

出國報告（出國類別：研訓）

**參加 2018 PMDA-ATC 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：楊子儀 技士

派赴國家：日本

出國期間：107 年 11 月 25 至 12 月 1 日

報告日期：108 年 3 月 5 日

## 摘 要

鑒於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，訂定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，近年美國FDA發布之Warning Letters有關數據完整性缺失日趨增加，英國MHRA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。

日本獨立行政法人醫藥品醫療機構綜合機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency, 簡稱PMDA）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），提供各國政府權責單位製藥管理之相關訓練，並於2016年12月舉辦第一次「GMP稽查研討會（GMP Inspection Seminar）」，目的期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，並確保醫藥品生命週期資料之正確性及完整性，為持續強化我國藥品GMP管理單位之知識與稽查能量，促使我國製藥管理制度與國際標準協和，爰持續派員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，更透過與他國稽查員之交流互動，建立非正式溝通管道，以促進國際合作機會。

## 目 次

壹、目的 .....	4
貳、過程 .....	5
參、課程摘要.....	7
肆、心得及建議.....	15

## 壹、目的

鑒於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，訂定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，近年美國FDA發布之Warning Letters有關數據完整性缺失日趨增加，多緣於不良操作手法或蓄意偽造數據，對於藥品製造品質及病人的用藥安全有極大的衝擊，英國MHRA亦於2015年發布「MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015」，並於2018年發布「‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions」，「資料完整性」議題儼然已成為現今製藥產業管理之國際趨勢及重要議題。

日本獨立行政法人醫藥品醫療機構綜合機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency, 簡稱PMDA）成立於2004年，為日本醫藥品與醫療器材品質、有效性及安全性相關權責管理單位，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），致力提供各國政府權責單位製藥管理之相關訓練，訓練主題包括各國家/地區建立監管能力課程，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，並於2016年12月舉辦第一次「GMP稽查研討會（GMP Inspection Seminar）」，訓練目標期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，並確保醫藥品生命週期資料之正確性及完整性，我國自2013年起正式成為PIC/S組織會員，為持續強化我國藥品GMP管理單位之知識與稽查能量，促使我國製藥管理制度與國際標準協和，爰持續派員於2018年11月26至30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，本次研討會主題係生物原料藥之模擬查核訓練。

## 貳、過程

### 一、行程

出國人員經奉派於2018年11月25日起程日本栃木縣，參加「PMDA-ATC GMP Inspection Seminar 2018」訓練課程，於同年12月1日返抵國門；訓練課程由PMDA-ATC舉辦，行程與工作紀要如下表：

日期	行程／活動
11月25日（日）	啟程、抵達
11月26-30日（一~五）	研習訓練課程
12月1日（六）	返程、抵達

### 二、訓練課程

#### （一）訓練地點

中外製藥工業股份有限公司（Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd）創立於1925年，於1980年代轉型為製造生物性藥品，並於2000年與羅氏製藥（Roche）聯盟合作，品牌精神為病人創新及製造益於世界之藥物，該公司產品包含安立適膠囊（Alecensa®）、安挺樂靜脈點滴注射劑（Actemra®）及血甯博皮下注射劑（Hemlibra®）等，於日本共設有三個製藥工廠，分別為浮間廠（Ukima Plant）、藤枝廠（Fujieda Plant）、宇都宮廠（Utsunomiya Plant），本次訓練地點為宇都宮廠。

#### （二）與會人員

共計約14名來自官方單位GMP稽查員參加，除我國以外，包含孟加拉、巴西、香港、印度、印尼、馬來西亞、墨西哥、緬甸、菲律賓、俄羅斯、斯里蘭卡、泰國及越南。



(三) 會議議程

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，課程之議程詳下：

Day 1 Monday, 26 <sup>th</sup> November 2018	
時間	課程主題
9:30-9:40	Open Remarks from Japan , Host Country 開幕致詞 Office of International Cooperation, PMDA, Japan
9:40-9:50	Plenary Presentation-Purpose of Training and Introductory Remarks 全體會議 Office of Manufacturing/ Quality and Compliance, PMDA, Japan
9:50-11:30	Presentation –Overview of Biologics 生物製劑簡介 Hiroshi Sakurai, Principle Inspector of GMP Inspection Testuhito Takarada, GMP Expert
12:30-14:30	Presentation –Overview of Manufacturing Site 工廠簡介 Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd. Utsunomiya Plant.
14:50-17:30	Workshop –Inspection planning 稽查行程專題討論
Day 2 Tuesday, 27 <sup>th</sup> November 2018	
時間	課程主題
9:00-9:30	Basic Manner at Mock Inspection 參觀工廠基本規範介紹
9:30-12:30	Mock Inspection 模擬查廠-實地查核 Quality control laboratory, Cell culture Process, Purification Process
13:30-16:30	Mock Inspection 模擬查廠-實地查核 Quality control laboratory, Cell culture Process, Purification Process
Day 3 Wensday, 28 <sup>th</sup> November 2018	
時間	課程主題
9:00-12:00	Mock Inspection 模擬查廠-實地查核

	Quality control laboratory, Cell culture Process, Purification Process
13:00-17:00	Group work 分組討論 總結製造現場所見，調閱相關文件確認
Day 4 Thursday, 29 <sup>th</sup> November 2018	
時間	課程主題
9:00-10:00	Q&A session 確認調閱文件項目
10:00-13:00	Group work -Document Inspection 模擬查廠-文件審查
14:00-17:00	Group work -Document Inspection 模擬查廠-文件審查
Day 5 Friday, 30 <sup>th</sup> November 2018	
時間	課程主題
9:00-12:00	Group work -Document Inspection 模擬查廠-文件審查
13:00-15:00	Group work –Summarize findings 總結查核所見 彙整實地查核及文件審查所見情形
15:00-16:00	Group work –Presentation findings 報告查核所見 說明實地查核及文件審查所見情形
16:00-16:30	Summary 總結會議 World Health Organization Facilitator Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd. Utsunomiya Plant
16:30-17:00	Close session 閉幕式 Office of Manufacturing/ Quality and Compliance, PMDA, Japan

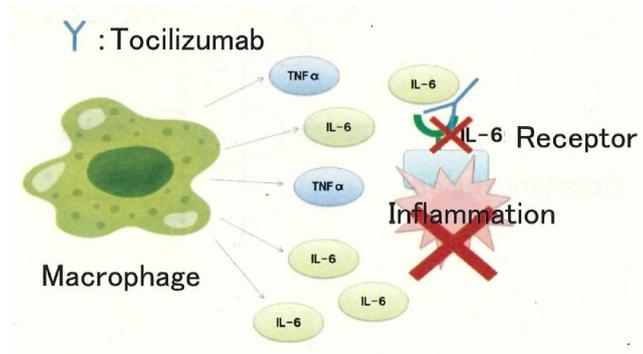
## 參、課程摘要

### 一、講師授課

#### (一) 生物製劑簡介：

1. 於 1982 年，人體重組胰島素為第一個經許可之生物製劑，此藥物之發明造就糖尿病患者得以被治療並重返社會，至今超過 3.5 億患者受惠。現今生物製劑產品分類如下：

- (1) Antibody : Anti-CD20、Anti-HER2、Anti-TNFs 及 Anti-VEGF，適應症包括類風濕性關節炎、腫瘤、潰瘍性結腸炎（Ulcerative colitis）及黃斑部病變（Macular degeneration）等。
  - (2) Growth Factor : Erythropoietin、FSH、Granulocyte Growth Factor 及 PDGF，適應症包括慢性貧血、不孕症、嗜中性白血球低下症（Neutropenia）及糖尿病合併潰瘍（Diabetic ulcer）等。
  - (3) Insulin : Insulin，適應症為糖尿病。
  - (4) Interleukin : Interleukin 2，適應症為腫瘤。
  - (5) Interferon : Interferon  $\alpha$ -2a/2b、Interferon  $\gamma$ -1b 及 Interferon  $\beta$ -1b/ $\beta$ -1a，適應症包括腫瘤、腎臟疾病、慢性肉芽腫病（Chronic granulomatous disease）、骨質疏鬆（Osteoporosis）及多發性硬化症（Multiple sclerosis）等。
2. 生物製劑之活性分子源自病毒、微生物或哺乳動物之蛋白質物質，其製程較小分子化學合成複雜，PIC/S Guide Part II 有關「生物藥品（Biological medicinal product）」之定義為以生物物質為其原料藥之產品，生物物質是經由生物來源所生產或萃取的物質，而且對其特徵描述以及品質的判定，需要結合物理/化學/生物學測試以及生產過程及其管控，另「生物技術製程（Biotechnological process）」係指以細胞或微生物經由重組 DNA、融合瘤或其他生物技術來生產原料藥，其生產的原料藥，通常是大分子量物質；生物製劑應確保有效性及安全性，惟其風險在於安定性、免疫抗原性（immunogenicity）及汙染（例如：微生物、未知病毒或黴漿菌）。
3. 本次廠方示範之產品「Tocilizumab（Actemra®）」為基因重組單株抗體（IgG），其適應症包括類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis）、幼年特發性關節炎（systemic juvenile idiopathic arthritis）及巨大淋巴結增生（castleman disease）等，藥理機轉圖如下：



4. ICH、PIC/S 及世界衛生組織（World Health Organization，WHO）皆訂有關生物製劑之相關規範：

- (1) ICH Q5A Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- (2) ICH Q5B Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products.
- (3) ICH Q5C Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.
- (4) ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.
- (5) ICH Q6B Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.
- (6) ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients.
- (7) WHO Technical Report Series 999 ◦
- (8) WHO Technical Report Series 924 ◦
- (9) PIC/S Guide Part I Annex2 ◦
- (10) PIC/S Guide Part II Chapter 18 ◦

## (二) 生物原料藥製程說明：

### 1. 工作細胞庫

PIC/S Guide Annex 2 定義「主細胞庫 (Master cell bank, MCB)」為可分裝之單一細胞株，通常自選定之細胞殖株在界定條件下進行製備，分裝到多個容器且於界定條件下儲存，所有工作細胞庫來自 MCB，「工作細胞庫 (Working cell bank, WCB)」為衍生自主細胞庫的微生物或細胞之均質混合物，均勻分裝於若干容器中，並以確保安定性的方式儲存及供生產使用。

建置新 WCB 應有適當管制程序確定其適用性，使用次培養序列之細胞製造生物製劑可以確保每批產品起始來源之一致性，有關於細胞庫建置之較完整討論，可參見 ICH Q5D 生物技術產品之品質：用於生物技術/生物產品之生產的細胞基質之衍生及特徵訂定。細胞庫應維持在經設計之儲存條件下，以維持細胞存活率並防止污染，且應定期監測，以確定其適用性。

### 2. 宿主細胞 (Host cell)

宿主細胞分為原核生物 (Prokaryote) 及真核生物 (Eukaryote)，原核生物為缺乏細胞核、粒線體等之微生物細胞 (Microbial cells)，具高生長速率、高生產率，如：大腸桿菌 (Escherichia coli, E. coli)；真核生物為有細胞核之哺乳細胞 (Metazoan cells)，具多變轉譯修飾特性 (e.g. Glycosylation、Phosphorylation)，如：倉鼠卵巢細胞 (Chinese Hamster Ovary, CHO)。

### 3. 細胞培養

自細胞庫取出後開始細胞培養製程，細胞於生物反應器中進行培養，應監測關鍵操作參數，設備設定參數如：培養體積、培養時間、震盪/攪拌速率、添加氣體及體積、培養溫度、pH 值、細胞/培養基比例及壓力等；設備顯示參數如：培養體積、培養時間、轉速、流速、CO<sub>2</sub>、培養溫度及 pH 值等。製程中管制 (In-Process Control, IPC) 應包含活細胞密度 (viable cell density) 及細胞存活率 (cell viability)

等項目。

#### 4. 細胞收集、分離

產品分泌至培養基，培養基經過濾分離細胞或碎片，於細胞收集階段之粗製液（unprocessed bulk）應考量檢測細胞存活率、負荷菌（Bioburden）、黴漿菌、病毒及產率等 IPC 項目。

#### 5. 細胞純化

自培養基、細胞衍生物之不純物中，純化標物及去除於細胞培養過程中產生之不純物，如 polymer 及 deteriorated molecule 等。純化可藉由親和層析（Affinity chromatography）、離子交換層析（Anion exchange chromatography）及粒徑篩析層析（Size exclusion chromatography）等方式；純化過程之控制參數包含速度、溫度、初始蛋白質總量、樹脂容積、樹脂適用性及圖譜等。IPC 應考量每一純化階段之內毒素、負荷菌、純度及產率，且可能包含 HCP/DNA、Polymers 及 Dimers 不純物生成；另，純化階段之過濾步驟之目的為濃縮標的物，若產品須無菌保證，則須另外考量包含物料供應商評估、濾器材質、孔徑大小及完整性測試等。

#### 6. 病毒去活化/移除

ICH Q5A 生物技術產品的品質：源自人類或動物細胞株之生物技術產品的病毒安全性評估提及生物原料藥之製程應包含病毒清除率（viral clearance study）之確效；病毒之清除分為去活化（viral inactivation）及移除（viral removal），去活化方式，如：酸化（e.g. pH 3）、溫度（e.g. 60°C）或有機溶劑/界面活性劑；移除方式，如：層析、過濾或沉澱（e.g. 硫酸銨、有機溶劑）。其中有關傳播性海綿樣腦症（transmissible spongiform encephalopathy, TSE）及牛海綿狀腦病（bovine spongiform encephalopathy, BSE）之管理可參 WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies 或各國 Organization for Animal Health 規範。

## 7. 產品品質管制

生物性藥品之品質管制規範可參照 ICH Q6B 生物技術產品之品質：生物製劑/生物性產品之檢驗方法及允收標準訂定，產品放行檢驗項目及方法如：

- (1) 物化特性 (Physicochemical properties)：蛋白質溶液、凍晶乾燥產品之外觀、胜肽圖譜/胺基酸序列或 pH 值。
- (2) 純度 (Purity)：離子交換層析測定分子電荷、毛細管電泳法 (SDS capillary eletrophoresis) 判定單株抗體結構、高效液相層析檢測碳水化合物或膠體滲透層析 (Gel permeation chromatography) 檢測單體 (Monomer)。
- (3) 生物活性 (Bioactivity)：如 KT-3 cell 為自 Lennert 氏淋巴瘤 (Lennert's lymphoma) 患者取得之淋巴細胞 (lymphocyte)，表面具超過 2000 個 IL-6 receptor，可運用於以 In-vitro 方式測定產品生物活性。
- (4) 不純物 (Impurity)：不純物可能源自宿主細胞蛋白質或 DNA、Protein A 層析管柱，可使用歐氏擴散法 (Ouchterlony) 或西方墨點法 (Western blot) 檢測。
- (5) 其他：免疫特性 (Immunochemical properties)、含量 (Quantity)、汙染 (Contaminants)、Polysorbate 80 及 Phosphate 等。

## 8. 儲存及運輸：

生物藥品儲存溫度多為 2-8°C 範圍，儲存環境應依倉庫溫度繪測評估結果加以監控，繪測條件須納入季節變換、裝載型式及溫度最熱/冷點，另，應設置警報系統，並訂有警戒範圍、發報路徑及備份系統等程序。

產品之運輸應考量運輸確效、包裝容器、委外合約服務、溫度監控及溫度短暫偏離等要項，以確保運輸過程應維持在外包裝及相關包裝標示所描述之界定範圍。

## 二、分組討論及模擬查核演練

### (一) 風險評估導入查核

品質風險管理是對藥物產品整個生命週期之品質風險之評價、管制、溝通及檢討之系統性的過程，風險評價（Risk Assessment）包含危害之辨識及暴露危害中相關之風險之分析與評估。現今製藥產業及政府權責單位之品質系統導入品質風險管理模式已成為國際趨勢，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及進行更有效的分配資源，以提升藥品GMP管理制度。

### (二) 實際模擬演練成果

#### 1. 步驟一：以風險管理為基礎的實地查核計畫

風險辨識（Risk Identification）為系統性的使用資訊，以辨識有關風險問題的危害或問題描述。資訊可能包含歷史數據、理論分析、情報蒐集以及利害關係。風險辨識提示潛在問題及其可能造成之結果。一藥品GMP稽查事件案之展開包含查核區域、流程、重點及確認要項之規劃：

- (1) 實驗室：查核流程為樣品接收室、理化實驗室、微生物實驗室、生物檢測實驗室、安定性試驗箱、留存樣品室及實驗室資訊管理系統；查核重點包含樣品之接收/儲存/銷毀/分派、標準品之儲存環境/保存期限、分析人員訓練、微生物實驗類別/繼代/培養基效能試驗、安定性試驗箱種類/溫度測繪/警報系統、留樣品數量/包裝及數據完整性管理程序；輔助資料可藉 SOPs 及使用紀錄、權限管控、IPC 及 DS 之規格等。
- (2) 上游製程-細胞培養：查核流程為細胞庫儲存場所、預培養步驟、發酵室及 IPC 室；查核重點包含細胞庫之儲存/檢驗/氮氣管理、製造區域之更衣/取樣/清潔程序及製程步驟/關鍵參數/重處理/再加工；輔助資料可藉細胞庫證明書、批次紀錄、計畫書與報告書。
- (3) 下游製程-純化：查核流程純化區域及調劑區域；查核重點包含製造區域之更衣/取樣/清潔程序、製程步驟/關鍵參數/重處理/再加工、樹脂再生、過濾器類型/完整性測試及 DS 冷藏傳送；輔助資

料可藉批次紀錄、計畫書與報告書。

## 2. 步驟二：查核所見情形之風險分析

風險分析 (Risk Analysis) 是就經辨識之危害所關聯的風險進行估計。它是連結於事件發生之可能性及損害之嚴重度的定性與定量過程，在有些風險管理工具中，檢測損害的能力 (可檢測性) 亦是風險估計中的因素。經模擬現場工廠查核之發現與問題，執行風險分析進一步調閱應確認之文件：

- (1) 實驗室：DS module 3、DS 半成品/成品規格、安定性計畫、留樣品保存容器、生物安全櫃壓差管理、KT3 細胞培養基確效及圖譜手動積分管理程序。
- (2) 上游製程-細胞培養：物料交叉汙染、細胞庫儲存區域之清潔、同級區作業室壓差規範、負壓傳遞箱評估、上游製程警報系統、消毒劑配製標示、培養基與中間體 Holding time 評估及製造現場取樣程序；調閱之文件如潔淨區更衣 SOP、細胞庫儲槽設備驗證及生物反應器取樣/清潔確效。
- (3) 下游製程-純化：現場清潔紀錄確實與否、已清潔製程工具管理及房室壓差超出規格；調閱之文件如級區設計評估報告。

## 3. 步驟三：查核所見情形之風險評估

風險評估 (Risk evaluation) 是將經辨識及分析的風險與已知的風險標準進行比對。風險評估是就所有三個基本問題考量其證據的強度。經實地查核與文件審查後，所見發現與問題：

**【因涉及廠方資訊，以下段落內容將不對外公開】**

## 肆、心得與建議

### 一、編列經費持續派員參與藥品GMP相關之國際學術會議、參訪及研訓活動：

茲因製藥技術不斷提升，國際GMP相關管理法規亦持續更新，藉參與國際研討會議，與他國稽查員交流互動，獲得GMP稽查及藥政管理經驗，汲取製藥產業新知識，了解國際GMP標準及管理趨勢，而協合GMP稽查標準，並精進我國稽查員GMP專業知識及稽查能力，培育與國際同步之種子人員。

二、 建立國際醫藥品訓練平台，強化國外講師資料庫：

PMDA-ATC近年與亞洲國家緬甸、印尼舉辦藥品管理相關會議，建議我國亦可與PMDA-ATC合作辦理藥品GMP相關管理訓練，邀請該單位資深講師授課，建構與國際標準接軌之藥品GMP稽查品質系統，加強國際間資訊交流、促進國際合作及確保與國際協和之稽查標準。