 9 月 30 日返抵國門。行程與工作紀要如下表：

日期	行程／活動
9 月 24~25 日 (六~日)	起程 (台北—英國倫敦) 並進行準備訓練課程資料
9 月 26~28 日 (一~三)	參加第 2 屆 PIC/S 品質風險管理專家圈之進階品質風險管理訓練
9 月 29~30 日 (四~五)	返程 (英國倫敦—台北)

二、進階品質風險管理訓練課程

第一天：105 年 9 月 26 日 (星期一)

時間	課程內容
8:15-9:00	報到
9:00-9:15	Opening Session - Welcome from EMA Fergus Sweeney, EMA
9:15-9:35	Opening Session - Introductory Remarks Kevin O' Donnell, Ireland (Chair of Expert Circle)
9:35-10:15	Plenary Presentation - How QRM is a lifecycle enabler

	within an ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Ian Thrussell, WHO
10:15-10:35	中場休息
10:35-11:35	Interactive Presentation - How Mature Quality Systems use QRM to Assure Lifecycle Process and Facility Improvement Rick Friedman, US FDA
11:35-12:20	Case Study: QRM and the Supply Chain Bonita Chester, US FDA
12:20-13:30	午餐
13:30-14:20	Plenary Presentation: Methods for Risk Identification & Risk Communication - Issues for Inspectors to Consider Jim Vesper, LearningPlus
14:20-15:00	Plenary Presentation - Understanding HACCP and its applications in the GMP Environment Karmin Saadat, Austria
15:00-15:15	中場休息
15:15-16:00	Plenary Presentation - Overview of Various QRM Tools and Common Ways that QRM Can Go Wrong Gregg Claycamp, US FDA
16:00-17:15	Interactive Plenary: Data Integrity - Identify and Manage Risks Karen Takahashi, US FDA

第二天：105年9月27日（星期二）

時間	課程內容	
	第一組	第二組
8:45-10:00	Identifying Risks When Walking Through a Facility: Interactive Session on Inspector Techniques Ian Jackson, MHRA Rick Friedman, US FDA	Use of Risk Assessment to support a PAT Change Control Kevin O' Donnell, Ireland
10:00-10:15	中場休息	
10:15-11:15	The Classification of GMP Deficiencies - Is the new	Interactive Session on Inspector Understanding the

	draft PIC/S guidance adequately risk- based? Kevin O' Donnell, Ireland Bernd Boedecker, Germany	Problems of Subjectivity & Uncertainty in QRM - Issues to Consider Emma Ramnarine, Genentech
11:15-11:30	中場休息	
11:30-12:45	Aseptic Process Contamination Control Strategy - Process Risk Assessment Greg McGurk, HPRA, Ireland Reza Kazemi-Tabriz, US FDA	Oil Ingress issue with an API Centrifuge - Exploring the use of Formal vs. Informal QRM Kevin O' Donnell, Ireland
12:45-13:45	中場休息	
13:45-15:00	Use of Risk Assessment to support a PAT Change Control Kevin O' Donnell, Ireland	Identifying Risks When Walking Through a Facility:Interactive Session on Inspector Techniques Ian Jackson, MHRA Rick Friedman, US FDA
15:00-15:15	中場休息	
15:15-16:15	Understanding the Problems of Subjectivity & Uncertainty in QRM - Issues to Consider Emma Ramnarine, Genentech	The Classification of GMP Deficiencies - Is the new draft PIC/S guidance adequately risk- based? Kevin O' Donnell, Ireland Bernd Boedecker, Germany
16:15-16:20	中場休息	
16:20-17:35	Oil Ingress issue with an API Centrifuge - Exploring the use of Formal vs. Informal QRM Kevin O' Donnell, Ireland	Aseptic Process Contamination Control Strategy - Process Risk Assessment Greg McGurk, HPRA, Ireland Reza Kazemi-Tabriz, US FDA

第三天：105 年 9 月 28 日（星期三）

時間	課程內容
----	------

8:45-9:30	<p>OPEN FLOOR DISCUSSION - Have Your Say!</p> <p>This session will discuss any QRM topics not covered in the first two days (Topics to be suggested during Days 1 & 2)</p> <p>Facilitators: Brendan Cuddy, Rick Friedman, Kevin O' Donnell</p>
9:30-10:40	<p>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</p> <p>Karmin Saadat, Austria, & Kevin O' Donnell, Ireland</p>
10:40-11:00	中場休息
11:00-11:30	<p>Plenary Presentation: Customising the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool - Austria' s Experience</p> <p>Karmin Saadat, Austria</p>
11:30-12:30	<p>Plenary Presentation: Risk-based GMP Inspection Planning - US FDA Experience</p> <p>Reza Kazemi-Tabriz, US FDA</p>
12:20-13:30	午餐
13:30-13:45	<p>Plenary Presentation: Introductions to the Interactive Workshop on Risk-based GMP Inspection Planning</p> <p>Irena Piwowarek, Poland</p>
13:45-15:00	<p>Interactive Workshop - Risk-based GMP Inspection Planning</p> <p>Irena Piwowarek, Poland, & Karmin Saadat</p>
15:00-15:15	中場休息
15:15-15:45	<p>Interactive Workshop: Results of the Various Case Studies on Risk- based GMP Inspection Planning</p> <p>Irena Piwowarek, Poland, & Karmin Saadat, Austria</p>
15:50-16:10	<p>Round table Open Discussion: All Attendees</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommendations for the next QRM training session • Improving the PIC/S Risk-based GMP Inspection Planning tool <p>Co-moderated by EMA and Reza Kazemi-Tabriz, US FDA</p>
16:10-16:30	<p>Closing Session - Closing Remarks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presenter from EMA (10mins) • Kevin O' Donnell, Chair of Expert Circle (10 mins)

參、訓練課程內容摘要

一、 本次進階品質風險管理訓練共有來自英國、德國、瑞士、奧地利、芬蘭、愛爾蘭、匈牙利、波蘭、法國、義大利、丹麥、挪威、希臘、美國、墨西哥、波多黎各、南非、台灣、馬來西亞、香港、日本、韓國、伊朗及泰國等 30 個國家之藥品 GMP 稽查衛生主管機關、共計 75 人參加。

二、 品質風險管理 (QRM) 工具

課程中介紹 HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points)、FMEA (Failure Mode and Effects Analysis)、Cause Map 及 Fault Tree Analysis 等不同之品質風險管理工具，及其應用方法與優缺點分析，有助稽查人員了解風險管理概念在藥品製造品質生命週期中可運用的時機；並於稽查時，確認藥品製造業者所執行之品質風險管理分析，是否使用合適之工具與評估項目，以切中要點。

三、 品質風險管理概念在藥品製造品質之應用

藥品 GMP 之管理，從前僅有單純防止交叉汙染、混淆誤用及檢驗確認等要求，現導入風險管理概念，然藥廠實際運用上仍未盡完備，課程中除分享實際稽查藥廠時觀察到之現狀，並討論藥廠應用上可能的問題與挑戰；另由各國分享實際稽查時發現的相關缺失與問題，探討合適之處理方式或建議。

訓練課程中有提供 QC 實驗室、原物料管理與標示作業及製造作業等 3 個藥廠案例，以分組討論方式討論各案例中可能的風險，及如何評估、管制該風險，以降低藥廠作業錯誤之風險，提升業者製藥品質。

四、 品質風險管理概念在政府 GMP 稽查制度之應用

目前品質風險管理概念亦已應用在各國政府權責單位之 GMP 稽查制度上，課程中介紹常使用之風險管理工具、探討各種樣態之藥廠其風險等級分類，討論相應之查核頻率、人天數及重點項目等，以確認各國評估標準協和，並有助稽查人員熟悉風險管理工具的實際運用。

訓練課程中邀請愛爾蘭、奧地利及波蘭等稽查組織分享運用 PIC/S

組織建議文件「以風險為基礎之 GMP 查核計畫」安排稽查排程，各國運用的結果不但獲得大多數稽查員滿意該查核安排，也顯示可更有效率分配稽查資源。本次亦有邀請 EMA 介紹如何應用 QRM 來安排境外藥廠之實地查核，及相關查核統計結果。

最後給予 4 個藥廠案例做分組討論，依提供之藥廠歷史與簡介、製造產品類別、作業項目及其前次查核缺失與其缺失類別等資訊，應用「以風險為基礎之 GMP 查核計畫」為各藥廠評分，以判定下次稽查頻率，有趣的是可以發現同樣的案例，不同組別討論出來的風險不一定相同。

五、討論「PIC/S Guidance on Classification of Deficiencies DRAFT」之適當性

PIC/S 組織目前以風險考量草擬查核缺失分類定義指導文件，除了將缺失分類分為嚴重、中度及其他缺失，亦定義各缺失分類與其判定原則，以及如何以風險考量來提升或降低原缺失之分類等級，並且也提供一些實際範例來說明何種缺失為嚴重、中度或其他缺失，有助於稽查人員判定缺失分類標準之拿捏。透過分組討論，稽查員提出該草案描述不清楚之地方，以做為未來核定該文件之參考。

肆、心得及建議

一、加強稽查員 QRM 之查核訓練，進而促進製藥產業發展，確保國人用藥品質。

藥廠使用 QRM 工具於生產與品質管理系統上日增月益，是國際公認之趨勢，但若業者誤用風險管理工具，不但無法發現真正實務問題所在，更會使風險評估流於形式，故加強 GMP 稽查員有關品質風險管理正確觀念、風險工具應用實務、QRM 錯誤使用態樣、藥廠執行風險評估結果適切性的判定等訓練，使稽查員於查核過程做出正確判斷，有助導正藥廠應用風險管理工具進行評估與決策，協助藥廠找出自我的弱點，將資源做更有效率之分配，提升產業發展及製藥品質，以確保藥品國人用藥品質。

二、 持續積極派員參與 PIC/S 之專家圈會議及其他組織舉辦之國際研討會或訓練課程，強化與他國合作夥伴關係。

藥物科技日新月異與品質觀念不斷演進，稽查員亦須持續學習新知，建議持續派員參加相關之國際研討會議或訓練課程，除可增進稽查人員 GMP 專業知識、加強了解國際管理趨勢與查核問題，更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，了解相關標準與管理機制從構想到定案之過程，有助掌握 GMP 規範之解讀，並藉由各國稽查員相互經驗分享，強化彼此間互動交流，有助未來合作夥伴關係之發展，創造與各國管理權責人員更多元溝通管道。

三、 稽查制度導入風險管理策略，提升管理效率。

品質風險管理概念在藥品 GMP 上之應用，已逐漸成為國際趨勢，除藥品製造品質之管理外，亦強調政府權責單位在 GMP 稽查制度之應用，包含稽查排程計畫及稽查行程之安排。藉由訓練課程中各國分享之查核案例及方法，瞭解到各國稽查藥廠時面臨之挑戰與要求，以確保我國稽查標準與國際一致，且與參加訓練之各國稽查員討論目前 GMP 管理上的新趨勢，可持續確保我國稽查管理制度與國際協和；目前我國已將風險管理概念導入稽查計畫之安排，未來可再強化運用風險管理策略做 GMP 稽查行程之安排，依業者作業風險及其歷史紀錄，了解其優勢與弱點，加強查核高風險之作業，提升查核效率，並提升製藥品質。