

出國報告（出國類別：其他－研究、開會）

出席 2019 年國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）官方委員會併紀念座談會及 GMP 稽查研討會

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、王湘瑜秘書
吳佩純專員、李金翰技士

派赴國家：日本

出國期間：108 年 11 月 9 日至 11 月 16 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 2020 年 1 月 1 日起新增義大利 DGSAF 為正式會員，會員數達 53 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（簡稱本署）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。

2019 年度 PIC/S 第二次官方委員會議暨年度研討會議由日本擔任主辦國於日本富山市召開，本署代表除出席 11 月 11-12 日官方委員會議，並受邀出席日方於 11 月 10 日舉行之 PIC/S 紀念座談會擔任演講嘉賓；並接續於 11 月 13-15 日參加 PIC/S 年度研討會，該研討會為各國官方稽查員聚首研討法規標準的年度盛會，日本 PMDA 亞洲藥品及醫療器材管理訓練中心(PMDA-ATC)舉辦之 GMP 稽查研討會，今年度亦與 PIC/S 年度研討會合併舉行，本次研討主題為「無菌產品之品質保證-PIC/S GMP 附則 1(Quality Assurance of Sterile Medicinal Products – Annex 1)」，共有來自 50 個國家約 160 位官方稽查員參與。

派員出席上述會議與研討會，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，掌握最新法規與稽查趨勢，並將研討會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 2020 年 1 月會員數增加到 53 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，以下簡稱本署）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、及菲律賓等國亦表達入會意願。

PIC/S 官方委員會議（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，2019 年度第二次官方委員會議於 11 月 11-12 日於日本富山市召開，由本署於 PIC/S 組織之代表陳映樺簡技及王湘瑜秘書出席此會議，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。另，本次會議主辦國日本於 11 月 10 日針對日本製藥業者舉辦「2019 PIC/S 紀念座談會（PIC/S Commemorative Symposium）」，就藥品製造及產品品質保證等議題進行專題演講與座談，本署代表亦受邀出席，陳映樺簡技並獲邀擔任講者分享我國赴日本執行稽查之案例與查核趨勢。

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。2019 年度 PIC/S 研討會於 11 月 13-15 日接連三天舉行，由日本「Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW)」及「Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)」

共同承辦。同時，PMDA 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）之 GMP 稽查研討會，今(2019)年度亦與 PIC/S 年度研討會合併舉行，主題為「無菌產品之品質保證-PIC/S GMP 附則 1 (Quality Assurance of Sterile Medicinal Products – Annex 1)」，陳映樺簡技受邀擔任工作坊協同主持人，議題內容包括介紹修訂中 PIC/S GMP 附則 1「無菌藥品製造」，並交流與討論無菌產品相關稽查法規、標準及案例研究，本署派員出席上述會議，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

一、行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署陳映樺簡技及王湘瑜秘書，經奉派於 2019 年 11 月 9 日起程赴日本富山市，參加「2019 PIC/S 紀念座談會」及「2019 年度 PIC/S 官方委員會會議暨年度研討會」，於 11 月 16 日返抵國門。另，衛生福利部食品藥物管理署吳佩純專員及李金翰技士，經奉派於 2019 年 11 月 11 日啟程日本富山市，參加「2019 GMP 稽查研討會」，於 11 月 16 日返抵國門。

二、2019 年度 PIC/S 第二次官方委員會會議暨年度研討會

（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：

日本 Ministry of Health, Labour and Welfare（MHLW）及 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（PMDA）

（三）時間：

2019 年 11 月 11-12 日 PIC/S 官方委員會會議（本署代表：陳映樺簡技、王湘瑜秘書）；

2019 年 11 月 13-15 日 PIC/S 研討會（本署代表：陳映樺簡技、王

湘瑜秘書)

(四) 地點：

日本富山市 ANA Crowne Plaza Toyama

(五) 主席：

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

(六) 出席人員：

PIC/S 官方委員會：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 50 個國家近 160 位官方稽查員參與。

三、2019 PIC/S 紀念座談會

(一) 主辦單位：

日本富山縣政府

(二) 時間：

2019 年 11 月 10 日 (本署代表：陳映樺簡技、王湘瑜秘書)

(三) 地點：

日本 Hotel Grand Terrace Toyama

(四) 主席：

Takakazu Ishii (石井隆一) /富山縣知事

(五) 出席人員：

日本製藥業者，約 200 人。

四、2019 GMP 稽查研討會

(一) 主辦單位：

日本 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency-Asia Training Center for Pharmaceuticals and Medical Devices Regulatory Affairs (PMDA-ATC)

(二) 時間：

2019 年 11 月 12 日至 15 日(本署代表:吳佩純專員、李金翰技士)

(三) 地點:

日本富山市縣民會館及 ANA Crowne Plaza Toyama

(四) 出席人員:

共計 6 名各國衛生主管機關參加,除我國 2 位代表外,包括菲律賓、馬來西亞、亞塞拜然及巴西各 1 位代表。

參、會議內容重點摘要

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

- (一) 2020~2021 年 PIC/S 主席將由 Ms. Anne Hayes(愛爾蘭/ HPR)接任, PIC/S 副主席則由 Mr. Paul Gustafson(加拿大/ROEB)擔任。
- (二) PIC/S 次官方委員會 (PIC/S Sub-Committee, SC) 幹部選舉,任期為 2020~2021 年,共選出超過 80 位新任幹部,我國代表陳映樺簡技獲選出任「訓練次委員會(SCT)」之副主席、「會員評鑑次委員會(SCC)」之委員及「政策發展次委員會(SCSD)」之委員,王湘瑜秘書獲選出任「溝通次委員會(SC COM)」之委員,及戴予辰副稽查員獲選出任「GMDP 法規協和次委員會(SCH)」之委員,皆為 PIC/S 組織會務樞紐,將可直接參與 PIC/S 組織之重要決策,有助提升本署於 PIC/S 組織之地位,以期推展國際合作事務。2020~2021 年 PIC/S 次官方委員會之主席與副主席整理如下表一。

表一、2020~2021 年 PIC/S 次官方委員會之主席與副主席

次委會	主席	副主席
訓練 Training, SCT	Mr. Jacques Morénas/ 法國 ANSM	Ms. Ying-Hua(Ellen) Chen/ 台灣 TFDA
專家圈 Expert Circles, SCEC	Dr. Andreas Krassnigg/ 奧地利 AGES	Mr. Guillaume Renaud/ 法國 ANSM
政策發展 Strategic Development, SCSD	Ms. Susan Laska/ 美國 USFDA	Mr. Richard Andrews/ 英國 MHRA

會員資格符合性評鑑 Compliance, SCC	Ms. Stephanie Anctil/ 加拿大 ROEB	Mr. Richard Andrews/ 英國 MHRA
GMDP 法規協和次委員會 Harmonisation of GM(D)P, SCH	Mr. Paul Gustafson/ 加拿大 ROEB	Mr. Francesco Cicirello/ 澳洲 TGA
風險、稽查及預算 Budget, Risk & Audit, SCB	Mr. Ger Jan van Ringen/ 荷蘭 IGJ	Ms. Marta Alicia Cicero/ 阿根廷 INAME
溝通 Communication, SC COM	Mr. David Churchward/ 英國 MHRA	Mr. Luis Rodrigo Piñeiro/ 阿根廷 INAME

(三) 會中選出 PIC/S Executive Bureau (EB) 核心幹部，任期為 2020~2021 年，EB 成員包括：

- 主席：Ms. Anne Hayes (愛爾蘭/ HPRA)。
- 副主席：Mr. Paul Gustafson (加拿大/ROEB)，並為 SCH 主席。
- 前任主席：Mr. Boon Meow Hoe (新加坡/HSA)。
- 各次委員會 (SCSD、SCC、SCT、SCEC、SCB 及 SC COM) 主席。

(四) PIC/S 組織將新增 1 個會員「義大利/DGSAF (動物用藥)」於 2020 年 1 月 1 日起成為 PIC/S 組織第 53 個會員。

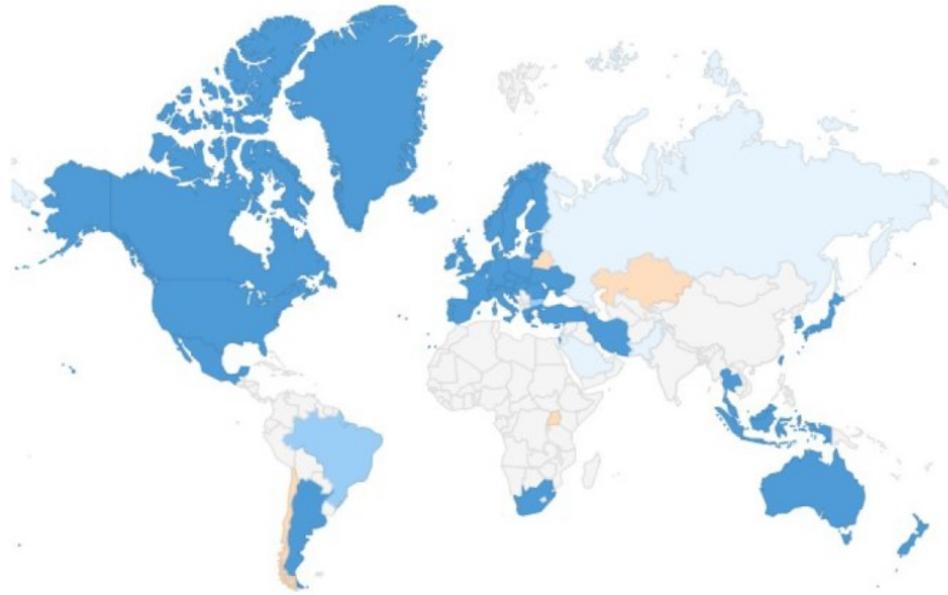
(五) 他國申請 PIC/S 入會現況：

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) 巴西 (National Health Surveillance Agency, ANVISA)：2010 年 7 月提出入會評鑑申請，因組織進行重大重組，PIC/S 組織同意評鑑期程延長至 2021 年，並已於 2019 年 10 月進行實地評鑑。
- (3) 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，並規劃另於 2020 年第一季併加拿大 MRA 評估作業執行聯合實地評鑑。

2. 預評鑑 (Pre-Accession) 申請國家：

- (1) 孟加拉(Directorate General of Drug Administration, DGDA):2019年2月提出入會預評鑑申請。
 - (2) 約旦(Jordan Food & Drug Administration, JFDA):2018年8月提出入會預評鑑申請,目前尚在評鑑中。
 - (3) 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。
 - (4) 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,已於2019年4月完成評鑑程序,預計近期將提出正式入會申請。
 - (5) 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,已完成評鑑程序,預計近期將提出正式入會申請。
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,就其申請入會之疑慮及申請預評鑑之可能性進行討論。
 - (2) 菲律賓(Philippines Food and Drug Administration, PFDA):已於2019年4月完成東協互認協議(ASEAN MRA GMP Panel of Experts)之實地評鑑作業,預計近期內重新提出入會申請。
4. 2020年PIC/S會員及申請入會國家分布圖(深藍色:53個正式會員國,藍色:3個人會申請中國家,淡藍色:5個預評鑑申請國家,橘色:4個前預評鑑申請國家,資料來源:2019年12月PIC/S Press release)。



(六) PIC/S 現有會員之再評鑑 (Re-assessments) :

1. 2019 年接受再評鑑的會員：加拿大 ROEB 及南非 SAHPRA。
2. 預訂 2020 年接受再評鑑的會員：印尼 NADFC 及紐西蘭 Medsafe。

(七) 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 (manufacture of sterile medicinal products)」之最新進度：聯合修訂工作小組由法國 ANSM 代表擔任主席，本署亦派代表參加，草案經第 2 階段公開意見徵詢的 6000 多條回饋意見進行再次修訂及最後一次會員意見徵詢，並規劃針對草案可能會涉及之 PIC/S 指引文件進行檢視與修訂。

2. PIC/S GMP Guide 附則 2「生物原料藥與藥品製造 (manufacture of biological medicinal substances and products for human use)」增/修訂工作之最新進度：

修訂工作小組由澳洲 TGA 代表擔任主席，以因應歐盟於 2017 年 11 月自行頒布之「Guidelines on GMP specific to ATMP」，針對 ATMP 產品於 PIC/S GMP Guide 下增加附則「Annex 2A: Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use」，原附則 2 轉為「Annex 2B: Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use」，並配合歐盟 EU GMP Guide-Annex 2 一併修訂。2 份文件草案已進行會員及專業公/協會 (focused stakeholder)

意見徵詢。

3. PIC/S GMP Guide 之最新修訂進度，包括：
 - (1) 修訂附則 13 「研究用藥品的製造 (manufacture of investigational medicinal products)」：已於 2019 年 11 月完成會員第二階段意見徵詢。
 - (2) 修訂附則 16 「AP 認證及批次放行 (Certification by the Authorised Person & Batch release)」：已完成會員第二階段意見徵詢，並於會上討論是否保留或排除輸入藥品管理內容。
 - (3) 修訂附則 21 「藥品輸入業者 GMP (Importation of medicinal products)」：由歐盟與 PIC/S 組織聯合進行增/修訂作業。
4. PIC/S 「血液機構及醫院血庫 GMP 規範 (PIC/S Good Practice Guidelines for Blood Establishments and Hospital Blood Banks)」，工作小組由瑞士 Swissmedic 代表擔任主席，本署亦派代表參加，草案將進行會員第二階段意見徵詢，及配合修訂原稽查指引文件「PIC/S Good Practice Guidelines for Blood Establishments and Hospital Blood Banks」並轉換為稽查備忘錄「PIC/S Aide Memoire to Inspections of Blood Establishments and Plasma Warehouses」，刻正進行會員意見徵詢。
5. PIC/S 「數據完整性指引文件 (PIC/S guidance on Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments)」，增/修訂工作小組由英國 MHRA 及澳洲 TGA 代表擔任聯合主席，已完成專業公/協會 (focused stakeholder) 意見徵詢，目前正進行回饋意見檢視，另配合發展之稽查備忘錄「PIC/S Aide Memoire on Inspection of Data Management and Integrity」及「PIC/S Aide Memoire on PIC/S Data Integrity System-Specific Guidance」將於近期內生效。
6. 其他修訂中的文件，包括配合已生效之缺失分級指引文件一併修訂之「稽查報告格式 (PIC/S SOP on Inspection Report Format)」、共用廠房交叉污染管制專家圈發展之稽查備忘錄「PIC/S Aide-Memoire on Inspection of Health Based Exposure Limit (HBEL) Assessments and use in Quality Risk Management」及 Q&A 「Questions and Answers on Implementation of Risk-based Prevention of Cross-contamination in Production and Guideline on Setting Health-Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal

Products in Shared Facilities」等。

(八) PIC/S 組織章程 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) 修訂進度

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，本次大會進行最終討論及生效決議。

(九) PIC/S 稽查學院 (PIC/S Inspectorates' Academy, PIA) 現況與發展

PIA 為全球性的稽查員線上學習中心，成員包括來自會員超過 2000 位官方稽查員，其成立目標係提供國際標準調和一致化的 GMP 訓練課程及稽查員考核程序，以降低稽查組織或稽查員間的標準差異，促進會員間互信進而採認查核結果。

PIA 規劃依 3 階段建置，已於 2016 年完成第 1 階段的網站架設及訓練教材上傳，目前已進入第 2 階段，目標為完成訓練需求的辨識、線上學習系統 (E-learning & Webinars) 的發展及課綱的建立，並持續尋找金援與資源支持學院的運作。

本次會議另針對稽查員特殊專門領域的基本訓練需求、課綱內容及資格考核等相關草稿文件進行討論，並以品質風險管理為示範主題分享課綱模板，並於線上學習系統 (Learning Management System, LMS) 進行示範。

(十) 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. 2020 年 5 月 26-28 日於烏克蘭基輔由 SMDC 承辦「PIC/S 優良運銷規範專家圈會議 (PIC/S Expert Circle on Good Distribution Practices)」。
2. 2020 年 10 月 19-23 日於日本由 PMDA 主辦 (PIC/S 組織支持) 「Japan / PMDA - ATC GMP Inspection Seminar」。
3. 2020 年 11 月 18-20 日於泰國曼谷由 Thai FDA 承辦「PIC/S 年度研討會 (Annual PIC/S Seminar on “How to be a Good GMP Inspector in

2020”）」。

4. 2020 年（詳細日期待定）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）」。

（十一）PIC/S 官方委員會會議其他摘要

1. 更新預評鑑指引文件（PIC/S Pre-Accession Guidelines），加入查檢表單，以簡化程序並確保申請國家了解並自我評估是否符合 PIC/S 組織的相關要求項目。
2. 與 ICH 代表會晤商討強化雙邊合作及共同舉辦訓練課程之可行性。

二、2019 PIC/S 紀念座談會

為強化本次 PIC/S 官方委員會暨年度研討會在日本舉辦之效益，日本富山縣政府特別針對日本製藥業者舉辦「2019 PIC/S 紀念座談會（PIC/S Commemorative Symposium）」，針對藥品製造及產品品質保證進行專題演講與座談，並邀請 PIC/S 主席 Mr. Boon Meow Hoe（新加坡 HSA）介紹 PIC/S 組織包括會員組成、願景、國際間 GMDP 法規調和之角色、稽查員訓練、成立稽查學院及會員間的國際合作與推動會員信賴及查核結果採認等。本署代表陳映樺簡技則擔任講者分享我國藥品 GMP 管理制度、輸入藥品管理及日本藥廠在我國註冊現況與我國赴日本執行稽查之常見缺失等。會議最後由三位日本業界代表分享產業最新技術與強化 GMP 及藥品品質之措施。

三、2019 年 PIC/S 研討會（PIC/S Seminar）：無菌產品之品質保證-PIC/S GMP 附則 1

（一）PIC/S GMP 規範附則 1 修訂摘要說明

本附則自 1989 年 PIC/S GMP 採用，因舊條文內容恐無法符合現行無菌製藥技術發展，前次於 2009 年完成修訂，並於 2015 年再次啟動修訂工作，惟經各會員針對各重要問題點進行長期討論，草案至 2017 年 12 月 20 日才正式發布並公開諮詢，自草案發布以來收到超過 6000 條建議，2018~2019 年期間草案再次歷經 2 次修改，本次修訂涉及大幅技術層面的變更，條文由現行 127 條新增至 270 條，並新增近 70 條規範，修訂

重點摘要如下:

1. 潔淨室設計:

- i、無菌操作於 A 級區下執行，其背景應至少於 B 級區規範，並以無菌操作之作業區為核心，層層向外管制環境潔淨程度。
- ii、潔淨區分級(classification)參照 ISO 14644 規範(現行為 2015 年版)更新，並明訂潔淨區驗證執行項目。
- iii、於新條文中明確區隔「潔淨區驗證(Qualification)」與「潔淨區環境監控(Environmental monitoring)」之要求。

2. 屏障技術(Barrier technologies):

- i、建議業者使用屏障技術或隔離裝置，減少人員介入及減少污染風險。設備驗證應遵循 PIC/S GMP 附則 15 規定，且明訂效能監測及設備維護項目及頻率，包含手套更換、檢視及測試等作業。
- ii、設備之清潔及去污染程序應經確效及嚴控管制，另應有科學性證據使用之消毒劑不會對產品有不良影響。

3. 消毒措施:

- i、消毒或清潔程序應有合適之污染防制措施並執行確效。
- ii、交叉污染防治(包括特定消毒作業及監測)應經適當的風險評估及對應措施。

4. 製藥用水系統：系設計應考量盲管、水流速度及紊流，允許使用非蒸方法製造注射用水；另，明訂品質監測之取樣點。

5. 濕熱滅菌作業與設備原位滅菌確效及監測: 明確規範系統驗證、滅菌確效及常規監測應執行之項目。

6. 明定使用密閉系統(closed system)及一次性使用系統(single use system)應注意事項。

7. 成形/充填/密封技術(Form-fill-seal):驗證及確效作業應遵循 PIC/S GMP 附則 15 規範，並明訂監測項目。

8. 凍晶乾燥製程:盡可能降低作業人員之介入、每次凍晶乾燥作業完成後應有完整滅菌、需執行濾膜及真空度之完整性測試等。

另，講師針對本次修訂新增之污染控制策略(Contamination Control Strategy)說明，對於控制策略可從「組織及技術方法」、「相關知識及持續精進」、「製藥品質系統」及「風險評估、監控及資料趨勢審視」4 個面向思考，業者應依自身特性制定全廠性之污染管制策略及預防工作，且應納入包裝與運銷作業，並定期確認策略之有效性。

現附則 1 正依各界回復進行修訂，預計將於 2020 年第 3 季送交最終版本予 EU commission 進行討論。

(二) 無菌製程模擬試驗

為確保無菌產品之無菌性，無菌充填及密封之操作應經適當設計、確效及持續確認。無菌製程確效可藉由製程模擬執行，並應注意幾個觀念：(1)用以確認無菌操作作業之合宜性(2)應能代表真實之生產作業(3)每生產線及每作業班次應半年執行一次。講師以美國 FDA 於 2004 年公告之「Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing」說明執行製程模擬時應考慮之面向，生產線初次驗證時應至少執行連續 3 次成功之測試，後續個別生產線應每半年執行驗證。若任何變更或事件發生時應執行額外之製程模擬，在設計時應盡可能與例行生產時相同，並考量每班之代表性活動、生產線上作業速度、最差狀況(如作業介入、換班情形)及可能造成污染之風險，此外，培養基之選用應證明可使藥典之指標微生物生長。在實際執行時，應有書面記載製造條件及模擬之活動，針對拒用的已充填單元，必須記錄拒用原因，因外觀不良而被排除的產品，需被培養並納入製程模擬結果的討論中，必要時可錄製影像，將容易找出人員操作是否對於無菌操作有無不良影響，可進而改善無菌操作作業。講師提供了查核製程模擬可關注之重點，並提醒應判定廠方擬訂之計畫是否有科學性的證據去佐證合理性。另，若模擬結果發現有微生物污染情形，應仔細找出問題及根本原因，執行矯正及預防措施並執行再確效。

最後講師分享美國 FDA 統計近 9 年無菌藥品回收之原因及因模擬製程問題判定違反 GMP 之實際案例，涉及人員無菌操作不佳、環境監控、充填線設計問題等，由此得知無菌製程模擬涉及面向相當廣泛，確保無菌產品之品質，應全面向之加以管理。

(三) 無菌產品潔淨室管理

本次附則 1 修訂版本針對潔淨室管理有大幅之增修，包括原有之微粒子規格參照 ISO 14644-1 標準(現行為 2015 年版)更修，並於條文中明確規範再驗證之項目與頻率、取樣點位之規劃，此外特別納入污染管制策略等。另，環境及製程監控亦為本次修訂之重點之一，講師說明廠方制定監控計畫應納入風險評估，包括取樣位置、頻率、方法及培養條件等，

且應建立檢測項目警戒及行動值並定期執行趨勢分析，講師並提醒執行環境監控時常見之問題及應注意事項。

廠內除維護作業環境之潔淨度外，亦應建立有效之清潔、消毒及去污染程序，以維持環境之潔淨度，講師也提供了一些清潔及消毒基本原則供稽查員參考，包括廠方應定期監控消毒程序之有效性、於 A、B 級區使用之消毒劑在使用前應確保其無菌性、自行配製之消毒劑應有監控無遭受微生物污染之方法等。又因現行對製造作業環境要求日益提高，使用屏障系統(RABS)或隔離裝置之普及率日益增加，如何有效執行去污染及其方法確效為首要考量。

(四) 應用品質風險管理原則制定稽查計畫

製藥廠稽核為相當繁複作業，稽查員在執行查核皆應事先做好完善之準備，講師本次分享可著手之內容包括瞭解製造廠基本狀況，包括持有之製造許可及 GMP 狀態、閱讀工廠基本資料及前次查核報告、亦可與負責前次查核之稽查員討論製造廠狀態、確認自上次查核後廠內有無回收或品質缺陷議題等，講師透過預設案例與現場之稽查員進行討論並分享其查核重點。

講師分享如何將 ICH Q9 之品質風險管理規範應用於稽查計畫訂定，引用預設案例逐一說明風險管理過程流程：風險評估、風險管控、風險溝通、風險回顧，各個階段應考量之問題，首先針對預設案例列出風險因子、導致之原因及潛在之管控方式，依據風險安排其查核計畫及人數，並導入風險評價常用之 3 個問題，界定擬定之查核計畫是否有不周延之處，並應用風險溝通與其他團隊成員討論查核計畫並執行分工；最後講師舉例說明查核當天發現製造廠有重大變更，需重新視風險調整查核計畫也視為風險回顧之一環。

品質風險管理可以協助稽查員事先考量風險，擬定完善查核計畫，提升查核品質及效率，確保藥廠 GMP 狀態符合要求。

(五) 單次使用系統(Single Use Systems, SUS)

單次使用系統常用於無菌原料藥、無菌或非無菌生物性之中間品及無菌最終產品，常見之形式包括管路、過濾器、袋子、儲存桶及感應器等，製藥產業使用單次使用系統之優點包括減少維護花費、降低污染之風險，縮短生產作業時間並賦予製造廠在製程設計有更大之彈性空間；除了上

述的優點外，也存在許多問題，包括系統產生之不純物是否對產品有潛在或顯著影響，另供應商是否能持續且穩定供應 SUS。

講師亦舉例說明當廠內挑選合適之單次使用系統可執行評估之項目，並在研發階段應執行相關驗證，確保符合需求，並從接收至使用前應執行適當檢視及抽樣檢驗，以確保系統品質；品質不僅僅仰賴檢驗數據結果，也需由接受過妥善訓練的人員操作，此外應與供應商建立溝通管道，開發階段檢視供應商提供支持性資料，選擇合宜之系統。最後講師亦分享當已開始使用該系統時，若過程發生異常情形，廠內品質系統應即時導入，透過多方面維持單次使用系統適用性。

(六) 注射用水管理

現行 PIC/S GMP 附則 1 對於水系統管理著墨不多，本次修訂將許多技術文件所提及之要求一併納入，包括新增注射用水可以非蒸餾方式製造，如超過濾膜等方式，簡要介紹兩種方法之設計規劃、特性及應考量重點，並介紹水系統處理單元之功用，如逆滲透膜、電去離子器(EDI)、蒸餾機及超過濾膜等。此外，修訂中之附則 1 也明文規範注射用水在循環段應維持的溫度、管路設置應避免造成微生物生長，可透過選擇使用之管路材質、管路裝設應考量斜率及避免有盲管，並規範儲存桶應配置可滅菌的疏水空氣過濾器，過濾器使用前後皆需執行完整性測試。最後結論說明水質日常監控、消毒方式及維護保養頻率也是維持水質之重要環節，另補充說明因非蒸餾製造之注射用水，其微生物污染之風險機率較高，必要時可導入快速微生物檢測系統，即時偵測微生物生長，以確保水質符合藥典規格。

(七) 無菌製劑廠查核觀察情形分享

講師分享本身在查核無菌製劑廠之經驗及常見缺失，範圍包括製藥品質系統之管理、廠房設施設備之規劃及維護管理、人員衛生管理(含進出權限、更衣程序)、物料試劑管控、產品容器之清洗及滅菌、充填溶液之製備、無菌充填製程，包括充填組件之組裝、充填及凍晶乾燥之過程、最終滅菌、製程模擬試驗、異檢及包裝作業與品管實驗室，每個章節皆以圖示、照片與文件照片說明缺失內容，最終講師認為各製造廠於 GMP 之遵從程度差異甚大，常見缺失不限於特定區域，GMP 推動等有賴於製造業者之知識管理及教育程度，新版附則 1 之修訂將有助於釐清業者與法規單位對 GMP 規範之看法及趨向一致性。

(八) 快速微生物檢測系統(Rapid Microbiological Methods, RMMs)

快速微生物檢測系統具有即時提供微生物檢測結果且取樣過程中較少微生物污染之風險等優點，現已受製藥業廣為應用，應用範圍包括環境監控、水質檢測及系統監控、負荷菌管控等，另美國及歐洲藥典亦訂定章節規範快速微生物檢測可作為無菌試驗之替代方法。另引用文獻說明無菌製程因使用隔離裝置、RABS 設備等，環境監控檢測到有微生物之機率幾乎為零；水質檢測因取樣代表性問題，檢測結果含有微生物之機率近 1%，倘若使用 RMMs 可有效提升偵測率且能連續監控，可確保製造環境之無菌性及製造用水之品質。最後介紹挑選螢光染色及流式細胞儀檢測方法之原理及確效方式，並舉實際案例說明使用 RMMs 之優勢。RMMs 現已被各國藥典視為有效之微生物檢測方式，且可即時得知製程環境結果及水質情形，可更有效率管控無菌製劑之品質。

四、2019 年 GMP 稽查研討會

PMDA 自 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)，每年皆辦藥品 GMP 稽查研討會供亞洲衛生主管機關派員參與，以期提升 GMP 標準協和化，因今年度適逢辦理 2019 年 PIC/S 年度研討會，PMDA-ATC 之 2019 年 GMP 稽查研討會併同辦理。此外 PMDA-ATC 亦安排講師介紹 PMDA 之組織架構、歷年 PMDA-ATC 舉辦之訓練活動、富山縣 GMP 稽查系統架構、PIC/S 組織介紹、今年度 PIC/S 年度研討會內容回顧，最後由各與會成員進行無菌製劑之查核經驗分享。

肆、心得及建議

一、積極參與 PIC/S 會務與活動，培養與深化國際人脈

PIC/S 組織自 1995 年成立以來，會員數逐年增加，至 2020 年已達 53 個會員，分屬 49 個國家，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，近年來更積極邀請印度與中國兩大藥品生產國參與 PIC/S 活動，並多次召開會議討論未來申請入會之可能性，各國亦愈趨重視自身在 PIC/S 組織之影響力，本次 2020-2021 年副主席選舉更出現多人競爭之情形，各國亦積極派員擔任組織幹部及舉辦活動。

本署自 2013 年成為 PIC/S 會員後，積極參與 PIC/S 組織會務及活動，本次 PIC/S 改選 2020-2021 幹部，本署代表亦成功當選出任 PIC/S 訓練次委員會之副主席、PIC/S GMDP 法規協和次委員會之委員及 PIC/S 溝通次委員會之委員。本署定期派員參加 PIC/S 舉辦之會議外，並派員擔任多個次委會幹部參與組織會務決策，及派員參加專家圈與工作小組等，與國際專家共同研商 GMDP 法規標準之修訂，除表達我國意見外，亦可即時掌握國際最新法規發展趨勢，提升我國製藥品質。此外，本署自 2017 年連續 3 年在台舉辦 PIC/S 活動，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。

面對越來越多的會員及中國大陸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，除持續推派同仁參與 PIC/S 會議與活動，並繼續支持與協助同仁在 PIC/S 會務與活動的參與，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、持續參與及關注 PIC/S GMP Guide 附則 1 (GMP 無菌產品的製造) 之修訂進度，培訓無菌產品製造專業領域之稽查員，並協助藥廠提升標準

無菌藥品因用於直接注入人體，一但遭受污染之藥品注入體內將對於病患造成立即、甚至不可逆的傷害，是以無菌產品的製造環境條件與生產作業要求均較一般藥品更為嚴格。隨製藥技術日新月異、無菌製劑 GMP 標準愈趨嚴謹，PIC/S 刻正修訂中之 PIC/S GMP Guide 附則 1 (GMP 無菌產品的製造) 係與歐盟 EMA 及 WHO 聯合修訂，屆時完成修訂的版本，便是全球通行的 GMP 標準。

參與本次研討會，對於 PIC/S GMP 附則 1(無菌藥品製造)草案中較大變更處與較具爭議處進行演講與討論，有助掌握 GMP 規範之精髓。本署已派員參與該修訂工作小組，除將持續關注修訂進度，屆時訓練資料於 PIC/S 稽查學院公開後，建議所有 GMP 稽查員皆透過 PIA 自我學習，並培訓種子稽查員，納入業者 GMP 教育訓練課程中，讓國內業界同樣能獲得新資訊。同時期許無菌製劑藥廠亦應嚴正以待，可透過參予訓練課程與資訊收集，隨時掌握製藥新科學技術與法規標準，並將所獲得的

新思維導入無菌製劑生產作業管理中，保障無菌製劑品質，維護社會大眾用藥安全。