國內藥廠PIC/S GMP輔導現況分享

社團法人台灣藥物品質協會

徐廷光　顧問

2009.11

目　標

- 本協會接受行政院衛生署藥物食品檢驗局委託，依照PIC/S Guide to GMP精神，以及國內外相關法規，對藥廠提供輔導服務及GMP管理上之建議，協助藥廠符合國際GMP標準
- 彙整說明實際赴廠輔導所見之現況及改善建議，使業界了解國內藥廠GMP管理情形，並以他廠實例作為借鏡，修正相同缺失

藥 廠 現 況

- 廠內欠缺高階管理者（廠長），或由董事長/總經理兼任
- 廠長管理生產、品保等部門且負責放行
- 製造部主任及廠務部主任職責重疊
- 品管課及品保課主管為同一人

綜 合 建 議

① 組織架構應明確分工，工作職掌應清楚界定，執行工作之人員也應區分

② 請將工作職責清楚寫入工作說明書內，注意工作負荷量不宜過重

③ 生產和品質管制部門的主管應相互獨立

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 2.1. 藥廠應有適量具備必要資格及實務經驗的人員。課予每一個人的責任不應過廣，以致呈現對於品質的危險。

- 2.2. 藥廠應有組織圖。各職位的負責人應有以書面工作說明記載的特定職責，並有適當的授權，以執行其職責。其職責得請夠資格的指定代理人行之。與優良製造準則之適用有關人員的職責不應有漏洞或未經說明的重疊。

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 2.3. 關鍵人員包括生產主管、品質管制主管，以及如果這兩個人中至少有一位不負責產品之放行時，為放行之目的所指定的被授權人。重要的職位通常應由專職人員擔任。生產和品質管制部門的主管應相互獨立。

藥 廠 現 況

- 廠內生產流程動線、作業室之配置不佳
- 打錠室、QC實驗室為其他不相關之作業人員的通道
- 新建或修改製造廠房

綜 合 建 議

① 製程流線應符合邏輯順序

② 作業室不得成為其他作業場所人員之通道

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.5. 為防止未被授權的人員進入廠房，應採取步驟。生產區、儲存區及品質管制區不得做為非該區工作人員的通路使用。

- 3.7. 廠房最好是配合作業順序及必要的清淨度水準配置之，以容許在一個邏輯次序相連的區域中進行生產。

藥 廠 現 況

- 目前有性荷爾蒙製劑/高活性藥物產品
- 頭孢類生產區已具備獨立空調，但作業室間尚未達成切實圍堵，且更衣室進出共用，交叉污染風險尚未消除

綜 合 建 議

① 應符合PIC/S GMP 3.6條之圍堵及防止交叉污染的要求，應有專用且自足圍堵的設施

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.6. 為使因交叉污染所引起之嚴重醫療傷害的風險降到最低，對於一些特殊藥品的生產，例如高致敏性物質（如：青黴素類）或生物性製劑（如：來自活的微生物），應有專用且自足圍堵的設施；
- 尚有一些產品，例如某些抗生素、某些荷爾蒙、某些細胞毒類、某些高活性藥物及非藥品的生產不得在同一設施中為之。
- 如採取特別的預防措施，並為必要的確效時，在例外的情形，可以接受在同一設施中的時段切換生產原則。
- 工業毒物諸如殺蟲劑和除草劑不得允許在使用於藥品之製造的廠房中為之。

高致敏性等產品（約有6項）

1. 高致敏性物質類 (如：青黴素類)
2. 某些抗生素類　(如：頭孢子菌素類)
3. 某些荷爾蒙類　(如：雌性激素)
4. 生物性製劑類　(如：來自活的微生物)
5. 某些細胞毒類　(如：含抗癌藥品)
6. 其它高活性類　(通常為使用劑量小於1 mg者)

藥 廠 現 況

- 生產區為木質天花板，作業室內有空紙箱、木製工具
- 生產區內多處電線外露等不易清潔區域
- 製劑作業區內使用滑動門

綜 合 建 議

① 生產區內不應使用紙類及木材等易產生微粒之物質，以避免造成污染，建議移除或更換

② 電線請適當處理，避免聚積粉塵造成污染

③ 請將PIC/S GMP 附則1 第23條之內容列入考量，避免使用滑動門

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.9. 在原料與直接包裝材料、半製品/中間產品或待分/包裝產品暴露的環境，其內部表面(牆壁、地板及天花板)應該平滑、沒有裂縫和沒有開口的接頭，且不得脫落微粒物質，還應容易且有效地清潔，如有必要，還可消毒。

【PIC/S GMP 附則1】

- 23. 為減少灰塵的積聚及便利清潔，應沒有無法清潔的凹處及最少的突出壁架、儲架、杯架及設備。門之設計應避免無法清潔的凹處；因此，滑動門可能是不合適的。

藥 廠 現 況

- 倉庫原物料之進貨未設接收區
- 原物料進貨與成品出貨同一出入口，接收區（出貨區）設有待驗區

綜 合 建 議

① 請考慮加設收貨區，收貨及出貨區應分別設置

② 收貨碼頭應有設施保護原物料和產品避免受到天氣的影響

③ 接收區（出貨區）設有待驗區，應考慮將待驗區移開或加以防護措施，以避免混雜而誤用

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.20. 收貨區和出貨區應保護原物料和產品免於受到天氣的影響。收貨區應加以設計並裝備，以容許必要時能夠在儲存之前清潔進廠原物料的容器。

藥 廠 現 況

- 品管實驗室、餐廳、倉儲區、辦公室及會議室共處於同一樓層
- 目前無菌實驗室為A/C級，另與生產區共用走道未隔離

綜 合 建 議

① 爲符合PIC/S GMP之規定，須調整為A/B 級，應注意由C級區進入B級區，應有完備之更衣程序

② 宜適當分隔這些區域，PIC/S GMP 明年即進入第二階段，硬體改善計畫須在104年1月1日前完成，建議重新規劃並做必要之隔離

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.26. 通常，品質管制實驗室應與生產區隔離。這對生物學的、微生物學的和放射性同位素之管制的實驗室特別重要。這些實驗室也應當互相隔離。

- 3.30. 休息室與餐廳應與其他區域隔離。

【PIC/S GMP 附則1】

- 無菌製備之產品的處理及充填應在具有B 級背景的A 級環境中為之。

補 充 資 料

【PIC/S RECOMMENDATION】

PI_012-3_RECOMMENDATION ON STERILITY TESTING

- 8.1 CLEAN ROOM DESIGN
- 8.1.1.1 The sterility test should be conducted within a class A laminar airflow cabinet located within a class B clean room, or in an isolator that need not be located within a controlled environment. The test may also be performed within a class A clean room, if available. Sterility testing should be carried out in a work zone that offers sufficient space and material should be placed in such a way that it does not disrupt the laminar airflow.

藥 廠 現 況

- 儀器室僅乙間，內有HPLC、UV、IR、GC、溶離度試驗器等設備
- HPLC與IR同置一室，易影響IR之KBr打片的品質

綜 合 建 議

① 建議增設儀器室，並依照儀器特性分別擺放，避免造成儀器之間互相干擾或影響

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.28. 隔離的儀器室可能是必需的，以保護靈敏的儀器設備免於受到振動、電子干擾、濕氣等的影響。

藥 廠 現 況

- 更衣室設置有廁所
- 生產區內有廢棄不用之廁所

綜 合 建 議

① 廁所不宜設在生產區、更衣室之後，且不得與生產區或儲存區直接相通，應徹底隔離（隔間應隔至樓板，且空氣不得相通）

② 廢棄不用的廁所應拆除，或移作其他用途

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.31. 更衣、洗滌和盥洗目的之設施應便於使用並適合使用人數。廁所與生產區或儲存區不得直接相通。

藥 廠 現 況

- 執行原料稱量時，稱料室內有多種原料共存
- 尚未執行100%原料鑑別與再驗

綜 合 建 議

① 原料抽樣宜設專室，並有空氣過濾設備，防止污染

② 秤料時，秤料室內不得有多種原料共存，以防止交叉污染，建議秤量室旁應增設原料暫存室/前室

③ 請考慮100% ID test，以確保內容物之同一性，並以電腦化管理再驗日期以防止遺漏

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.13. 原料的秤重，通常應在專為該用途所設計之一間隔離的秤重室內為之。

- 3.22. 原料通常應有隔離的抽樣區域。在儲存區內執行抽樣者，應以可以防止污染或交叉污染的方式執行之。

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 5.30. 應有適當的程序或措施來確保每個原料容器之內容物的同一性。已經抽取樣品之大包裝容器的同一性應予辨識。

【PIC/S GMP 附則8】

- 2. 原料之完整批次的鑑識，通常只有在自全部容器中抽取個別樣品，並對每一樣品執行鑑別試驗時始能確保。已建立確效程序來確保無任何原料容器會被不正確的標識者，可容許只對一定比例之容器抽樣。

藥 廠 現 況

- 水系統之備用管路，長期積水恐成為重大污染源
- 儲水桶蓋內表面水滴停滯形成微生物污染源

綜 合 建 議

① 非無菌產品微生物污染亦有特定微生物不得存在或限量規定之要求，宜早日採取因應措施

② 製程中所有可能污染源（包含人員、水與環境）均應納入防範

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.43. 蒸餾水、去離子水及合適時其他用水配管應依書載程序執行滅菌處理。該文件應詳載微生物污染的行動限量及應採取的措施。

【PIC/S GMP 附則9】

- 4. 生產用水之化學與微生物學上的品質應予規定並監測。水系統的維護保養應予注意，以避免微生物繁殖的風險。在水系統之任何化學滅菌處理後，接著應有一經過確效的沖洗程序，以確保滅菌處理劑已有效移除。

藥 廠 現 況

- SMF文件與簡報資料常有不同
- 文件有新舊並存情事

綜 合 建 議

① 文件應定期檢查及更新，並依照PIC/S GMP第四章盡速改善

② 更新之文件應有系統管理，以回收舊有文件，如遇新訂規範、SOP等，應有說明課程或教育訓練

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 4.5. 文件應定期再予檢查並不斷更新。當一份文件已經過修訂，則應運作系統，以防止廢棄文件粗心再被使用。

藥 廠 現 況

- 原料於3F秤量後，由載貨電梯送至1F 生產
- 原料於原料倉庫秤量後，經非管制區，送至各製造大樓進行生產

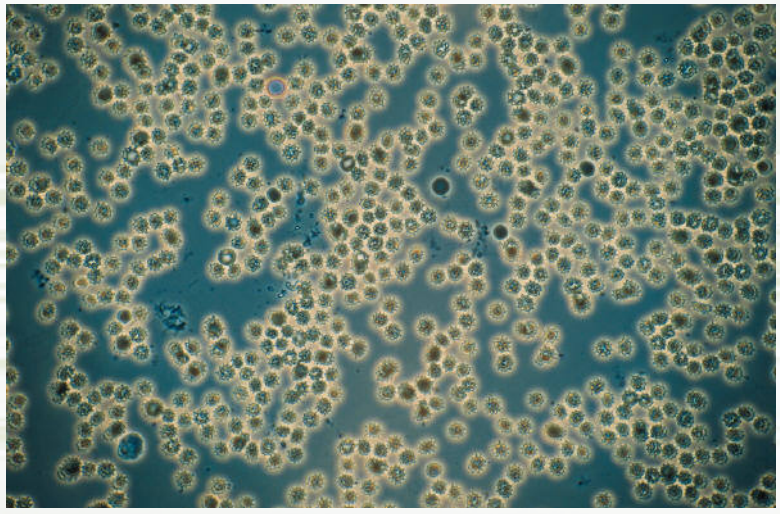
綜 合 建 議

① 運送過程原料暴露於非管制區，有受高污染之風險，請加以改善以降低污染風險

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 5.10. 在製程的每一階段，皆應防止產品及原物料受微生物及其他污染。



藥 廠 現 況

- 多間打錠室共用走道
- 混合造粒室內，多種設備共置
- 生產區中央走道與空調機房未完全隔離
- 不同級區之相鄰作業場所，生產過程以輸送帶運送

綜 合 建 議

① 應切實做好防止交叉污染，宜適度實體隔離，隔絕空氣流通，或作確實之清潔確效

② 輸送帶不得通過介於不同級區之隔牆，應注意空氣流向與壓差，或於交接點處增設防止交叉污染之裝置，如小型HEPA箱

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 5.19. 交叉污染應以適當的技術或組織的措施避免之，例如：
- b) 備有適當的氣鎖室及空氣抽除設備
- f) 使用密閉的生產系統

藥 廠 現 況

- 分/包裝室內有二種產品進行作業，且未有實體隔離二包裝線
- 分/包裝作業完成後未立即清線，仍有標籤及相關物品留於作業現場

綜 合 建 議

① 請避免不同產品於同一分/包裝室內作業或以時段切換方式進行分/包裝

② 分/包裝室內應予實體隔離兩包裝線，以避免混雜

③ 分/包裝線之清線作業應依照詳細的查檢表進行

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 5.44. 在建立分/包裝作業計畫時應特別注意，以將交叉污染、混雜、或替代的風險降到最低。除非有實體的分隔，不同的產品不得在緊密相鄰處分/包裝。

- 5.45. 在分/包裝作業開始前應採取步驟，以確保作業區、分/包裝線、印刷機及其他設備是潔淨的，且無現行作業所不要求之先前使用的任何產品、原物料或文件。分/包裝線的清線應依適當的查檢表執行之。

藥 廠 現 況

- 未能清楚掌握藥品銷售系統之運作
- 有兩套藥品銷售管道，回收系統只有一套
- 回收系統有SOPs，但未曾演練過

綜 合 建 議

① 應建立回收系統，使任何批次之產品可以立即從銷售或供應點上回收

② 由經銷商負責產品之銷售時，應訂定合約，明定雙方之責任

③ 回收作業應有演習，並定期評估其有效性

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 1.3. GMP的基本要求為：
- ix. 應有一套可以從銷售或供應點上回收任何批次之產品的回收系統。

- 7.13. 製造、檢驗及運銷之紀錄，以及對照樣品應由委託者保存，或可為委託者取得。當有申訴或懷疑有瑕疵時，應能取得與產品品質之評估有關的任何紀錄。這應明定於委託者之瑕疵/回收程序中。

PIC/S GMP 規 範

【PIC/S GMP 總則】

- 參照 第八章 申訴和產品回收 8.9-8.16.
- 8.9. 應指定人負責回收之執行與協調，並應給予足夠的支援人力，俾以適切迅速的程度處理一切回收事宜。該負責人通常應與銷售部門相互獨立。
- 8.16. 回收作業之安排的有效性應予定期評估。

常見問題解析

Q & A

常見問題解析(Q&A)

Q:從市場退回之產品，檢查外觀並無問題，可否重新出貨銷售？

A:【PIC/S GMP 總則】

- 5.65. 從市場退回以及已經離開藥廠之管制的產品，應予銷毀，除非其品質毫無疑問是令人滿意的；只有在其已經為品質管制部門依書載程序嚴格評估後，才可以考慮重新銷售、重新標示或是併入下一批收回。

常見問題解析(Q&A)

Q:從生產線上取樣做製程中管制的產品，可否放回產線繼續加工？

A:【PIC/S GMP 總則】

- 5.54. 從分/包裝線上取出的樣品不得置回。

綜 合 建 議

- 善用藥檢局科技中心GMP電子報
- 建立完善作業的SOPs

GMP 電子報

創刊號

行政院衛生署藥物食品檢驗局　　中華民國 97 年 3 月 12 日出刊

《國際 GMP 標準專區》

推動我國 GMP 法規標準與國際接軌

～ 實施 PIC/S GMP ～

全球化是現今世界各國無法抵擋的趨勢，對於藥品的管理也免不了需要和世界接軌，每個國家原都有自己一套的藥政管理系統，包括 GMP 標準，面對這樣全球化的趨勢，國際間就開始思考如何將各國對於藥品的管理模式拉成一致，以減少在藥品查驗登記和其他有關藥品品質管理上耗費的資源與成本。關於藥品管理的協和一致化就不得不提到國際上的兩大組織「ICH」和「PIC/S」，ICH 組織

「GMP電子報」發行

下載：藥物食品檢驗局全球資訊網（http://www.nlfd.gov.tw）

訂閱：將「公司、姓名、電話和電子郵件信箱」資料e-mail至

gmp@nlfd.gov.tw或至說明會報到處登記

謝謝聆聽
敬請指教