

出國報告（出國類別：研究）

赴日本參加 PMDA-ATC 「2024 GMP 稽查
研討會（GMP Inspection Seminar）」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：鍾明宏 技士

派赴國家/地區：日本

出國期間：113 年 10 月 7~11 日

報告日期：113 年 12 月 31 日

摘要

ICH Q7 是國際醫藥法規協和會發布的關鍵指引文件，為原料藥的製造管理提供全面性的品質規範指導。該指引涵蓋從原物料管理到最終包裝的完整生命週期，特別著重於製程確效、實驗室管理、委外作業等關鍵領域的要求，已成為全球製藥產業遵循的重要標準。

日本 PMDA 於 2016 年設立 PMDA 亞洲訓練中心 (PMDA-ATC)，旨在提升國際間對於醫藥品及醫療器械管理的專業知識與能力。該中心定期舉辦 GMP 稽查研討會，本次 (2024 年) 研討會聚焦於原料藥製造之 GMP 查核要點，依據 ICH Q7 指引說明原料藥製造廠之查核重點，並安排當地原料藥廠之模擬查核作業。我國持續派員參與該中心舉辦之研討會，以強化藥品 GMP 管理知識與稽查能量，了解國際法規要求及趨勢，促使我國製藥管理制度與國際標準協和。

研討會於 2024 年 10 月 7 日至 11 日在日本富山縣舉行，共有 15 名來自亞洲各國官方單位之 GMP 稽查員參加。研討會採用講師授課、分組討論及實地查核演練等多元方式進行。參訓人員分為三組，在 PMDA 指導員及當地政府稽查員帶領下，完成查核規劃、實地演練、文件審查及結果評估等任務。透過此種實務導向的培訓模式，使參訓人員能深入理解並掌握原料藥製造廠的查核重點。

與會心得建議持續參與國際 GMP 相關研討會議及培訓活動，以因應製藥產業技術與國際 GMP 管理規範的持續創新。同時，希冀能在台舉辦國際性 GMP 學術會議，邀請國際專家來台分享經驗。儘管各國皆採用相同的 PIC/S GMP 標準，但實務執行上仍會因地制宜，透過國際交流不僅能促進跨國合作，更能確保我國稽查標準與國際接軌，提升我國在國際製藥產業的能見度與影響力。

目 次

壹、 目的.....	3
貳、 過程.....	4
參、 課程摘要	8
肆、 心得與建議	14

壹、目的

ICH Q7 是國際醫藥法規協和會（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）發布的重要指引文件，為原料藥（Active Pharmaceutical Ingredients, API）的製造管理提供全面的品質規範指導。該指引於 2000 年首次發布，已成為全球製藥產業遵循的關鍵標準，並被各國藥品監管機構廣泛採用作為評估和稽查的依據。ICH Q7 涵蓋了原料藥從原物料管理到最終包裝的整個生命週期，包括品質管理、廠房設施與設備、文件管制、生產管理、製程管制、包裝與標示、儲存與運銷等各個面向，且該指引特別強調了製程確效、品質管制之實驗室管理、委外生產與檢驗等關鍵領域的要求，並對原料藥的穩定性試驗、複驗期限訂定等提供明確指導。這份指引的重要性在於它建立了全球統一的原料藥 GMP 標準，不僅促進了國際醫藥產業的發展與交流，更確保了原料藥的品質一致性和可靠性，並保障病患用藥安全。

日本獨立行政法人醫藥品醫療器械綜合機構（PMDA）成立於 2004 年，主要負責醫藥品和醫療器械的安全性、有效性及品質的評估與監管，其於 2016 年成立 PMDA 亞洲訓練中心（PMDA-ATC），旨在提升國際間對於醫藥品及醫療器械管理的知識與能力。該中心主要任務包括：提供專業訓練、促進國際交流、強化法規一致性等，以促進國際合作並提升產品安全性和有效性。該中心於 2016 年起定期舉辦 GMP 稽查研討會（GMP Inspection Seminar），旨在提升參加者對於 GMP 規範的理解與稽查能力，課程內容除基本講座外，更與當地製藥廠合作，提供模擬查核等相關計畫。本次（2024 年）研討會主題為原料藥製造之 GMP 查核要點，依據 ICH Q7 指引說明原料藥製造廠之查核重點，並安排當地原料藥廠之模擬查核作業，藉以提升稽查人員建立稽查行程、評估查核重點等相關能力。

我國於 2016 年及 2018 年分別派員參加 PMDA-ATC 舉辦之 GMP 稽查研討會，皆於會中取得豐富收穫，爰持續派員於 2024 年 10 月 7 日至 11 日赴日本參加該研討會，以持續強化我國藥品 GMP 管理單位之知識與稽查能量，了解國際法規要求及趨勢，並促使我國製藥管理制度與國際標準協和。

貳、過程

一、行程：

出國人員奉派於 2024 年 10 月 7 日啟程至日本富山縣，參加「PMDA-ATC GMP Inspection Seminar 2024」訓練課程，於同年 10 月 11 日返抵臺灣；訓練課程由 PMDA-ATC 舉辦，並於富山縣當地藥廠進行模擬查核，行程與工作紀要如下：

日期	行程/活動
10 月 7 日	啟程、抵達富山縣
10 月 8~10 日	研討會訓練課程、模擬查核
10 月 11 日	返程

二、訓練課程：

(一) 訓練地點：

本次訓練課程於日本富山縣當地之藥廠舉辦，該縣位於日本中部，距東京約 250 公里，其製藥業已有三百多年歷史，占該區產業總值 13.4%，為當地主要產業之一。富山縣之製藥產值達 40 億美元、擁有超過 100 家製造工廠、從業人員約 12,000 人等，為日本人均第一，令該縣成為日本製藥產業之重鎮。另外，該地區製藥周邊產業如容器、包裝、印刷、製藥設備等亦相當發達，為當地製藥產業之特色。

本次訓練地點為位於日本富山縣高岡市之協和製藥化學公司 (Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd.)，該公司於 1946 年 10 月 1 日成立，已有近 80 年營運歷史，最初以富士製藥有限公司 (Fuji Pharmaceutical Co., Ltd.) 之名義成立，2007 年成為協和發酵工業的子公司，之後更名為協和製藥化學公司。員工人數截至 2024 年 4 月為止共有 406 人，主要業務為原料藥 API 之製造作業，包括抗癌藥物與中樞神經系統疾病藥物等，主要產品如氨甲環酸(Tranexamic acid) 及前列腺素 (Prostaglandins)，另外該公司亦生產診斷試劑、食品添加物、化粧品原料、試劑及精細化學品等，並另有 CDMO 相關業務。

Bird's-eye view of Kyowa's site



(二) 與會人員：

本次研討會共有 15 名來自亞洲各國官方單位之 GMP 稽查員參加，除我國外，包含香港、印度、印尼、馬來西亞、菲律賓、泰國、斯里蘭卡等。另外，日本 PMDA 及富山縣地方政府亦派員參加，擔任講師並陪同進行實地查核演練。



(三) 會議議程：

訓練課程採講師授課、分組討論及實地查核演練等方式進行，詳細內容如下：

Day 1 Tuesday, 8 th October 2024	
時間	課程主題

9:00-9:15	Opening Ceremony 開幕式
9:15-9:45	Session 1 - Overview, GMP regulation in Japan 日本當地 GMP 管理制度概述
9:45-10:45	Session 2 - The point of inspection on the drug substance manufacturing 原料藥生產作業之稽查要點
10:45-11:00	Session 1, 2 Q&A 提問與討論
11:10-12:10	Session 3 - Overview of manufacturing site and products 工廠簡介與查核品項概述
13:10-15:00	Session 4 - Group Work on GMP inspection planning, Introduction & Discussion 稽查計畫擬定 (內容介紹及小組討論)
15:15-16:15	Session 4 - Group Work on GMP inspection planning, Presentation & Feedback 稽查計畫擬定 (小組報告及講師點評)
16:15-16:30	Feedback for Day 1 第一天總結與討論
Day 2 Wednesday, 9 th October 2024	
時間	課程主題
9:00-9:30	Session 5 - Group Work on on-site GMP inspection, Lecture & Plant tour at 3 areas 實地查核 (介紹及查核區域分配)
9:30-11:20	Area 1 第一區實地查核

12:20-14:10	Area 2 第二區實地查核
14:25-16:15	Area 3 第三區實地查核
16:15-16:45	Group Work 小組討論
16:45-17:00	Feedback for Day 2 第二天總結與討論
Day 3 Thursday, 10 th October 2024	
9:00-12:00	Session 6 - Group work on document-based GMP inspection, Lecture + Q&A 文件審查（介紹及提問與討論）
13:00-13:45	Session 6 - Group work on document-based GMP inspection, Q&A 文件審查（提問與討論）
13:45-15:15	Group Work for presentation 小組簡報製作與討論
15:30-16:15	Presentation, Q&A 小組報告、提問與討論
16:15-16:45	Wrap-up, Feedback 總結與討論
16:45-17:00	Closing Ceremony 閉幕式

參、課程摘要

一、講師授課：

(一) 日本當地 GMP 管理制度：

日本 GMP 檢查制度涵蓋藥品生命週期的各個階段，考慮不同類型藥品的風險特性，採用分層管理的方式進行監管：

1、法規體系基礎：

日本藥品 GMP 法規的核心為《藥品及醫療器械製造管理和品質管理標準省令》，監管體系由醫藥品醫療器械總合機構（PMDA）和 47 個都道府縣政府共同組成，這些機構依循統一的 GMP 規範進行查核，以確保稽查標準的一致性。

2、稽查類型與職責分工：

日本的 GMP 稽查包含了三種主要的類型：

- (1) 上市前 GMP 稽查：藥品初次申請上市許可或經核准事項發生重大變更時進行。
- (2) 上市後定期稽查：每 5 年執行 1 次，以確保製造商持續符合 GMP 要求。
- (3) 特殊稽查：如產品回收事件或行政處分後的改善追蹤，使監管機構能夠針對特定情況，進行及時的監督和評估。

在稽查權責方面，PMDA 負責所有境外藥品製造場所的檢查，以及國內的新藥、生物製劑、放射性藥品等高風險產品的檢查，確保對複雜度較高、風險較大的藥品進行統一且專業的監管；地方政府則負責監管轄區內的一般藥品製造場所，包括學名藥、非處方藥和出口用藥品等。

3、稽查執行流程：

日本 GMP 稽查的執行前準備工作包括全面的風險評估，需要考慮劑型特性、設備狀況、製程複雜度等多個面向。稽查團隊至少要有兩名 GMP 稽查員，其中必須包含一名符合主導稽查員資格的人員。主導稽查員需具備相關證照、完成必要培訓，並擁有充分的工作經驗。

現場稽查之執行流程須從制定稽查計畫開始，經過實地觀察、紀錄審查、團隊討論等環節，最後進行缺失評估和改善追蹤。每個環節都有明確的時間要求和品質標準，以確保稽查工作的專業與有效性。

4、 缺失評估與改善機制：

日本的 GMP 缺失評估採用三級分類制度：

- (1) 重大缺失：為可能導致有害產品生產或涉及欺詐行為，需要在 15 個工作日內完成改善。
- (2) 主要缺失：為違反 GMP 規範的情況，需要在 30 個工作日內提交改善計畫。
- (3) 其他缺失：為需要改進以提升管理品質的項目，雖然可評估為符合，但仍需追蹤改善情況。

(二) 原料藥製造之稽查重點：

1、 ICH Q7 指引之稽查重點：本段課程統整 ICH Q7 指引中關於藥品製造品質管理的重要規範，並著重於批次混合、製程控制、物料回收及雜質管理等關鍵面向：

- (1) 批次混合管理：在 ICH Q7 指引中，批次混合被定義為將相同規格內的物料組合以產生均勻的中間體或 API 的過程。指引明確規定不得為了符合規格而將不合格批次與其他批次混合。然而，允許混合小批次以增加批次大小，或混合來自相同批次的尾料。當涉及固體口服劑型或懸浮液的 API 時，必須驗證混合操作的均勻性，包括測試粒徑分佈、鬆密度和振實密度等關鍵屬性。此外，混合批次的有效或複驗日期應以混合物中最舊批次的製造日期為準。
- (2) 有效期限與複驗日期管理：中間體在轉移出製造商管理系統時，必須提供支持性的穩定性資訊。對於 API，其有效或複驗日期應基於穩定性研究數據的評估，通常採用複驗日期而非有效期限。初步的 API 有效或複驗日期可基於先導規模批次，前提是這些批次必須採用模擬商業規模的製造方法，且品質具代表性。複驗時應採取具代表性的樣品以確保結果可靠。
- (3) 製程中管制 (In-process Controls, IPCs)：製程中管制是在生

產過程中執行的檢查機制，目的在於監控並適時調整製程參數。這些檢查包括使用 HPLC、TLC 等方法監測反應進程，以及使用 KF 法檢測濕度等。值得注意的是，並非所有製程中的偏差都需要進行正式的超出規格（OOS）調查。

- (4) 重處理（Reprocess）與重新加工（Rework）管理：重處理是指將不合格品重新導入既有製程步驟，如結晶、蒸餾、過濾等。若某製程經常需要再處理，應將其納入標準製造流程。重新加工則是採用非既有製程步驟處理不合格品，如使用不同溶劑進行再結晶。執行重新加工前必須調查不合格原因，完成後需進行完整評估並提供文件記錄，證明產品品質與原始製程相當。
- (5) 物料回收與不純物管理：溶劑的回收和再利用必須符合嚴格的品質標準，並可在確認品質後與新鮮溶劑混合使用。所有回收物料的使用都需完整記錄以確保可追溯性。製造過程中的不純物可能來自原料本身、化學反應過程或生產設備。從原料到 API 的生產流程中，每個階段都可能引入不同類型的不純物，因此需要建立適當的控制方法。

2、原料藥製造過程與品質管理：

- (1) 製造流程概述：原料藥 API 製造流程主要包含三個主要階段：反應、純化/分離及填充包裝。反應階段涉及化學合成、發酵或細胞培養等操作，目的在於產生目標 API 或中間產物。純化/分離階段使用多種單元操作，包括萃取、層析、結晶、過濾、離心和乾燥，以獲得高純度的目標產物。最後的填充包裝階段則進行篩分、填充及包裝，製成最終產品。
- (2) 反應製程管理：反應製程的管理首重設備性能和清潔度的監控。反應釜必須確保狀態指示器正常運作、釜內清潔度符合標準，且分離用觀察窗位置適當。管線和閥門的清潔及儲存狀況需嚴格控管。為防止交叉污染，須建立完善的粉末原料分散防制措施，並確保相鄰生產線不會同時進行不同原料的投入。製程中檢驗包括取樣方法、設備維護、測試記錄等多個面向的管理，並依據 IPC 分析結果決定後續製程進行。

- (3) 純化製程管理：純化製程中，層析、結晶及離心等操作均有其特定的管理要點。層析操作需注意樹脂材料的規格、管柱形狀及填充材料的維護；結晶製程則著重於溫度控制、抗溶劑添加及晶種管理，特別需要注意多晶型的控制；離心操作須依據純度要求設定適當的轉速，並確保清洗程序的有效性。
- (4) 乾燥與包裝管理：乾燥過程的關鍵在於確保均勻性，包括托盤位置的溫度分布、濕晶體的加熱過程等，同時需要防止粉末擴散並確保進排氣的品質管理。研磨階段須注意篩網的專用性及金屬異物的控制。包裝作業則需嚴格管理剩餘包裝的處理及標籤系統。
- (5) 品質控制重點：整個製造過程的品質控制涵蓋起始物料、製程控制及汙染防制等多個層面。起始物料雖非 GMP 範疇，但因其對產品品質的重要影響，仍需進行嚴格的進料管制。製程中需特別注意不純物的控制、重處理的規範及清潔確效。汙染控制方面，應建立完善的清潔確效標準，並視需要實施環境控制。

3、原料藥製造廠稽查管理：

- (1) 基本原則與法規框架：藥品製造廠稽查以良好製造規範（GMP）為基礎，確保生產過程符合品質和安全標準。稽查人員需深入了解各國 GMP 法規體系，並參考國際協和會（ICH）發布的相關指引，包括 ICH Q3A-D（不純物管制）、Q7（原料藥 GMP）、Q11（新藥開發）和 M7 等指引，以確保稽查工作的全面性和專業性。
- (2) 稽查類型與目的：製藥廠稽查可分為三種主要類型：調查性稽查針對特定事件或投訴進行專項檢查；上市前稽查確保生產設施符合法規要求；定期稽查則是例行性的廠區檢查。每種類型的稽查都有其特定的重點和方法，需根據不同目的制定相應的稽查策略。
- (3) 稽查規劃與執行：稽查工作始於詳細的計畫制定，包括時間表安排和重點項目確認。稽查團隊需要深入了解藥廠的生產過程和品質控制方法，以便有效進行檢查。執行階段主要包括廠區巡查和文件審查兩大部分，需要仔細檢視廠房設施的 GMP 符合性，並審查批次生產紀錄（BPR）和實驗室控制紀錄（LCR）的完整性。
- (4) 品質評估與改善建議：稽查過程中的觀察結果是改進 GMP 系統的

重要依據。稽查團隊需要根據發現的問題提出具體的改善建議，協助藥廠提升整體品質管理水平。特別需要關注活性藥物成分（API）的品質提升，因為這直接影響到藥品的安全性和有效性。

(5) 執行稽查之重點：

- A. 建立完整的稽查準備和執行情序。
- B. 確保稽查人員具備必要的專業知識和技能。
- C. 重視文件審查的完整性和準確性。
- D. 持續追蹤改善建議的執行情況。
- E. 定期評估稽查成效並更新稽查方法。

透過以上措施，確保稽查工作達到預期的效果，以有效提升藥品製造的管理品質。

二、分組討論及模擬查核規劃：

本階段課程將參訓人員分為三組（A、B、C 組），每組由 5 名學員和 1 名 PMDA 指導員/富山縣政府稽查員組成，並各別有 1 名藥廠人員陪同，查核範圍包括製造區域及 QC 實驗室，各階段分組作業內容包括：

(一) 第一階段-實地查廠規劃：

- 1、 討論廠區稽查之目標及查核重點（如製造區域：針對是否有設備共用情形、廠內防止交叉汙染措施等作為查核重點項目）。
- 2、 建立查廠策略（設定查核優先順序、針對稽查重點訂定查核項目等）。
- 3、 分配團隊成員角色（廠區查核負責人、文件審查負責人…等）。

(二) 第二階段-文件審查規劃：

針對查核範圍訂定需調閱之文件清單，如：

- 1、 製造區域：清潔程序及確效報告、設備操作程序等。
- 2、 QC 實驗室：人員培訓紀錄、儀器校驗證與操作程序等。
- 3、 QA 部門：偏差、OOS、變更管制等品質系統之 SOP 文件。

(三) 第三階段-補充審查項目：

在完成實地查核後，重新審視並修訂需調閱之文件清單，內容包括：

- 1、 基於現場實地觀察提出額外需要審查的項目。
- 2、 將新發現的項目（如查核缺失）記錄於文件清單中。
- 3、 設定調閱相關文件之優先順序。

(四) 第四階段-查核結果評估：

在審查相關文件並聽取廠方針對查核所見問題提出之回復後，撰寫稽查總結報告，內容包括：

- 1、 查核發現之缺失項目。
- 2、 風險等級評估。
- 3、 改善建議。
- 4、 整體符合性評估。

小組成員在完成報告後，於課程最後一日進行總結報告。

三、模擬查核：

【模擬查廠內容因涉及廠商資訊，以下段落內容將不對外公開】

肆、心得與建議

一、編列經費以持續參與藥品 GMP 相關之國際學術會議、參訪及研訓活動：

為因應製藥產業技術與國際 GMP 管理規範的持續創新，建議持續投入充足預算，積極參與國際 GMP 相關研討會議、參訪及培訓活動。透過與他國稽查人員的交流互動，不僅可汲取產業新知、掌握國際 GMP 標準及管理趨勢，更能提升國內稽查人員的專業知識與稽查能力，同時建立國際合作網絡，培育與國際接軌的專業人才，進而促進我國製藥產業的整體發展。

二、爭取經費辦理藥品 GMP 查核相關之國際學術會議與研訓活動，並邀請國外講師來台授課：

本次與會過程中發現，各國稽查人員雖皆採用相同稽查標準(即 PIC/S GMP)，但針對同一議題仍會因各國民情與切入角度不同而有不同見解與處理方式，建議可持續爭取經費舉辦國際性 GMP 學術會議及研訓活動，透過邀請國際 GMP 專家及他國主管機關代表來台分享經驗，不僅能促進跨國交流與合作，更能深入了解各國在執行 GMP 查核時，因地制宜的實務做法，且此類交流活動亦能展現我國稽查人員之專業水準。透過持續性的國際交流，既可確保我國稽查標準與國際接軌，亦能提升我國在國際製藥產業的能見度與影響力。