

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

出席 2018 年國際醫藥品稽查協約組
織（PIC/S）官方委員會暨
年度研討會

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳映樺簡技、王湘瑜技士

派赴國家：美國

出國期間：107 年 9 月 23 日至 10 月 8 日

摘要

國際醫藥品稽查協約組織（The 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，自 2018 年 1 月 1 日起新增伊朗 IFDA、土耳其 TMMDA、墨西哥 COFEPRIS 為正式會員，會員數達 52 個，分屬 49 個國家，遍佈全球五大洲，目前會員仍持續增加中。PIC/S 致力藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化及加強國際合作，並在國際間扮演重要角色。我國衛生福利部食品藥物管理署（Taiwan FDA）經過 PIC/S 一系列嚴謹的入會評鑑程序，於 2013 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 組織第 43 個會員。今（2018）年度 PIC/S 第二次官方委員會議於 9 月 24-25 日於美國芝加哥召開，本署代表於會議期間積極參與 PIC/S 會務與決策討論，增加我國之國際能見度，主動與他國代表洽談 GMP 稽查合作事宜，並接續於 9 月 26-28 日參加 PIC/S 年度研討會，PIC/S 研討會亦開放給非會員國家之代表參加，為各國官方稽查員聚首研討法規標準的年度盛會，本次研討主題為「藥品全生命週期之風險管理（Management of Risk Through the Product Life Cycle）」，共有來自 46 個國家逾 200 位官方稽查員參與。本次派員出席上述會議，掌握最新法規與稽查趨勢，並將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能量，應用於 GMP 稽查，進而有助於帶動國內業者提升製藥產業水準。

目次

壹、 目的.....	1
貳、 過程.....	2
參、 會議內容重點摘要.....	2
肆、 心得及建議.....	13

壹、目的

國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S）」係由各國主管藥品優良製造規範（Good Manufacturing Practice, GMP）稽查之權責機關組成的官方國際組織，致力於藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化及加強國際合作，並在國際間扮演重要角色。PIC/S 組織會員遍佈全球五大洲，迄今會員數已達 52 個，分屬 49 個國家，主要位於歐盟，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、南韓與泰國等亦為會員，會員數持續增加中。我國於 2010 年 6 月由前行政院衛生署食品藥物管理局（2013 年 7 月改制為衛生福利部食品藥物管理署）正式向 PIC/S 提出入會申請，經過 PIC/S 一系列嚴謹的入會評鑑程序，於 2013 年 1 月 1 日起正式成為 PIC/S 第 43 個會員。目前正提出 PIC/S 入會申請的國家包括巴西、亞美尼亞與保加利亞等國，另中國、印度、越南、及菲律賓等亦表達入會意願。

PIC/S 官方委員會會議（Committee Meeting）每年召開 2 次，會中針對 GMP 法規標準與趨勢、組織內部之人事、會務及活動等進行討論，與會人員主要為 PIC/S 會員、合作夥伴（WHO、EMA、UNICEF、EDQM）及受邀之入會申請國家代表等，今（2018）年度第二次官方委員會會議於 9 月 24-25 日於美國芝加哥召開，由食藥署於 PIC/S 組織之代表陳映樺簡技及王湘瑜技士出席此會議，會中積極參與 PIC/S 會務與決策討論，維繫我國於 PIC/S 組織之會籍資格，增加我國之國際能見度與國際地位，並主動與他國代表洽談 GMP 稽查合作事宜。

PIC/S 年度研討會為 PIC/S 組織促進稽查標準國際調和與一致化的重頭戲，PIC/S 每年針對特定 GMP 議題召開研討會，並開放給非會員國家之代表參加，為各國官方稽查員聚首研討法規標準的年度盛會。2018 年度 PIC/S 研討會於 9 月 26-28 日接連三天舉行，由美國 U.S. Food and Drug Administration（US FDA）承辦，主題為「藥品全生命週期之風險管理（Management of Risk Through the Product Life Cycle）」，並由本次出國人員接續參加，陳映樺簡任技正亦獲邀擔任該研討會 Panel Discussion 之與談人，一同探討藥品全生命週期的風險管理及如何應用風險管理工具於藥品全供應鏈之品質管理及 GMP/GDP 稽查，以掌握國際最新法規與稽查趨勢，將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能量，應用於 GMP 稽查，進而有助於帶動國內業者提升製藥產業水準。

貳、過程

出國人員經奉派於 2018 年 9 月 23 日起程赴美國芝加哥，參加「PIC/S 2018 年度官方委員會會議暨年度研討會」，陳映樺簡技於 9 月 30 日返抵國門，王湘瑜技士續留美國執行藥廠實地稽查作業，並於 10 月 8 日返抵國門。

一、主辦單位：

國際醫藥品稽查協約組織 (The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S)

二、承辦單位：

美國 U.S. Food and Drug Administration (US FDA)

三、時間：

9 月 24-25 日 PIC/S 官方委員會會議 (本署代表：陳映樺簡技、王湘瑜技士)；

9 月 26-28 日 PIC/S 研討會 (本署代表：陳映樺簡技、王湘瑜技士)

四、地點：

美國芝加哥 Palmer House Hotel

五、主席：

Mr. Boon Meow Hoe / Health Sciences Authority (HSA), Singapore

六、出席人員：

PIC/S 官方委員會會議：PIC/S 會員代表，WHO、UNICEF、EDQM 及 EMA 等 PIC/S 合作夥伴代表，受邀 PIC/S 入會申請中國家之代表等。

PIC/S 研討會：依大會統計，共有來自 46 個國家逾 200 位官方稽查員參與。

參、會議內容重點摘要

一、PIC/S 官方委員會會議 (PIC/S Committee Meeting)

(一) 他國申請 PIC/S 入會現況：

1. 已向 PIC/S 提出申請，刻正進行 PIC/S 入會資格評鑑的國家，包括：

(1) 亞美尼亞 (Scientific Centre of Drug and Medical Technology

Expertise, SCDMTE)：2017 年 9 月正式提出入會評鑑申請，目前

尚在評鑑中。

- (2) 保加利亞 (Bulgarian Drug Agency, BDA) : 2018 年 8 月提出入會評鑑申請, PIC/S 組織將採認歐洲藥品管理局 (EMA) 於 2017 年 3 月執行之聯合稽查評鑑 (Joint Audit Programme, JAP) 報告, 以簡化並加速其入會流程。
- (3) 巴西 (National Health Surveillance Agency, ANVISA) : 2010 年 7 月提出入會評鑑申請, 考量該單位刻正經歷重大組織重組, PIC/S 組織同意給予評鑑暫停 (clock-stop), 並將評鑑期程延長至 2021 年。
- (4) 義大利 (Directorate General for Animal Health and Veterinary Medicinal Products - Ministry of Health, DGSAF) : 動物用藥稽查單位, 2016 年 8 月提出入會申請, 評鑑將透過採認 2015 年 10 月 EMA 之 JAP audit 報告以簡化入會流程, 並規劃於 2019 年第一季赴該單位執行實地評鑑。

2. 預評鑑 (Pre-Accession) 申請國家 :

- (1) 約旦 (Jordan Food & Drug Administration, JFDA) : 2018 年 8 月提出入會預評鑑申請。
- (2) 巴基斯坦 (Drug Regulatory Authority of Pakistan, DRAP) : 2017 年 9 月提出入會預評鑑申請, 目前尚在評鑑中。
- (3) 沙烏地阿拉伯 (Saudi Food and Drug Authority, SFDA) : 2017 年 7 月提出入會預評鑑申請, 目前尚在評鑑中。
- (4) 俄羅斯 (Russian Federation) 的 Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation (Minpromtorg Russia) 及 Federal State Institution "State Institute of Drug and Good Practice" (FSI "SID&GP") : 聯名於 2017 年 8 月提出入會預評鑑申請, 目前尚在評鑑中。

3. 其他 :

- (1) 大陸 (National Medical Products Administration, NMPA) : 前 CFDA, 獲邀與 PIC/S 執行委員會 (PIC/S Executive Bureau) 召開面對面會議, 就其近期改組現況及申請入會的可行方案進行討論。
- (2) 印度 (Central Drugs Standard Control Organisation, CDSCO) : 獲邀參加年度研討會, 其代表並與 PIC/S 執行委員會召開面對面會議, 討論未來申請入會之相關事宜。
- (3) 菲律賓 (Philippines Food and Drug Administration, PFDA) : 規劃

待列入東協（ASEAN）互認協議專家清單有初步成果後，再重新向 PIC/S 組織提出入會申請。

- (4) 其他國家亦表達有興趣加入 PIC/S 組織，包括亞塞拜然（MoH）、摩爾多瓦（MMDA）、孟加拉（DGDA）、哥倫比亞（INVIMA）、衣索比亞（FDA）及肯亞（PPB）等。
4. PIC/S 會員及申請入會現況詳下圖一（深藍色：52 個正式會員國，淺藍色：4 個入會申請中國家，淡藍色：4 個預評鑑申請國家，資料來源：2018 年 11 月 PIC/S Press release）。

PIC/S MEMBERSHIP APPLICATIONS



（二） PIC/S 現有會員之再評鑑（Re-assessments）：

1. 2018 年接受再評鑑的會員：阿根廷 INAME、瑞士 Swissmedic、烏克蘭 SMDC，其中本署代表經 PIC/S 組織指派擔任烏克蘭 SMDC 之實地再評鑑之協同評鑑官。
2. 預訂 2019 年接受再評鑑的會員：加拿大 RORB 及南非 SAHPRA。
3. 預訂 2020 年接受再評鑑的會員：印尼 NADFC 及紐西蘭 Medsafe。
4. 預估本署最快將於 2021 年接受會員資格之再評鑑。

（三） PIC/S GMP 規範與相關指導文件之修訂現況

1. PIC/S、歐盟 EMA 與 WHO 聯合修訂 GMP Guide 附則 1（GMP 無菌產品的製造）之最新進度，該修訂草案已於 2018 年 3 月 20 日完成公開意見徵詢，並獲得超過 6000 多條回饋意見，刻正由聯合工作小組檢視中，並評估相關修訂要求對藥廠之可能衝擊與影響。

2. PIC/S GMP Guide 附則 2 (生物原料藥與藥品製造及再生醫療產品 (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP)) GMP 標準」增/修訂工作刻正進行中，規劃針對 ATMP 產品發展新的 Annex 2A 標準，原生物藥品之 Annex 2 則修訂為 Annex 2B，以因應歐盟於 2017 年 11 月自行頒布之「Guidelines on GMP specific to ATMP」，促進雙邊法規標準之協和一致。
 3. 歐盟與 PIC/S 組織現正聯合增/修訂 PIC/S-EU GMP Guide，包括第一章 (製藥品質系統)、第四章 (文件)、附則 2 (生物原料藥與藥品製造)、附則 11 (電腦化系統)、附則 13 (研究用藥品的製造)、附則 16 (QP 認證及批次放行) 及附則 21 (藥品輸入業者 GMP)。
 4. PIC/S 數據完整性工作小組 (PIC/S Working Group on Data Integrity) 草擬之指引文件 (PIC/S guidance on Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments)，將送請特定利益相關專業協會 (包括 ECA Foundation, IFPMA, ISPE, PDA 等) 進行為期 3 個月意見徵詢 (focused stakeholders' consultation)，並同步邀請 PIC/S 會員進行試用。
 5. PIC/S 缺失分級一致性工作小組 (PIC/S Working Group on Classification of Deficiencies) 草擬之指引文件「GMP 缺失分級 (Guidance on Classification of GMP Deficiencies)」將於 2019 年 1 月 1 日正式生效，為 PIC/S 組織的一項重大成就，透過提供有效的分級工具，促進並確保不同稽查單位間缺失分級的一致性，包括嚴重 (Critical) 與中度 (Major) 缺失的相同標準，及風險管理原則的運用等。未來並規劃將 GDP 缺失分級納入本指引文件。
 6. 成立 PIC/S 吹哨人/保密訊息工作小組 (PIC/S Working Group on Whistle-blowers/ Confidential Informants)，由美國 FDA 及英國 MHRA 共同主導，建立保障檢舉人與機密文件之相關制度。
 7. 本署代表於會上報告去 (2017) 年 9 月在台舉辦 PIC/S 研討會後續修訂「PIC/S 品質管制實驗室查核備忘錄 (Aide-Memoire on Quality Control Laboratories)」之進度，並將列入 2019 年之工作計畫優先項目。
- (四) 啟動 PIC/S 組織章程 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) 修訂計畫

PIC/S 組織章程前次修訂為 2012 年，規劃再次啟動修訂計畫，包括明

確定義 PIC/S 組織的法律定位為瑞士之非營利組織，於組織章程中澄清會員（Participating Authority）與會員資格（Competent Authority）之定義，描述 PIC/S 組織之角色與功能，及相關文字的精簡等，現已完成修訂草案供會員檢閱並提供意見，預計修訂計畫約耗時 1 年。

（五） PIC/S Inspection Reliance 計畫

為促進會員間之相互合作，精進國外藥廠管理資源，PIC/S 於 2018 年 6 月 1 日生效「PIC/S Guidance on GMP Inspection Reliance」文件，並為評估其執行成效，規劃將針對會員進行調查，包括是否以書面審查或直接採認其他會員之 GMP 證明文件等方式，以免除重複執行輸入藥廠之實地查廠，有效運用稽查資源。

（六） PIC/S 稽查學院現況與發展

PIA 稽查學院（PIC/S Inspectorates' Academy）為全球性的稽查能力建設和培訓措施，成員包括來自全球 52 個會員超過 2000 位的官方稽查員，其設立的線上學習系統包含超過 500 件訓練教材與 250 件訓練影片，目的係提供國際標準協和一致化的 GMP 稽查訓練，降低稽查組織/員間的標準差異，如 GMP 要求、缺失分級、稽查方法與技巧、稽查員考核等，並讓稽查員能掌握國際最新法規標準及趨勢。

PIA 分為 3 階段設立，已於 2016 年完成第 1 階段的網站架設及訓練教材上傳，目前已進入到第 2 階段，目標為完成訓練需求的辨識、線上學習系統的發展與 PIA 課綱的建立，並持續尋找金援與資源支持學院的運作，及與稽查單位進行合作。

（七） 近期 PIC/S 將舉辦的 GM/DP 國際稽查員訓練活動（Training of Inspectors），該等活動僅限官方稽查員參加，包括：

1. 2018 年 10 月 16-18 日於西班牙馬德里由 AEMPS 承辦「PIC/S 優良運銷規範專家圈會議（PIC/S Expert Circle on Good Distribution Practices）」。
2. 2018 年 10 月 23-25 日於波蘭華沙由 CPI 承辦「PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈會議（PIC/S Expert Circle on Human Blood, Tissues, Cells and ATMPs）」。
3. 2018 年 11 月 26-30 日於日本栃木由 PMDA 主辦（PIC/S 組織支持）

「Japan / PMDA - ATC GMP Inspection Seminar」。

4. 2019 年 6 月 19-21 日由本署於台北承辦第一屆「PIC/S 共用廠房交叉汙染管制專家圈會議 (PIC/S Expert Circle on Cross-Contamination in Shared Facilities (CCCISF))」。
5. 2019 年 10 月於西班牙馬德里由 AEMPS 承辦「PIC/S 原料藥專家圈會議 (PIC/S Expert Circle on Active Pharmaceutical Ingredients)」。
6. 2019 年 11 月 13-15 日於日本富山市由日本 MHLW& PMDA 共同承辦「PIC/S 年度研討會 (Annual PIC/S Seminar on “Quality Assurance of Sterile Medicinal Products – Annex 1”)」。
7. 2019 年於愛爾蘭都柏林由 HRP A 承辦「新稽查員教育訓練課程 (PIC/S New Inspector Training Course)」。
8. 2019 年於印尼由 NADFC 承辦「PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈會議 (PIC/S Expert Circle on Human Blood, Tissues, Cells and ATMPs)」。

(八) PIC/S 官方委員會議其他摘要

1. PIC/S 組織將與東協醫藥品工作小組 (ASEAN Pharmaceutical Product Working Group, PPWG) 透過非正式的 EOL (Exchange of Letters) 強化雙邊 GMP 事務合作。

【依 PIC/S 保密規定，以下段落內容將不對外公開】

二、2018 年 PIC/S 研討會 (PIC/S Seminar)：藥品全生命週期之風險管理 (Management of Risk through the Product Life-Cycle)

今 (2018) 年 PIC/S 研討會之承辦單位為美國 US FDA，主題為「藥品全生命週期之風險管理 (Management of Risk through the Product Life-Cycle)」，有來自 46 個國家、超過 200 位稽查員參加。議題涵蓋自藥品生產源頭的原物料採購、製造至產品運輸供應鏈等進行全生命週期之風險因子辨識及管理，以確保藥品的品質、安全與功效，及分享稽查單位將風險管理工具納入稽查系統與行程安排、海外稽查之安全性及缺藥風險等，並就特定議題進行 Workshop 分組討論，摘要如下。

(一) 觀點分享-產品全生命週期之風險 (Perspectives on Risk through the Product Life-Cycle)

由來自亞洲、歐洲、美洲及產業代表分享來自不同區域與角色之觀點。

1. 亞洲：由本署代表分享台灣藥品管理制度，包括自藥品開發、臨床試驗、上市註冊到後市場監測，從 GLP、GCP 到 PIC/S GMP 涵蓋全生命週期管理，降低產品風險，並分享本署身為 PIC/S 成員透過國際合作，整合國際資源，強化藥品品質管理。
2. 歐洲：由西班牙 AEMPS 代表以稽查員角度分享稽查單位之風險管理，包含藥廠風險因子的辨識並採取資源最佳化的稽查安排，如頻率、範圍及行政措施等，了解藥廠執行之重大變更與可能風險（變更管制、確效作業、偏差/OOS 之處理等），但僅靠稽查策略與行政措施是不足的，還需要生產者/許可證持有者主動參與及國際間的合作盡可能降低產品風險。
3. 美洲：由美國 US FDA 代表分享該國之稽查監測系統「CDER's Risk-based Site Selection Model」，考量全球有約 5000 家製藥廠（含原料藥），在有限的資源下如何挑選藥廠進行稽查成為一大課題，該系統之評分項目包含藥廠型態、前次稽查日期、過往稽查歷史、危害訊號、產品固有風險（劑型、無菌、API 濃度、生物藥品、緊急用藥等）、病人暴露情形，並據以計算出風險分數，因查廠間隔年限非固定，故目前 FDA 核發之產品 CPP 上已經不再列出前次稽查日期，相關資訊均存入 FDA 資料庫中，每 30 天更新一次藥廠分類，該系統並將 MRA 簽署資訊納入考量，FDA 透過該系統，確保資源使用在最重要的公衛用途。
4. 業界：由 Abbvie 公司代表分享業界針對藥品風險之觀點，包括藥品品質、功效與安全性未符合預定要求、發生延誤治療或供應鏈阻斷造成缺藥之情形等，並特別提及不同主管機關管理方式的歧異性亦可能增加藥廠負擔，如採用單一國家專用之 GMP 標準、限制特定輸入批號等，並強調透過 PIC/S 組織來促進不同國家間 GMP 法規標準的協和一致、主管機關分享資訊，加強彼此之信任與透明度，以降低產品與病人風險。

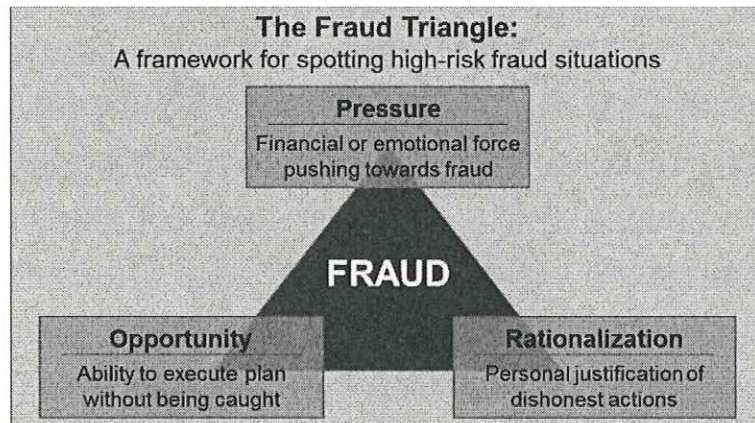
(二) 上游供應鏈之品質管理 (Quality Oversight through the Upstream Supply Chain)

1. 第一部分：原料採購 (Part 1: Purchased Raw Materials)

原料藥 (Active pharmaceutical ingredient, API) 可能包含多種風險，最重要的風險之一為原料藥之原料或生產製程中所產生的汙染/不純物或催化劑的使用等，不良製程反應所造成之汙染如今 (2018) 年浙江華海公司生產之原料藥 Valsartan 遭 N-Nitrosodimethylamine (NDMA) 汙染事件。另，人員偽造/造假 (作弊三角動機，分別為壓力-來自財務或情感、機會-不被發現、理由-個人判斷) 與不完善的品質管理系統等，而導致不佳的作業習慣與不良產品品質，包括 QA 未善盡職責、未妥善導入品質風險管理、人員未適當教育與考核、偏差事件未適當處理、確效不完善、文件管理系統不佳、原物料儲存與供應商管理不佳、廠房設施設備設計不良或未妥善執行驗證等。

圖二、作弊三角動機

實驗室風險包括追蹤稽核 (Audit trail) 之檢閱未執行或不足夠、電腦系統之安全管控不佳包括未有權限管制及可追溯性、實驗結果/數據有完整性疑慮、Out of Specification (OOS) 結果未適當調查等。最後是原料藥供應鏈可能會存在之風險，如工廠無法繼續生產原料藥，原因包括原料斷貨、設備故障、意外事件 (失火、淹水、風災)、GMP



不符合事件 (嚴重違反 GMP、warning letter、警訊)、強迫遷廠等。其他如運輸路線受阻、僅於特定區域或國家生產之原料藥 (如大部分學名藥之原料藥多於低勞動所得之國家生產) 亦是可能衝擊原料藥供應鏈之風險因子。

2. 第二部分：委外作業 (Part 2: Contracted Services)

委外作業的全生命週期分為 4 個階段，開發 (Development)、技術移轉 (Technology Transfer)、生產上市 (Commercial Manufacturing) 與終止 (Product Discontinuation)。適當的委外作業管理包含訂定可確保委外作業可適當地被監督管理之合約書、確定特定事件之通報義務與負責

人、雙邊職責與可能風險之辨識與確認等，而合約書負責鍵結委託者與受託者，係維持良好委外作業品質的關鍵因素，常見的錯誤合約書態樣包括通則性合約（未詳述細節）、樣板合約、合約書未納入變更管制文件、未定期或依需求更新合約書內容等。

（三）製程管制（Maintaining Process Control）

2003 年，ICH（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）對於藥品品質定義新的管理模範「Develop a harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and science」，運用的指引文件包括 Q8「Pharmaceutical development」、Q9「Quality risk management」、Q10「Pharmaceutical quality system」、Q11「Development and manufacturing of drug substances」，預計納入 Q12「technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management」使其更為完善。

藥廠應將 Q8、Q9、Q10 共同組合運用在產品的全生命週期管理，以系統性的方式運用品質管理系統（PQS）與品質風險管理（QRM）工具，從產品開發、上市直至停產，在各個階段以基於科學（science-based）和基於風險（risk-based）的方法，促進產品在完整生命週期的持續改進，稽查員查核時應檢閱藥廠變更管制策略的執行，包括批量放大的適用性與是否建置完善的品質管理系統，並確認藥廠具備足夠的生產能力，以保障藥品品質，與 GMP 的符合性。

Q11 針對原料藥的生產與開發，強調藥廠應對於其生產之產品與製程有充分的了解，以確保製程表現與產品品質，包括關鍵製程參數（CPP）、關鍵品質屬性（CQA）之訂定與管制、製程中管制、設備操作條件、成品規格等。

儘管 ICH Q8、Q9、Q10 和 Q11 為整個生命週期的變更與管制提供了更加科學化且基於風險的方法，但與完全實現預期結果仍有段差距，ICH Q12 因此應運而生，填補 Q8 到 Q11 存在的缺口，相較於現存的 ICH 指引文件著重在早期開發階段，Q12 更著重在上市後階段的變更管制，增加對產品與製程知識的了解，使變更更有效率地執行且結果更容易

預測，以減少行政措施，但藥廠使用 Q12 的前提是需先具備完善的品質管理系統、風險管理系統，管理範圍並涵蓋至產品供應鏈與委外作業。該指引建議藥政主管機關針對上市後變更採用風險為基礎的評估系統，將變更分類為 a. 需經主管機關核准 b. 須通報主管機關 c. 紀錄留廠備查，以節省行政資源，並描述藥廠稽查與查驗登記審查間的角色互補作用，及稽查員與審查員間的相互溝通，包括相關文件資訊的交流，以加速產品上市時效。然而，Q12 也可能增加稽查單位的負擔，包括從系統性改為以產品為導向的查核方式可能會因而擴大查核範圍，且稽查員需對於 CPP、CQA 等查登知識有相當地了解，否則很容易會迷失稽查方向。無論如何，稽查員仍應銘記於心，保護病人用藥安全才是稽查的最終目標。

(四) 下游供應鏈之品質管理：最終產品 (Quality Oversight through the Downstream Supply Chain: Finished Products)

受到全球化的影響，產品供應鏈漸趨複雜，包括越來越多的許可證持有者、委外活動、產品再包裝等，而對其完整性產生衝擊，越來越長的供應鏈也造成更多可能受到攻擊的弱點。偽藥問題是合法供應鏈最大的外在威脅之一，以歐洲市場為例，偽裝成歐盟核准的包裝與批號從東歐進入歐洲市場供應鏈，通常僅有輸入代理商檢查一級與二級包裝上的批號時才能辨識出偽藥，另也有偽藥是透過裝入藥局已完成調劑的空瓶中重新上市販賣銷售，透過檢驗其主成分含量才發現。內在威脅包括藥品自合法供應鏈流出至特定地區/國家，案例如犯罪者向批發商訂購大量藥品再到未經核准的市場透過網路進行販售，供應商/許可證持有者未有警覺確認藥品流向，包括未確認訂購者是否具備藥商資格或以藥商人頭帳戶進行訂購，付款人、送貨地點均與藥商所載資料不符等。藥品安全性也是供應鏈風險之一，運輸過程中可能遭遇搶劫、失竊等，並透過再行銷售、再加工或製作為偽藥重新進入供應鏈。

優良運銷規範 (Good Distribution Practice, GDP) 係為了確保藥品從製造者到病患的完整運銷/供應鏈能維持既有品質。英國於 2012 年起要求所有運銷業者應符合 GDP 規範，稽查通常為 1 人 1 天，常見的缺失排名為品質系統 (對於品質管理系統的觀念不充足、偏差事件未確實調查、無效的變更管制等)、運輸 (無法保證運輸條件符合產品要求、安

全性不足、委外運輸業者品質不良等)、負責人、供應商評估、文件、設備、溫度控制、儲存及客戶資格。為避免偽藥進入供應鏈，包括可採用防偽標籤、QR Code 或合法藥商線上查詢系統等。

(五) 基於風險之稽查安排 (Risk Based Inspections)

由奧地利主管機關 AGES 代表，亦為現任 PIC/S 品質風險管理專家圈主席，分享 PIC/S 組織的指引文件「PIC/S recommendation on Risk Based Inspection Planning」及該單位相關管理經驗。有關訂定藥廠的稽查頻率之風險評估，其評分標準包括內在風險 (The Intrinsic Risk) 與符合性 (Compliance)，內在風險評估項目依據藥廠製程/產品的複雜性 (Complexity) 與產品的關鍵性 (Criticality)，符合性評估則依據過往稽查歷史與缺失分級及數量。

針對藥廠的重大變更之管理同樣採用風險評估程序，基本上奧地利境內藥廠之所有重大變更事項均須通報並取得主管機關的核准與許可，該單位則透過風險評估程序協助決策是否執行查廠，評分依據包括前次稽查的缺失分級與數量 (Compliance Risk)、變更文件完整性 (Evaluation of Document)、變更等級 (Risk of Change) 包括涉及的設施設備 (新增設備、擴廠及新增產品/生產線等) 及產品/製程 (包裝、非無菌、無菌等)。

依據藥品在生命週期的不同階段，亦會有不同的管理措施，舉例如研究用藥品因其複雜性與不充足的知識基礎，相較於已上市產品的風險就較高；新上市產品之關鍵項目包括技術移轉、關鍵製程參數 (CPP)、關鍵品質屬性 (CQA) 等；已上市產品之關鍵項目包括變更管制、偏差管理、品質風險管理等。

(六) 缺藥風險 (Drug Shortage Risk)

藥物短缺係衝擊病人安全的一大風險，可能導致缺藥的原因包括原料或委託製造廠供應鏈中斷、自然災害、基礎設施如水、電缺乏及藥廠停止生產等。

面對缺藥危機，製造廠與主管機關有各自的責任，製造廠應持續監測可能會影響產品供應鏈之潛在風險，包括生產延遲、需求增加或產線施工等問題，並在有疑慮時事先通知主管機關；主管機關在查廠則應

確認藥廠已制定相關管理與即時通報程序，美國規定製造廠應至少提早 6 個月通知可能影響藥品供應的措施或 5 個工作天內通知導致停產的事件，讓主管機關有充足的時間去評估及應變。在發生缺藥問題時主管機關應成立專責小組與製造廠共同合作，但不應強制要求製造廠持續生產、增加產能、或指定供應對象等。

經調查，2017 年美國缺藥的主要原因為品質生產因素（約占 48%），包括產品品質問題或不符合 GMP 等，此時主管機關應進行風險評估，衡量對藥品供應之影響與衝擊，及緩解缺藥的暫時性供應之可能性，以降低對病患之風險，同時主管機關可採取措施，尋求其他來源、加速稽查與審查流程、緊急輸入或依據藥廠提供的佐證資料延長特定藥品的效期等。面臨缺藥危機，有效溝通是關鍵措施，主管機關應建立與製造廠、其他政府部門、他國主管機關與藥品供應機構間的橋梁，彼此合作共同解決問題。

（七）稽查員行程安全（Inspector Safety）

為確保稽查員在執行稽查任務與旅行期間的健康與安全，PIC/S 組織於 2017 年成立「稽查旅行安全工作小組(Working Group on Inspector Travel Safety)」，並於今（2018）年度完成會員問卷調查與結果分析，調查項目包括健康檢查（受雇前、行前、事後）、預防注射、行前衛生/安全訓練與簡報、提供醫藥包、緊急醫療救助或保險、緊急災害/安全協助、個人保安（特定地區要求藥廠提供）、旅遊警訊、緊急意外通報系統、建議旅館/餐廳資料庫等，相關調查結果將運用以建立備忘錄（Aide-Memoir）。

針對稽查員執行任務時的旅行安全，該工作小組提供建議應妥善準備行前規劃（疾病、安全、綁架）、旅館挑選（房間安全確認、緊急出口）、飛機/汽車運輸（自駕或司機）等，稽查時亦對藥廠可能風險（所在地、危險設施）等提高警覺。

肆、心得及建議

一、持續派員參與 PIC/S 組織會議與活動，培養與深化國際人脈

PIC/S 組織自 1995 年成立以來，會員數已自 8 個增加至 52 個，分屬 49

個國家，遍佈全球五大洲，在領導全球藥品 GMP 管理與稽查品質標準上佔有舉足輕重的角色，PIC/S 組織的會員組成主要為歐洲國家，此外美國、加拿大、南非、新加坡、日本、韓國等亦為會員，印度與中國為全球兩大藥品生產國，目前雖非 PIC/S 會員，但 PIC/S 組織近年來積極爭取該兩國主管機關參與 PIC/S 活動，並多次召開會議討論未來申請入會之可能性，面對越來越多的會員，及中國針對入會所提出之一個中國政策與會員資格疑義，可能衝擊本署於 PIC/S 組織地位，本署應及早因應，透過在國際場合上建立與鞏固國際盟友為我國發聲。另，有鑑於近年來多位會員代表因工作異動或退休而新生代輩出，本署亦應持續推派同仁參與 PIC/S 會議與活動，培養及維護與各國代表之友誼關係，深化本署國際人脈，以鞏固我國得來不易的會員資格，確保本署於 PIC/S 組織的參與權益。

二、全力支持本署參與 PIC/S 會務及舉辦活動，增加我國能見度

本署自 2013 年成為 PIC/S 會員後，積極參與組織會務與活動，除了定期派員參加 PIC/S 舉辦之會議與活動外，並擔任幹部參與會務的決策及會員的溝通協調。本署代表亦擔任委員直接參與 GM(D)P 法規標準之修訂，除表達我國意見，可即時掌握國際最新發展趨勢，提升我國製藥品質。此外，在本署積極爭取下，我國已多次擔任主辦國，在台舉辦 PIC/S 活動，包含 3 場 PIC/S 專家圈會議及去（2017）年承辦 PIC/S 組織年度最盛大活動的官方委員會暨年度研討會，參與人員包含 PIC/S 組織主席、副主席、秘書處、幹部及來自全球藥品 GMP 的主管機關代表與稽查員，活動成果均獲得與會者及 PIC/S 組織高度肯定，大幅提升本署國際形象，亦展現本署參與 PIC/S 組織的決心與毅力。

隨著會員數逐年增加，各國亦愈趨重視其在 PIC/S 組織之影響力，包括美國於今（2018）年首度舉辦 PIC/S 官方委員會暨年度研討會，日本及泰國亦爭取到擔任 2019 及 2020 年的主辦國，PIC/S 組織並鼓勵會員積極參與會務、舉辦活動，並期許主管機關能夠全力支持。本署近年來在 PIC/S 組織努力耕耘的成果已獲大部分會員肯定，為我國在 PIC/S 組織的發展奠定良好基礎，在多國競爭下，爭取到明（2019）年在台舉辦首屆 PIC/S 共用廠房交叉污染管制專家圈會議，代表本署深獲 PIC/S 組織信賴，未來在 PIC/S 會務與活動的參與上亦有賴署內給予持續的支持與協助。

三、完善藥品全生命週期之風險管理，強化藥品品質

本年度研討會兩大主軸分別為「藥品全生命週期管理」與「風險管理」，為國際間藥品管理的重要趨勢，受到全球化的影響，藥品的生產與供應鏈亦越趨複雜，從藥品的開發、上市、原物料採購、製造、委託生產與檢驗、分包裝、運輸、銷售，可能在不同廠甚至不同國家進行，為了確保品質，藥品管理需延伸到其完整的生命週期，涵蓋生產源頭到使用端的各個環節，而在資源有限的情況下，風險管理的概念因運而生，透過風險辨識、分析、評估、決策、控制及檢討，將資源運用在最重要的地方，同樣地，法規亦朝向風險評估的修訂方向進行，代表了風險管理已成為國際主流趨勢。

近年來，越來越多藥品品質事件不再只是發生在單一國家，受到全球供應鏈的影響，常常導致全球性的藥品回收事件，藥品管理很難僅靠單一主管機關，PIC/S 組織的設立除了致力於維持國際間稽查法規標準的一致外，亦提供了國際合作的平台與契機，透過風險評估、主管機關間的相互溝通與合作，有效節省稽查資源，完善藥品品質管理。