

GMP查核要點與缺失分析

品質監督管理組
謝瑢 副稽查員

109年10月28日(北區)、109年11月3日(中區)、
109年11月10日(南區)



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

大綱

- 108年GMP查核缺失分析
- 國內西藥廠常見缺失及查核要點
- 結語



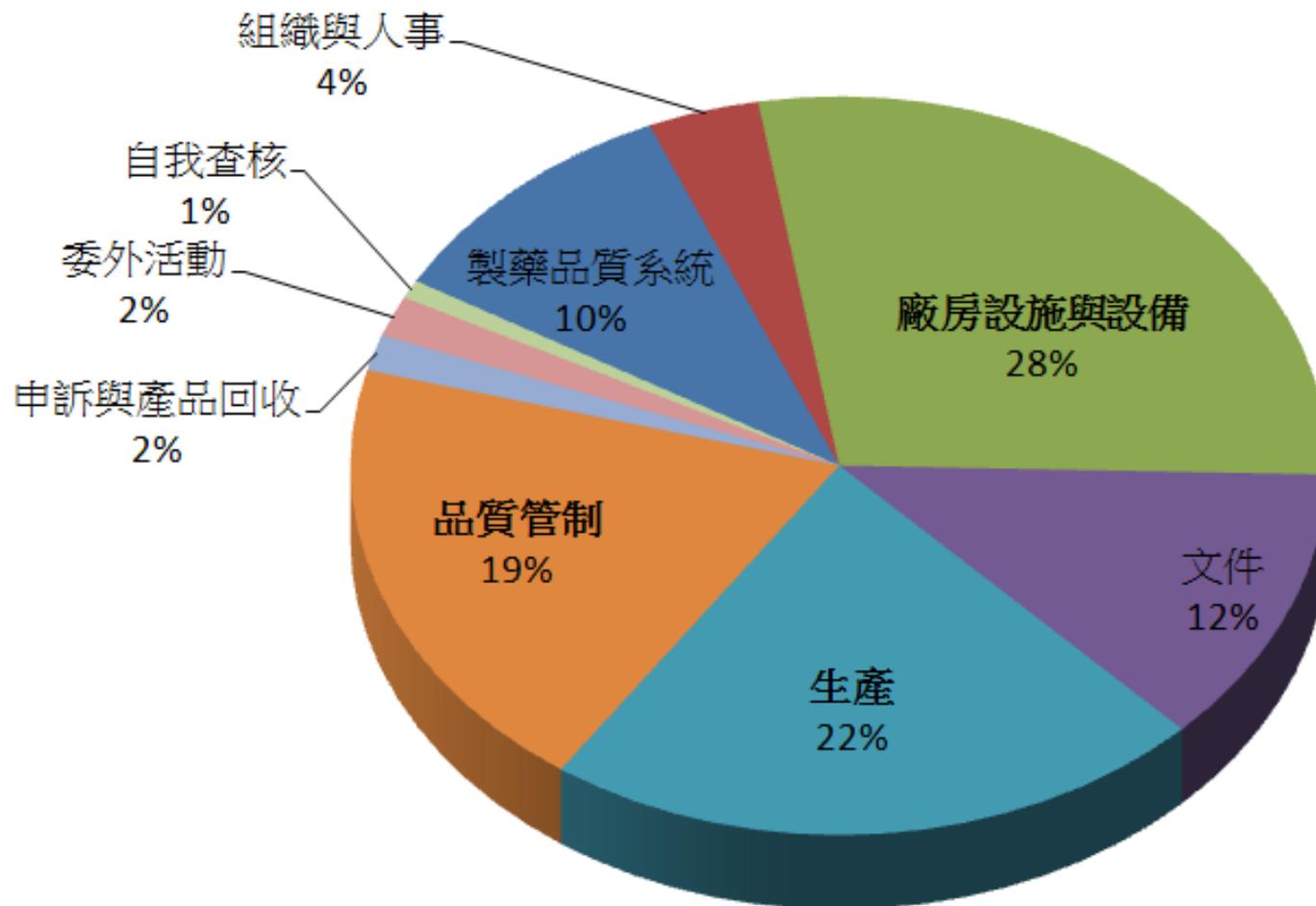


108年GMP查核缺失分析



108年GMP查核缺失分析

●108年國內西藥廠GMP缺失分布



註：分析期間108年全年度，共2228條缺失。

108年GMP查核缺失分析

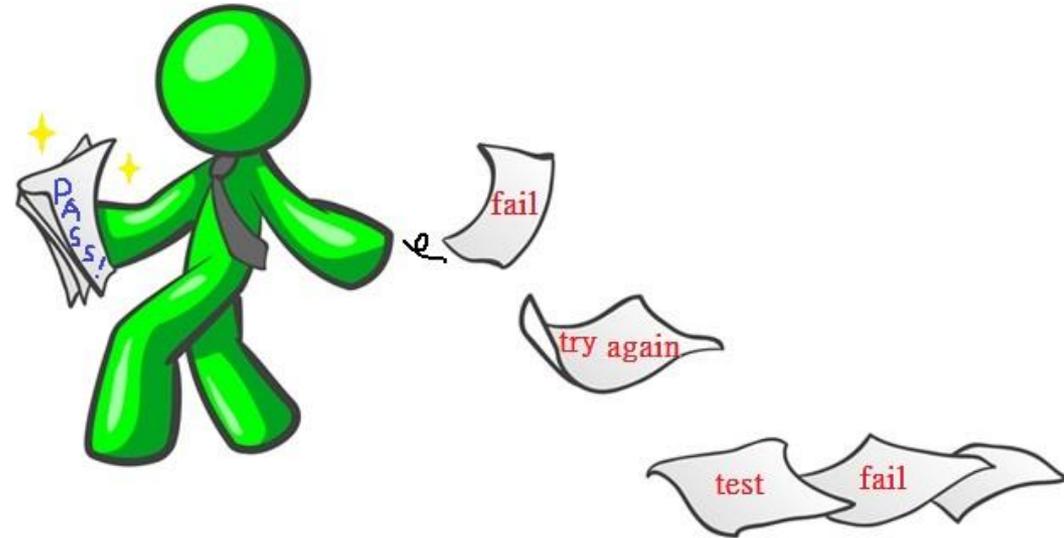
108年度嚴重缺失

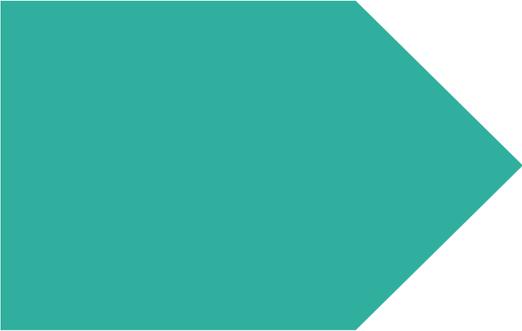
- 嚴重缺失定義：

- 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。

- 108年度嚴重缺失：

- 生產紀錄填寫不實、原料管理作業、實驗室紀錄不實。
- 檢驗數據不合格，未予適當調查及處置產品





國內西藥廠常見缺失及查核要點



國內西藥廠常見缺失及查核要點

● 嚴重缺失最常引用的法條 <further reading: MHRA GMP Deficiency Data 2019>

➤ 批次製造紀錄、實驗室紀錄等未如實填寫

✓ 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。



國內西藥廠常見缺失及查核要點

● 嚴重缺失最常引用的法條

➤ 未保留偏差、產品缺陷的紀錄，或調查根本原因

✓ 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；

國內西藥廠常見缺失及查核要點

- 未保留偏差、產品缺陷的紀錄
 - 生產中發生異常事件未留下紀錄，未留下任何書面紀錄。
 - 檢驗發生超出規格未留下紀錄。
- 未調查出根本原因
 - 未有全面性調查即驟下結論。
 - 未找出根本原因即結案，且未有後續追蹤。
 - 根本原因皆歸咎於「人」。

找到根本原因，才能採取適當的矯正和預防措施。

國內西藥廠常見缺失及查核要點

● 查核要點 <further reading: Stability Testing Program as a Common Problem in recent FDA Warning Letters>

➤ 持續安定性試驗之落實(第一部第六章第6.26-6.36項)

✓ 108年6月12日FDA風字第1081102964號函

✓ 108年9月6日FDA品字第1081104890號函

主旨：為確保藥品上市後之產品品質，西藥廠應落實藥品之各項檢驗作業及上市後之品質監測，確保民眾用藥品質與安全，詳說明段，請轉知所屬會員，請查照。

說明：

一、依西藥藥品優良製造規範第一部第一章規定，製造許可的持有者製造藥品時，應確保藥品適合其預定用途並符合上市許可要求，且不會由於其安全性、品質或有效性的不足而使病人陷於危險，並依同規範第一部第六章第6.26-6.36項規定，藥品上市後，其安定性應依持續的適當計畫進行監測，其目的係在產品架儲期全期中監測該產品，並確定在所標示的儲存條件下，該產品的品質仍可預期保持在其規格內，合先敘明。

二、藥廠應落實藥品之各項檢驗作業與持續安定性試驗，以確保產品品質符合上市許可的要求，相關管理原則如下：

(一)GMP實務作業應確保相關檢驗數據於其生命週期內的完整性、真實性、正確性、可追溯性、清晰與可及時取得等，忠實呈現廠內實際的作業情形，不應掩飾失敗之數據。

(二)檢驗結果若有不符合規格之情形，應以符合科學邏輯及GMP規定之方式執行完整的調查以確認根本原因，並延伸至該品項其他批次及其他品項是否有類似情形，若未能證明其品質無虞，應自市面上回收，以確保民眾用藥安全。

(三)應就產品不合格之根本原因執行適當之矯正預防措施，以確保類似情形不會再發生。

(四)除執行相關調查與改善作業外，應先暫停相關藥品之生產及出貨作業，俟完成全面性調查及相關矯正預防措施，並經主管機關同意後始可恢復生產與出貨作業。

(五)針對藥品之放行檢驗結果趨近規格下限或持續安定性試驗結果有顯著異常趨勢等情形，應考量啟動適當之調查作業，並依產品歷史數據及剩餘效期適當提高檢測頻率，亦應考量加強監測其他批次產品之必要性。

三、有關揭露管理原則，藥廠應於作業程序中敘明相關作法與流程，本署執行GMP查核時將列為稽核重點，倘查獲藥品品質異常事件未能適當調查並改善，或類似事件一再發生，致使產品品質產生疑慮，將視為嚴重違反GMP規定，並依涉案情節停止一部或全部之製造或檢驗作業，務請確實依GMP規定落實執行產品之品質監測作業。

四、另，依衛生福利部108年4月24日部授食字第1081102232號函之西藥製造業者設置品質被授權人管理相關規定，廠內品質被授權人應具體落實各項監督管理及認可職責。

主旨：重申西藥廠應落實藥品之各項檢驗作業及上市後之品質監測，確保民眾用藥品質與安全，詳說明段，請轉知所屬會員，請查照。

說明：

一、本署前於108年6月12日FDA風字第1081102964號函通知相關協會轉知會員有關落實藥品檢驗作業及上市後產品品質監測事宜，藥廠應依西藥藥品優良製造規範規定，落實藥品之各項檢驗作業與持續性安定性試驗，品質被授權人亦應負起各項監督管理及認可職責，以確保產品品質符合上市許可的要求。

二、近來本署執行GMP查核時，發現廠內有持續性安定性試驗未依計畫時程執行、未依藥典檢驗項目更新產品檢驗規格，或檢驗結果未能符合上市許可要求等情事，致無法確保上市藥品之品質；廠內應全面檢視持續性安定性試驗執行情形，未完成檢驗或有品質疑慮之產品，應暫停供應，且未完成調查與改善前，亦應暫停生產。

三、本署將依風險加強管理與查核，並將前述管理規定列為後續查核重點。若經查核發現有產品之持續性安定性試驗未依規定執行者，將評為嚴重違反GMP規定，並依涉案情節停止一部或全部之製造或檢驗作業，有疑慮之產品亦應一併回收，務請確實依GMP規定落實執行產品之品質監測作業。



國內西藥廠常見缺失及查核要點

● 查核要點 <further reading: Stability Testing Program as a Common Problem in recent FDA Warning Letters>

➤ 持續安定性試驗之落實(第一部第六章第6.26-6.36項)

✓ 落實度的要求及常見的缺失：

1. **按時程執行**：多項產品未依照計畫書按時執行。
2. **發現不合格應適當處理**：多項產品已發生OOS，未判斷是否回收相關產品，且未儘速調查根本原因。

確保產品在生命週期內具安全性、品質及有效性。

國內西藥廠常見缺失及查核要點

●108年國內西藥廠GMP常見缺失

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	28%
2	生產	22%
3	品質管制	19%
4	文件	12%
5	製藥品質系統	10%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

一、廠房設施與設備

- 設施設備的維護保養、儀表校正及管理
- 無菌藥品的相關設施設備管理

一、廠房設施與設備 (1)

● 設施設備的維護保養

- 設備標示已清潔，惟查核時仍有髒汙或粉末。
- 純水系統未適當消毒，管路之設計有孳生微生物之風險，例如循環管路配置小孔徑的過濾器、管路不循環時未能排空。
- 查核時，作業室壓差計顯示之壓差值為零，且已逾期未再校正。

- 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3.34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 (2)

● 無菌藥品的相關設施設備：滅菌器

- 滅菌釜確效的裝載型式過於簡略或與實際不同。
- 高壓蒸氣滅菌釜驗證未包含平衡時間。
- 驗證未適當執行，例如定期驗證、未確認最冷點與平衡溫度之差異。

- 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。
- 新版附則1(尚未公告)，濕熱滅菌法章節的新增條文：確效應包括對於多孔性物質滅菌行程的平衡時間，滅菌時間，壓力和溫度的互動關係以及在滅菌期間的最大溫度範圍，對於液體滅菌行程則是溫度，時間和Fo值。這些關鍵參數應遵守規定的限值（包括適當的公差），並作為滅菌確效和例行滅菌行程的允收標準。

國內西藥廠常見缺失及查核要點

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	28%
2	生產	22%
3	品質管制	19%
4	文件	12%
5	製藥品質系統	10%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

二、生產

- 無菌藥品生產之環境監控
- 製程中防止汙染或混雜

二、生產 (1)

● 無菌藥品生產之環境監控

- 查核期間，微粒子連續監測持續超標，未有適當調查。
- 環境監控點位不具代表性。
- A級區浮游菌培養皿未有採樣痕跡。

- 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8條：潔淨室及潔淨空氣裝置應在動態中例行監測，且監測位置應依正式的風險分析研究，及在潔淨室及/或潔淨空氣裝置之分級期間所得結果為基礎。

二、生產 (2)

● 製程中防止汙染或混雜

- 查核當時，混合室同時進行2批產品的整粒工程。
 - 打錠作業期間，作業室內佈滿粉塵，未有適當措施降低交叉汙染風險。
 - 半成品室的半成品容器上有白色粉末。
- 第5.9條：不同產品的生產作業，不得在同一作業室內同時或接續執行，除非無混雜或交叉汙染的風險。
- 第5.18條：應防止原料或產品被另一原物料或產品汙染。該意外交叉汙染的風險，源於製程中未管制之原料藥、其他原物料(起始或製程中)及產品所產生的粉塵、氣體、蒸氣、氣霧、基因材料或微生物、設備上的殘留物及因作業人員的服裝等，應被評估。.....。

國內西藥廠常見缺失及查核要點

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	28%
2	生產	22%
3	品質管制	19%
4	文件	12%
5	製藥品質系統	10%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

三、品質管制

- 實驗室數據完整性
- 安定性試驗未依進度執行

三、品質管制 (1)

● 實驗室數據完整性

- 權限不適當，例如：操作人員具有刪除檢驗結果及變更其檔名之權限、QC主管擔任數據分析軟體之最高權限管理者。
- Audit trails審閱未適當執行，例如程序過於簡略。
- 回復性測試未確認數據備份的準確性及完整性。

— 附則11電腦化系統，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)

- 安定性試驗未依進度執行

- 多項產品之長期與持續安定性試驗未依廠內規範之頻率執行；持續安定性試驗未依規定期程落實執行。

- 第6.26條：藥品上市後，其安定性應依持續的適當計畫進行監測。該計畫將容許檢出與上市包裝中的配方組成關聯之任何安定性的問題(例如，在雜質含量，或塔離圖像描述的變化)。

國內西藥廠常見缺失及查核要點

排名	分類	比例
1	廠房設施與設備	28%
2	生產	22%
3	品質管制	19%
4	文件	12%
5	製藥品質系統	10%
6	組織與人事	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

四、文件

- 文件未適當管理與審閱即時填寫紀錄

- 文件發行與回收未留有簽收紀錄；檢驗規格與方法未定期審核。

- 文件未適當管理與審閱

- 查核當時，已開始執行製程作業，惟清線紀錄尚未填寫；未依進度填寫批次製造紀錄；出入庫紀錄未即時填寫。

- 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

● 變更管制作業未落實執行

➤ 變更未依SOP提出變更管制；變更管制未有評估紀錄或及追蹤程序。

- 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)
(xiii) 在任何變更實施之後進行評估，已確認達成品質目標，並且對產品品質沒有非預期的不良影響。

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

- 怨訴案件未適當調查及後續處理紀錄過於簡略

- 調查紀錄與原因未能連結。

- 第8.16條：在品質權限調查過程中應進行適當程度之根本原因分析工作。若無法確定品質缺陷的根本原因，應考慮識別出最可能的根本原因並解決這些問題。

八、委外活動

● 管理未涵蓋所有委外活動

➤ 尚未與委外運輸業者簽訂品質協議；未對委外檢驗實驗室執行供應商評估。

— 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。

九、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。



結語



結語

- 落實填寫紀錄。
 - 幫助追溯調查。
- 強化偏差及OOS的根本原因調查。
 - 找到根本原因，才能採取適當的矯正和預防措施。
- 按時程執行安定性試驗，不合格應適當處理。
 - 確保產品在生命週期內具安全性、品質及有效性。

共同維護全民的用藥安全

Thank you!



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