

GMP查核要點與缺失分析

風險管理組
謝琰 副稽查員

107年11月5日(台北)、107年11月9日(台中)



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

1

大綱

- 106年GMP查核缺失分析
- 國內製劑廠常見缺失及查核要點
- 結語



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

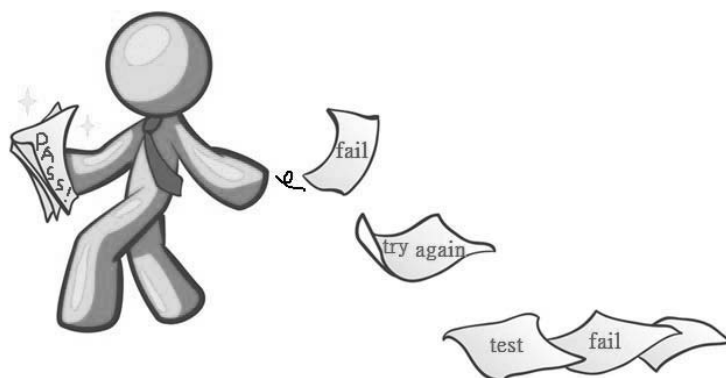
2

106年GMP查核缺失分析

106年GMP查核缺失分析

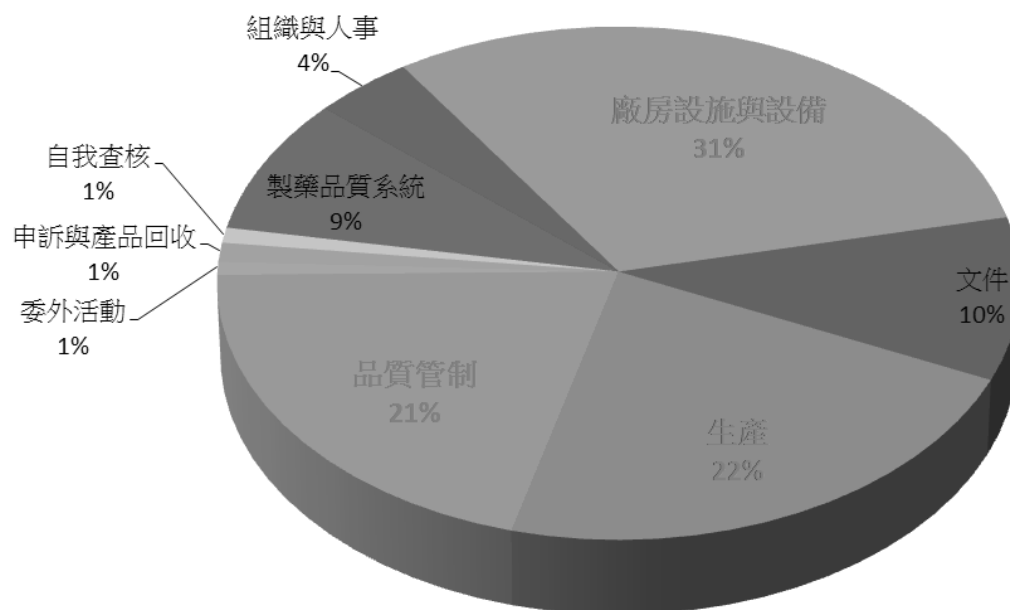
106年度嚴重缺失

- 嚴重缺失定義：
 - － 已生產出對人體有害之產品或導致具顯著風險會生產出對人體有害之產品的缺失。
 - － 涉及產品或數據的不實陳述或造假行為的任何觀察。
- 106年度嚴重缺失：
 - － 實驗室數據完整性問題
 - － 批次製造紀錄未按時填寫



106年GMP查核缺失分析

●106年國內製劑廠GMP缺失分布



106年GMP查核缺失分析

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	31%
2	生產	22%
3	品質管制	21%
4	文件	10%
5	製藥品質系統	9%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	1%
8	自我查核	1%
9	委外活動	1%



國內製劑廠常見缺失及查核要點

國內製劑廠常見缺失及查核要點

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	31%
2	生產	22%
3	品質管制	21%
4	文件	10%
5	製藥品質系統	9%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	1%
8	自我查核	1%
9	委外活動	1%

一、廠房設施與設備

- 無菌藥品的相關設施設備管理
- 設施設備的維護保養
- 儲存區域的設計及維護
- 量測設備的校正及管理
- 數據完整性

一、廠房設施與設備 (1)

- **無菌藥品的相關設施設備：注射用水系統**
 - 設計不良：管路不使用時會產生死水。
 - 管理不善：注射用水未維持70°C以上恆定循環。
 - 追蹤維護：未執行水質趨勢分析。
 - 變更管制：新增管線未有設計驗證及安裝驗證紀錄。
- 附則1，第59條：水處理設施及輸送系統，應經設計、建造及維護保養，以確保適當品質之可靠水源。該系統之運轉不得超出其設計能量（capacity）。注射用水應以阻止微生物生長的方式生產、儲存及輸送，例如在70 °C以上恆定循環。

一、廠房設施與設備 (2)

● 無菌藥品的相關設施設備：氣體品質、滅菌器

- 關鍵設備驗證：滅菌釜驗證點位未有適當評估，或不具代表性；溫度探針的校正。
- 與產品接觸的氣體品質：壓縮空氣檢測項目不足或規格未有依據。

- 附則1，第60條：所有設備，例如：滅菌器、空氣處理及過濾系統、空氣通氣口及氣體過濾器、水處理、水製造、儲存與輸送系統，均應確效及有計畫的維護保養；其再使用應經核可。

一、廠房設施與設備 (3)

● 無菌藥品的相關設施設備：潔淨區的滅菌措施

- VHP滅菌確效：未規範VHP使用的濃度；BI擺設的位置未有適當評估；VHP的殘留測試。

- 附則1，第63條：潔淨區的燻蒸對於降低不易接近/進入之處所的微生物污染，可能是有用的。

- 無菌藥品的相關設施設備管理
- 設施設備的維護保養
- 儲存區域的設計及維護
- 量測設備的校正及管理
- 數據完整性

一、廠房設施與設備 (4)

● 設施設備的維護保養

- 空調系統維護：查核時，作業室壓差計故障；濾網壓差值低於起始壓差。
- 生產設備保養：調劑桶、溶液劑儲存桶、混合機の入料口蓋生鏽。
- 第3.2條：廠房設施應謹慎維護，以確保其修理及維護作業不會危害於產品品質。廠房應予清潔，適當時並依詳細的書面程序消毒之。
- 第3.12條：生產區應有效通風，並備有適合於所處理的產品、在該區域內從事的作業及外在環境等之空調設備（包含溫度，必要時包含濕度與過濾）。
- 第3.34條：製造設備應經設計、配置及維修保養，以符合其預定目的。

一、廠房設施與設備 (5)

● 儲存區域的設計及維護

- 倉庫空間不足，部分產品不當堆疊；待驗產品與合格產品未適當區隔。
- 溫度測繪未考量季節變化的影響；連續溫度監控紀錄之審閱過於簡略且異常之數據未有相關檢討說明。
- 第3.18條：儲存區應有足夠的容量，以容許各種類別的原物料及產品有條理的儲存，包括：原料、包裝材料、半製品/中間產品、待分/包裝產品及最終產品、待驗產品、放行產品、拒用產品、退回產品或回收產品等。
- 第3.19條：儲存區應經設計或調適，以確保良好的儲存條件。特別是儲存區應保持潔淨與乾燥，並維持在可接受的溫度範圍內。有特別儲存條件要求時(例如溫度及濕度)，應提供這些儲存場所，並加以檢查/核對與監測。

一、廠房設施與設備 (6)

● 量測設備的校正及管理

- 製程中管制使用之天秤，未執行日常校正。
- 第3.40條：應備有適當測量範圍與精密度的天平與量測設備，以供生產與管制作業使用。
- 第3.41條：量測、秤重、記錄及管制之設備應在界定的時間間隔內，使用適當的方法校正並核對之。這些檢測的適當紀錄應予保存。

一、廠房設施與設備 (7)

● 數據完整性

- ERP電腦系統未定期執行備份資料之回讀測試。
- 作業人員可使用主管的帳號登入ERP系統；未設定螢幕保護程式，無法確保防止未授權人員登入操作。
- 附則11，第7.1及7.2條：
- 數據應經由防止損壞的實體與電子方法以維護其安全。所儲存的數據應對其可存取性、可讀性與準確性進行核對。保留期間，應確保數據可存取。
- 所有相關數據應定期備份。備份數據的完整性、準確性及回復該數據的能力，應在確效期間加以核對，並應定期監測。
- 附則11，第12.1條：應備有實體及/或邏輯管控，以限制僅被授權人員進入電腦化系統。防止未被授權進入該系統的適當方法，可能包括使用鑰匙、通行卡、個人密碼、生物識別技術及限制進入電腦設備與數據儲存區。

國內製劑廠常見缺失及查核要點

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	31%
2	生產	22%
3	品質管制	21%
4	文件	10%
5	製藥品質系統	9%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	1%
8	自我查核	1%
9	委外活動	1%

二、生產

- 無菌藥品生產
- 製程確效與清潔確效
- 製程中防止汙染及混淆

二、生產 (1)

- 無菌藥品生產

- 未於關鍵介入情形後執行環境監測；無菌區環境監控數值超過規格，未進行調查或調查結果不合理。
- 製程模擬試驗(培養基充填)未評估所有最差情形。
- 附則1，第18條：從事無菌作業時，作業區應時常使用諸如落菌培養皿、容量測定空氣取樣及表面取樣(例如擦拭法與培養皿接觸法)等方法監測。使用於動態中的取樣方法不得影響區域的保護措施。當審查最終產品放行的批次文件時，監測結果應列入考慮。關鍵操作後應監測表面及人員。生產作業外之作業，例如在系統確效、清潔及滅菌處理後，亦需執行微生物學監測。
- 附則1，第67條：製程模擬試驗應盡可能模擬例行的無菌製造過程，並包含所有關鍵的後續製造步驟，並應考量已知在正常生產中，及在最差狀況發生的各種介入。

二、生產 (2)

● 無菌藥品生產

- 負荷菌取樣時機未接近滅菌階段，不具代表性；負荷菌規格未有適當之評估或依據。
- 附則1，第80條：滅菌前應監測其負荷菌。緊接滅菌前之污染應有作業限量，該限量與要採用之滅菌方法的效能有關。對於無菌充填的產品及最終滅菌的產品之每一批次皆應執行負荷菌分析。對於最終滅菌產品設定為過度滅菌參數者，負荷菌得僅在適當排定之時間間隔監測。對參數放行系統，負荷菌分析應對每一批次執行，並作為製程中測試。合適時，應監測內毒素含量。所有溶液，尤其是大型輸注液，應通過微生物滯留濾器過濾。如果可能，該過濾器位置應緊接於充填之前。

二、生產 (3)

● 製程確效與清潔確效:製程確效

- 計畫書未有關鍵製程參數。
- 關鍵製程取樣未有合理評估，例如造粒及乾燥製程會產生6桶，僅隨機取1桶。
- 附則15，第5.7條：為確保製程的確效狀態及產品可接受的品質，製程確效應確立被認為是重要的所有品質屬性與製程參數能一致地符合。考慮任何風險評估活動的結果，製程參數與品質屬性經確認為關鍵性與否的基礎，應予清楚地文件化。
- 附則15，第5.19條：製造的批次數目與取樣的樣品數目，應基於品質風險管理原則，以建立允許變異的正常範圍與趨勢及提供足夠的評估數據。各製造廠必須確定所需批次數目並證明其合理性，以顯示該製程能高度保證一致地生產出符合品質之產品。

二、生產 (4)

● 製程確效與清潔確效:清潔確效

- 已規範設備髒污留置時間為3天，潔淨保持時間為4日，惟未執行相關holding time評估。
- 附則15，第10.8條：清潔程序之髒污留置時間與潔淨保持時間的界定，應考慮在製造與清潔之間的時間以及在清潔與使用之間的時間之影響。

二、生產 (5)

● 製程中防止汙染及混淆

- 製造人員使用含粉手套；人員戴手套直接接觸產品，惟也戴手套中途調機及填寫文件；與產品接觸的器具直接放在地板上。
- 未有工作標示卡及清潔標示卡；作業場所及設備之狀態標示卡與現況不一致。
- 第5.10條：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。
- 第5.12條：操作全程中，所有原物料、半製品容器、設備的主要項目及合適時使用的操作室皆應標示，否則，應以操作中產品或原物料、其含量（如果可行）及批號等標示予以識別。可行時，該標示亦應提及生產階段。

國內製劑廠常見缺失及查核要點

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	31%
2	生產	22%
3	品質管制	21%
4	文件	10%
5	製藥品質系統	9%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	1%
8	自我查核	1%
9	委外活動	1%

三、品質管制

- 實驗室數據完整性
- 實驗方法未有依據

三、品質管制 (1)

● 實驗室數據完整性

- 成品檢驗或安定性試驗數據調整積分參數，將不合格數據變為合格；產品試驗發生超出規格情形，未予調查即再驗合格。
- 權限管理、安全性及備份等皆未有SOP規範；未定期審閱追蹤稽核紀錄；實驗數據可被刪除或修改。
- 第六章，原則：品質管制與抽樣、規格與試驗以及組織、文件與放行程序有關，確保必要與相關的檢驗皆已執行，並確保在品質經判斷滿意前，無原物料會被放行供使用，無產品會被放行供銷售或供應。品質管制不侷限於實驗室的作業，而應涉及可能與該產品品質有關的所有決定。將品質管制部門從生產部門獨立出來被認為是品質管制之滿意運作的基礎。
- 附則11，第7條、第9條、第12條：數據儲存、追蹤稽核、安全性(權限)。

三、品質管制 (2)

● 實驗方法未有依據

- HPLC檢驗未執行系統適用性或系統適用性僅注射1~3針。
- 培養基效能試驗接種的菌量未確認。
- 第6.15條：檢驗方法應予確效。非執行原始確效的實驗室，使用該檢驗方法時應確認其合適性。根據上市許可或技術檔案中所描述的所有檢驗作業皆應依經核定的方法執行之。

國內製劑廠常見缺失及查核要點

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	31%
2	生產	22%
3	品質管制	21%
4	文件	10%
5	製藥品質系統	9%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	1%
8	自我查核	1%
9	委外活動	1%

四、文件

● 文件的審閱及核發

- 表單未能與SOP連結；使用之平面圖與SOP核定的版本不同。

● 即時填寫紀錄

- 已完成A製程的產品，A製程的批次製造紀錄尚未填寫完成；半成品已領出，惟未有領出紀錄；於GMP場所內試機試製，未有使用紀錄。
- 第4.2條：文件應經謹慎設計、製作、審核及分發。合適時，該等文件應符合產品規格檔案、製造與上市許可文件的相關部分。來自正本之工作文件的複製，不得因複製過程導入任何錯誤。
- 第4.8條：採取每項行動時，即應記錄。因此，與藥品製造有關的所有重要活動皆可追溯。

五、製藥品質系統

● 偏差事件調查及矯正預防的實施

- 偏差調查未全面進行根本原因的調查、未全面調查相關的批次產品；未執行矯正及預防措施。
- 第1.4條：適合藥品製造的製藥品質系統應確保下列事項：(i)~(xvii)
(xiv) 在偏差、質疑的產品缺陷與其他問題的調查上，應使用適當程度的根本原因分析。這可採品質風險管理原則予以確定之。若問題的真正根本原因不能確定時，則應考慮辨別最可能的根本原因，並解決該等問題。在懷疑或確認人為錯誤為其原因時，應證明其合理性，以確保未曾忽略製程、程序或基於系統的錯誤或問題（若存在時）。應確認並採取適當的矯正行動與預防行動以回應其調查，該行動的有效性應根據品質風險管理原則加以監測與評估；
- 第1.8條：優良製造規範（GMP）係品質管理的一部分，用以確保藥品一致地生產及管制，以達到適合其預定用途及如同上市許可、臨床試驗許可或產品規格所要求之品質標準。優良製造規範是與生產及品質管制兩者有關，其基本要求為：
(vii) 任何顯著的偏差均完整地記錄，並以確定根本原因為目標進行調查，並實施適當的矯正與預防行動；

六、組織與人事

● 未有足夠的合格人員：

- 未配置足夠人員，且未落實教育訓練。
- 第2.1條：藥廠應配置足夠人員，且具必要資格及實務經驗。高層管理者應決定並提供充足與適當的資源（人員、財務、物資、設施及設備等）以執行及維持製藥品質系統，且持續地改進其有效性。賦予每一個人的責任不應過廣，以致對於品質呈現任何風險。

七、申訴與產品回收

- 怨訴案件未徹底調查：

- 調查找到的原因沒有科學依據，或未經調查即下定論。
- 第8.3條：關於產品瑕疵的任何申訴，應記錄其全部原始細節並徹底調查。負責品質管制的人員通常應參與這些問題的研究。

八、自我查核

- 自我查核

- 未規範查核人員資格；自己查核自己部門業務。
- 第9.2條：自我查核應由公司指定能勝任的人員，以獨立且詳細的方式執行。外部專家的獨立稽核可能也是有用的。

九、委外活動

- 管理未涵蓋所有委外活動：

- 供應商評估未涵蓋委外檢驗實驗室。
- 第七章原則：GMP 指引所涵蓋之任何委外活動應經適當界定、協議與管制，以避免因誤解而可能導致不滿意品質的產品或作業。委託者與受託者間必須有清楚訂定雙方角色與職責的書面契約。委託者之製藥品質系統應清楚規定，被授權人認可每批次產品放行之完整職責的行使方式。

結語

結語

- 無菌產品的無菌保證程度。
- 數據完整性的落實。
- 偏差事件及怨訴案件的根本原因調查。

Thank you!