



《國際 GMP 標準專區》

國內藥廠 PIC/S GMP 符合性評鑑稽查實務

一、前言

我國藥品 GMP 自 71 年發布「優良藥品製造標準」起，經歷三階段確效作業的施行，逐步提升國內製藥產業水準。而隨著藥品管理逐漸朝全球化及法規標準一致化的趨勢，衛生署於 96 年公告 PIC/S GMP 實施時程，目前也已公告 PIC/S GMP 做為法規標準，使我國製藥水準得以與國際接軌。惟依 PIC/S GMP 實施時程規劃，因考量硬體改善需要時間，業者如有具體的計畫及執行時程，涉及硬體之改善可延至 103 年 12 月 31 日前完成。

另外，本局為鼓勵業者，於 98 年 6 月函知製藥公會，對於自評全廠已符合 PIC/S GMP 之西藥製劑製造業者，可主動申請 PIC/S GMP 符合性之評鑑，本局會優先安排查核。業者申請 PIC/S GMP 符合性評鑑時，應檢附申請函、藥物製造工廠 GMP 軟體評鑑申請表、製藥工廠基本資料（SMF）及其他相關資料（如 SOP、設備、儀器一覽表及藥廠 3 年內生產清單等），相關資料登刊於本局網站（<http://www.fda.gov.tw>）業務專區/藥品/製藥工廠管理（GMP）。

自本局開放主動申請 PIC/S GMP 符合性評鑑以來，至 99 年 7 月底止，已完成 23 家之查核，本編主要係針對評鑑查核時所見缺失之實例及其改善原則進行相關說明。

二、PIC/S GMP 符合性評鑑常見缺失

（一）廠房設施設備

1. 拒用之包裝材料（含一級與二級包材）僅置於一般貨架上，未有隔離管制措施。（拒用品管理）
2. 多種主成份原料置於同一棧板，且未有隔離管制措施。（倉儲管理）
3. 溶劑儲存區之溼度及原料儲存區之溫度超過規範。（倉儲管理）
4. 退回品處理作業未明確規範良品判定標準（僅外觀檢視），亦未留有相關紀錄。（退回品管理）
5. 製造區移交室中，擺放零散標籤（部分標籤已印有批號）、標示材料與包材等，且直接置於未密封紙箱中。另，標材存放區中，散裝的仿單未適當隔離存放。（標材管理）
6. 作業場所未有適當配置，如高壓蒸氣滅菌爐開口處、已滅菌玻璃瓶之傳遞及未封閉凍晶注射劑產品之傳遞等未有層流裝置保護。（環境管制）

7. 自動充填機之已滅菌 vial 下料區與轉盤區，未有層流空氣系統提供 A 級潔淨度環境。(環境管制)
8. A 級及 B 級區未執行完整之潔淨度驗證(動態及靜態測試)，另動態恢復至靜態時限(15-20 分鐘內)亦未驗證。(環境管制)
9. A 級區 Laminar flow 未測試氣流平行性(層流性)，且風速規格與法規要求不符。(環境管制)
10. 無菌製造場所未測試空氣流動型態。(環境管制)
11. 不同級區相連處未監控壓差或空氣流向。(環境管制)
12. 無菌操作產品，完成洗瓶作業之空瓶經非管制環境送至隧道式滅菌機，完成滅菌作業之膠塞、充填機配件及鉛蓋直接置於 B 級區環境。(環境管制)
13. 無菌區之環境監控：(環境管制)
 - (1) 進行無菌充填作業期間，僅 A 級區執行微生物監控。
 - (2) 產品暴露之設備表面(無菌操作箱內部、手套箱之手套表面等)，未於無菌充填作業結束時，執行表面微生物監測。
14. 環境監控之採樣位置未有相關評估報告，如秤量室僅敘述於 South wall、North wall 使用 Rodac plate 採樣。(取樣計畫)
15. 空調系統確效計畫書敘述之微生物及微粒子驗證作業與實際操作多處不同(包括合格範圍、測試位置、擦拭位置等)，另，相關取樣位置圖示未列入計畫書中。(取樣計畫)
16. 針劑廠水系統管路以純蒸氣進行消毒，惟未確認管路內之溫度。(水系統維護)
17. 安瓶洗瓶室之純水循環管路留有盲管，且接有水管與蓮蓬頭，另，玻璃瓶洗瓶室之軟管仍留有殘水。(水系統維護)

(二) 製程管制

1. 無菌充填製程(半膠塞)，操作人員介入 A 級區之操作動作大。且進入操作室人數超過 SOP 規定。(製程管制)
2. 乾粉充填設備配置之氮氣過濾器，未執行使用後完整性測試。(製程管制)
3. 乾粉注射劑之製程中管制檢品，未有相關紀錄供追溯。(製程管制)
4. 產品採非過度滅菌方式進行製程操作，惟，未有評估報告以說明不採過度滅菌方式之理由。(確效)
5. 待分/包裝產品之儲存時間評估尚未執行。(確效)
6. 製造設備使用後與清潔間及清潔後與再使用間之時間間隔尚未規範。(確效)
7. 無菌充填使用之液劑充填機，膠塞下料斗僅以 77% 酒精消毒，未予滅菌，無法確保其無菌狀態。另，B 級區使用之酸鹼度計校正液未經滅菌。(污染管制)
8. 無菌充填作業中，操作人員處理倒瓶時以鑷子夾玻璃瓶口內側，並橫越空玻璃瓶上方，且操作人員手部進入 A 級區前未消毒。(污染管制)
9. 不同荷爾蒙產品生產作業間採切換時段生產，每次作業完成後之清潔作業依

SOP 規範，包含未使用之工作場所、淋浴間、更衣室、緩衝室等，惟實際僅清潔製程操作相關工作場所及走道。(污染管制)

10. 分包裝區之產品充填區與二級包裝區直接相連未有區隔管制。(污染管制)
11. 頭孢子類抗生素製劑(含無菌製劑)廠區之粉末充填室有集塵設備，惟未配置排放之管路。(污染管制)
12. 操作室內使用消毒水噴灑消毒，惟未有殘留檢測。(污染管制)

(三) 品質管制

1. 原料鑑別試驗所使用 Near IR 檢測方法仍未經確效。(確效)
2. 培養基生長效能試驗報告未有菌液濃度與配製紀錄等資訊，且部分報告未記錄確認結果之日期。(實驗室管制)
3. 原料取樣作業於未有環境管制之區域(non-classified area)或未有過濾空氣供應之操作櫃(hood)直接開封取樣。(環境管制)
4. 長期來自同一供應商之主成分原料，每年定期外部稽核並依據原廠的 COA 即予放行使用，進料檢驗未包括含量測定、鑑別等項目，另，外購之精製水其檢驗項目未涵蓋生菌數檢測。(品質管制)
5. 製程操作使用之氮氣未有品質相關規範，僅依 COA 即放行使用。(品質管制)

(四) 品質管理

1. 異常調查報告彙整顯示多批產品「異檢半成品中發現鐵質」，後續處理僅加強異檢及不良品銷毀，未有詳細調查報告及相關預防矯正措施。
2. 空調系統再確效試驗，膜衣室、打錠室之風量測試結果與規格不符，未執行判定及調查。

(五) 文件管理

SOP 仍留有前次版本之附件。

(六) 怨訴及回收

產品怨訴外觀顏色異常，惟，調查項目未包括含量檢測，調查範圍未包括其他批次，且更換 API 供應商，亦未執行變更管制。

三、缺失改善措施之提報

(一) 軟體相關缺失之改善措施

資料應包括偏差/異常之通報、調查、評估及紀錄，相關 SOP 與計畫書，若沒有就要制訂，不完整就要修訂，有偏差發生就須有預防矯正措施。教育訓練的部份，異常處理時新增的事項與規定，或是過去有規定但沒做好，應該讓操作人員了解。

(二) 硬體相關缺失之改善

應包括改善初期的規畫，如計畫書、驗證、變更管制的程序等，實際改善成果，如驗證、變更管制報告，可附照片及其他改善證據做為佐證。改善過程中，涉及製程操作或相關管制作業的改變，相關 SOP、紀錄與報告亦必須提供審核。

四、結論

政府與藥界所努力的目標都在確保藥品之品質、安全及療效。藥品製造過程牽涉到包括軟體硬體及相關設備、SOP、作業計畫書、紀錄及報告等，相關作業的維持全都仰賴於人，無論是操作者或管理者都必須互相配合，才能達到 GMP 的要求，也才能確保藥品品質。

(本文為99年5月5日社團法人中華民國學名藥協會舉辦「國內藥廠實施PIC/S GMP實務經驗分享」邱文鏐演講內容，趙永康整理)

《活動訊息》

1. 本局訂於 99 年 8 月 26、27 及 31 日分別於中國文化大學推管教育部台中分部、國立成功大學國際會議廳及台灣大學凝態科學中心暨物理學館國際會議廳辦理「GMP 無菌作業技術論壇(二)」(藥事人員繼續教育學分 2 小時)，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
2. 本局訂於 99 年 9 月 20 及 21 日分別於中國文化大學推管教育部高雄分部及台灣大學凝態科學中心暨物理學館演講廳辦理「醫用氣體 GMP 作業說明會(二)」(藥事人員繼續教育學分 2 小時)，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
3. 本局訂於 99 年 9 月 30 日、99 年 10 月 1 日及 99 年 10 月 5 日分別於國立成功大學國際會議廳、中國文化大學推管教育部台中分部及台灣大學凝態科學中心暨物理學館國際會議廳辦理「GMP 無菌作業技術論壇(三)」(藥事人員繼續教育學分 2 小時)，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
4. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「醫用氣體 GMP 作業說明會(一)」(藥事人員繼續教育學分 2.5 小時)，北區及南區各於 99 年 6 月 21 及 23 日圓滿落幕，與會總人數 85 人。
5. 本局於 99 年 8 月 3~4 日假劍潭海外青年活動中心舉辦為期 2 天之「全國西藥製劑廠 GMP QA 研習營」，來自全國西藥製劑廠之品保/品管主管共約 140 人齊聚一堂。不同於以往單向授課模式，本次研習會透過分組討論的方式，針對藥廠品質系統架構、產品品質檢討、變更管制及偏離規格處理流程及品質系統運作等最新國際 GMP 規範內容，進行實務研討與交流。

我國於今年 1 月 1 日起開始全面以國際 PIC/S GMP 作為西藥製劑製造工廠之 GMP 查核標準，有鑑於 PIC/S GMP 對藥廠的品質管理系統有更嚴謹的要求，本局除依循往年持續提供業者教育宣導及輔導，更於今年委託社團法人台灣藥物品質協會針對西藥製劑廠之品保/品管(QA/QC)主管，舉辦「藥廠 GMP QA 研習營」。藉由案例實作演練，在講師的引導下，使學員對相關

主題更能融會貫通，研討成果攜回應用於藥廠實務管理工作上，藉以提升國內製藥水準與國際接軌，並可促進國內各藥廠間之交流，將是藥品品質安全有效的進一步保證，以達消費者、製藥業者及政府三贏之局面。



GMP 電子報 第 21 期

中華民國 99 年 8 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署食品藥物管理局

電話：(02)26531318

11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.fda.gov.tw>

發行人：康照洲

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉 楊若英

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@fda.gov.tw