

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

出席 2022 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：陳映樺副組長、王湘瑜秘書
派赴國家：愛爾蘭
出國期間：111 年 10 月 1 日至 10 月 9 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，會員遍佈全球五大洲，至 2022 年已有 54 個會員，分屬 50 個國家，並持續增加中。PIC/S 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，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（2022）年度 PIC/S 官方委員會議於 10 月 3-4 日於愛爾蘭都柏林召開，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 10 月 5-7 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「製藥品質系統稽查作業（Inspection of the Pharmaceutical Quality System）」，有來自世界各國的官方稽查員參與。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.....	7

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，在國際間扮演重要角色。PIC/S 組織會員遍佈全球五大洲，迄 2022 年已有 54 個會員，分屬 50 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保加利亞、亞美尼亞、俄羅斯、約旦及沙烏地阿拉伯，預評鑑申請的國家包括中國及亞塞拜然，另巴基斯坦及菲律賓等國亦表達入會意願。

PIC/S 官方委員會（Committee Meeting）每年定期召開，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（EC、EMA、EDQM、UNICEF、WHO、WOAH）及受邀之入會申請國家代表等，今（2022）年度於 10 月 3-4 日在愛爾蘭都柏林召開，為疫情後首次召開之實體會議，由食藥署於 PIC/S 組織代表陳映樺副組長及王湘瑜秘書出席，會中積極參與 PIC/S 會務與決策討論，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，每年挑選特定 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。2022 年度 PIC/S 研討會於 10 月 5-7 日接連三天舉行，由愛爾蘭 The Health Products Regulatory Authority (HPRA) 承辦，主題為「製藥品質系統稽查作業 (Inspection of the Pharmaceutical Quality System)」，針對製藥品質系統之有效性評估、年度產品品質檢討、偏差事件處理、變更管制與偏離規格調查等議題進行研析與分組討論，陳副組長亦獲邀與日本 PMDA 代表共同擔任工作坊「Change Management」主持人，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副組長及王湘瑜秘書，經奉派於 2022 年 10 月 1 日起程赴愛爾蘭都柏林，參加「2022 年度 PIC/S 官方委員會會議暨年度研討會」，於 10 月 9 日返抵國門。

二、2022 年度 PIC/S 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：

愛爾蘭 The Health Products Regulatory Authority (HPRA)

(三) 時間：

2022 年 10 月 3-7 日

(四) 地點：

愛爾蘭都柏林 Radisson Blu Royal Hotel

(五) 主席：

Mr. Paul Gustafson / Health Canada (ROEB), Canada

(六) 出席人員：

PIC/S 官方委員會：PIC/S 會員代表，PIC/S 合作夥伴代表 (EC、EMA、EDQM、UNICEF、WHO 及 WOH) 及其他受邀參加之 PIC/S 入會申請國家代表等。

PIC/S 研討會：PIC/S 會員與非會員的官方稽查員。

參、會議內容重點摘要

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

(一) 「歐盟執委會 European Commission (EC)」於 2022 年 7 月 19 日正式成為 PIC/S 組織第 6 個合作夥伴。

(二) PIC/S 會員 (Participating Authorities) 評鑑進度更新

1. 已向 PIC/S 提出入會申請 (Membership application) 的國家：
 - (1) 亞美尼亞 (Scientific Centre of Drug and Medical Technology Expertise, SCDMTE)：2017 年 9 月提出入會評鑑申請，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，目前尚在評鑑中。
 - (3) 沙烏地阿拉伯 (Saudi Food and Drug Authority, SFDA)：2020 年 2 月提出入會評鑑申請，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")：2020 年 12 月提出入會評鑑申請，戰爭因素目前暫停評鑑程序。
 - (5) 約旦 (Jordan Food & Drug Administration, JFDA)：2021 年 1 月提出入會評鑑申請，目前尚在評鑑中。
 2. 已向 PIC/S 提出預評鑑申請 (Pre-Accession application) 國家：
 - (1) 亞塞拜然 (Analytical Expertise Center, AEC)：2020 年 8 月提出預評鑑申請，目前尚在評鑑中。
 - (2) 中國大陸 (National Medical Products Administration, NMPA)：2021 年 9 月提出預評鑑申請，目前尚在評鑑中。
 3. PIC/S 現有會員之再評鑑 (Re-assessments)：
 - (1) 目前接受再評鑑的會員：印尼 NADFC、紐西蘭 Medsafe 及南非 SAHPRA。
 - (2) 下一輪接受再評鑑會員：台灣 TFDA (2023 年)、日本 MHLW/PMDA (2024 年) 及韓國 MFDS (2024 年)。
 4. 其他表達入會意願國家：
 - (1) 巴基斯坦 (Drug Regulatory Authority of Pakistan, DRAP)：預評鑑案已於 2021 年 3 月結案，表示將重新提出評鑑申請。
 - (2) 菲律賓 (Philippines Food and Drug Administration, PFDA)：已成功加入東協互認協議 (ASEAN Sector MRA for GMP Inspection of Manufacturers of Medicinal Products)，表示將重新提出評鑑申請。
- (三) PIC/S GMP 規範與相關指導文件之修訂現況
1. PIC/S 組織、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)」將於 2023 年 8

月 25 日正式生效（第 8.123 條將延期至 2024 年 8 月 25 日生效），並規劃成立聯合工作小組或轉為專家圈，制定解釋指南、開發訓練教材，並透過與 PDA、ISPE 合作提供訓練，及收集執行面議題等。

2. 修訂 PIC/S 稽查報告範本（PIC/S Inspection Report Format），參考歐盟稽查報告予以協和一致，以強化歐盟與非歐盟會員間之稽查報告相互採認，同時配合「Pharmaceutical Quality Knowledge Management System, PQ KMS」長期開發計畫及單一製造廠指標（Unique Facility Identifiers, UFI）開發，一併修訂稽查報告範本。
3. WHO 提案針對抗生素製造廠（製劑與原料藥廠）研擬制定環境管控相關指引文件。

（四）發布 PIC/S 2023-2027 組織策略計劃（Strategic Plan）

PIC/S 組織於 2022 年 9 月 28 日發布未來 5 年（2023-2027 年）之發展策略，核心工作項目包括推動稽查結果互認（Inspection reliance）、成為 GxP 法規協和論壇中心（Preferred forum for GxP harmonisation）、建立稽查員培訓中心（Centre of excellence in training of regulatory inspectors）、協助稽查單位因應未來變化（Preparing inspectorates for the future）、促進合作夥伴關係（Partnership and stakeholder co-operation）及強化組織運作量能（PIC/S operational capacity）。

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

PIC/S 組織於 2014 年成立稽查學院（The PIC/S Inspectorates Academy, PIA），作為 54 個會員超過 2000 名稽查員的線上學習中心與交流平台，提供全球一致性的稽查員訓練課程，目標是促進各國 GMP 稽查標準的協和一致性。PIC/S 組織持續發展課綱（curricula）與線上學習模組（e-learning modules），目前規劃之課程主題包括品質風險管理（Quality Risk Management, QRM）、稽查技巧（Soft Skills）、ICH Q12 及會員資格評鑑主審官訓練（Auditors Training）等。

（六）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. 2022 年 11 月 29 日至 12 月 2 日於巴西聖保羅由 ANVISA 舉辦「PIC/S 品質風險管理專家圈活動（PIC/S Expert Circle on Quality Risk Management (QRM) Advanced Training Event and Meeting）」。
2. 2023 年 11 月於泰國曼谷由 Thai FDA 承辦「PIC/S 年度研討會（Annual PIC/S Seminar on “How to be a Good GMP Inspector in 2023”）」。

3. 2023 年由奧地利 AGES 舉辦「歐盟-PIC/S Annex 2A 聯合線上研討會 (EC – PIC/S training webinar on Annex 2A)」。
4. 2024 年於巴西由 ANVISA 承辦「PIC/S 年度研討會 (Annual PIC/S Seminar)」。

二、2022 年 PIC/S 研討會 (PIC/S Seminar)：製藥品質系統稽查作業

(一) 製藥品質系統的組成及有效性評估

國際醫藥法規協會(ICH)之品質規範指引 Q10「Pharmaceutical Quality System, PQS」核心理念為建立與維持有效的製藥品質系統，以達到產品實現 (Achieve product realisation)、建立與維持有效控制 (Establish and maintain a state of control) 及持續改進 (Facilitate continual improvement) 的目標。建立良好 PQS 是高層管理者的責任，並需要所有階層人員參與，基本項目包括產品製程表現、品質監測、矯正與預防措施管理、變更管制及管理審查等，藥廠應善用品質風險管理策略，並將 PQS 理念融入藥品全生命週期的各個階段。

查核藥廠 PQS 有效性的評估項目包括管理階層責任 (品質政策、管理審查、內部稽核及充足資源提供)、品質單位監管 (供應商管理、委外作業管理、品質協議建立及程序與紀錄檢討) 及風險管理執行 (人員教育訓練、變更管制作業及數據完整性管理) 等，確認各項目是否確實執行並符合規範，以達到 PQS 持續改進之目的。

(二) 產品品質檢討/年度產品品質評估查核

產品品質檢討 (Product Quality Reviews, PQRs) 為 PQS 有效性指標之一，目標係協助藥廠持續監控製程穩定性、原物料及成品均符合規格、變更追蹤、怨訴及偏差事件的趨勢管理等。執行 PQRs 的查核時，首先應確認相關規範，包括文件建立時間 (頻率及時限)、檢討項目組成及評估、彙整與核准文件之責任歸屬，檢討項目組成應包括批次資料 (關鍵製程中管制及最終產品結果)、變更管制事件、偏差事件、怨訴及安定性資料等，建議的查核時機為完成製造現場查核後及文件檢閱前，挑選查核標的可參考當年度生產批量、前次查核品項或有怨訴事件之產品。PQRs 是稽查員執行藥廠 GMP 查核的優良工具，透過 PQRs 報告提供的數據與趨勢分析，找出可能的系統性問題，而非僅是單一事件。

(三) 偏差事件與矯正預防措施查核

偏差管理系統的查核項目包括藥廠對偏差事件定義的合理性、偏差事件提出 (是否所有人員均可提出及即時性)、審查會議召開情形、紙本或

電子紀錄、調查階段（調查中、結案、逾期）、分級狀況（可否異動）、調查內容與風險分析（細節描述、重複發生頻率、工具運用）、根本原因判定及影響衝擊評估（產品放行或回收）、趨勢分析及相應行動等。矯正預防措施的管理系統查核項目包括來源（偏差事件、怨訴、OOS、自我查核等）、責任歸屬、執行時效、後續追蹤及有效性評估、最終核准與結案等。

查核偏差事件與矯正預防措施時，應確認相關紀錄，包括是否依規範程序執行、目前狀態、事件描述內容是否充足完整、比較事件發生及報告提出日期、是否採取緊急處理措施、調查深度與風險程度相符、是否找到可能根本原因、相關批次調閱、產品或製程的影響衝擊評估、人員是否參與調查、分級是否恰當、矯正預防措施的完整性、實施情形及有效性確認等。常見缺失包括調查不完整、根本原因無科學化證據、高頻率重複發生、提出的偏差事件數量偏少、是否常有計畫性偏差（Planned Deviations）、長時間未結案、不正確分級等。

查核偏差與矯正預防措施，有助了解製藥廠品質單位的獨立性及決策能力、是否具有充足資源、對於系統、製程及產品的控管能力及人員教育訓練品質等。

（四）變更管制查核

變更管制為 PQS 的重要一環，執行變更前應評估可能影響，並納入品質風險管理概念，包括是否應提交主管機關同意，變更完成後，應評估是否達到變更目的及確認其有效性，以確保不會有非預期結果或對產品品質造成影響。

執行變更管制查核時，應確認廠內是否已建立相關程序、變更作業是否經品質部門監管、是否執行風險評估、經審查核准後才執行、充分紀錄、依需求提報主管機關等，完成後是否執行有效性評估、變更影響是否須執行確效或驗證等，並將科學知識納入變更管制系統以持續精進流程。

（五）偏離規格事件查核

偏離規格（out of specification, OOS）調查應有 SOP 規範程序及留有完整文件紀錄，第一階段為實驗室調查，包括樣品製備、試液配製、公式計算或人員訓練等，應有明確證據證明為實驗室失誤，才可認定該 OOS 為無效試驗並執行再驗，相關調查應由品管部門負責、分析員共同參與，並經品保部門確認結果。若無法確認為實驗室因素，則應進入

第二階段全面調查，分析可能原因及全面檢視製程。再驗應經事前核准並基於科學判斷及明確目的，由不同分析員執行，並應規範次數上限，明確定義終止點及用以評估批次結果；再取樣應限制僅得在原始樣品不足或不具代表性時執行；試驗結果平均會有隱藏不合格結果的風險，因此需謹慎執行；OOS 最終結果判定為不成立應有明確原因可說明該次試驗結果失效，若無法找出 OOS 原因，則應由品質單位評估該批產品品質，並擴大調查其他批次或產品。OOS 調查應在規範時限內完成，且不可透過風險評估或健康危害評估來判定產品品質。

執行 OOS 查核時，可請藥廠提供清單，內容包括 OOS 編號、提出與結案日期、事件描述、分類（化學/微生物及 OOS/OOT）、最終結果判定等，調閱相關紀錄查核時，應確認廠內如何定義為“意外”或“OOS”及是否有執行趨勢分析。

（六）製藥品質系統結合 ICH Q10 及 Q12 在藥品生命週期管理之未來展望

ICH Q12「Pharmaceutical Product Lifecycle Management」著重於上市後藥品的生命週期管理，透過有效的製藥品質系統及基於風險的變更管理程序，決定藥品上市後變更是否須通報主管機關及經核准後執行，其運用涵蓋產品製造、供應鏈及完整生命週期，使主管機關能更有效地運用藥品審查與 GMP 查核資源。ICH Q12 的基礎建立在藥廠已具備符合 ICH Q10 及當地 GMP 法規標準的製藥品質系統，倘藥廠的品質系統不健全，或有嚴重偏差事件時，其運用將受到限制。維持良好的溝通管道亦是 ICH Q12 運用的關鍵，包括許可證持有者與主管機關、製造廠及委外供應鏈間的有效溝通，溝通時效性應符合風險程度，藥品審查單位與 GMP 稽查單位間亦應建立資訊共享機制，共同進行產品生命週期監管。對稽查單位來說，ICH Q12 帶來的挑戰包括全球化影響造成產品全生命週期管理越趨複雜，而稽查導向也從現行的系統面轉變為產品面，然而稽查作業能確保製藥廠具備並持續維持有效的製藥品質系統，是 ICH Q12 有效運作的關鍵。

肆、心得及建議

一、積極派員參與 PIC/S 會務與活動，深化國際影響力，並啟動會員資格再評鑑準備工作，鞏固我國會員資格

PIC/S 組織在領導全球藥品 GMP 管理與稽查品質標準上佔有舉足輕重的角色，會員數持續增加中，各國亦愈趨重視自身在 PIC/S 組織的影響力，

本署自 2013 年成為會員後，便積極派員參與組織會務與活動、擔任幹部及參加會議，以持續培養與拓展人脈，強化國際事務參與，提升本署能見度與影響力。

PIC/S 組織為促進 GMP 法規國際協和與稽查品質一致性，定期對現有會員執行再評鑑工作，確認其藥品 GMP 法規標準與稽查品質系統持續符合 PIC/S 相關規範。本署已接獲 PIC/S 組織通知將於 2023 年執行再評鑑作業，為確保順利通過再評鑑程序，本署已成立工作小組執行相關文件資料與數據整備，並由同仁持續參與會員資格符合性評鑑次委會，掌握第一手資訊，確保並鞏固我國會員資格。

二、強化製藥品質系統稽查與管理，協助藥廠提升品質系統，完善藥品生命週期管理

「製藥品質系統」為 PIC/S GMP 第一章主題，開宗明義指出良好的製藥品質系統是 GMP 管理的基礎，且是重點查核項目，尤其 ICH Q12 問世後，藥品全生命週期管理成為國際藥品管理的趨勢，PIC/S 組織及各國稽查單位亦越趨重視品質系統查核，今年度 PIC/S 研討會主題訂為「製藥品質系統稽查作業」，議題融合 ICH Q12 元素，引發各國稽查員熱烈交流與討論，共同分享對於製藥品質系統的查核標準、重點及稽查方法。

PQS 有效運作為維持製藥品質的關鍵，我國實施西藥 GMP 後，持續推動 GMP 標準提升並逐步與國際接軌，藥品製造品質也從品質要求、品質保證，進入以風險管理為基礎的品質管理，然而，過去仍有藥廠因未配置適當人力及有效維持製藥品質系統，而被判定嚴重違反 GMP 之情形，本署作為稽查主管機關，除了進行監管外，也應在稽查的過程中，協助藥廠持續引入品質風險管理概念，本署多年來亦持續委託辦理相關說明會，並邀請藥廠高層共同與會，除提供最新 GMP 管理資訊外，亦鼓勵藥廠管理者提供充足資源與人力，以建置完善的製藥品質系統，持續輔導國內產業提升製藥品質。