

製藥廠品管實驗室GMP稽查備忘錄適用性與 修訂範圍之探討

戴予辰 王湘瑜 施佳伶 傅淑卿 陳映樺 王淑芬 李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

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GMP稽查權責機關組成之國際合作組織, 旨意在促進各國藥品GMP稽查一致性, 該組織出版之「品管實驗室稽查備忘錄」, 提供稽查員稽查品管實驗室時之參考。本研究以問卷方式調查與分析各國稽查單位對於現行的「品管實驗室稽查備忘錄」之使用適用性以及需要修訂或新增章節的建議。調查結果顯示, 「PIC/S品管實驗室稽查備忘錄」在適用性評價上, 獲得7.7分(滿分10分), 顯示大部分稽查單位認為該文件可做為稽查時之參考。此外, 「品管實驗室稽查備忘錄」之主文與補充文件合計共45個作業項目、167個重點及185個關鍵問題, 其中有關分析方法確效、電子數據/電腦系統、趨勢分析、實驗室文件及資料追溯為最多稽查單位提出修訂需求之作業項目, 顯示隨著法規的進展及實驗技術的演進, 目前「PIC/S品管實驗室稽查備忘錄」已不敷使用, 本次調查結果, 將做為未來修訂該文件之參考。

關鍵詞：藥廠GMP稽查、品管實驗室、藥品優良製造規範、國際醫藥品稽查協約組織、稽查備忘錄

前言

國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱PIC/S)創立於1995年, 前身為1971年5月由歐洲自由貿易協會(European Free Trade Association, EFTA)提案設立的PIC(Pharmaceutical Inspection Convention), 為基於自由貿易需求, 互相認證藥廠稽核結果的組織, 最初有10個創始會員國, 皆為EFTA會員國。1995年歐盟成立後, 在歐盟法規架構限制之下轉型衍生為PIC/S, PIC/S為一個非正式且

較有彈性之國際合作組織, 會員不再侷限以國家為參加對象, 而是以各國GMP稽查單位為會員成員。故PIC/S會員多為各國衛生主管機關, 至2018年1月, 包含台灣食品藥物管理署一共有52個會員(分布於49個國家), 會員以歐盟國家的稽查單位為主, 另, 亦包含美國、加拿大、南非、澳洲以及東南亞國家如新加坡、印尼、馬來西亞及泰國等國家之稽查單位, 分布於全世界五大洲。

PIC/S為了促進不同稽查單位間GMP稽查標準的一致性, 致力於出版各式指引文件供各界參考, 其網頁上的資料, 依照文件適用

的對象，可分為以下四類⁽¹⁾：(一)供大眾參考的文件：包含定期發布之新聞稿、匯集PIC/S事務成果的年度報告及PIC/S的介紹。(二)供業界參考的文件：包含工廠基本資料(Site Master File)的格式建議及PIC/S所公布的藥品優良製造準則(PIC/S GMP Guide)等；其中PIC/S GMP Guide即為我國現行西藥製造廠應遵守之GMP標準。(三)供稽查單位參考的文件：包括PIC/S組織章程、PIC/S入會程序、會員資格評鑑程序、稽查品質系統要求，以及PIC/S會員需遵循之相關作業程序，如藥品警訊通報及海外查廠通知等。(四)供稽查員參考的文件：包括稽查作業安排等GMP稽查指引文件及各式稽查備忘錄等；其中，供稽查員參考之稽查備忘錄，主要是供稽查員在執行稽查時之參考文件。稽查備忘錄將GMP條文轉化為稽查時可以實際詢問的問題，依據稽查作業項目的不同，列出重點及問題，讓稽查員透過開放式或封閉式的問題，瞭解受稽單位之運作以及是否符合法規之規定；目前PIC/S組織出版的稽查備忘錄共有8份，內容包含製藥廠設施、人體臨床用藥、品管實驗室及生物技術稽查備忘錄等。

本研究探討之「品管實驗室稽查備忘錄」(Aide-Memoires on Inspection of Quality Control Laboratory)⁽²⁾出版於2005年9月13日，在2006年1月1日正式生效供稽查單位使用，並在2007年進行第一次修訂，迄今已超過10年未再修訂，然，在這10年間，製藥技術日新月異，檢驗方法也有許多的進展，再加上PIC/S GMP Guide已經從2007年的第6版經多年的修訂至2017年的第13版⁽³⁻⁴⁾。為瞭解「品管實驗室稽查備忘錄」現行版本的內容是否足夠供稽查單位使用，故本研究透過問卷調查方式，調查各國稽查單位對於現行的「品管實驗室稽查備忘錄」的使用適用性評價以及認為需要修訂的作業項目，作為修訂該稽查備忘錄之參考依據。

材料與方法

一、「品管實驗室稽查備忘錄」章節架構

「品管實驗室稽查備忘錄」之架構分為主文與補充文件，主文的部分包括原則(General)、品質保證系統(Quality Assurance System)、文件(Document system)、人事組織(Personnel)、場所及儀器(Premises and Equipment)、耗材供應(Material and Supplies)、抽樣及樣品(Sampling and Samples)、檢驗(Testing)及檢驗結果與放行(Results and Release of Test Results)等9個章節。補充文件共有2份，分別為「補充文件1：化學及理化實驗室之GMP稽查」(Supplement No.1: GMP Inspection in Chemical and Physical-chemical Laboratories)及「補充文件2：微生物實驗室之GMP稽查」(Supplement No.1: GMP Inspection in Microbiological Laboratories)，其中「微生物實驗室之GMP稽查」又分為場所及儀器(Premises and Equipment)、耗材(Materials)及檢驗(Testing)共3個章節。稽查備忘錄中的不同章節內，分列出各種與品管實驗室相關之作業項目，如「基本資訊」、「檢驗項目」及「委外活動」等；作業項目再下分為重點(Notes)及關鍵問題(Crucial Questions)，重點為稽查該作業項目時應著重的地方，關鍵問題為針對該重點可以實際提出的問題，如「請說明誰負責放行檢驗報告及報告放行程序」。此備忘錄文件共包含45個作業項目、167個重點及185個關鍵問題(詳如表一)，提供稽查員在稽查品管實驗室各個面向的基本問題。

二、調查問卷設計

為瞭解各國衛生稽查單位對於「品管實驗室稽查備忘錄」的適用性評價及修訂建議，本研究對所有的PIC/S會員、PIC/S會員申請者及

表一、「品管實驗室稽查備忘錄」架構說明

備忘錄架構	章節	作業項目數目	重點數目	關鍵問題數目
主文	原則	3	6	5
	品質保證系統	6	9	12
	文件	4	12	16
	人事組織	2	6	7
	場所及儀器	5	20	23
	耗材供應	2	6	6
	抽樣及樣品	3	14	12
	檢驗	7	21	23
	檢驗結果與放行	4	16	16
補充文件1： 化學及理化實驗室之 GMP稽查	-	3	27	33
補充文件2： 場所及儀器 微生物實驗室之GMP稽查	場所及儀器	2	13	14
	耗材	2	5	5
	檢驗	2	12	13

有興趣的非會員之稽查單位發出問卷進行調查，問卷主要包含兩部分，第一部分為現行「品管實驗室稽查備忘錄」之適用性，從1-10分的分數評價目前版本的適用性，10分為非常適用，1分為非常不適用；這個部分的問卷內容，主要是為了瞭解各國稽查單位對於本備忘錄是否符合稽查時之需求，並能夠提供稽查員稽查時之指引。

第二部分為修訂條文的建議，針對「品管實驗室稽查備忘錄」之主文與補充文件的45個作業項目，由各國稽查單位逐項回復是否需要保留、修訂或移除文件內容及其原因；這個部分的問卷，主要是為了調查「品管實驗室稽查備忘錄」的各作業項目修訂之需求，藉此瞭解哪些內容已不敷使用或不合時宜，以作為修訂「品管實驗室稽查備忘錄」的參考依據。

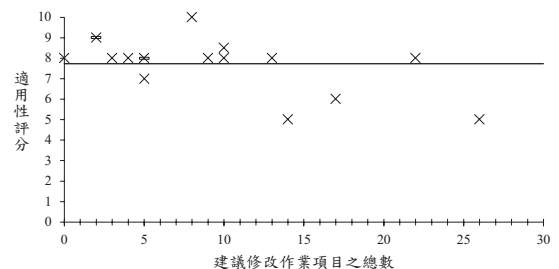
結果與討論

本研究透過PIC/S秘書處以電子郵件方式，發送問卷至PIC/S會員、申請者及非會員等藥品GMP稽查單位，並於6個月後完成問卷回收，共有來自19個不同國家之稽查單位回復，包含16個PIC/S會員、2個申請者及1個非會員，就其回復內容分析與探討如下：

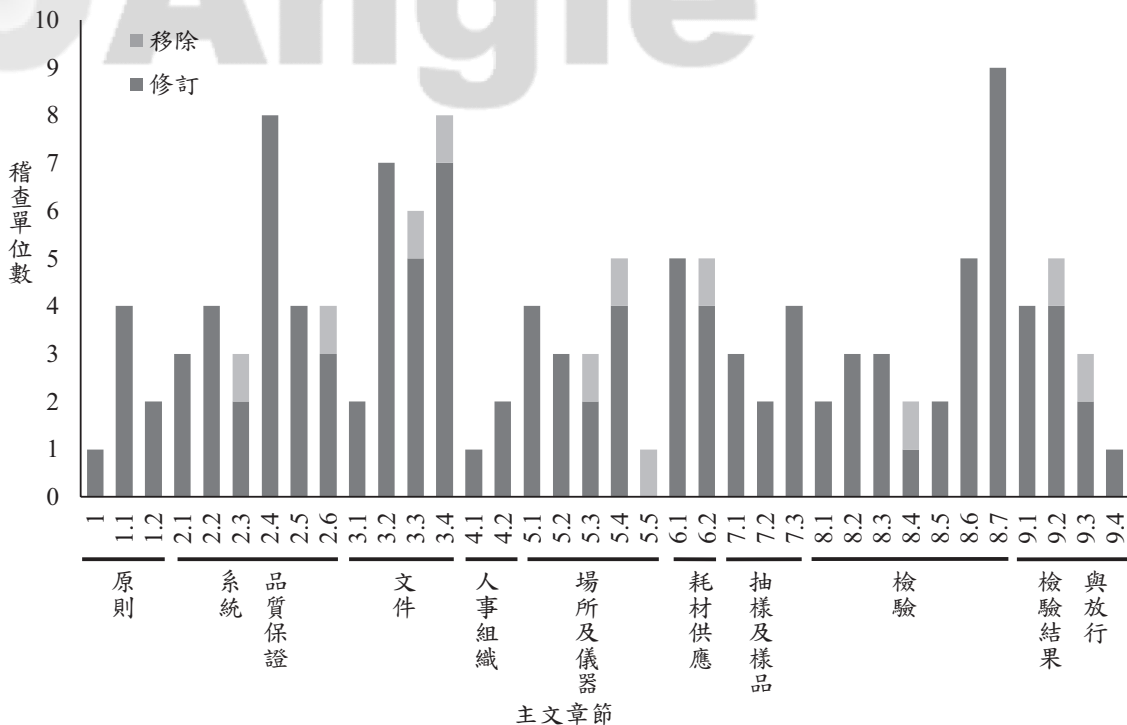
一、「品管實驗室稽查備忘錄」適用性調查

在19個稽查單位回復之問卷中，共有17個稽查單位參與適用性評分(評分結果如圖一)，以10分為非常適用的評分標準下，分數落在5-10分之間，平均分數為7.7分，其中13個稽查單位給予8分以上之分數，佔76%；雖然有4個稽查單位給予較低之分數，仍屬偏向適用的分數(5分以上)，顯示大部分稽查單位認為「品管實驗室稽查備忘錄」可做為稽查時使用之參考文件，尤其對於剛入會、申請中或非會員之稽查單位，本份文件仍有相當高的參考價值。

另，調查結果亦顯示「品管實驗室稽查備忘錄」尚有修訂之必要性，尤其以適用性評分越低的稽查單位提出的修改需求越多(建議修訂作業項目總數統計如圖一)，如評分6分的稽查單位，提出17項修改建議；2個評分5分的



圖一、「品管實驗室稽查備忘錄」適用性評分及作業項目修改數量分布圖。其中*符號代表有2個稽查單位皆為同樣之分數及修改作業項目數量



圖二、「品管實驗室稽查備忘錄」主文修改建議

稽查單位，則分別提出14及26項需求，及有稽查單位回復現行之「品管實驗室稽查備忘錄」需要進行整體性的修訂，刪除與藥廠其他作業重複之部分並增加基本GMP要求內容，以作為新進或久未查核實驗室的稽查員之稽查參考，另有稽查單位建議修改此文件之適用範圍，涵蓋非附屬於藥廠的實驗室稽查。

二、「品管實驗室稽查備忘錄」修訂建議

在19個稽查單位回復之問卷中，共有18個稽查單位回復修訂建議。其中在主文的部分，所有的作業項目都有修訂之需求(圖二)。本研究將主文中36個作業項目，依提出修訂需求之稽查單位數量，挑選出前5個最多稽查單位提出需求之項目，訂為主要修訂項目(6-10個稽查單位提出建議)，再依次5個最多稽查單位提

出需求之項目，訂為次要修訂項目(5個稽查單位提出建議)，最後將其他不足5個稽查單位提出需求的項目，訂為其他修訂項目(1-4個稽查單位提出建議)(表二)。

(一)主要修訂項目

調查結果顯示，主文部分歸屬主要修訂項目者，分別為「分析方法確效」(9個稽查單位提出)、「電子數據/電腦系統」(8個稽查單位提出)、「趨勢分析」(8個稽查單位提出)、「實驗室文件」(7個稽查單位提出)及「資料追溯」(6個稽查單位提出)等5個作業項目。上述5個項目為6個以上之稽查單位提出修改的需求，主要原因為這些作業項目之稽查備忘錄內容無法符合近年來法規的進展，其中「分析方法確效」的作業項目，多數稽查單位提出需要新增技術移轉以及檢驗方法確效等稽查重

表二、建議「品管實驗室稽查備忘錄」主文應修訂項目分類

主要修訂項目 (6-9) ^a	次要修訂項目 (5) ^a	其他修訂項目 (1-4) ^a	
8.7分析方法確效	5.4清潔消毒	1基本資訊	5.3儀器確效
3.4電子數據/電腦系統	6.1耗材	1.1檢驗項目	5.5維護保養
2.4趨勢分析	6.2水及水系統	1.2委外活動	7.1取樣
3.2實驗室文件	8.6安定性試驗	2.1品保系統原則	7.2樣品
3.3資料追溯	9.2試驗失敗及OOS結果	2.2供應商品質確認	7.3取樣人員
		2.3自我稽查	8.1檢驗原則
		2.5變更管制	8.2原料檢驗
		2.6風險管理	8.3製程中管制
		3.1文件原則	8.4中間體檢驗
		4.1人事組織原則	8.5成品檢驗
		4.2訓練	9.1試驗結果處理
		5.1場所設施	9.3重新檢驗
		5.2儀器	9.4檢驗報告放行

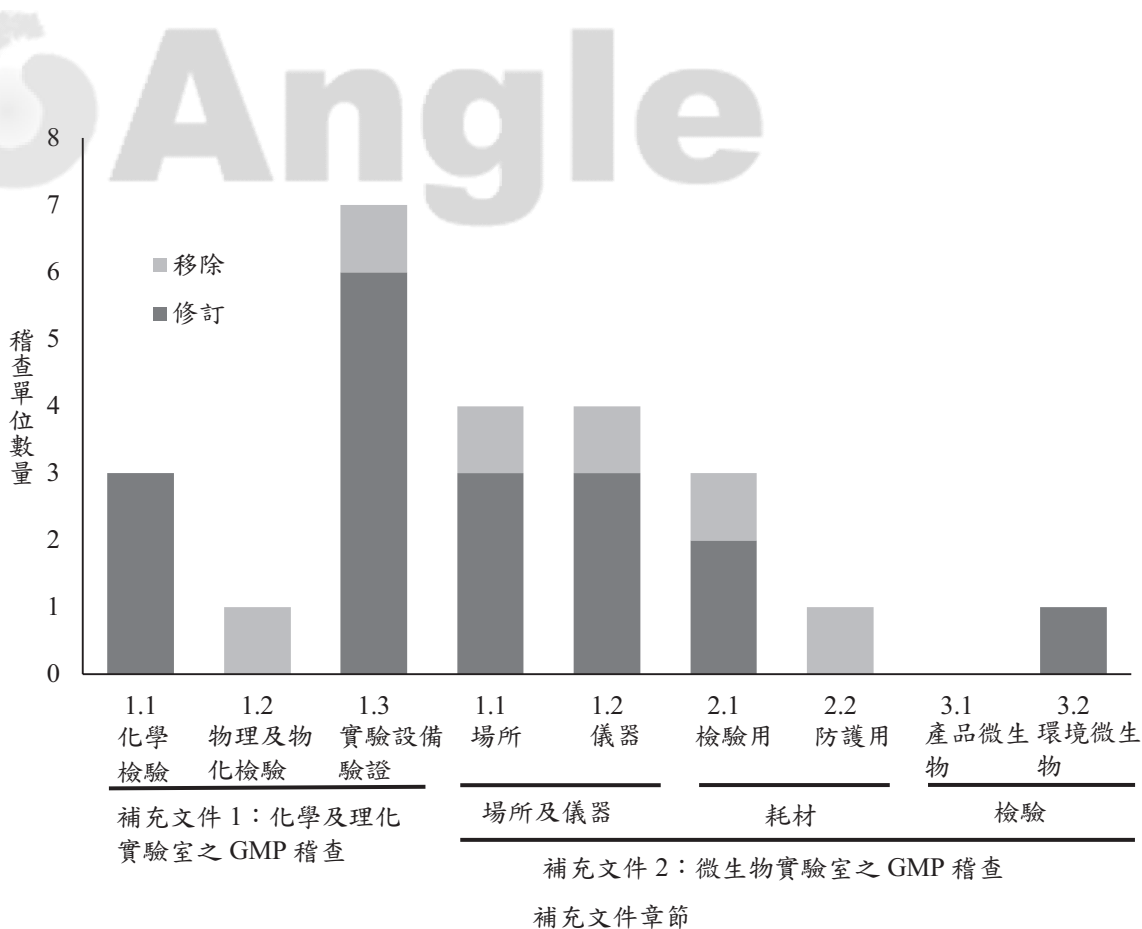
^a建議應修訂之稽查單位數

點，以及「趨勢分析」中，需增加有關數據趨勢分析、不良趨勢調查等程序，這些項目都是2017年第13版PIC/S GMP第六章品質管制的新增項目。另外，「電子數據/電腦系統」、「實驗室文件」及「資料追溯」的修訂需求，主要反映數據完整性的法規趨勢，自美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)於2003年公布有關電子數據的指引「FDA 21 CFR Part 11(Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application)」以來，數據完整性的重要性逐漸被各國稽查單位所重視，2015年英國藥品和醫療產品監管署(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)發布「MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015」，接著世界衛生組織(World Health Organization, WHO)於2016年公告「Guidance on Good Data and Record Management Practices. WHO Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 5」、歐洲藥品管理局(European

Medicines Agency, EMA)在網站上公布一系列有關資料完整性的問答集，在2016年8月PIC/S也公布了數據完整性指引的草案「Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environment (PI 041-1 (Draft 2))」，由於現行「品管實驗室稽查備忘錄」對於這方面並沒有明確的項目及稽查問題，因此也成為本調查結果顯示為相對較高之修訂需求項目。

(二)次要修訂項目

調查結果顯示，主文部分歸屬次要修訂項目者，包括「清潔消毒」、「耗材」、「水及水系統」、「安定性試驗」及「試驗失敗及OOS結果」5個作業內容，其中「清潔消毒」作業項目建議修訂的主要因為原本備忘錄的問題不夠明確，以及未包含清潔確效之分析方法確效內容。而「耗材」、「安定性試驗」及「試驗失敗及OOS結果」等3個項目，也是反映第13版PIC/S GMP Guide第六章品質管制之最新修訂內容，對於實驗室試藥、標準品及培養基新增的規範、對於不合格之安定性



圖三、「品管實驗室稽查備忘錄」補充文件修改建議

試驗結果應該通報主管機關以及應有文件化的OOS調查程序等GMP要求。另，「水及水系統」則因原本條文內容過於簡略，故被提出應增列水質規格及水質抽樣等需求。

(三)其他修訂項目及補充文件修訂建議

調查結果顯示，主文部分歸屬其他修訂項目共有26個，這些項目雖提出修訂需求之稽查單位較少，但係基於現行使用之備忘錄內容不甚明確或有重複，而提出修改建議。

在補充文件的部分，「補充文件1：化學及理化實驗室之GMP稽查」3個作業項目中之「實驗設備驗證」是最多稽查單位提出修改需求的作業內容，共有7個稽查單

位提出；主要原因是該章節列出理化實驗室各種儀器驗證的相關問題，然許多普及率越來越高的儀器如質譜儀、感應耦合電漿原子發射光譜儀(ICP)、核磁共振、紅外光譜光學檢測(near-infrared spectroscopy, NIRS)等都未列於備忘錄中。另，「補充文件2：微生物實驗室之GMP稽查」之「產品微生物」則無稽查單位提出修改建議(圖三)。

三、「品管實驗室稽查備忘錄」新增建議

除了對於原本內容的修訂外，問卷內容亦調查需要新增條文的章節，調查結果發現，除了「原則」，所有的章節都有稽查單位提

表三、建議「品管實驗室稽查備忘錄」應新增條文需求

備忘錄架構	章節	稽查單位數量
主文	原則	0
	品質保證系統	4
	文件	1
	人事組織	3
	場所及儀器	3
	耗材供應	2
	抽樣及樣品	3
	檢驗	4
	檢驗結果與放行	2
	補充文件1	-
補充文件2	場所及儀器	1
	耗材	2
	檢驗	1

出新增的需求，其中以主文的「品質保證系統」及「檢驗」2個章節最多，有4個稽查單位提出(表三)，探究其原因主要源自第13版PIC/S GMP Guide除修訂有關品質管制之內容外，也修訂了第一章製藥品質系統，新增許多有關品質系統之要求、藥品生命週期及風險管理的概念，大部分稽查單位提出希望於此備忘錄的「品質保證系統」章節，增加有關矯正與預防措施、偏差管理之稽查重點。而「檢驗」章節，也是根據新修訂的PIC/S GMP，希望增加對應法規的稽查重點。

結 論

本研究顯示PIC/S組織於2007年出版的「品管實驗室稽查備忘錄」迄今仍是各國稽查單位在稽查品管實驗室時參考的文件，但隨著法規進展及檢驗方法與儀器的進步，部分章節

內容已不敷使用，本次調查結果可瞭解「品管實驗室稽查備忘錄」的適用性並辨識出建議優先修訂的項目，做為未來修訂該文件之參考；此外，藉著本次問卷調查，也可以發現各國稽查單位在實驗室稽查上的趨勢。本研究結果已提供給PIC/S法規協和次委員會(Sub-Committee on the Harmonisation of GM(D)P, SCH)，作為PIC/S修訂此備忘錄之參考依據，未來本署也會持續參與相關修訂工作，藉此瞭解國際上對於品管實驗室之最新稽查要求以及相關法規的修訂，並透過實際應用本備忘錄於國內查廠，藉以提升國內藥廠品管實驗室之品質，有助落實GMP，確保民眾用藥安全。

誌 謝

本研究感謝PIC/S秘書處協助發送問卷以及19國的藥品稽查單位協助填復問卷，謹誌謝忱。

參考文獻

1. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Publications. <https://www.picscheme.org/en/publications>.
2. PIC/S Editor. 2007. Aide-Memoires on Inspection of Quality Control Laboratory (PI023-2). The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Switzerland.
3. 衛生福利部。2017。修正「西藥藥品優良製造規範(第一部)」。106.09.28衛授食字第1061105594號公告。
4. PIC/S Editor. 2017. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I (PE 009-13 (Part I)). The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Switzerland.

Survey on the Usefulness and Items Revision in Aide-Memoires on Inspection of Quality Control Laboratory

YU-CHEN TAI, HSIANG-YU WANG, JIA-LING SHI, SHU-CHING FU,
YING-HUA CHENG, SHU-FEN WANG AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) is an international co-operative arrangement which is composed of GMP regulatory authorities from all over the world for promoting the consistency of inspection procedures. The “Aide-Memoires on Inspection of Quality Control Laboratory” (Aide-Memoires) published by PIC/S is the guidance for GMP inspectors to carry an inspection on a QC Lab located at pharmaceutical manufacturers. This study is aimed at reviewing the usefulness and items need to be revised of Aide-Memoires by conducting a questionnaire survey of competent authorities from different countries. The survey results showed that the Aide-Memoires was scored 7.7 in average out of 10 in the aspect of usefulness, meaning that most GMP regulatory authorities considered the Aide-Memoires is useful guidance for QC Lab inspection. However, among 45 items, 167 notes and 185 Crucial Questions in this document, Validation of Test Methods, Electronic Documentation/Computerized Systems, Trending, Laboratory documentation and Data traceability are the top 5 items that most GMP regulatory authorities recommend for revisions. The outcome of this survey illustrated that, as the GMP requirements progressed and testing techniques improved, current “Aide-Memoires on Inspection of Quality Control Laboratory” does need to be amended. This study will benefit further amendment of Aide-Memoires.

Key words: GMP inspection of pharmaceutical manufacturers, QC lab, GMP guide, PIC/S, aide-memoires