

出國報告（出國類別：開會）

出席 2024 年 PIC/S 官方委員會暨  
年度研討會及 ICMRA 高峰會議

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

派赴國家：巴西

出國期間：113 年 11 月 1 日至 11 月 16 日

報告日期：113 年 12 月 25 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，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 現有 56 個會員（分屬 52 個國家），會員遍佈全球五大洲，並持續增加中。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。2024 年度 PIC/S 官方委員會議暨研討會於 11 月 4-8 日在巴西巴西利亞召開，食藥署代表擔任 PIC/S GMDP 法規協和次委員會（Sub-committee on GM(D)P Harmonization）主席，並為 PIC/S 執行委員（Executive Bureau），於會議期間積極參與 PIC/S 會務與決策討論；PIC/S 研討會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「PIC/S 附則一揭密：塑造無菌製程未來（Annex I Unveiled: Shaping the Future of Sterility）」，有來自世界各國的官方稽查員參與，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，並增加我國之國際能見度。

國際藥政主管機關聯盟（International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, 簡稱 ICMRA）係由各國藥政主管機關首長組成，專注於公共衛生議題的策略性倡議，現有 24 名正式會員、17 名準會員（Associate members）及 WHO 為觀察員，食藥署於 2023 年成為準會員。出國人員接續陪同食藥署署長出席於 2024 年 11 月 12-13 日巴西巴西利亞召開之 ICMRA 高峰會議暨全體會員大會，並於會議前後與他國機關代表進行兩邊會議，交流當前與預應未來藥政管理議題，有助我國鏈結國際資源，與他國主管機關攜手共同應對全球醫藥監管挑戰。

# 目次

壹、目的 .....	1
貳、過程 .....	2
參、會議內容重點摘要【密】 .....	3
肆、2024 年 PIC/S 研討會 (PIC/S Seminar) 重點摘要.....	3
伍、心得及建議 .....	18

## 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，迄今有 56 個會員（分屬 52 個國家），來自歐盟、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，我國衛生福利部食品藥物管理署（Taiwan FDA，簡稱食藥署）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。

PIC/S 執行委員會（Executive Bureau, EB）由主席、副主席、各次委員主席、前任主席與秘書處組成，PIC/S 官方委員會（Committee Meeting）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，PIC/S 每年定期召開 EB 及 Committee Meeting 實體會議，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。2024 年度於 11 月 4-5 日在巴西巴西利亞召開，出國人員為食藥署於 PIC/S 組織之代表，同時擔任 PIC/S GMDP 法規協和次委員會主席，出席前述會議主導 GMDP 法規協和相關議題的討論，並積極參與 PIC/S 會務與決策討論，增加我國之國際能見度與國際地位，並與他國代表交流 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。PIC/S 2024 年度研討會於 11 月 6-8 日接連三天舉行，由巴西 ANVISA 承辦，主題為「PIC/S 附則一揭密：塑造無菌製程未來（Annex I Unveiled: Shaping the Future of Sterility）」，針對無菌藥品之製藥品質系統（PQS）、品質風險管理（QRM）、污染管控策略（CCS）、環境潔淨度與環境監控、RABS、Isolator 等隔離裝置、無菌操作人員資格與驗證、容器密封完整性測試（CCIT）技術等 GMP 要求一致性進行研討與交流。出國人員擔任該研討會第二天之主持人，並參與研討，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。

國際藥政主管機關聯盟（International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, 簡稱 ICMRA）設立於 2013 年，係由各國藥政主管機關首長組成，為一自願性、行政級別、策略導向及非政治性之國際組織，專注於公共衛生議題的策略性倡議，旨在強化各機關間溝通交流、共同提升緊急公共衛生危機應對能力，並解決全球性之法規科學議題。ICMRA 現有 24 名正式會員（Full Member），包括美國、歐盟、日本、英國、瑞士、加拿大、澳洲、韓國、新加坡、中國、巴西、法國、德國、墨西哥、印度、愛爾蘭、義大利、荷蘭、瑞典、紐西蘭、南非、奈及利亞等國的藥政主管機關；17 名準會員（Associate members），包括阿根廷、奧地利、哥倫比亞、古巴、丹麥、埃及、迦納、冰島、以色列、波蘭、葡萄牙、沙烏地阿拉伯、西班牙、烏克蘭及我國食藥署，菲律賓、巴拉圭亦在本次 ICMRA 會員大會通過成為準會員；國際世界衛生組織（WHO）則以觀察員（Observers）身分出席。

食藥署於 2023 年成為 ICMRA 準會員，出國人員接續陪同食藥署署長出席於 2024 年 11 月 12-13 日巴西巴西利亞召開之 ICMRA 高峰會議（Summit）暨全體會員大會（Plenary Meeting），針對因應未來全球公共衛生緊急情況之整備、提升藥品可近性之監管策略、抗生素抗藥性等議題進行討討交流，並就動物試驗 3Rs（替代、減少、精緻化）測試方法、公共衛生緊急情況臨床試驗工作組的反思報告、溝通工作組的錯誤訊息/假訊息調查結果等進行會務報告、討論及審議。食藥署代表並於會議前後與他國藥政主管機關代表進行兩邊會議，交流當前政策及預應未來藥政管理議題進行交流，促使我國藥品監管制度與國際接軌，並有助我國鏈結國際資源，與他國主管機關攜手共同應對全球醫藥監管挑戰，確保國人用藥安全。

## 貳、過程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署陳映樺副組長，經奉派於 2024 年 11 月 1 日啟程赴巴西巴西利亞，參加 PIC/S 組織 2024 年度第二次官方委員會議暨年度研討會、ICMRA 高峰會議暨全體會員大會及雙邊會議，並於 11 月 16 日返抵國門。

上述 PIC/S 及 ICMRA 活動之承辦國家皆為巴西國家衛生監督局 National Health Surveillance Agency（Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA），於巴西首都(巴西利亞)召開。

表、出國行程表

日期	行程
11月1-3日	啟程前往巴西巴西利亞
11月4日	上午：PIC/S 執行委員會 (Executive Bureau, EB) 下午：PIC/S 官方委員會會議 (PIC/S Committee Meeting)
11月5日	PIC/S 官方委員會會議 (PIC/S Committee Meeting)
11月6-8日	PIC/S 年度研討會
11月9-10日	ICMRA 會前準備
11月11日	雙邊會議
11月12日	ICMRA 高峰會議 (Summit)
11月13日	ICMRA 全體會員大會 (Plenary Meeting)
11月14日	雙邊會議
11月14-16日	搭機返國

## 參、會議內容重點摘要【密】

### 肆、2024年 PIC/S 研討會 (PIC/S Seminar) 重點摘要

#### 一、Annex I 無菌藥品製造 GMP 規範修正重點摘要

- (一) 強調落實製藥品質系統 (Pharmaceutical Quality System) 的重要性，包括高階主管角色及品質風險管理 (Quality Risk Management, QRM)。[條文 3.1-3.2]
- (二) 新增污染管制策略 (Contamination Control Strategies, CCS) 規定，規範藥廠應依自身特性制定全廠性 CCS，從廠房與生產作業設計、設施、設備、組織與人事、原料與半成品管制、產品容器與封蓋、供應商、委外活動、製程風險管理、製程確效、滅菌製程確效、設施設備之維護保養、廠房設施設備之清潔消毒、監控系統等面向全面評估污染可能，進而制訂管控策略與作業，並定期透過趨勢分析、原因分析與 CAPA 來確保 CCS 有效性。[條文 2.3-2.7]
- (三) 參照 ISO 14644:2015 規範更新潔淨區分級 (classification) 相關規範，微生物驗證部分亦參照 ISO 14698 Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control，並明訂空調系統及環境之驗證/



- 再驗證 ((re)-Qualification) 要求。[條文 4.25, 4.27, 4.28, 4.32]
- (四) 強調使用屏障技術 (Barrier technologies) 或隔離裝置 (Isolator), 減少人員介入及減少污染風險。相關設備驗證應遵循 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。[條文 4.3, 4.17, 4.19]
- (五) 明確規範產品接觸高風險公共設施 (Utilities) 相關設計、驗證、操作、維護與監控等要求, 包括水系統、蒸氣品質、加熱、冷卻及液壓系統。[條文 6.1, 6.3-6.5, 6.7-6.14, 6.16-6.17, 6.31-6.22]
- (六) 明確規範人員培訓、資格認證、進出控制及更衣管理等要求。[條文 7.2-7.6, 7.9, 7.13, 7.15-7.18]
- (七) 針對濕熱、乾熱及過濾滅菌的選擇, 及相關滅菌裝載驗證、滅菌有效性檢視、已滅菌物品移轉等予以明確規範。[條文 8.34, 8.38, 8.39, 8.41, 8.45-8.46]
- (八) 明確規範各滅菌方式、設備原位滅菌等系統驗證、滅菌確效及常規監測應執行之項目。[條文 8.55-8.63, 8.66-8.70, 8.80-8.95]
- (九) 強調對無菌製備與處理 (Aseptic Processing) 之全面管控, 聚焦於風險管理、減少人為干預的先進技術解決方案、詳細的環境等級操作及嚴格的控制與文件管理。[條文 8.7-8.19]
- (十) 明確規範凍晶乾燥製程應盡可能降低作業人員之介入、每次凍晶乾操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。[條文 8.122-8.123]
- (十一) 強調單次使用系統 (Single Use Systems, SUS) 在無菌產品製造中的作用, 特別關注設計、風險評估、滅菌、供應商評估、與產品的相互作用以及在操作條件下的完整性維護。[條文 8.132, 8.134, 8.136-8.137, 8.139]
- (十二) 強調成形/充填/密封 (Form-fill-seal, FFS) 及吹製/充填/密封 (Blow-flow-seal, BFS) 技術的關鍵要求, 包括環境控制、預防污染、關鍵過程參數的驗證, 及與 CCS 的一致性。[條文 8.96-8.100, 8.102, 8.105-8.106, 8.108, 8.110-8.112, 8.114-8.115, 8.119]
- (十三) 明確規範當最終容器以熔封方式密封時, 其容器完整性測試 (container closure integrity test, CCIT) 之取樣量、頻率與相關確效規定。[條文 8.22-

8.23]

- (十四) 明確規範目視檢查 (Visual inspection) 相關要求，包括：建立與維護缺陷資料庫 (Defect Library)、人工檢查人員的具體資格要求、自動檢查方法之驗證，及檢查結果的全面趨勢分析與記錄。[條文 8.30-8.33]
- (十五) 明確規範環境與過程監控 (Environmental and Process Monitoring) 之要求，包括：風險導向、持續監控、需要詳細的趨勢分析，以確保製程中潔淨室標準與無菌條件的維持。[條文 9.4, 9.9, 9.11, 9.14-9.15, 9.23-25, 9.27-28, 9.30-9.31]
- (十六) 明確規範無菌製程模擬 (Aseptic processing simulation, APS) 相關要求，包括模擬涵蓋所有關鍵製造步驟，並考慮最壞情況與各種無菌操作及干預，考慮最壞情況條件，包括容器大小、線速及其對過程的影響，已填充 APS 單位之培養與評估標準。[條文 9.32-9.36, 9.38-xii, 9.39, 9.41-9.46, 9.49]
- (十七) 明確規範無菌藥品製造之品質管制 (Quality Control, QC) 關鍵要求，包括：高度訓練的員工、詳細的無菌取樣指導、培養基測試、環境監控數據分析與快速微生物檢測方法的驗證等。

## **二、品質風險管理 (Quality Risk Management, QRM) 係確保污染管制策略 (Contamination Control Strategies, CCS) 有效性之關鍵**

- (一) 依據 Annex 1 條文 2.3 及 2.4 規範，CCS 是確保藥品品質與安全的重要環節，應涵蓋所有關鍵控制點，並評估所有控制措施 (設計、程序、技術及組織) 及監控措施之有效性。其核心在於運用 QRM 執行 CCS 的風險評估，以確保 CCS 的有效性。
- (二) 藥廠應需定期檢討並視需要更新 CCS，並納入定期管理審查會議 (management review)，推動製造與控制方法的持續改進，確保污染風險的最小化。
- (三) 擬定 CCS 進行 QRM 之五大關鍵概念，包括：確定污染風險的關鍵控制點 (Critical Control Points)、定期評估控制與監控方法之有效性、持續改善控制及監控方法、綜整評估減少污染風險相關措施之有效性、強化污染預防的保證。



(四) 廠商風險評估報告之查核重點與技巧：

1. 關注報告的前言 (Introductory) 與結論 (Conclusions) 章節，識別是否存在預設結論。
2. 仔細檢視風險評估工具或方法的設計，特別是對嚴重性 (Severity)、可能性 (Probability) 與可偵測性 (Detectability) 的定義是否合理。
3. 檢查 GMP 控制措施是否與風險評估中的嚴重性、可能性與可偵測性評分相符，並挑戰不合理的評分。
4. 檢視所列出的控制措施的有效性，不要僅因為控制措施被列入風險評估就假設其能有效控制風險，包括：需確認其實際控制效果是否經過驗證或認證，避免因不科學的評估而產生錯誤的安全感。
5. 強調科學性與合理性，識別缺乏科學依據的風險評估，避免預設結論或不科學的評估，導致企業對其污染控制措施的有效性產生錯誤的安全感。
6. 檢查風險評估中列出及遺漏的 GMP 控制措施，有助於提升評估的全面性與準確性。

### 三、確保無菌產品製造 CCS 適當性之 PQS 查核重點

(一) 製程性能與產品品質監控系統 (Process Performance and Product Quality Monitoring System, PPPQMS)：

有效的監控系統可確保製程與控制措施的持續能力，生產出所需品質的產品，並找出持續改進地方。

1. 查核重點：

- 驗證藥廠是否採用基於風險的方法設計、實施並持續改進污染控制策略。
- 評估污染控制策略各方面的監測充分性，包括關鍵製程參數、設施與設備、物料、系統、公用設施及人員等。
- 評估用於監測與分析製程效能及產品品質的工具是否充分，並強調在生產過程中維持控制狀態的重要性。
- 觀察無菌操作，特別關注高風險活動，例如灌裝設備設置、灌裝過程中的介入操作，以及物料進入冷凍乾燥機的過程。

2. 文件調閱：

- 標準作業程序 (SOPs)：驗證計畫與報告，微生物污染控制相關的監測計畫與數據。
- 設施與非產品接觸設備：潔淨室認證、環境監測程序與數據、清潔程序、消毒劑效能研究、清潔紀錄、去污循環驗證、設施監測系統驗證、房間分類與壓差圖表、物料與人員流動資訊、警報與異常分析及趨勢數據。
- 產品接觸設備與組件：滅菌與除熱原循環驗證、無菌保持時間驗證。
- 公用設施：如水、蒸汽、壓縮氣體等影響產品品質的系統驗證、維護與監測，數據分析及趨勢。
- 製程：無菌過濾製程驗證、過濾器完整性測試、無菌製程驗證（模擬灌裝/無菌製程模擬）。
- 物料：原料控制、製程中生物負荷量測試、成品無菌測試、最終產品包裝材料、容器密封滅菌/除熱原驗證、容器密封完整性測試驗證。
- 人員：無菌操作訓練、更衣資格認證、人員監測數據（作為 EM 的一部分）。

### 3. 常見查核缺失：

- 環境監測程序不足：未能為關鍵區域（特別是潔淨室）建立有效的環境監測程序；監測頻率不足或採樣點設置不合理；未能識別並調查受控環境內的微生物污染來源。
- 生產期間缺乏例行監測：無法在無菌操作活動中進行例行微生物和顆粒監測；未遵守既定監測規範以執行關鍵操作。
- 更衣操作不當：操作人員未遵守既定的更衣程序，導致受控區域的潛在污染風險；更衣區維護不佳，無法有效控制污染。
- 成品無菌測試不足：無菌測試未完整執行或執行不當，未能妥善處理或調查偏差；使用未驗證或不可靠的無菌測試方法，且未符合業界標準。
- 製程監測與控制不佳：關鍵參數（如溫度、濕度或潔淨室壓力）的監測不足或不一致；環境或製程監測設備未能妥善校正或維護。

- 污染控制失敗：未能維持適當的壓差或空氣過濾系統，導致污染風險；無菌操作區域內存在非無菌設備或材料。
- 變更影響的監測不足：在執行變更後，未進行後續監測以評估對製造過程的影響；未檢查環境監測數據與模擬充填數據，確認潔淨室變更的有效性。未審查更衣、清潔或滅菌程序的變更是否解決污染問題。

(二) 矯正與預防措施系統 (Corrective Action and Preventive Action (CAPA) System)：

CAPA 系統應用於申訴、拒收、偏差及 PPPQMS 中發現的問題或趨勢進行調查後的矯正和預防行動。調查過程應採用結構化方法，根據風險程度，確定調查的努力程度、正式性及文件化要求。•CAPA 方法應促進產品和製程的改進，並提升對產品與製程的理解。

1. 查核重點：

- CAPA 效能評估：  
檢查 CAPA 系統是否整合於 PQS，並應用品質風險管理 (QRM) 原則；是否能有效識別不合格事件的根本原因；是否能實施有效的矯正/預防措施以防止問題再次發生；對於與微生物控制及無菌相關的偏差應特別關注。
- 重複偏差的監測：確保識別並系統性處理如重複偏差等關鍵績效指標 (KPIs)，以衡量 CAPA 的效能。

2. 文件調閱：

- 處理申訴、偏差、不合規 (Out of Specification, OOS)、趨勢異常 (Out of Trend, OOT) 及 CAPA 的相關 SOP。
- 申訴清單。
- 偏差/不符合事件清單。
- OOS 清單。
- 環境/公用設施系統偏差的趨勢報告。
- 重工/重製清單。
- 召回/撤回/矯正措施清單。
- 根據以上清單進一步索取詳細資料。



### 3. 常見查核缺失：

- 未能調查污染的根本原因：未充分調查無菌產品批次中反覆出現的微生物污染問題；未能確定污染的根本原因或最可能的原因，特別是在無菌製程中；未能調查潔淨室環境中重複出現的污染問題。
- 針對無菌製程的 CAPA 不足：環境監測趨勢顯示污染風險卻缺乏相應的預防措施；在識別污染來源後，未更新更衣規範或空氣處理系統；無菌環境內高風險區域缺乏充分的預防措施；未能通過預防性措施解決無菌操作技術中的薄弱環節。
- 對無菌製造中的品質問題反應遲緩：從污染事件被識別到矯正措施實施之間存在長時間延遲；對於影響無菌性的污染事件缺乏緊急處理措施；未能及時處理通過無菌測試或環境監測識別的已知風險；系統不足，無法將關鍵的無菌相關問題列為優先矯正事項。
- 未能驗證或確認矯正措施的有效性：在污染事件後，未對修訂的製程或程序進行驗證；無法證明針對無菌失敗的矯正措施已有效解決問題；在滅菌實踐變更後，缺乏常規測試或製程驗證/確認；未能確認矯正措施已永久解決污染問題。

### (三) 變更管理系統 (Change Management System)

變更管理系統確保能以及時且有效的方式持續改進，該系統應提供高度的保證，避免變更導致意外後果。

#### 1. 查核重點：

- 變更的風險評估：  
檢查變更管理系統是否對可能影響微生物控制或無菌性的修改進行風險評估，特別是針對關鍵設備、材料或製程的變更。確保已實施適當的風險控制措施，將與變更相關的風險（如無菌性風險）降至可接受的水平。
- 變更的計劃與執行：  
評估變更的規劃與執行，確保已適當實施風險緩解策略與臨時控制措施。
- 變更後管理：  
檢查是否進行相關文件的變更、培訓以及變更有效性的驗證。

#### 2. 文件調閱：

- 變更管理 SOP。
- 風險評估程序文件。
- 變更清單，重點關注影響無菌保證的變更。
- 根據清單識別的詳細變更控制文件。
- 臨時控制措施的相關文件。
- 培訓記錄與變更實施文件。
- 變更後的監測數據，以證明變更的有效性。

### 3. 常見查核缺失：

- 未能評估變更對成品無菌性的影響：  
未對可能影響無菌性的製程、設備或材料變更進行風險評估；未評估環境控制變更對無菌製程區域的影響；對於原材料或供應商的變更，未充分評估對成品無菌性的影響；未在必要情況下重新驗證生產製程（如無菌製程模擬或終端滅菌週期的再驗證）；未驗證測試方法的變更，以確保原材料或成品符合既定規範。
- 延遲實施關鍵變更：  
從識別變更需求到實施變更之間存在顯著延遲，導致無菌性風險持續存在；對於關鍵無菌程序或設備的變更未能及時執行，導致持續的品質問題；對需要進行製程或系統變更的偏差或不符現象缺乏緊急應對。
- 變更文件不完善：  
對於製造過程、設備或程序的變更未進行適當的文件記錄；未有正式的變更控制紀錄，說明變更的原因及對成品無菌性的潛在影響；變更的批准與理由文件缺失或不完整；未經適當審核或文件紀錄的變更，導致追溯性不足。
- 部門間對變更的溝通不足：  
未能告知所有相關部門（如品質控制、生產、工程）有關影響無菌製造的重要變更；缺乏正式機制，確保在實施影響無菌製程的變更時，部門間的溝通與協調；
- 未能在實施前驗證變更：  
未驗證製程或設備的變更，以確認不會影響無菌性保證；未對滅菌週期或參數的變更進行驗證；對設備升級或修改未進行驗證，以確

認其對無菌性保證的影響；在設施設計或佈局變更後，未重新確認或再驗證潔淨室或無菌環境。

- 未更新標準操作程序 (SOPs)：  
標準操作程序 (SOPs) 未更新以反映對無菌製程或設備的變更；在更衣程序、滅菌方法或清潔規範變更後，未修訂相關 SOPs；在設施設計、潔淨室分級或環境控制系統變更後，未更新 SOPs。

#### (四) 製程表現與產品品質的管理審查 (Management Review of Process Performance and Product Quality)

管理審查應提供保證，確保製程表現與產品品質在產品生命週期內持續受到有效管理。根據公司規模與複雜程度，管理審查可分層次進行，並應包括即時且有效的溝通與升級機制，將適當的品質問題上報至高層管理進行審查。

##### 1. 查核重點：

- 績效審查指標：  
驗證高層管理是否定期根據指標審查 PQS 的績效，例如偏差管理、CAPA、變更控制，以及微生物控制的持續監測（包括追蹤無菌失敗、製程模擬充填測試失敗、環境監測失敗、更衣資格失敗、潔淨室資格失敗等）。
- 內外部因素的監測：評估管理審查是否考量可能影響 PQS 的因素，並據此改善品質系統或重新分配資源。

##### 2. 文件調閱：

- 與管理層參與 PQS 相關 SOP。
- 與產品品質、無菌偏差、微生物污染、CAPA 有效性及製程監測相關的關鍵績效指標報告。
- 定期產品品質評估 (PQR) 報告。
- CAPA 與偏差趨勢分析報告。

##### 3. 常見查核缺失：

- 未充分審查與無菌保證相關的製程表現數據：  
未審查無菌製造的關鍵績效數據，如環境監測結果、高壓滅菌器效能與無菌製程模擬測試（如培養基灌裝測試）；關鍵數據（如潔淨室



環境條件) 未在審查過程中系統化分析；據顯示無菌保證失敗的數據（如環境監測異常或培養基灌裝失敗）採取行動。

- 管理審查缺乏對無菌保證的關注：  
管理審查未充分涵蓋無菌保證數據，例如污染率、滅菌驗證結果及潔淨室表現；無菌相關事件（如微生物檢測結果、無菌測試與無菌技術偏差）未在審查中徹底評估；管理審查過度關注業務或運營指標，忽略無菌風險與品質結果。
- 未跟進管理審查中與無菌保證相關的發現：  
管理中確定的無菌保證相關行動項目未跟進或追蹤完成情況；管理層未確保與污染控制或無菌技術問題相關的矯正措施或製程改進能及時實施；缺乏確保審查中提出的無菌保證風險問題能被解決的問責系統。
- 未審查關鍵無菌保證事件：  
關鍵無菌保證指標（如潔淨室等級、氣流系統及環境監測趨勢）未定期審查；在管理會議中，未審查污染趨勢、無菌測試失敗或無菌製程偏差的趨勢；未評估微生物異常、更衣程序違規或生產實踐中的不符合現象的趨勢。
- 管理審查中未進行無菌製造的風險評估：  
管理審查未包含風險評估，以優先處理與無菌保證相關的關鍵問題；未在管理審查中優先處理高風險問題，例如無菌製程中反覆發生的污染或滅菌程序的失敗。

#### 四、 目視檢查 (Visual inspection)

- (一) Annex 1 規範所有注射產品的充填容器應逐一檢查是否存在異物污染或其他缺陷[條文 8.30]。目視檢查是基於光學特性（外觀）進行，在檢查過程中，可能會出現拒絕一些實際合格的單元或接受一些不合格單元的情況，亦即無法達到 100% 的準確度。然，檢查的核心目標是盡可能降低分類錯誤的發生，尤其是減少被接受的不合格單元數量，以確保產品品質的穩定性與可靠性。

- (二) 目視檢查的方法可包括人工、半自動、自動化異檢，優缺點詳下表。

方法	過程	優點	缺點
----	----	----	----

人工異檢 (Manual)	<ul style="list-style-type: none"> <li>將充填單元旋轉/倒置並在黑色背景下觀察約 5 秒</li> <li>在白色背景下重複操作</li> <li>人工判定接受/拒絕</li> </ul>	簡單、常見	主觀性強、變異性高、高成本
半自動異檢 (Semi-automated)	<ul style="list-style-type: none"> <li>充填單元自動通過檢測站，進行自動旋轉</li> <li>操作員逐個觀察每個單元</li> <li>人工判定拒絕</li> </ul>	增加處理速度、常見	主觀性強、變異性高、偏差大
自動異檢 (Automated)	<ul style="list-style-type: none"> <li>充填單元自動通過機器</li> <li>一系列檢測器（如攝像頭、X 射線）</li> <li>檢測特定缺陷</li> <li>自動拒絕缺陷</li> </ul>	大幅提高處理速度、具高重複性	資格認定及驗證需求高、成本昂貴、可能存在「穩定但錯誤」的風險

(三) 若進行人工檢，應在合適且受控的光照與背景條件下進行，檢查速率應受到適當控制並經過資格認定，操作者需至少每年進行視覺檢查資格認定，包括使用製造商缺陷庫的樣品進行訓練，並考慮最差情況（如檢查時間、傳送速度、容器大小或疲勞等），應減少操作人員的干擾，並提供適當時長的頻繁休息時間。[條文 8.31]

(四) 不良品缺陷之分類 (Defect categorisation)

缺陷的分類及其嚴重性應在資格認定期間根據風險與歷史數據進行確定，需考慮的因素包括（但不限於）缺陷對患者的潛在影響及給藥途徑。其分類通常包括：

1. 關鍵缺陷 (Critical)：可能對患者安全構成風險（如混濁、裂痕、密封不良、可見顆粒），產品不應被放行使用。
2. 主要缺陷 (Major)：影響功能、加工或處理（如填充量過多或過少，凍乾餅變形）。
3. 次要缺陷 (Minor)：外觀問題（如外部劃痕或標記）。

(五) 藥廠應對不同缺陷類型進行分類，並對批次表現進行分析，對於缺陷數量異常的批次（基於常規和趨勢數據），應進行調查。藥廠需建立並維護一個包含所有已知缺陷類型的缺陷庫 (Defect Library)，並用於培訓異檢操作人員。缺陷庫必須更新與擴展，確保其穩定性，某些缺陷樣品可能需要特殊保存條件。[條文 8.30]

## (六) 異檢系統之驗證

異檢設備與人員資格必須定期驗證，以確保設備在不同操作模式下均能穩定運行並滿足檢查需求，人員在技能、知識和視覺能力方面均達到標準。自動化異檢設備須進行執行驗證（Process performance）從而提升檢查準確性與一致性。

### 1. 設備驗證

- 手動檢查：配備適合的黑白背景；光照強度適當（通常為 2000 至 3750 燭光），無閃爍現象。
- 半自動檢查：除手動檢查要求，還須包括：傳送帶的運行速度；容器旋轉參數；必要時具備拒絕容器或停線的能力。
- 全自動檢查：除手動檢查要求，還須包括：對每種缺陷類型進行檢測器的運行操作；為每種缺陷類型設置拒絕站；單元的定位追蹤能力，包括挑戰單元的管理。

### 2. 人員資格驗證

- 視力檢查：包括視力與色覺測試，需進行初次及定期檢查。如視力可藉由矯正鏡片改善，則檢查時應佩戴矯正鏡片，以確保檢查精準度。
- 檢查培訓：針對檢查的目的及技術進行系統培訓，訓練操作人員了解並識別各種不同的缺陷類型。實際操作練習，檢查具有代表性的樣本集合，以提高技能熟練度。
- 資格認定：確定適當的樣本量並考慮最差條件下的檢查情境，確保人員達到必要的檢查績效標準。
- 定期再認定：至少每年進行一次，以維持並驗證人員的檢查能力。

### 3. 自動化檢查之執行驗證（Process performance）

- 需要大量技術專業知識，並應合理運用統計學方法，使用相同的樣本對自動化與人工檢查進行比較，確保自動化檢查的效果應與手動檢查相等或更佳，且具備一致性與準確性。
- 可用方法包括：手動與自動檢查的直接比較；KNAPP 方法；屬性一致性分析（3A 方法）。



- 在設備啟動前以及批次操作過程中，應使用具代表性的缺陷對設備性能進行挑戰測試（Routine challenge），並確保性能等同於或優於手動檢查。[條文 8.32]
- (七) 檢查結果應記錄，缺陷類型與數量應基於統計原則進行趨勢分析；趨勢分析則基於統計原則，對各類缺陷進行趨勢監測，目的是及時發現流程性能或能力的變化。因此，這應是一個持續的過程，每批數據需迅速匯總並納入數據庫。若觀察到不良趨勢，需調查對市場產品的影響，確定根本原因並採取適當的 CAPA。 [條文 8.32]
- (八) 查核常見缺失：
1. 無法證明所有注射劑產品的充填容器均已逐一檢查是否存在異物污染，因為目視檢查操作員的資格驗證內容並要求檢測顆粒污染。例如，針對 5000 毫升的產品，操作員僅接受了檢測洩漏的資格認定，而資格樣本中未包含顆粒污染的相關測試內容。[違反條文 8.32]
  2. 操作員資格認定的安排未考慮操作疲勞的影響，例如班次結束時的疲勞狀態，這使得資格認定未能基於最差情況進行評估。[違反條文 8.31]
  3. 在實地檢查中發現，視覺檢查活動未能始終保證每個容器都得到充分檢查，具體包括以下情況：[違反條文 8.30]
    - 操作員從移動的傳送帶上取下一個單元，檢查數秒後將其放回傳送帶。在此過程中，傳送帶仍在運行，導致其他 1 至 4 個單元可能未接受充分檢查。
    - 操作員長時間注視固定位置，而非逐一關注通過的每個單元。
    - 操作員的頭部位置朝向一個 HMI 面板和未照明的傳送帶區域，而未對光照區域的單元進行檢查，並且其頭部位置數分鐘內未發生移動，期間也未與任何單元進行實際操作。

## 五、 單次使用系統（Single use system, SUS）

- (一) SUS 定義：在無菌產品製造中，作為可重複使用設備的替代技術。SUS 可以是單一組件，或由多個組件組成，例如袋子、過濾器、管道、連接器、閥門、儲存瓶和感測器。單次使用系統的設計應旨在減少操作過程中的處理需求及手動干預的複雜性。[條文 8.131]

- (二) SUS 現已廣泛運用於生物原料藥製造及無菌製備過程，Annex 1 明確列出使用 SUS 應考量之風險，包括：產品與接觸表面之間的相互作用（例如吸附、可滲出物及可浸出物）、相較可重複使用固定系統脆弱、手動操作複雜性（包括檢查及處理系統）及所進行的連接、裝配的複雜性、用於滅菌過濾器的使用前與使用後的完整性測試、漏洞和洩漏的風險、開外包裝時系統可能遭到損壞的風險及粒子污染的風險等。
- (三) SUS 設計與材質評估，應考慮產品與製程控制策略（例如混合/攪拌、添加、監控）、SUS 及產品的滅菌方法（SUS 的滅菌過程應經過驗證，並顯示不會對系統性能造成不利影響）、物理與溫度耐受力、化學相容性 – 可滲出物及可浸出物（Leachables and Extractables, L&E）。
- (四) SUS 供應商會提供綜合的 L&E 研究報告給藥廠。然而，藥廠應評估提供的數據的充分性，將所有 SUS 組件的數據進行總結，並根據需要確定是否需要進行額外的 E&L 研究，以模擬特定製程的最壞情況並進行健康風險評估。
- (五) SUS 驗證應涵蓋整個生命週期，包括對系統生命週期的壓力條件進行測試（例如，滅菌、運輸、冷凍/解凍），隨後進行功能性和性能屬性（例如完整性測試）的驗證。
- (六) SUS 供應商評估之查核重點
1. 藥品製程風險評估
    - 藥廠是否識別出藥品製造過程中的關鍵 SUS 組件？
    - 是否評估供應商風險並建立風險緩解控制措施（例如，品質協議、審核計劃）？
  2. 供應商資格認證與審核計劃
    - 藥廠是否對整個 SUS 生命週期進行供應商資格認證？  
評估內容應包括：變更管理與客戶通知、製程控制，以及相關技術文件的審查（如過濾器、無菌連接器、管路等組件的合格證書、驗證和審核文件）；SUS 製造、組裝和包裝的微生物學與微粒子管控措施。關鍵製程與管控策略，包括滅菌過程及其驗證，以及分包商資格認證。



- 藥廠是否建立並維持一個有效的定期審核計劃，以確保供應商管控措施在整個 SUS 組件生命週期中保持有效。其包括持續的品質驗證與監控（如品質事件與偏差），應根據風險調整定期審核的頻率與方式（供應商問卷或現場查核）。
3. 品質協議
    - 請藥廠提供與 SUS 供應商的品質協議，確認內容是否包括：明確溝通變更和事件（如偏差與投訴）的責任與要求，以及 SUS 功能性預期的要求。
  4. 組件規格、運送驗證與處置程序
    - 請藥廠提供 SUS 組件規格，釐清是否包括滅菌要求。
    - 請藥廠提供 SUS 組件接收和處置程序，查核是否包括檢查每個單元滅菌證據的要求，並確保 SUS 組件在製造、供應和交付過程中符合批准的規格？
    - 公司是否確認 SUS 包裝符合設計要求，以確保組件在運輸、儲存和使用過程中的完整性？
  5. 評估關鍵 SUS 的接收與放行記錄
    - 確認藥廠是否驗證 SUS 符合批准的技術圖表，倘為無菌 SUS 確認是否存在伽瑪輻照點。
    - 確認 SUS 組件的目視檢查的紀錄，包括檢查焊接點、連接器、關鍵刮痕等，並確保無可見顆粒。

#### （七）完整性測試與洩漏檢測

1. 有關是否應由終端使用者（藥廠）進行 SUS 系統完整性測試的考量
  - 原則上藥廠（終端使用者）應該在生產前對關鍵 SUS 進行現場完整性測試（如：惰性氣體進行壓力保持測試）。
  - 藥廠是否選擇在操作現場對關鍵 SUS 進行完整性測試，或依賴經過資格認證的供應商測試，必須通過充分的風險評估來加以證明，並且應在 CCS 中記錄。
  - 依賴供應商提供的完整性測試結果時，需要對該供應商進行詳細評估，考慮到可能的完整性缺陷對製造過程或產品品質的關鍵性影響，以及在製程中檢測到缺陷的可能性。



2. 完整性測試方法可參照 ASTM International E3244 – 23 Standard Practice for Integrity Assurance and Testing of Single-Use Systems 技術文件，完整性/洩漏測試方法必須經過驗證，並包含適當的檢測極限（LoD）標準，以符合 SUS 完整性對製程階段及藥品品質的重要性。
  3. 稽查員執行查核時，以風險思維識別藥廠製程中使用的 SUS 應用及無菌連接，尤其在無菌過濾後之後續操作，查核藥廠的管制措施及操作人員的操作實務。
- (八) SUS 係一次性使用系統，設計上應該使用後即丟棄，倘藥廠於特定應用中重複使用 SUS（例如，在單一運行過程中未破壞無菌屏障的灌裝流路儲槽），藥廠必須充分證明其合理性，以及進行認證。其考量點包括：延長的操作/接觸時間、更多的操作（如無菌連接）、對製程中的可萃取物質產生影響、SUS 操作過程中可能會脫落微粒，及應評估重複使用 SUS 是否會影響批次定義。

## 伍、心得及建議

### 一、因應無菌藥品製造 GMP 標準提升，參與國際標準協和活動並強化稽查員專業訓練

最新生效的 PIC/S GMP Annex 1，為全球採用的最新無菌藥品 GMP 標準，充分強調了風險導向設計，並在內容上較原先版本更加周全，全面考慮了新技術的發展，允許藥廠在符合無菌要求原則的前提下運用替代方法。為確保標準解讀的一致性和準確執行，PIC/S 與 EMA 及 WHO 聯手，成立了 Annex 1 實施聯合工作小組（PIC/S – EMA – WHO Joint Implementation Working Group on the revised Annex 1, AIIWG），進一步推動各國在無菌稽查過程中的一致性與有效性。食藥署派員參與該工作小組並培養無菌產品領域的專業稽查員，有助於提升稽查員的專業能力，並透過對業者的訓練與藥廠稽查，協助其符合最新的國際要求與規範。這不僅能保障民眾用藥安全，也將有助於提升國產製藥在全球市場中的競爭力。

### 二、積極派員參加 PIC/S 會務與活動，參與 PIC/S 執行委員會掌握組織重要決策，維持我國能見度與影響力

PIC/S 組織在全球藥品 GMP 管理與稽查品質標準中扮演著至關重要的角色，各國積極加強在該組織中的影響力。食藥署自 2013 年成為 PIC/S 會員以來，積極派員參與組織的各項會務與活動，擔任幹部職位並參加會

議，以持續培養專業人才、拓展國際人脈，並強化在國際事務中的參與，進一步提升食藥署的能見度與影響力。