

出國報告（出國類別：研訓）

參加「GMP 稽查研討會（GMP Inspection Seminar）」報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：梁玉君 專員、

陳詩穎 副稽查員

派赴國家：日本

出國期間：105 年 12 月 5~9 日

報告日期：106 年 2 月 13 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	17

摘要

隨著ICH組織公佈品質指導文件「ICH Q9品質風險管理（Quality Risk Management，簡稱QRM）」，歐盟及PIC/S組織已將QRM納入GMP稽查標準（即PIC/S GMP Guide附則20），使QRM觀念及工具有效應用於製藥產業及政府權責單位之品質管理；另，「資料完整性」為製藥品質保證系統之基礎，以確保生產藥品之安全、品質及有效性，已為現今製藥產業管理之國際趨勢及重要課題。

日本PMDA於2016年4月成立亞洲藥品及醫療器材管理訓練中心（Asia Training Center for Pharmaceuticals and Medical Devices Regulatory Affairs，簡稱PMDA-ATC），主要提供各國政府權責單位製藥管理之相關訓練，並訂於12月5-9日於日本富山市舉辦第一次「GMP稽查研討會（GMP Inspection Seminar）」，訓練目標在使稽查員了解如何將風險評估導入稽查作業且能有效應用，並為確保醫藥品生命週期資料之正確性及完整性。為強化我國藥品GMP管理單位之知識與稽查能量，並使管理制度更符合國際標準，本出國計畫派員於105年12月4-10日赴日本參加該研討會。

本次研討會由PMDA-ATC邀請PIC/S Deputy Chairman Mr. Boon Meow Hoe（新加坡Health Sciences Authority，HAS）、愛爾蘭Health Products Regulatory Authority（HPRA）Market Compliance Manager，Dr. Kevin O'Donnell及英國Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) Mr. David Churchward分別講授PIC/S組織最新概況、應用風險評估方式制訂固型製劑之稽查重點及電子系統之資料完整性，並以分組方式由Kevin O'Donnell博士及PMDA之資深稽查員帶領各組進行模擬查廠之演練。透過參與此研討會，掌握國際法規要求及趨勢，並應用習得之品質風險管理模式，落實於工廠管理及稽查活動中，更透過與他國稽查員之交流互動，獲得GMP稽查及藥政管理經驗，建立非正式溝通管道，以促進國際合作。

第一章 目的

隨著國際醫藥法規協和會（International Conference on Harmonization, 簡稱ICH）公佈品質指導文件「ICH Q9品質風險管理（Quality Risk Management, 簡稱QRM）」, 歐盟及國際醫藥品稽查協約組織（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱PIC/S）已將QRM納入GMP稽查標準（即PIC/S GMP Guide附則20）, 使QRM觀念及工具有效應用於製藥產業及政府權責單位之品質管理；另, 考量美國FDA所發布的Warning Letters常提及數據完整性相關缺失, 其緣由多來自不好的實施過程或故意的虛假偽證, 對於藥品的製造品質及病人的用藥安全有極大的衝擊, 且英國衛生主管機關（MHRA）亦在2015年發布數據完整性相關指引供業界參考, 以確保數據的品質與完整, 「資料完整性」儼然已成為現今製藥產業管理之國際趨勢及重要課題。

本署業於101年成功加入PIC/S, 成為PIC/S會員可取得訓練機會、各會員國GMP規定協和化、交換資訊、獲取藥品警示資訊、與其他國家簽訂相互承認協議等。經查, 日本的獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency, 簡稱PMDA）成立於2004年, 主要任務為確保日本的醫藥品與醫療器材品質、有效性及安全性, 並於2016年4月正式成立亞洲藥品及醫療器材管理訓練中心（Asia Training Center for Pharmaceuticals and Medical Devices Regulatory Affairs, 簡稱PMDA-ATC）, 主要業務為提供各國政府權責單位製藥管理之相關訓練, 訓練內容包括每個國家/地區建立監管能力所需資訊之基本講座, 如藥品的利益/風險評估和上市後安全措施, 更與製藥廠合作, 提供模擬查核等相關計畫, 並訂於105年12月5日至9日於日本富山市舉之辦第一次「GMP稽查研討會（GMP Inspection Seminar）」, 訓練目標有二, 第一, 以風險評估方式考量稽查重點, 於有限時間建立稽查行程, 第二, 學習資料完整性查核重點。

PIC/S秘書處特通知本署派員參加此訓練活動, 考量製藥技術不斷提升與PIC/S GMP法規持續更新, 為精進稽查員之專業能力, 並把握與各國稽查員交流機會, 故派員於105年12月4日至10日赴日本參加該研討會, 以習得導入品質風險管理模式之稽查技巧, 了解資料完整性之國際法規要求及趨勢, 透過與講師及與會他國稽查員討論, 更加明瞭我國稽查觀點與與會人員之異同, 進而協合GMP稽查標準, 培育與國際同步之種子人員。

第二章 過程

一、行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署梁玉君專員及陳詩穎副稽查員，經奉派於105年12月4日啟程赴日本富山市參加PMDA舉辦之「GMP稽查研討會（GMP Inspection Seminar）」，並於12月10日返抵國門，行程與工作紀要如下表：

日期	行程
12月4日(日)	啟程
12月5~9日(一~五)	參與研討會
12月10日(六)	返程

二、「GMP稽查研討會（GMP Inspection Seminar）」

本次研討會內容包含「PIC/S 組織最新概況」、「應用風險評估方式制訂固型製劑之稽查重點」、「電子系統之資料完整性」及「實際模擬查廠演練」，與會人員包括講師2人及巴西、墨西哥、拉脫維亞、斯洛維尼亞、哈薩克、菲律賓、緬甸、泰國、馬來西亞、新加坡、香港及台灣之19位稽查員，共21人。

訓練課程採講師授課、分組討論及實際查核演練等方式進行，且將各小組之討論結果予以彙整，並製作為電子檔供學員參考。主辦單位PMDA的用心準備，從交通規劃、會場及住宿處處可見其貼心安排，亦為本署未來舉行國際研討會之借鏡及參考，每日上課與實務操作之內容詳如下表：

日期/地點	12月5日/Toyama Prefectural Civic Center
時間	課程
9:30~10:05	1. Registration 註冊 2. Opening ceremony 開幕式
10:05~10:15	Presentation - Purpose of training and Introductory Remarks 介紹課程內容與 PMDA 組織 Mr. Masatoshi Morisue, Director of GMP Inspection, Office of Manufacturing/Quality Compliance, PMDA, Japan
10:15~11:45	Presentation - Latest information of PIC/S PIC/S 組織最新概況 Mr. Boon Meow Hoe, HSA, Singapore
13:00~16:00	Presentation and Workshop - Where and what will be a potential risk for manufacturing solid dosage form 應用風險評估方式制訂固型製劑之稽查重點 Dr. Kevin O'Donnell, HPRA, Ireland
16:00~17:00	Presentation - Interpretation of "Data Integrity considerations for electronic-based systems"

	電子系統之資料完整性 Mr. David Churchward, MHRA, United Kingdom
--	--

日期/地點	12月6日/Astellas Pharma Tech Co., Ltd.-Toyama Technology Center
時間	課程
9:00~12:00	<p>Presentation - Overview of Manufacturing Site 模擬查廠之藥廠介紹(Astellas Pharma Tech Co.,Ltd)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Outline of drug manufacturing site 製造廠簡介 2. Layout of the manufacturing site 平面圖 3. QRM 品質風險管理 4. Plan of structures and facilities of the manufacturing site 廠房設施 5. GMP organization chart and quality assurance system GMP 組織架構與品質系統 6. List of GMP documents 文件 7. Outline of HVAC, processed water 支援系統(空調系統與水系統) 8. Outline of cleaning validation, preventive maintenance of facilities 廠房維護保養措施+清潔確效 9. Documents concerning the manufacturing process 製程介紹 10. Summary of Process Validation 製程確效 11. History of deviation and change control 偏差與變更管制 12. History of recall and claim 回收及怨訴
13:00~17:00	<p>Workshop: Inspection planning 稽查計畫擬定</p>

日期/地點	12月7日/Astellas Pharma Tech Co., Ltd.-Toyama Technology Center
時間	課程
9:00~9:30	<p>Point to notice for Mock inspection 模擬查廠前注意事項</p>
9:30~17:00	<p>Mock Inspection 模擬查廠</p>

日期/地點	12月8日/Astellas Pharma Tech Co., Ltd.-Toyama Technology Center
時間	課程
9:00~12:00	<p>Group work: Summarize concerns during plant tour and select documents to be confirm 分組討論:彙整模擬查廠的發現事項，討論擬調閱文件</p>
13:00~17:00	<p>Group work: Document inspection 分組討論:文件審查</p>

日期/地點	12月9日/Astellas Pharma Tech Co., Ltd.-Toyama Technology Center
時間	課程
9:00~11:00	Group work: Summarize findings、Presentation of findings 分組討論:模擬查廠之發現事項彙整並報告
11:00~12:00	Summary: Comment form lecturers、Comment form manufacturing site 講師與工廠講評
12:00~12:30	Closing ceremony 閉幕式

第三章 課程摘要

一、 講師授課：

主辦單位PMDA邀請PIC/S Deputy Chairman Mr. Boon Meow Hoe（新加坡Health Sciences Authority，HAS）及愛爾蘭Health Products Regulatory Authority（HPRA）Market Compliance Manager，Dr. Kevin O'Donnell擔任講師，Mr. Boon 介紹PIC/S組織概況及新修訂之GMP 法規，Dr. Kevin O'Donnell以自身稽查案例帶領學員了解稽查作業重點，透過開放式問題，激勵學員重新思考，運用風險評估於稽查活動中；另，安排英國Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（MHRA）Mr. David Churchward以電話連線方式講授電子系統之資料完整性。

(一) PIC/S組織概況

1. PIC/S名為Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme，建立於1995，為非國家層級之各國衛生單位組織，目前共49個機構加入，該組織著重於稽查員訓練與制訂GMP準則，亦可成為會員機構間交換資訊之平台。
2. 至2016年8月，PIC/S會員共49個，另有5個機構申請中（Applicants），包含巴西ANVISA、伊朗IFDA、墨西哥Cofepris、土耳其TMMDA、義大利DGSAF（動物用藥），尚有3個預申請（Pre-Applicants），包含白俄羅斯（MoH）、智利（ISP）、哈薩克（CCMPA）。其他尚有許多國家表示有意願加入PIC/S 組織，如亞美尼亞（SCDMTE）、保加利亞（BDA）、中國（CDFA）、奈及利亞（NAFDAC）、俄羅斯（SID&GP）、沙烏地阿拉伯（SFDA）、烏干達（NDA）、越南（DAV）、辛巴威（MCAZ）。
3. 因應日益眾多會員，為使PIC/S組織更有效率，使會員更能參與該組織，於是在2014年1月成立七大委員會，每一委員會負責其領域並主導政策，這七大委員會分別為Compliance, strategic development, Harmonisation of GM(D)P, Communication, Budget/Risk/Audit, Expert Circles, Training。（圖一，講義P13, ppt P 21）
4. PIC/S組織成立之初最主要是提供教育訓練給各稽查單位，各會員所屬之稽查員，更進一步在2014年成立教育訓練學院PIC/S Inspectorates' Academy(PIA)。PIC/S教育訓練形式有Seminar、Expert Circles、Joint Visits Programme、Coached Inspections Programme、Training Courses for New Inspectors、Train the Trainer Courses、Training for Auditors、API International Training Programme、Other Non-PIC/S Training Events & Tools，PIC/S組織於2016年宣布PIA網站成立，PIA是以網路為基礎之教育中心，將所有教育訓練活動訊息集中此網站，亦是一個平台供稽查員分享與討論。未來PIC/S組織將持續發展PIA，如辨識教育訓練需求、發展電子學習模式、建立認證程序等。
5. PIC/S GMP Guide更新：

- (1) Annex 15-Qualification and validation (PE009-12)，生效日 2015 年 10 月；
 - (2) 第一章、第二章、第六章及第七章，預計 2017 年 1 月生效。
- (二)應用風險評估方式制訂固型製劑之稽查重點

Dr. Kevin O'Donnell提供案例並帶領學員們進行討論，以PIC/S GMP 規範為查核標準，學習如何以風險評估模式研擬稽查計畫書。

案例藥廠之相關資訊：

- 生產非無菌之西藥藥品及研究用藥，包括錠劑、膠囊、口服液劑、局部外用乳膏及吩坦尼穿皮貼片劑產品，並具一級包裝、二級包裝、分析檢驗及批次放行之作業。
- 生產16項不同產品，大部分為處方用藥且為熟悉之藥品。
- 450名員工
- 兩棟主要之生產大樓，分別為
 - 生產大樓1，負責錠劑及膠囊劑；
 - 生產大樓2，負責局部外用乳膏及一項口服液劑產品；
 - 另有附屬於生產大樓2之區域，獨立於生產大樓2，具專用之HVAC及出入通道，負責生產「吩坦尼穿皮貼片」。
- 三間實驗室，分別為理化實驗室、微生物實驗室及小規模之IPC實驗室，皆位於生產大樓1。
- 前兩次稽查結果皆未有嚴重及主要缺失，惟，於前次稽查報告有標註多次吩坦尼穿皮貼片產品缺乏黏性遭客訴之情況。
- 前次稽查迄今收到兩份不良品通報紀錄，分別為
 - 2016年：產品A之包裝中有破損之錠劑；
 - 2015年：產品C（抗憂鬱venlafaxine膠囊）之仿單遺漏針對自殺風險之新安全資訊。
- 前次稽查迄今未有產品回收之紀錄。

※本次稽查活動預計為2名稽查員進行5天之例行性查核。

1. 練習1：稽查前置作業，如何準備此次稽查活動
 - (1) 熟悉藥廠基本資訊及作業內容，如審閱工廠基本資料(Site Master File，簡稱 SMF)、製造證明書 (Manufacturing License)、GMP 證明書 (GMP Certificate) GMP 證書、GMP 之 SOP 清單、過去 3 年的生產批次清單
 - (2) 熟悉藥廠生產之劑型產品資訊，如審閱產品品質檢討報告 (Product Quality Reports，簡稱 PQRs)、與藥品許可證核准項目之變異(marketing authorisation (MA) change)、產品品質異常、產品回收、不良品通報資訊、國家實驗室之品質監測樣品分析結果...等。
 - (3) 熟悉藥廠之稽查相關歷史，如審閱前次稽查報告、相關留廠備查之預防矯正措施(CAPA)、後續追蹤事項...等。

- (4) 藥廠於前次查核迄今之相關資訊，如前次查核後之變更清單、偏差事項、客訴清單...等。
2. 練習2：稽查前置作業之開始時間
約2至3周前開始準備，具較恰當之準備時間。
3. 練習3：如何使用SMF
- (1) 綜觀藥廠資訊，並針對疑義處研究之。
 - (2) 組織架構圖，是否具獨立之生產部門及品質部門，並由人員比例研究是否具足夠且恰當之人力；另，可由員工之學經歷研究教育訓練是否容易或困難。
 - (3) 全廠配置圖及各樓層配置圖，包含級區配置圖及人流、物流、產品流、廢棄物流及空氣流圖。
 - (4) 空調系統。
 - (5) 水系統，是否使用純水，相對應之微生物監控方式。
 - (6) 供應商評估，包含直接包材。
 - (7) 設備儀器清單，是否使用新設備或儀器，如 ICP-Mass，確認其用途。
- ※帶入案例工廠：

以案例藥廠之練習：

- 於生產大樓1製造各種錠劑及膠囊劑產品：
 - 非專用之空調系統，但於膠囊充填室具濕度管控。
 - 所有製程設備皆為多產品共用，非專用設計。
- 於生產大樓2製造乳膏及液劑產品：
 - 非專用之空調系統。
 - 乳膏產品採共用製程設備，非專用設計。
 - 一項液劑產品之混合設備與部分乳膏共用，非專用設計。
 - 液劑充填線採專用設計，僅用於一項產品。
- 於附屬於生產大樓2之區域製造「吩坦尼穿皮貼片」：
 - 空調系統及製程設備皆採專用設計，僅用於一項產品。

☆思考點：確認清潔確效執行情況、防止交叉污染之措施...等。

- 兩個委託製造業者：
 - 委託製造業者1，委託製造bulk granulate intermediate，後續用於生產「產品A」。
 - 委託製造業者2，委託製造口服液劑，即「產品E」，後續於廠內進行檢驗及放行作業。

☆思考點：確認合約或協議書內容、bulk granulate intermediate之安定性及holding time...等。

<ul style="list-style-type: none"> ● 三個委託檢驗實驗室： <ul style="list-style-type: none"> ■ 委託檢驗實驗室1，委託執行particle size testing。 ■ 委託檢驗實驗室2，委託執行部分安定性樣品之儲存，實際安定性試驗仍於廠內執行。 ■ 委託檢驗實驗室3，委託執行產品、水質及環境監控之微生物限量試驗，僅於有需求時。
<p>☆思考點：確認委託實驗室之品質評報告、檢驗樣品之取樣及運送方式、檢驗結果之審核方式、委託實驗室是否執行分析方法確效...等。</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● 其他： <ul style="list-style-type: none"> ■ 第9頁-Risk council meeting reports。 ■ 第18頁-PQRs，未提及regulatory compliance status。 ■ 第38頁-空調系統，提及每年執行一次pressure rebalancing。
<p>☆思考點：了解為何每年執行pressure rebalancing之原因，確認是否有問題...等。</p>

4. 練習4：如何使用前次稽查報告

- (1) 確認前次稽查之目的與範圍，可了解哪些區域有發現缺失或前次未稽核之區域。
- (2) 確認前次稽查發現之缺失及後續改善措施，是否有需再追蹤部份。

<p>以案例藥廠之練習：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 前次稽核缺失： <ul style="list-style-type: none"> ■ 分析方法確效：「產品A」之related substances test亦用於tretinoin cream product； ■ 製程確效； ■ 供應商評估； ■ 客訴調查與趨勢分析：針對吩坦尼穿皮貼片產品缺乏黏性遭客訴之情況； ■ 於生產大樓2之設備清潔確效：針對舊的乳膏充填設備之清潔
<ul style="list-style-type: none"> ● 前次未稽核之區域： <ul style="list-style-type: none"> ■ 倉儲接收及點檢作業； ■ 自我查核； ■ 前次稽查之主導稽查員提及：前次稽查微生物實驗室非常簡短，僅查核水質趨勢數據及環境監控數據。

5. 練習5：如何使用PQRs

- (1) 稽核前約研讀 4-6 份 PQRs，可優先挑選批次多（具較多資訊或變更管制）、批量大或委託製造之產品。
- (2) 重點放在變更管制（可確認主要及次要變更之定義）、製程之確效狀態、是否有拒用批次、重製/工批次、OOS 或偏差事件...等。

6. 練習6：研擬稽查計畫書

- (1) 依先前研讀資訊，列出重點查核活動或區域，分配至 2 人 5 天之稽查計畫書中。
- (2) 可酌依稽查員之專業能力予以分工。

7. 練習7：允許稽查計畫書之變更與彈性調整

於啟始會議之廠商簡報時，可能會發現部分資訊與先前了解資料不同，或於前次稽核後有些許變更未事先掌握，皆可再評估是否調整稽查計畫。

以案例藥廠之練習：

● 變更：

- 一些資深員工變更，包含品質經理；
- 研究用藥已經終止生產；
- 廠內開始產品包裝系列化之專案。
- 廠內已經採用SAP-based materials management system。
- 於生產大樓1新增一台研磨機、膠囊充填機。
- 4個月前，廠內已啟動資料完整室之訓練計畫。
- 2015年年底，微生物實驗室擴建完成，公司終止委託檢驗，目前微生物試驗皆於廠內執行。

8. 以案例藥廠之練習研擬稽查計畫書

稽查計畫書：

Day 1 上午，2位稽查員一起

● 啟始會議及初步資訊確認：

- 藥廠簡介
- 稽查員開場說明：稽查目的與範圍、採用之稽查標準(PIC/S GMP Guide & related annexes)、缺失等級定義及稽查報告流程、每日開始與結束時間及午餐之安排、稽查計畫書...等。
- 一般資訊初步確認：
 - ◆ 組織架構圖，是否具獨立之生產部門及品質部門；
 - ◆ QA職責，確認確效、法規查登、教育訓練...是否為QA執行或主導；
 - ◆ 藥品生產狀態，確認近期是否有生產產品、劑型及作業內容；
 - ◆ 最大產量之產品，確認批量及廠房使用情況；
 - ◆ 產品銷售對象，確認主要客戶對象；
 - ◆ 是否有委託製造及委託檢驗；
 - ◆ 討論前次稽查缺失之改善措施，是否有特別優秀的措施；
 - ◆ 詢問前次查核迄今，是否有特別重大的製造疑義；
 - ◆ 要求電腦化系統清單；
 - ◆ 要求當周之生產排程。
- SMF
 - ◆ 目前版本(June 1st 2014 version)，是否為最新版本，仍有效...；
 - ◆ 第9頁-Risk council meeting reports，查閱報告；
 - ◆ 第18頁-PQRs，未提及regulatory compliance status，確認原因。
 - ◆ 第38頁-空調系統，提及每年執行一次pressure rebalancing，確認原因及查閱最近一次報告；

<ul style="list-style-type: none"> ■ 前次查核迄今之重大變更，包含廠房設施及設備、人員、製造流程、產品類型...等: <ul style="list-style-type: none"> ◆ 一些資深員工變更，包含品質經理； ◆ 研究用藥已經終止生產：確認原因； ◆ 4個月前，廠內已開始資料完整室之訓練計畫：確認契機、由誰主導...； ◆ 2015年年底，微生物實驗室擴建完成，公司終止委託檢驗，目前微生物試驗皆於廠內執行：確認契機...。 ■ 品質風險管理 <ul style="list-style-type: none"> ◆ 是否為正式計畫並執行； ◆ 要求近2年已執行之風險評估清單； ◆ 確認SMF第9頁-Risk council meeting reports； ◆ 討論QRM執行情況，要求相關資訊，如是否於Q&V protocol發展時採用、設計CCPs時採用、供應商稽查及管理時採用、自我查核計畫時採用、廠內活動導入風險審查及風險溝通模式...。 ■ 審查清單(前次稽查迄今)： <ul style="list-style-type: none"> ◆ 拒用批次清單、偏差事件清單(注意：a lot of recurring tablet dust issue)、客訴清單、重製/工批次清單、退回批次清單、變更管制清單、OOS/OOT清單...。 	
Day 1 下午，2位稽查員分開	
Inspector 1 <ul style="list-style-type: none"> ● 變更管制 ● 安定性計畫 	Inspector 2 <ul style="list-style-type: none"> ● PQRs ● 製程及其他偏差事項 ● 拒用及OOS批次之管理 ● 重製/工批次 ● 退回、客訴及回收作業
Day 2 & 3 現場稽核	
2位稽查員先一起審閱廠內之防止交叉污染計畫 <ul style="list-style-type: none"> ● 著重於非專用區域 ● 確認如何防止APIs秤量作業之汙染情形； ● 確認生產大樓1如何控制濕度。 	
Inspector 1 <ul style="list-style-type: none"> ● 製造現場 ● 支援系統：空調及水系統 ● QC實驗室（理化實驗室） 	Inspector 2 <ul style="list-style-type: none"> ● 製造現場 ● 倉庫 ● QC實驗室（微生物實驗室）
Day 4	
品質管理系統：	
Inspector 1 <ul style="list-style-type: none"> ● 變更管制 ● 追蹤Day 1-3發現之疑義 	Inspector 2 <ul style="list-style-type: none"> ● 偏差事項 ● 追蹤Day 1-3發現之疑義

Qualification & Validation : 2位稽查員先一起審閱廠內之確效政策及確效主計畫書 ● 確認是否採用風險評估模式；	
Inspector 1 ● 製程確效 ● 清潔確效	Inspector 2 ● 廠房及設備確效 ● 電腦系統確效
其他：	
Inspector 1 ● 委託製造及檢驗	Inspector 2 ● 供應商評估
Day 5	
Inspector 1 ● 研究用藥相關生產作業(不須花太多時間，約20分鐘) ● 人事與教育訓練 ● 追蹤Day 1-4發現之疑義	Inspector 2 ● 審查管理作業，如推動資料完整性計畫後之第一份報告 ● 自我查核計畫 ● 文件管理 ● 追蹤Day 1-4發現之疑義
結束會議，2位稽查員一起 ● 結束會議前，預設定適當時間以結束稽查活動（約下午3點結束）； ● 內部討論； ● 結束會議，說明查核所見缺失及建議（約下午4點開始）。	
備註：本次未稽核之區域 ● 倉庫之溫度測繪及監控； ● 倉庫之防蟲鼠管制； ● 水系統-純化系統。	

(三)電子系統之資料完整性

1. 電子化系統對現代工業及全球供應鏈來說是重要的。
2. 電子資料完整性被產生資料之外部電子系統影響（須了解電子系統如何運作）。
3. 稽查員不須是所有電子系統專家，只需以一般稽查原則稽查，並在例行稽查中執行電子資料完整性。
4. 資料完整性並非新查核議題，資料須能達到以下要求，
 - ◆ **Attributable**（可歸屬的）
 - ◆ **Legible**（清楚易讀的）
 - ◆ **Contemporaneous**（同步發生的）
 - ◆ **Original**（原始的）
 - ◆ **Accurate**（精確的）
5. 評估商業/過程之資料完整性風險：複雜的、不一致的、主觀的、人工的等之風險較高，反之，風險低。

6. 資料生命週期：在組織/系統的資料，如生產之BOM、batch record、PLC、SCADA、MES等，如品質管制之Lab books、analytical systems、CDS、LIMS等，如庫存管理之Enterprise management system，如資料儲存之備份及歸檔。另，在組織間之資料，如委託者及受託者、雲端資料儲存應用（XaaS）等。
7. 避免電子系統中出現資料完整性之盲點，如非實驗室資料、自動化已確效之系統（即為零風險!）、操弄控制環境外之資料（如加鎖之電子系統、資料改變後成為不同檔案類型）、動態及靜態資料。
8. 電子系統在資料完整性的角色：
 - (1) 電子系統不能取代資料完整性基礎，資料完整性基礎應建置在品質系統、資料管理及人員行為之面向上，電子系統用來加強資料完整性。例如：電子系統如果有正確管理，將成為有力工具，促使人員以正確態度作正確事情；但電子系統尚未正確管理，可能增加人員操弄資料的機會，導致系統不可靠。
 - (2) 即使自動化系統也不是完全自動，不要忽視人員干擾自動化系統，有成熟的公司組織文化態度、健全的系統結合自動化及電腦化系統，將成為最有力工具。
9. 列印出的資料非原始資料，該資料是靜止資料，人員可以決定要印那些資料給稽查員，因此要以動態資料檢視，在多筆資料間檢視。
10. 電子系統中data 與 meta data（所有連結到與數據相關之資料），是否所有資料皆被收集及檢視，包含有意義之metadata, orphan data，是否有資料被排除之決定過程，這些擬被排除之資料是否被保留及可見。
11. *meta data 是指數據之內容與意義，如下例：3.5 是數據，斜體字均為 meta data。*sodium chloride batch 1234, 3.5mg. J Smith 01/07/14*
12. 系統進入權限與職責應區分。
13. 準備DI稽查計畫：
 - (1) 從何開始：先了解商業模式/過程（business process）、資料重要性、資料的生命週期與風險。須透過品質系統進行資料管理與整合，是否有相關人員訓練及 SOP，對於資料檢視是否有清楚目標。
 - (2) 高/低風險的 business process/lifecycle mapping:
 - 高風險:
 - i. 生產管理系（MES、DCS、SCADA、e-BMR）
 - ii. 實驗室系統（verifying critical quality attributes、LIMS）
 - iii. Inventory management systems（status control、stock control）
 - 低風險:
 - i. 教育訓練系統
 - ii. 文件管理系統
 - iii. 低關鍵區域之工廠監視系統

- (1) 以產品含量分析檢驗放行產品為例，資料生命週期為:檢品與標準表配製→分析系統（電子）→數據在 local 電腦產出→備份至伺服器→歸檔→銷毀；數據從 local 電腦印出後（紙本）→輸入 LIMS→產出 COA→決定放行產品→備份至伺服器→歸檔→銷毀[粗體是雲端環境]。
- (2) 了解 IT (information technology) mapping：是否有任何電腦系統未在此網絡中（特別注意分析系統）、有任何設備標示在驗證中、有任何設備標示 RD 使用。注意以上系統並找尋 orphan data。
- (3) 電腦系統對稽查員的挑戰:
 - i. 若公司表示對 IT 不了解的話，即是缺失。
 - ii. 系統進入：稽查員不要接受「guest」進入系統。要以系統管理員身分進入系統，非所有 audit trails 均稱作 Audit trail。
 - iii. 了解客製化系統與廠內運作關聯。
 - iv. 以 GMP 原則查核。
 - v. 大量資料如何查核:data pattern analysis, 從 excel 中汲取資料(善用搜尋或篩選功能)、orphan data(找尋不尋常的檔名或資料夾名稱)。
14. 若沒有audit trail 的公司可採用hybrid system達到控制系統目的，這些系統是整合的系統或是獨立的稽核軟體需經確效，若這些介接軟體可以達到GMP annex 11 所要求的項目，證明與完整的audit trail相等，[若該軟體不能證明與Annex 11 所述之完整audit trail 相等，則UK至2017年底仍須升級至audit trail system]。
15. 電子簽章：組成分為公開與私人兩部分，使用者名稱（手動輸入或使用卡片登入）為公開資訊，密碼為私人部分（手動輸入或使用生物特徵識別），因此電子簽章的定義一定要清楚，電子簽章也是metadata，不能以未經認證的簽章更改數據。

二、分組討論：

本次課程較為特別是第2天至第5天皆在Astellas Pharma Tech Co.,Ltd. 富山工廠內舉行，PMDA依各國稽查人員之稽查資歷將學員分為三組，模擬查廠情境，從藥廠簡報整廠GMP執行情形、回答20名稽查員（含Dr. Kevin O'Donnell）問題、擬定稽查計畫、實地查核、文件審查及缺失彙整、總結會議等，各組成員中有資深稽查員也有較無經驗的稽查員，且各稽查員共通語言僅英文，因此每組皆有一名PMDA稽查員及翻譯員協助各學員與廠方間溝通，透過與各國稽查員交流，了解我國稽查員稽查能力已不亞於其他國稽查員。

【模擬查廠內容因涉及廠商個資保密，故以下內容將不對外公開】

第四章 心得及建議

一、持續編列足夠預算參與藥品GMP相關之國際學術會議、參訪及研訓活動

因應製藥產業技術日新月異，國際GMP管理與品質觀念亦不斷推陳出新，建議應持續編列足夠預算參與藥物GMP相關之國際學術會議、參訪及研訓活動，不僅可以攜回製藥產業新知識，了解國際GMP標準及管理趨勢，亦可促進國內稽查人員的稽查技巧與能力，更透過與他國稽查員之交流與互動，建立與國外稽查單位間之聯繫管道，開啟未來國際合作之契機。

二、加強稽查人員有關品質風險管理之訓練，並增加案例討論及模擬查廠之實際演練課程

現今製藥產業及政府權責單位之品質系統使用品質風險管理模式已成為國際趨勢，建議加強國內稽查人員有關品質風險管理之訓練，除可以使稽查人員導入風險評估模式，於有限的稽查時間內更有效率地執行稽查活動外，亦有助引導國內製藥產業執行品質管理過程及生產活動中，正確地使用風險評估工具進行評估與決策，於致力符合GMP要求的過程中，有效的掌握關鍵問題、進行更有效的分配資源，以提升製藥藥品品質。

此外，本次課程最令人印象深刻的部分則是案例討論與模擬查廠之實際演練；一般來說，單純「讀、聽、記」的學習吸收程度只有10~20%，加上示範或討論方式則有30~50%，若是參與實際演練則可達75%以上的吸收效果，故建議應增加案例討論及模擬查廠之實際演練課程；案例討論的訓練方式除可分享稽查經驗，更可透過討論達到稽查人員之標準一致性，而模擬查廠之實際演練則可採分組方式進行，藉由資深稽查員搭配新進稽查員之組合，以使新進稽查員迅速累積實務的稽查經驗，資深稽查員也可加強分配工作之領導能力，及讓受模擬查核之藥廠也在無實際稽查之壓力情境下獲得了輔導的機會，以達強化我國藥品GMP管理單位之稽查能量且提升製藥廠品質系統之雙贏模式。

三、持續爭取經費辦理藥品GMP相關之國際學術會議及研訓活動

鑒於日本PMDA業於2016年4月正式成立亞洲藥品及醫療器材管理訓練中心(PMDA-ATC)，提供各國政府管理單位製藥管理之相關訓練，此次參與的研討會，PMDA更以課程免費並補助交通及住宿費之方式吸引各國稽查人員參與，並將研討會中學員腦力激盪的成果進行文件化彙整，成為後續教育訓練資料，故建議應持續爭取經費辦理藥品GMP相關之國際學術會議及研訓活動，邀請他國政府管理單位人員及國際GMP專家來台分享經驗及新知，以達國際間交流、促進國際合作及提供我國藥品GMP專業知能等效益；另，此次與會過程中可發現，雖然各國稽查人員皆採用相同之稽查標準(即PIC/S GMP)，卻會因各國民情及思考模式不同而有不同的處理方式，但大家皆可透過共同的GMP邏輯溝通，交流討論出國際協和之稽查標準，以達規範要求之精神，此外，透過這次的溝通與交流討論可發現我國稽查人員之水準並不亞於其他國家，故建議辦理藥品GMP相關之國際學術會議及研訓

活動，除可確保我國稽查人員具國際協和之稽查標準外，亦有助提高國際能見度。