

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加 2017 年「PIC/S 初階稽查員研討  
會議」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：王湘瑜技士、陳玉峯技士

派赴國家：愛爾蘭

出國期間：106 年 10 月 22 日至 10 月 27 日

## 摘要

本次參加由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）主辦，愛爾蘭 HPRA 協辦於愛爾蘭都柏林所舉辦共計 5 天（106 年 10 月 23 日至 27 日）之「初階稽查員研討會議」，本次與會人員來自 17 個國家的官方稽查單位共計 34 人，研討會議過程有多樣之專題演講、案例研析、分組討論與模擬查廠等方式，將基本 GMP 藥廠稽查相關專業知識與品質議題及相關稽查工具（如技術文件與法規規範等）介紹予新進稽查員，並藉由稽查員分享各國管理方式與稽查標準的異同，學習到資深稽查員在稽查時的重點及不同國家的優缺點，並協助與會者建立查廠基本知識、查核技巧，以強化新進稽查員查核能力，並增進國際稽查組織間之協和化稽查標準。

## 目次

壹、 目的 .....	1
貳、 過程 .....	1
參、 會議內容重點摘要 .....	2
肆、 心得及建議 .....	9

## 壹、 目的

本次會議主要之目的是透過專題演講、案例研析、分組討論與模擬查廠等方式，將 18 項基本稽查相關專業知識課程、品質議題及相關稽查工具（如技術文件與法規規範等）介紹予新進稽查員，並協助其建立應具備之查廠基本技巧與協和化之稽查標準，並藉由稽查員分享各國管理方式與稽查標準的異同，學習到資深稽查員在稽查時的重點及不同國家的優缺點，以強化新進稽查員查核能力且將相關經驗帶回國內與其他稽查員分享。

## 貳、 過程

### 一、 主辦單位：

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）

### 二、 承辦單位：

愛爾蘭 Health Products Regulatory Authority of Ireland（HPRA）

### 三、 會議時間：

10 月 23 日-27 日

### 四、 地點：

愛爾蘭都柏林 National Institute for Bioprocessing Research and Training（NiBRT）

### 五、 出席人員：

各國藥品 GMP 官方稽查員，共計 34 人。

## 參、 會議內容重點摘要

### 一、 會議議程

日期	議題
10月23日	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 課程內容介紹 (Welcome &amp; Introductions)</li><li>➤ 專題演講<ul style="list-style-type: none"><li>● 稽查技巧 (General Inspection Skills)</li><li>● 行前準備與稽查計畫 (Inspection Preparation)</li><li>● 廠房平面圖與動線設計 (Facility layout and design, Process flows)</li><li>● 倉儲及秤量 (Warehouse &amp; Dispensary)</li><li>● 供應鏈管理 (Supply Chain)</li><li>● 非無菌製劑產品稽查 (Inspection of Non-sterile manufacturing)</li><li>● 支援系統 (Utilities)</li></ul></li></ul>
10月24日	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 專題演講<ul style="list-style-type: none"><li>● 無菌更衣查核 (Inspection of garbing)</li><li>● 無菌製程查核 (Inspection of Aseptic Manufacturing)</li><li>● 濕熱滅菌與無菌過濾 (Autoclaves &amp; Filtration)</li></ul></li><li>➤ 分組課程<ul style="list-style-type: none"><li>● Groups 1- 3：模擬查廠 (更衣、無菌製程及支援系統)</li><li>● Groups 4 -6：專題演講 (生物藥品稽查 Upstream &amp; Downstream)；模擬查廠 (滅菌機、生物藥品製程)</li></ul></li></ul>
10月25日	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 模擬查廠心得分享 (Debrief on Virtual Inspection Workshops)</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 專題演講 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 化學實驗室查核 (Inspection of QC Chemistry)</li> <li>● 微生物實驗室查核 (Inspection of Microbiology Laboratories)</li> </ul> </li> <li>➤ 分組課程 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Groups 1- 3：模擬查廠 (更衣、無菌製程及支援系統)； 專題演講 (生物藥品稽查)</li> <li>● Groups 4 -6：模擬查廠 (滅菌機、生物藥品製程)</li> </ul> </li> </ul>
10月26日	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 模擬查廠心得分享 (Debrief on Virtual Inspection Workshops)</li> <li>➤ 專題演講 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 清潔確效及交叉汙染防止 (Inspection of cleaning validation and contamination control)</li> </ul> </li> <li>➤ 分組課程 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Groups 1- 3：模擬查廠 (滅菌機、生物藥品製程)</li> <li>● Groups 4 -6：模擬查廠 (更衣、無菌製程及支援系統)</li> </ul> </li> </ul>
10月27日	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 分組課程 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Groups 1- 3：模擬查廠 (滅菌機、生物藥品製程)</li> <li>● Groups 4 -6：模擬查廠 (更衣、無菌製程及支援系統)</li> </ul> </li> <li>➤ 專題演講 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 數據完整性 (Data Integrity)</li> <li>● 品質風險管理 (Quality Risk Management)</li> <li>● 缺失分級 (Classification of Deficiencies)</li> </ul> </li> </ul>

## 二、會議內容

### (一) 稽查技巧 (General inspection skills)

1. 稽查員最重要的技能便是提出問題，提問方式可分為 3 種，第一種為封閉式問題 (Closed questions)，答案通常為簡單且容易回答的事實，第二種為開放式問題 (Open questions)，答案通常為需經思考的觀點或感受，最後一種為引導式問題 (Probing questions)，其目的是用來重複、確認或延伸前一個問題。講員建議一般提問可先從封閉式問題開始，再進入開放式及引導式問題，並經過重複確認後，最後以封閉式問題總結。另，可透過答應者的反應 (Difficult behavior) 來確認回答的真實性，例如答應者反映緊張、過度自信或充滿攻擊性，對於答案的真實性可能需要再確認。
2. 稽查員應抱持專業，保持冷靜、耐心、同理心及具有說服力，稽查時，應謹記係代表機關與國家的身分，因此須格外注重言行舉止。稽查時，應尋找或請廠方提供藥廠符合 GMP 的相關證據 (Evidence)，若廠方無法提供有利證據證明其 GMP 符合性，應考慮列為缺失。
3. 稽查時，應養成隨時做筆記的習慣，記錄內容包括事件的人、事、時、地、物，必要時可拍照或錄影存證，另外，為增加稽查時效性及便利性，筆記可使用自創的特殊記號 (code) 以方便追憶。
4. 稽查員的行為 (Behavior)，應謹記稽查任務不該侷限於尋找缺失事項，同時應納入教育及激勵元素，稽查過程應經小心謹慎的安排，以避免干擾藥廠的日常作業。應確保稽查標準的一致性，並對廠內重要機密文件小心處理。查核時，稽查員可以提供藥廠建議或回答廠方問題，但要避免淪為顧問。

### (二) 行前準備與稽查計畫 (Inspection Preparation)

擬定稽查計畫的重要性在於可幫助稽查員事先了解藥廠的基本資訊、妥適安排稽查團隊，及運用風險評估方法訂定稽查行程。稽查員應詳

閱藥廠基本資料 (Site Master File, SMF)、產品資訊、查核歷史與相關缺失等，藉此挑選關鍵區域及產線進行稽查。一般的稽查行程應至少包含廠方簡報、廠房外圍巡視、文件資料審閱、製造現場（包括倉庫、生產區域及實驗室）查核，最後召開結束會議。

### (三) 廠房平面圖與動線設計 (Facility layout and design, Process flows)

廠房設計應符合製造作業流程及所要求的級區，通常需考慮兩個因素，首先是產品特性，應考量其生產是否有特殊需求（如無菌產品）或交叉汙染防止考量（如高活性、高敏感性或高毒性產品），另應考量人員動線安排，設計時應最小化人員可能產生的汙染，包括降低交叉汙染風險、更衣室及廁所位置與製造現場的相對位置、更衣室的級區設計及大小等，並避免非必要人員進入製造現場。廠房、設施及設備的維護保養應避免對產品品質造成危害，故應盡量在生產區域的外圍執行。另，特殊生產區如無菌區等應設置觀景窗或攝影機以確認現場狀況。

### (四) 倉儲及秤量 (Warehouse & Dispensary)

倉庫的稽查重點及區域包括接收卸貨區、外觀檢查及確認、適當的標示與儲存、抽樣、原物料放行、轉倉及發料至製造現場與退料管理等。良好的接收區應避免原物料受到天氣的影響，並設置適當防蟲鼠措施、良好的溫濕度管控及作業文件化，原物料接收後應進行檢查，包括外觀的完整性、是否留有安全封條 (Security seals)、原廠標示及確認來源是否為合格供應商及是否檢附 COA 等，完成接收程序後，應加上廠內標示，並存放在建議的儲存環境中，取樣時僅能於指定區域執行，並經品管檢驗合格後判定放行。原料秤量時亦應於指定區域執行，並考量氣流及集塵，秤量設備應經過校正，完成後應依指定程序執行環境清潔以避免交叉汙染，相關作業應留有紙本或電子紀錄，以確保秤量的正確性。

### (五) 供應鏈管理 (Supply Chain)

1. 供應商管理是稽查重點之一，查核合格供應商清單時應確認是否包含製造廠的完整地址、供應商資訊及再標示與再包裝廠資訊（若有），清單應經 QA 核准並可於倉庫或 QC 實驗室中取得。原廠標示



應提供可追溯性至製造廠、物流商及再包裝者，廠內標示應能明顯區隔待驗、合格或拒絕。

2. 原物料接收時應附有 CoA (The certificate of analysis)，查核時應確認其提供者為供應商或製造廠，廠內應明確規範由倉庫或 QC 負責管理 CoA，及是否有減免試驗等；另應明確規範 CoA 檢閱、廠內試驗與 CoA 結果比較的職責歸屬，及如果結果間有差異（即使試驗均合格）時的處理措施。
3. 供應商稽核應依風險評估訂定頻率，並應明訂稽核人員資格、稽核天數與稽核報告等，雙方並應簽訂有技術合約。常見的供應商問題包括延遲交貨、產品毀損、不正確文件或品質不佳等，應確認廠內的因應措施如進行客戶怨訴、增加稽核頻率或移出合格供應商等。

(六) 非無菌製劑產品稽查：錠劑、膠囊劑與顆粒劑 (Non-Sterile Manufacture: Tablets, Capsules & Powders)

1. 最常見的非無菌產品類型，初次稽查時倘若尚不熟悉製程的情況下，可以請廠方從製造作業流程開始說明，包括目前的製程階段、關鍵參數，並提供相關的紀錄。
2. 一般常見製程：
  - (1) 造粒 (Granulation) 製程如傳統的乾、濕式造粒以及流動床造粒，控制參數包括溫度、噴槍流速，並應妥善訂定製程終點判定。
  - (2) 混合 (Blending) 製程，常見於造粒製程後，有時會加入額外的賦形劑。
  - (3) 打錠 (Compression) 製程，通常會伴隨預打錠 (Pre-compression) 以去除空氣，避免產生破片，查核重點包括模具管理、參數設置如打錠壓力對錠片重量之影響，完成打錠後，有時會連接金屬檢測器 (Metal Checking)，查核時應確認其極限 (Limits) 及不同金屬之敏感度

(Sensitivities)。

- (4) 上衣 (Coating) 製程，目的包括外觀美化、增加產品安定性、增強硬度或是特殊緩釋劑型設計等，關鍵參數包括出回風溫度及噴槍流速等。
  - (5) 分包裝 (Packaging) 製程，查核重點包括模具及組件管理、線上 (on-line) 確認包括打印資訊的正確性及產品重量等、分裝完整性確認及清線作業。
3. 有時藥廠會將半成品放置於製造現場的中央走道中暫存，可以請其提供資料證明是否執行相關的安定性測試以支持其存放環境符合儲存條件，及是否訂有適當管理程序，並檢閱相關的批次文件紀錄。
  4. 製程確效：查核重點包括確效主計畫書、確效計畫書及報告，確效主計畫書應規範至少執行連續 3 批、明確訂定抽樣計畫（包括混合製程時應涵蓋容器寬度及深度的考量、膠囊充填或打錠製程時應涵蓋製程前、中、後階段的考量等）、人員是否完成相關訓練及相關的檢驗方法及合格允收標準等。

#### (七) 支援系統 (Utilities)

1. 空調系統：驗證項目包括流速 (0.36-0.54 m/s)、換氣數 (至少 20 次/每小時)、空氣流向、HEPA 濾網完整性測試、壓差 (不同級區間至少 10-15 pa)、回復性測試 (15-20 分鐘)；再驗證頻率建議 A 級區每 6 個月 1 次、B 級區每 6 個月 1 次靜態驗證，每年 1 次動態驗證，其他級區至少 1 年 1 次；另應查核日常點檢與校正紀錄。
2. 水系統：查核前處理與純化系統時，應確認有無漏水或停機情形、取樣點、單元功能、清潔、消毒或滅菌處理、線上監控等。查核循環系統時，應確認管路是否適當標示、清潔與消毒及取樣檢驗等。進行文件審閱時，應確認 P&ID 圖、閥件、管路材質、管路斜率及鈍化與焊接處理。水系統的線上監控包括溫度、流速、pH 值、

UV 燈強度、微生物、導電度與 TOC 等。查核水質監控趨勢資料時，應確認限值訂定的合理性、有無微生物污染事件、取樣檢驗頻率及樣品保存等。

#### (八) 無菌更衣查核 (Inspection of garbing)

1. 一般查核可先請廠內進行現場的更衣示範，為避免人員因稽查過度緊張，可聲明是為了讓稽查員了解廠內更衣程序以進入無菌生產區的訓練示範。廠內訂定的無菌更衣程序應涵蓋所有必要細節，包括正確洗手方式、去除廠外服裝、更衣時避免碰觸無菌衣外層的方式及進入與離開製造現場時針對服裝破損的檢查等。無菌更衣的查核重點在於評估廠內無菌更衣訓練與驗證的有效性，而非針對個人，故一般應至少查核兩人以上，以確認一致性。
2. 人員無菌更衣之驗證考核系統之查核應涵蓋 SOP、實務訓練及評量結果，若驗證時人員發生錯誤是可以接受重新執行的，但須留下相關紀錄，若未留有失敗紀錄可列為缺失事項，但若某操作員持續重複失敗，則可能不適合該職位應考慮變更其工作地點；另 SOP 應明訂再驗證頻率。
3. 模擬查廠：訓練中心實際未有 A&B 級區，更衣訓練主要在 D 級區執行，但本次訓練考量人數眾多，在一般教室進行，講師實際進行更衣操作並同時解說流程，過程中請稽查員找出各環節可能發生的錯誤，如衣著太過寬鬆會導致皮膚暴露在外、首飾是否去除、檢查破損及手套長度不應過短可能會在生產作業時退到手腕處導致皮膚暴露等；另，講師建議連個人眼鏡也要一併去除，僅能攜帶廠內已完成消毒的安全眼鏡。

#### (九) 無菌製程查核 (Inspection of Aseptic Manufacturing)

1. 查核開始前，應先跟廠方確認無菌製程區域的可視性 (visibility)、生產排程 (production schedule)、關鍵操作步驟包括設備組裝及充填的確切時間等。
2. 無菌製程的主要風險因子包括：

- (1) 人員 (Personnel)：為最大潛在風險，故應進行持續性監控 (On-going monitoring)，僅靠模擬充填來證明無菌操作的有效性是不足的，還必須涵蓋訓練 (基礎微生物學、潔淨室良好規範與行為及無菌操作技巧等)、環境監控結果、無菌更衣驗證、模擬充填 (每年至少 2 次) 與無菌室的行為與規範等。
- (2) 廠房及設備 (Premises and Equipment)：廠房應定期執行消毒，消毒劑並應定期更換及包括殺孢子菌劑；零組件或耗材移入潔淨室的消毒程序應經確效，包括接觸時間 (Contact time)。
- (3) 設施 (Utilities)：應確保提供新鮮空氣進入潔淨室的空調供應系統、壓縮空氣或氮氣等是否已經適當過濾及濾網是否定期執行完整性測試等。
- (4) 製程 (Process)：多透過模擬充填進行驗證，查核時可請廠方說明近年執行的情況包含是否有任何一次失敗或判定試驗無效的情形及其理由。查核項目包括計劃書 (含排程、頻率與方法)，並請廠方提供前次查核至今的執行清單，從清單中挑選其中一次搭配批次製造紀錄進行審閱，審閱時應確認廠內是否執行所有充填單位的培養。

### 3. 環境監控 (Environment Monitoring)：

- (1) 微生物：查核時應確認落下菌的培養基放置時間是否經過確效、人員監控是否包括關鍵操作之後及離開製造現場時，進行人員取樣時有無先消毒後取樣的情形、製造現場的環境監控應包括動態及靜態以用來驗證環境潔淨度，監控結果應包含趨勢分析與報告，且應明列所有長菌數，不應將結果平均。
- (2) 微粒子：查核時應確認監控位置是否為關鍵作業區，監控時間應包含整個關鍵製程及設備組裝。查核時，另應確認取樣管長度及沉降率，一般而言，1.5 公尺長的 S 型管線，大約會有 30% 的  $5\mu\text{m}$  微粒子沉降；應依原環境驗證結果設置警戒與

行動限值，並明確規範發生超出警戒值或行動值時之相應措施。

- (3) 查核環境監測結果時，若廠方提供的報告結果均宣稱為 0，很可能要考慮回收率過低的影響，而非判定該環境處於良好控制狀態。
- (4) 模擬查廠：因該中心主要是提供業界人士進行無菌操作訓練，實際未生產產品，故未設有 A&B 級區，無菌操作區域實際為 D 級區，且未設有壓差計監控不同級區間的壓差。無菌操作課程主要是模擬充填訓練，原設有調劑室用以配置培養基，現因客戶要求直接使用購置的培養基，故該室目前僅用作物品進入充填室前的 Transfer room。訓練使用拋棄式 Kit 將培養基連接至充填機台，經一道過濾後充填。因該設備僅是提供訓練用途，許多配置實際不符合 PIC/S GMP 要求，如封蓋設備與充填區域間未有適當阻隔、僅在充填區設置有 1 個微粒子計數器等，但該設備設有如 Stopper Transfer Device，透過模組直接將膠塞送入充填機中，避免已滅菌物品暴露在外，充填機裝有 HEPA 濾網，其下方設置有流速計監控等，該區在進行設備組裝時會進行主動式空氣取樣監控微生物。

#### (十) 濕熱滅菌與無菌過濾 (Autoclaves & Filtration)

##### 1. 濕熱滅菌：

- (1) 標準及指引文件包括：PIC/S GMP Annex 1、EMA guideline on the sterilization of medicinal product active substance, excipient and primary containers、HTM 2010 Part 3 (僅 UK 在使用)、EN 285、ISO 17665。

##### (2) 原則：

- i. 微生物在暴露到濕熱空氣時，並非於同時間死亡，而是隨時間呈指數成長，這個抵抗能力被定義成為 D-Value，亦即造成 90%死亡所需的時間。目前已知最強的耐熱菌

*Bacillus stearothermophilus* 在 121°C 時的 D-Value 為 1.5 分鐘，耐熱菌 *Clostridium sporogenes* 則為 0.8 分鐘。

- ii. 滅菌過程即是要確保達到無菌保證程度 Sterility Assurance Level (SAL) 為  $10^{-6}$ 。一般會採用 worst case，即微生物 *Bacillus stearothermophilus*。假設在 Bioburden 等於  $10^2$  時，滅菌目標即是達到 8 個 log 值的減少，因此需要 8 倍的 D-Value，假設 D-Value 為 2 分鐘，則達到滅菌保證程度即滅菌時間應達  $8 \times 2 = 16$  分鐘。傳統上滅菌採用 121°C、15 分鐘，其他溫度或時間須完成適當評估。
- iii.  $F_0$  值為相當於 121°C 滅菌所需的時間因子，因此 1 分鐘、121°C 的  $F_0$  值為 1，滅菌時的  $F_0$  值應至少大於等於 8 ( $SAL=10^{-6}$ )。
- iv. 滅菌時很重要須考量到不飽和蒸氣，其來源包括原本就留存在滅菌釜中的空氣或由裂縫中進入，並停留在待滅菌物品表面上，阻隔飽和蒸氣接觸物品導致滅菌失敗，即使增加滅菌循環次數亦無法解決此問題，因此滅菌前須透過抽真空來去除不飽和蒸氣。每日滅菌前需採用適當方法 (air-removal test) 確定已正確去除空氣，查核時可以請廠方拿出 Kit 來證明確實執行測試。每週執行一次真空洩漏測試 (Vacuum leak test)，於壓力  $<70\text{mbar}$  的情況下可以維持 10 分鐘，一般來說變化  $\leq 1.3\text{mbar min}^{-1}$  的允收標準是可以被接受的。每半年或 1 年執行一次蒸氣品質測試，包括不飽和蒸氣比例應小於 3.5%、Superheat 不應大於 25°C 及 Dryness value 應為 0.9。
- v. 滅菌時也須考量到平衡時間，即最熱點與最冷點在達到滅菌溫度的時間，相差應少於 15 秒 (滅菌釜容量  $<800\text{L}$ ) 或 30 秒 (滅菌釜容量  $>800\text{L}$ )，若無法有效去除不飽和蒸

氣，則很難達到此目標。

- (3) 查核滅菌確效時，應確保所有裝載型式至少都執行過 3 次，並應包含空載的溫度熱分佈試驗。建議的再確效頻率，worst case 及空載至少每年一次，其他至少每 2 年一次。查核時應確認日常裝載型式與確效相同、溫度計與生物指示劑的擺放位置、設備校正與允收範圍及發生失敗時的處理等，另，滅菌後的 holding time 也應予以確認。

## 2. 無菌過濾：

- (1) 過濾是利用物理方式阻擋液體中的粒子通過濾膜的孔洞，其阻擋能力其實非絕對而是一定比例的效果，因此當 Bioburden 增加時，微生物通過的可能性也會隨之上升。
- (2) 應針對濾膜執行完整性測試，常見方式為 Bubble Point Test，亦可使用 Diffusional Flow Measure，目前對於應該在過濾前或後執行仍有爭議，過濾前執行的風險包括可能會對濾膜造成損傷等。
- (3) 查核重點包括濾膜來源是否為合格供應商、濾心是否經適當滅菌、是否重複使用濾心及存放方式（基本上不建議重複使用，因放置太長時間會導致微生物增長）、是否使用適當規格的濾心、是否經 2 道過濾及其位置、系統設計是否能降低最終過濾後的介入、Bioburden 的取樣時機（一般建議在最終過濾前），採用何種液體潤濕濾膜、相關參數設置、當發生失敗時的處理措施、相關紀錄的保存等。

3. 模擬查廠：滅菌作業查核，講師建議在進行設備查核時，一開始可以請廠方人員手持 P&ID 圖進行說明與解釋，進行滅菌前，應確認瓶子或閥件已鬆開讓蒸汽得以進入，完成滅菌後應有適當方式辨識已滅菌及未滅菌物品，查核滅菌作業時，可同時確認滅菌前的清潔方式及準備，待滅菌物品滅菌前應保持乾燥狀態。因該設備也是僅供訓練使用，故查核滅菌紀錄時，發現有數次滅菌溫度未達標準的情況，但中心仍有規範每次滅菌時應保留相關紀錄並

完成簽核。

(十一) 化學實驗室查核 (Inspection of QC Chemistry)

1. 標準及指引文件包括：PIC/S PI 023-2 及 WHO Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories (Draft), PI 023-2 Inspection of QC Laboratories Aide memoire (共有 9 大 Aide memoire 表格，稽查員可依據查核之實驗室差異，選擇合適的主題及應確認事項彈性運用)。
2. 查核 QC 實驗室主要區分為二種形式：
  - (1) 一般性的查核：
    - i. 所有實驗室基本系統的查核及確認。
    - ii. 可以依 Aide Memoire 上列舉之應確認事項直接詢問。
    - iii. 確認合約實驗室 (獨立) 或第一次查核之實驗室之有效性。
    - iv. 有些時候，審閱某些特定分析結果之鑑別是不容易的。
    - v. 查核過程可能相當耗時。
  - (2) 系統性的查核 (策略性的查核)：
    - i. 依據一些變更事項所進行的策略性查核，如 Marketing Authorization 變更、廠商事先申請的一些變更 (涉及實驗室事項) 等。
    - ii. 從後市場監測活動 (Market Surveillance activities) 中得到的相應資訊所進行的目的性稽查。
    - iii. 當進行策略性查核時，實驗室的查核應安排在稽查活動的較早時段。
    - iv. 應確認 Product Quality (Annual) Review：廠內是否有相關的偏差、變更管制、OOS(out-of-specifications)



及非常規性的 (non-routine) 安定性試驗。

v. 新產品的導入：確認是否有製程確效、分析方法移轉及相關的產品安定性試驗等。

vi. 新的製程或設備導入：清潔方法及相關的清潔確效。

3. 查核 QC 實驗室之內容應包含九大主題：

(1) 一般性事項確認：會使用到哪些設施設備及廠內執行之檢驗活動有哪些。

(2) 品質保證系統：廠內是否建立相關的自我稽核程序、變更管制程序及風險管理方式。

(3) 文件：與實驗室相關的程序書及紀錄等是否落實執行（如，Logbook 紀錄、分析過程紀錄、設施設備使用/校正/維護紀錄、第二人審閱、實驗室調查、OOS 調查、藥典符合性等）。

(4) 人員：妥適的職責分配與適當的教育訓練。

(5) 設施與設備：是否已建立相關清潔程序、確效程序、驗證（再驗證）及相關的維護保養機制，以及相關的人機介面查核（圖譜、人員操作分析、異常數據、原始數據與最終結果報告比對等）。

(6) 原物料及供應商：供試驗使用之相關原物料、試劑等管理模式。

(7) 取樣及樣品：

i. 樣品管理程序，如，由誰取樣、如何運送至 QC 實驗室、個別樣品及混合樣品如何取樣及管理、樣品如何管理（紙本或 LIMS 系統）、是否有再次試驗情形（Logbook 確認）及與取樣樣品相關之文件如何發行等。

ii. 樣品製備程序，包含複雜性樣品之製備程序確認（如一些膏狀藥品）、試驗方法、試劑/標準品/移動相配製、及

樣品儲存方式等

iii. 對照標準品管理程序，包含一級、二級標準品管理、分析方法（定性/定量）等。

(8) 試驗：包含原物料試驗、成品試驗及安定性試驗執行等相關事項應有一致性，如檢品製備、操作前之系統適用性確認、分析方法一致性、與標準品之比對、結果報告、出具 CoA (Certificate of Analysis) 等。

(9) 試驗結果及放行制度：試驗結果管理機制及發生 OOS 時之相關調查制度。

4. 另外關於執行製程中試驗 (in-process testing) 之實驗室：

(1) 因大部分 IPC 實驗室都是位於生產區，取樣及分析也可能由生產區人員執行，查核時應確認如試驗的細節、執行測試的頻率、IPC 測試結果紀錄、相關設備或儀器的校正等事項。

(2) 一般錠劑會執行的 IPC 檢測項目，如：

- i. 尺寸（厚度,寬度及高度）
- ii. 硬度
- iii. 含水量
- iv. 脆度
- v. 重量
- vi. 崩散度
- vii. 溶離度

(3) 一般液劑會執行的 IPC 檢測項目，如：

- i. pH 值
- ii. 黏稠度

iii. 充填量

(4) 另外一些 Biotech facility 執行的 IPC 檢測項目，如：

i. 細胞密度

ii. 細胞存活度

iii. 交叉汙染檢測

5. 實驗室分析數據與安定性試驗資料相關議題討論

(1) 如果查核時間有限，應專注在會影響關鍵品質參數之事項 Critical Quality Attributes (CQA)，如多型性 (polymorphism，會影響藥物晶型結構)、含水量 (可能會成為微生物汙染源)、藥物 (顆粒) 粒徑大小 (特別是懸液劑或吸入劑產品) 等。

(2) 訂有減免試驗程序時，應確認有無相應的管理程序 (合約供應商、CoA 確認) 及減免頻率、執行減免實驗之合理性、是否執行相關實驗並有數據支持及訂有再驗證確認機制等。

(3) 安定性試驗 (ongoing stability program)：

i. 安定性計畫之目的係在產品架儲期全期中監測該產品，並確定在所標示的儲存條件下，該產品的品質仍可預期保持在其規格內。

ii. 應確認常規性執行之相關安定性試驗計畫、執行進度、安定性實驗室之條件 (溫濕度)、相關趨勢分析及是否有重大變更事項，如有非常規性之安定性試驗，應確認是否有製程變更、製程確效、分裝形式改變、製造廠變更、供應商或原物料變更、偏差事件.....等議題。

(十二) 微生物實驗室查核 (Inspection of Microbiology Laboratories)

1. 標準及指引文件包括：PIC/S PI-012 Recommendation on Sterility Testing、PI-014 Isolators used for aseptic

processing and sterility testing、PI-023-2 PICs Aide memoire (Inspection of Pharmaceutical QC Laboratories)。

2. 對於沒有微生物相關背景的稽查員來說，查核微生物實驗室是頗具挑戰性的，可以利用 PIC/S 所提供之 Aide memoire 來建立查核微生物實驗室的流程，並採取開放性發問的技巧，如查核當下遇到無法解決或確有疑慮時，可借助 Email 或電話請教單位中對微生物領域較專業之稽查員，以確保該實驗室符合 GMP 規範，將課程中主要微生物實驗室稽查應注意事項列舉如下：

- (1) 稽查計畫：稽查計畫的擬定，包含事先確認基本的實驗室設計（級區設計 Grade A LAF / Isolator，是否有交叉汙染疑慮）。
- (2) 樣品接收及控管：取樣程序（如水質及 Bioburden 如何取樣，應符合 PIC/S Annex 1 規範）、接收程序、樣品儲存、紀錄表單等確認。
- (3) 製備與管控：培養基的選擇（選擇之依據）、菌種管理、供應商管理、培養基配製 SOP（溫度、如何配製、用什麼方式溶解粉末、如何滅菌/滅菌條件/最大及最小 Autoclave loads/探針/F<sub>0</sub> 值、液態 Bulk、去活性劑使用）、監控及測試計畫、培養基確效（包含批次大小、單位大小、不同充填量等）、培養基效能試驗/配製後到使用的時間（Expiry dating）、配製水源（Endotoxin 考量）、照射滅菌之培養基應考量添加自由基清除劑或抗氧化劑。
- (4) 實驗與管控：人員無菌技術訓練與認證頻率、分析方法確效、重大變數控管（如溫度變化、WFI sample）、無菌性測試（方法、執行 Retest 時機、是否有失敗或無效數據、數據判定 SOP（結果皆為 0 時，要特別留意））、Bioburden、LAL/Endotoxin、環境監控、水質檢測、防腐劑效能測試、菌株檢測鑑定等、培養箱控管（溫濕度、Plate 擺放管理與紀錄）。
- (5) 環境監控：確認監控計畫 SOP（監控方式、監控頻率/地點是

否具代表性（應包含起始安裝過程及關鍵操作步驟與人員介入時）、Plate 放置時間（須經確效）及是否添加去活性劑、取樣前是否以酒精消毒相關取樣點）、監測結果之呈現與趨勢分析、異常/OOS 調查、更衣室及其他輔助空間是否納入監控等。

(十三) 生物學藥品上游製程 (Biologicals Upstream) 查核

1. 標準及指引文件包括：PIC/S Annex 2、PIC/S Part 2、Annex 1 之 chapters 3 及 5、GMP chapters and annexes、AMTMP for GMPS。
2. 上游製程主要有：起始原料（如細胞庫製備、主病毒株或動物來源組織獲取）→藉由適當培養基或載體進行轉殖與放大→進行發酵製程、混合或細胞瓦解等工程→進入下游製程 (Biologicals Downstream)。

Starting materials	Processing "aides"	Processing
MCBs/WCBs MVS/MCS MABs Human Donations Harvesting (collection from animals)	Media Buffer Eggs	Fermentation Mixing Cell disruption Purification Separation

3. 查核重點：
  - (1) 法規依據及標準：如，是否與原始查登資料相符等。
  - (2) 應建立產品之上游生產製程流程圖(Upstream process Map)，並確保所有製程符合設計規範。
  - (3) 起始原料：要確認從何處來，因生物藥品來源差異性頗大 (Master Cell banks、動物來源、人體組織來源、Master Viruses、製程過程 Plasma.....)，應有良好機制 (如適當供應商稽核機制、變更管制管控及合約/品質協議) 確保供應商提供符合規定之起始原料，另要特別留意供應商的變更，任何變更皆可能導致製程的不穩定，甚至是失敗。

(4) 製程過程：

- i. Processing aids：如原料來源、外來病原(Adventitious agents 特別是黴漿菌 mycoplasma)，須採取必要的防禦措施，如供應商須證明其製備過程。
- ii. Processing：包含發酵或組織培養 (Small scale /Large Scale 放大)、釋放所需分子 (細胞瓦解 Cell disruption 或 細胞外表現 extracellular expression)、純化及分離 (利用過濾、層析、pH 值、分子大小、親和力、離心等方式)
- iii. 確認 Critical Performance Parameters (CPP)、各個製程步驟及最終偵測點 (endpoint)、生物系統可容許之變異性。

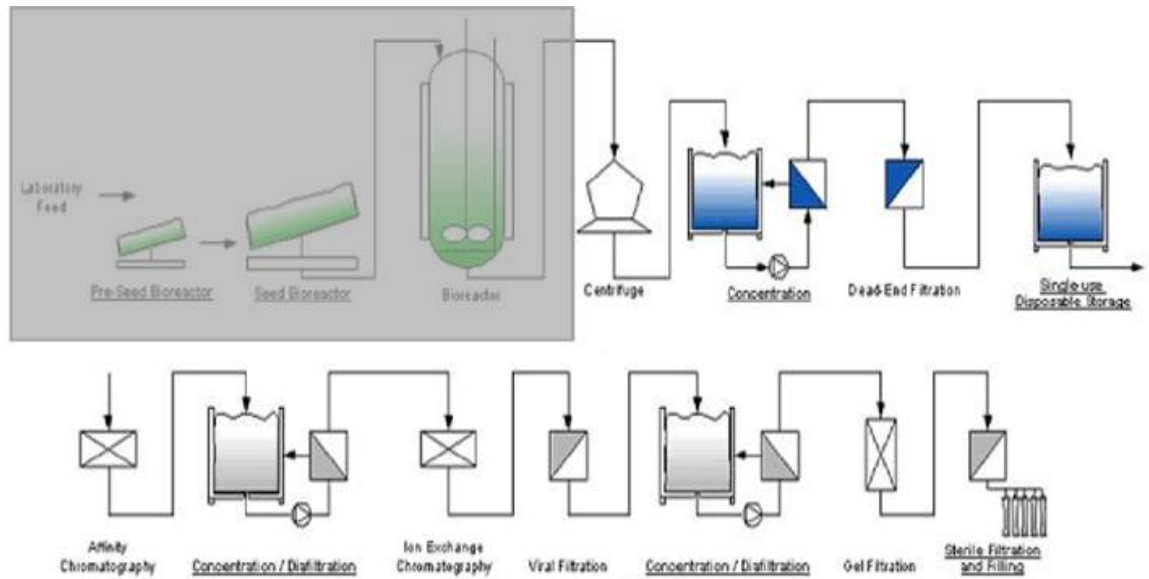
(5) IPC 取樣：應確認純度、特定分子濃度、pH 值、光學密度 (須符合相關製程確效參數) 等。

(6) 廠房設施設備：級區設計、空調及水系統、人/物/生物廢棄物流、交叉汙染防止 SOP、設備設施合理的參數設定、清潔確效 (特別是重複使用之設備) 及維護保養機制。

(7) 人員：充分正確教育且經驗證之執行人員。

(十四) 生物學藥品下游製程 (Biologicals Downstream) 查核

1. 下游製程主要有：經 Bioreactor 放大或發酵製程後所得之 Harvest 進行離心純化與分離沉澱物製程 (Centrifugation and Precipitation) → 藉由多重及適當之分離層析管柱或離子交換過濾技術進行蛋白質純化製程 → 病毒去除 (Viral Removal and Inactivation /Nanofiltration ) 及去活化製程 (Solvent/Detergent) → 膠體過濾製程 (Gel Filtration) → 無菌過濾及充填 (Sterile Filtration and Filling)。



## 2. 查核重點：

- (1) 離心及分離沉澱物製程：應注意將固體分離時之重要參數如流速、溫度、負壓等，離心機之清潔程序（最小化 dead legs、排放水管 free draining pipework 及清潔時之適當流速）。
- (2) 沉澱物（蛋白質純化步驟）：所採用之方式及相應之關鍵參數考量（鹽基、電位、pH 值.....）。
- (3) 過濾：所採用之方式（Normal flow filtration 或 Tangential flow filtration (Ultrafiltration (UF) 或 Diafiltration (DF))、濾膜安裝前之洩漏試驗、過濾過程之滯留容量監測、溫度、流量監控、pH、導電度等於製程過程皆須考量。
- (4) 管柱層析系統：管柱 Column 本身安裝、使用及維護及使用不同管柱層析方式(Affinity、Hydrophobic Interaction(HIC)、Reversed Phase (RPC)、Ion Exchange、Gel Filtration Chromatography)會有不同關鍵參數、偵測蛋白大小之 UV 燈、所使用之樹脂效能測試、清潔與儲存方式。
- (5) 病毒移除去活化過程：去病毒（Nanofiltration 或 Chromatography）及去活化（溶媒、清潔劑、巴氏殺菌（加熱））之所有步驟皆須經確效。

(6) 廠房/設施/設備：須專用，且符合 Annex 1 對廠房級區之要求，並控管環境菌株，另應依品質風險管理原則有效區隔去病毒前及去病毒後之相關的廠房/設施/設備與相關人員進出。

(7) 多重產品在同一生產區：應有相應機制避免交叉汙染。

3. 模擬查廠：生物學藥品上游及下游製程查核，因該相關生物實驗室及設備係供訓練使用，實際並未具備生物學產品實驗室等級及相關空調系統配置，查核時僅由講師簡介從種庫中取樣，接種至 Media (層流台下操作)，批量逐步放大 (由 Small scale 到 Large scale，每次放大皆應進行相關活性檢測及菌株確認) 等製程操作方式及轉移至下游製程 (密封移轉、離心、過濾、層析、IPC 檢測、去活性等步驟)，及所使用到的相關設備等介紹 (上游設備：如冷凍器、反應器、一次性使用之 wave bags、large reactor vessels、光學密度活性測試儀；下游設備：軟管切割密封器、離心機、Tangential Flow Filtration、過濾器、濾膜安裝、層析管柱組裝、不同形式層析管柱、人機控制介面 (參數控管))。

(十五) 清潔確效及交叉汙染防止查核 (Inspection of cleaning validation and contamination control)

1. 廠房設施及設備的定位、設計、建造、調適及維護皆應適合於其所要執行的作業。其配置與設計應將產生錯誤的風險降到最低並容許有效的清潔及維護保養，以避免交叉汙染、聚積粉塵或污垢，總之應以避免對產品品質有任何不利影響為目標。也因此應有生產中的防止交叉汙染程序防止原料或產品被另一原物料或產品汙染，特別是具危害的汙染物如高致敏性物質、含有活體的生物製劑、某些荷爾蒙類、細胞毒類及其他高活性的物質。另，廠內如有生產注射劑、大劑量及/或長期投用等相關產品，應視其為較高風險產品，並提升交叉汙染防範等級。廠方應具備適當的技術或有組織的措施避免產品交叉汙染，且應依規定程序定期檢查防止交叉汙染措施的有效性。



2. 交叉污染有可能是因污染源被導入產品(產品本身、微生物、Vial、環境、人員等)或由產品導出污染源(產品本身、活疫苗株、氣霧等),也因此清潔是防止交叉污染重要的一環,廠方應執行廠房、設施、設備之清潔確效,並定期確認清潔作業之有效性,查廠時可向廠方確認事項如下:

- (1) 目前交叉污染防止之設計及執行清潔確效的狀態
- (2) 係以何種方式確認清潔度(VISUAL/SWAB/RINSE?)
- (3) 設備的複雜度
- (4) 設備如何執行清潔
- (5) 所使用之清潔劑或除汙劑為何
- (6) 可以接受之殘留限量為何(主成分/賦形劑/清潔劑/微生物或降解之成分等)
- (7) 使用什麼分析方法(確效)證明清潔確實有效(如以 TOC 值來偵測 NaOH 清潔劑,是不合理的)

3. 另,講師也提醒要特別注意廠內執行清潔確效時機,如:

- (1) 新產品被導入生產多種產品之廠房時
- (2) 新設備導入
- (3) 涉及產品配方改變時
- (4) 是否定期執行再確效

#### (十六) 數據完整性(Data Integrity)

1. 標準及指引文件包括:PIC/S PI 041-1 Draft 2 (August 2016)、EMA GMP Q&A on data integrity (August 2016)、WHO Technical Report Series 996、Annex 5 (2016) Guidance on good data and record management practices。
2. 數據完整性是目前國際上品質管理最熱門的議題,針對所有生產

過程產生的所有數據與紀錄，應被完整保留及呈現。幾大主要應遵循之原則如下（ALCOA+；+所代表為 Complete、Consistent、Enduring、Available）：

Attribute	Requirement
Attributable	Identify who performed the task
Legible	Must be readable by eye or electronically and retained in a permanent format
Contemporaneous	Record of actions or decisions as they take place
Original	Data in the same format it was originally generated or 'verified copy' which retains content and meaning
Accurate	Data is true/reflective of the activity or measurement performed
<b>Complete</b>	<b>Information critical to recreating the event</b>
<b>Consistent</b>	<b>Good Documentation Practices including capturing changes made</b>
<b>Enduring</b>	<b>Record exists for the entire period needed</b>
<b>Available</b>	<b>Records can be reviewed at any time during period</b>

3. 藥廠在所有產品之數據生命週期中，所有生產相關起始資料建立或產出的數據到保存到規定時間之最終日，所有過程皆應遵循此數據完整性原則，Data lifecycle 包含數據生成（Generation，含原始資料（Metadata））、資料處理過程（Processing）、報告（Reporting）、確認（Checking）、決策及判定（Decision making）及所有變更過程及儲存過程（Storage）所有資料之完整性確認，到最終數據的廢止（Retiring Discarding）。也因此，藥廠應建立良好的管理機制並升級相應的軟硬體設施，才能全面符合此一精神，這不是只針對電子化數據管理，還包含紙本相關數據的保存，藥廠本身應先建立數據完整保留文化，並全面性執行相應的人員 GMP 教育，才能確實落實。
4. 講師在本節課程中提供相關實驗室數據供稽查員們分組討論，並分享各自看到的數據完整性議題及應被改善的缺失，稽查員在查核數據完整性時，應留意廠內有無制定相關程序，如實驗室或 OOS 調查，在所有判定過程中，數據的異動或修訂，即使後來有刪改，原始的數據仍應被妥善保留並留下紀錄，這並不侷限在一些有 Audit-trailed 功能的電腦化系統，相應的紙本記錄仍應可供追溯，並應建立審閱及核定機制，另外一些正在備整理或處理中的文件

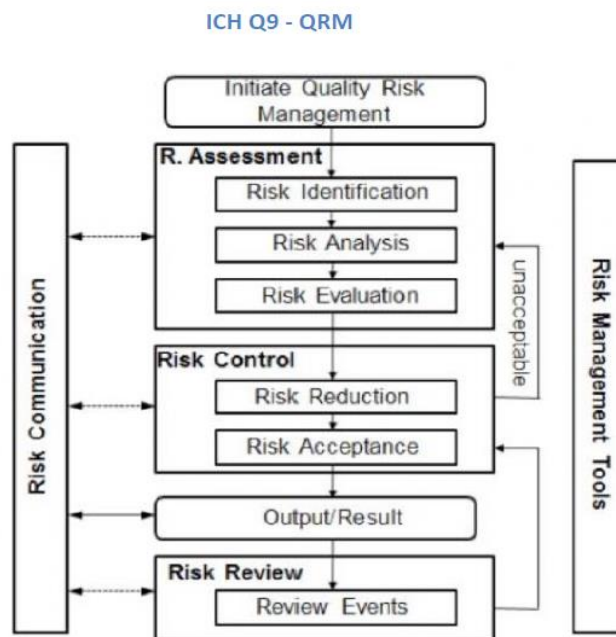
(Archival)，也應確認其以何種方式及在何處被整理或彙整，及相應的數據或有無遺失或失效的風險，此外，委外活動的相關內容及數據亦應確保其符合此一原則，另，無論電子或紙本皆應建立簽名模式，並符合數據完整性。

(十七) 品質風險管理 (Quality Risk Management)

1. 主要標準及指引文件為：ICH Q9 品質風險管理。
2. 品質風險管理主要是藉由系統性界定潛在問題或風險，進行相關風險評價、分析與評估後，執行相應的風險（可接受或不可接受）管控，以減低或避免品質風險，且經由定期的風險檢討或監測，並持續進行風險溝通（決策者與相關人員、主管機關等）來啟動的一個品質風險管理過程。ICHQ9 之品質風險管理（QRM）主要包含二個原則：

- (1) 品質風險評估應以科學知識為據，並以保護病患為最終目標。
- (2) 不同等級之品質風險，皆應有與其程度相稱的防範作為、常規性活動與文件紀錄。

3.



4. 風險概念包含二個構成因子，發生機率與後續結果 (Chance &

Consequences)，如這個情境發生的機率有多高，及如果發生了，會有什麼樣後續的結果，一般性風險管理應考量事項涵蓋發生危害的可能性（機率、可能性及不確定性等）及後續結果可能導致的嚴重性（傷害、成本、導致的後續供應議題）等。以製藥產業來說，最應考量之議題是病患用藥安全，然而即便是 GMP 藥廠也無法 100%確保是產出之藥品安全性，近年一些危害藥品安全議題如產品混淆、標籤錯誤、交叉汙染、無菌產品無菌性無法確保.....等，皆係因藥品未能有效進行品質風險管控，也因此稽查員進行藥廠稽核時，應確保製造廠是否執行良好的品質風險管理及相關風險評估，以有效的保證藥品安全並降低風險。

(1) 風險一般經界定為損害之發生機率及該損害之嚴重度的結合：

$$\text{Risk} = \text{Probability} \times \text{Severity}; \text{Risk} = (P \times S)$$

(2) 也因此製藥廠應以 risk-based 方式，來執行 GMP 作業，應考量之相關品質風險議題及因子至少包涵容易產生失敗批次之風險項目如確效設備、良好訓練人員及經確效之製程等。

5. 課程中講師介紹可以做為藥廠執行風險評估的工具如 Hazards & Failure Modes、FMEA 等，並藉由案例分組討論方式來探討廠商所實施並使用之風險評估工具、所設計可接受標準之合理性（risk acceptability criteria）、風險鑑別/評估/評價內容是否涵蓋關鍵因子，如確保藥廠之製程、廠房、系統及產品等存在的風險可接受與否，及所執行的風險管控項目與程度等是否足以確保藥物品質，另，講師也提醒，最重要的還是要檢視藥廠執行 QRM 後，是否找出關鍵原因(Root Cause)，及有妥適之預防矯正措施(CAPA)，並特別注意藥廠風險評估活動中用於偵測風險之機制為何，此外，經評估後設定為低優先性之風險，也可能是重要之風險議題，應確保藥廠設置有良好之 GMP 環境，並以堅定之品質保證態度來執行品質風險管理，而非流於應付稽查員。

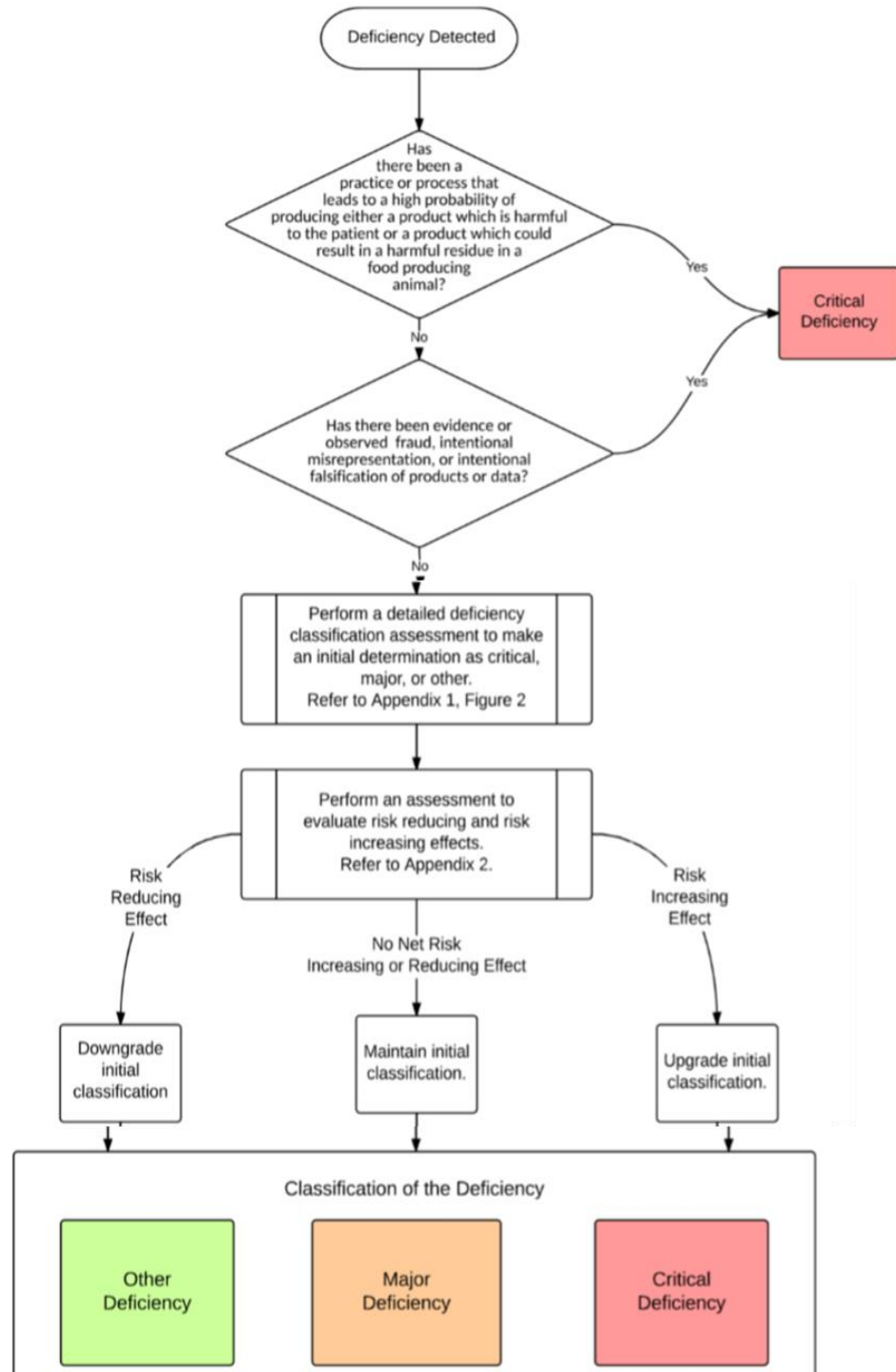
#### (十八) 缺失分級/類 (Classification of Deficiencies)

1. 課程主要將 PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF DEFICIENCIES

(草案)介紹給稽查員，此係 PIC/S 組織所提供之稽查指引工具，協助新進稽查員判定並分類查核缺失之嚴重度，草案中提供整體及細部之判定流程圖，稽查員可依步驟依序決策出該缺失是嚴重或中度或其他缺失，對缺失分類上不熟悉之新進稽查員可以善加利用此一輔助工具。

2. 相關輔助判定流程圖：

**Appendix 1 Figure 1 – Classification Process – Overview**



## 肆、心得及建議

一、本研討會議每數年舉辦一次（前一次為 2011 年），由 PIC/S 組織主辦、愛爾蘭 HPRA 承辦，目的是提供藥品官方稽查單位的新稽查員查核訓練，與會人員來自 17 個國家的官方稽查單位共計 34 人，屬相當難得的機會，報名名額於開放後立即額滿，另有多位候補人選，由此可知此訓練課程非常受到歡迎，完成訓練後即了解為此課程如此熱門的原因，包括：

- （一）從資深稽查員身上獲得稽查知識與經驗，此也是最重要的因素，因 GMP 法規多屬原則性，稽核時通常仍是由稽查員自行拿捏稽查標準，因此能夠從資深稽查員身上學習了解在某些情況下接受或不接受的原因與考量的因素，可協助新進稽查員建立查核標準，並可學習到資深稽查員在稽查時的重點，避免時常落入過於著重細節而錯失其他重要關鍵。另外，稽查工作需要經驗來進行提問、調查並尋找證據，錯誤的提問方式經常無法獲得所需答案以確認廠內的 GMP 符合性，透過案例討論，可以知道資深稽查員在面對此種情況時會詢問的問題、調閱的文件或直接進現場確認等，都可協助稽查員提升查核能力。
- （二）與其他新進稽查員分享彼此的觀點，本課程模式除專題演講外，亦包括分組討論與模擬查廠，因此有許多學員間的互動機會，可彼此討論了解各國管理方式與稽查標準的異同與原因，有助學習不同國家的優缺點，並帶回國內與其他稽查員分享。
- （三）本課程地點位於都柏林大學（University College Dublin）的生物藥品研究訓練中心（Bioprocessing Research and Training），專門提供藥品製造生產的相關訓練，並建置許多藥廠基本設施與設備專供訓練用途，亦相當適合新進稽查員學習製藥設備與增進查核技巧，因平時稽查員在進入藥廠前，對藥廠設施設備多僅透過教材學習，缺乏實務經驗，而在本設施中可實際了解設備操作與管理方式，對於藥廠基本知識的了解與查核能力均有相當大的助益。

二、本次出席會議與研討會之建議如下：

- （一）編列經費持續派員參加 PIC/S 會議與活動

本課程雖然是稽查員基礎課程，但對於稽查能力的養成卻具有相當大的助益，包括基本查核觀念、態度、技巧及藥品製造知識等，因此廣受歡迎，最大特點是學習方式與機關內平時的教育訓練不同，講師不同於以往多邀請業界人士，而是皆為稽查員，故可以從稽查員的角度去了解與學習，另外再透過實地模擬演練提供更多的實務訓練，並可與其他官方稽查員共同學習與討論，故建議未來應持續編列經費派員參加 PIC/S 會議與活動，可以強化我國稽查員的查核能力與技巧，並內化為我國查核能量，有助我國製藥品質提升。此外，透過參與 PIC/S 活動可與其他 PIC/S 會員國的稽查員相互研討交流，學習各國的優點，且本次與會者均為各組織機關的重點栽培對象，參與此活動有助建立雙邊友誼關係，以利未來國際合作業務的推動。

## （二）對署內舉辦之 GMP 教育訓練課程建議

本次參與之相關課程研討與實地模擬演練，講師皆為資深稽查員，這次的講師們除了在研討課程中交流專業稽查技巧，也大方分享包含菜鳥價值與不畏懼藥廠強權及不害怕問問題等經驗，給予新進稽查員鼓勵與心理建設，另講師以實際案例進行開放式分組討論之方式，也提供新進稽查員在未來面對稽查工作時，能有適當的重要品質議題切入點與著力點。由於國情、稽查事項、人力分配與行政工作之不同，各國稽查員稽查工作之內容繁複程度也不同，建議本署內部課程可邀請不同專業領域之資深稽查員針對不同稽查主題分享稽查議題或以實際藥廠查核案例辦理個案研討及模擬演練，讓新進稽查員在吸收專業課程外，也能建立起良好自信心，遇到問題時持開放態度並建立以品質議題及保護病患為出發點之問題解決能力，相對亦能增加本署稽查團隊之凝聚力。