

如何規劃及準備 官方TFDA查廠及客戶查廠

鄧喆蔚

- 法規介紹
- 查廠缺失分類
- 查廠前準備作業

法規介紹

相關法規

- 藥事法(104.12.2)
- 藥物製造工廠設廠標準(102.07.04)
- 藥物製造業者檢查辦法(103.02.21)
- 藥物委託製造及檢驗作業準則(102.08.02)
- 藥品查驗登記審查準則(105.04.06)

藥事法 §20~21

偽藥定義

- 未經核准擅自製造
- 所含有效成分與核准者不符
- 將他人產品抽換或參雜者
- 塗改或更換有效期間

劣藥定義

- 擅自添加非法定著色劑、防腐劑、香料、矯味劑及賦形劑
- 所含有效成分之質、量或強度，與核准不符者
- 藥品中一部或全部含有污穢或異物者。
- 有顯明變色、混濁、沈澱、潮解或已腐化分解者
- 主治效能與核准不符者
- 超過有效期間或保存期限者
- 因儲藏過久或儲藏方法不當而變質者
- 裝入有害物質所製成之容器或使用回收容器者

製造偽藥及禁藥之處分

第七十八條—第一項第一款

- 廢止全部藥物許可證、藥商許可執照、藥物製造許可及公司、商業、工廠之全部或部分登記事項

第八十二條-刑罰

- 製造或輸入偽藥或禁藥者，處十年以下有期徒刑，得併科新臺幣一千萬元以下罰金
- 犯前項之罪，因而致人於死者，處無期徒刑或十年以上有期徒刑，致重傷者，處七年以上有期徒刑。
- 因過失犯第一項之罪者，處三年以下有期徒刑、拘役或科新臺幣五十萬元以下罰金
- 第一項之未遂犯罰之。

製造劣藥之處分

第七十八條—第一項第三款

製造、輸入、販賣或意圖販賣而陳列劣藥、不良醫療器材者，由直轄市或縣（市）衛生主管機關，公告其公司或商號之名稱、地址、負責人姓名、藥物名稱及違反情節；其情節重大或再次違反者，得廢止其各該藥物許可證、藥物製造許可及停止其營業

第八十五條-刑罰

製造第二十一條第一款之劣藥，處一年以下有期徒刑或拘役，得併科新台幣三萬元以下罰金

案例

○ ○ 藥廠

- 製造現場有他廠標示材料，如，包裝機台上有台灣○○產品“○○片”標示用鋁箔包裝材料。
- 拒用區產品XX素(批號：ABCD)之產品包裝上並無明顯標示製造廠名稱及地址、許可證號、成分、劑量等相關資料。
- 產品XX素(批號：ABCD)之包裝形式與原採購不符（原為100^S盒裝，現改為每6顆一排）。

藥事法部分條文修正草案

- 「製造或輸入偽藥者」，處10年以下有期徒刑，得併科1億元以下罰金
- 若致人於死者，處10年以上有期徒刑，得併科2億元以下罰金。

食品安全衛生管理法§49

- 前項之罪，因而致人於死者，處無期徒刑或七年以上有期徒刑，得併科新臺幣二億元以下罰金；致重傷者，處三年以上十年以下有期徒刑，得併科新臺幣一億五千萬元以下罰金。
- 因過失犯第一項、第二項之罪者，處二年以下有期徒刑、拘役或科新臺幣六百萬元以下罰金。
- 法人之代表人、法人或自然人之代理人、受僱人或其他從業人員，因執行業務犯第一項至第三項之罪者，除處罰其行為人外，對該法人或自然人科以各該項十倍以下之罰金

缺失分類 嚴重違反GMP規定

嚴重缺失定義

1. 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。
 2. 涉及產品或數據的欺詐、不實陳述或造假行為的任何觀察。
- 82.07.01衛署藥字第8246040號嚴重違反GMP規定
 - <http://www.fda.gov.tw/TC/law.aspx?pn=23&cid=68&cchk=5de8311e-df71-4c43-b741-4a65701ba76e&subClassifyID=180>

嚴重違反GMP處理作業

依衛生署103年4月2日公告：法定裁處

處新台幣三萬元至十五萬元之罰鍰，及公布藥廠或藥商名單，並令其限期改善，改善期間得停止其一部或全部製造、輸入及營業；屆期未改善者，不准展延其藥物許可證且不受理該製造廠其他藥物之新申請案件；其情節重大者，並得廢止其一部或全部之藥品製造許可。

嚴重違反GMP裁罰基準如下

一、罰鍰之處分

1. 第一次違反者，處新台幣三萬元至九萬元
2. 第二次違反者，處新台幣九萬元至十二萬元
3. 第三次以上者，處新台幣十二萬元至十五萬元
4. 其違反有嚴重影響所製造藥物品質或安全確保之情事，或其他違反事由情節重大者，竟以法定最高罰鍰額度罰之，不受前三款規定之限制

二、剝奪或消滅資格、權利之處分

違反三次以上(含三次)，或其違反影嚴重違反製造藥物品質或安全確保之情事，或其他違反事由情節重大者，得廢止其一部或全部之藥品製造許可

注意事項

- 規避或拒絕查廠
- 藥廠利用設備兼製食品、化妝品、一般商品、未依照GMP執行
- 品管部門與製造部門未分別獨立或獨立不明確，主管同時肩負品管與生產職責
- 負責人兼監製藥師或廠長，然未實際管理廠務
- 監製藥師非專職本廠，有於他處兼職情形
- 廠長兼製造主管兼監製藥師

注意事項

- 原料未開封抽樣即標示已抽樣，或未經檢驗合格，即標示合格或用於製造
- 原料使用情形未加以記錄，無法追溯，或原料之實際庫存量與庫存紀錄差異過大，未能合理解釋

注意事項

- 同一種產品未經核准，同時存在一種以上標示材料
- 標示材料之入庫、發放、使用、退回視為一般材料未特別加鎖管理或記錄
- 三級管制藥品未與一般藥品分開加鎖管理
- 產品未標示製造日期或批號，或未標示有效期限及保存期限

注意事項

- 產品無庫存記錄或運銷記錄
- 產品實際出貨與庫存記錄不符，未能提出合理解釋
- 廠內有未標示之不明原物料、半製品或產品，無法辨識與追溯
- 拒用之原物料、半製品或產品未予標示及隔離管制
- 管制藥品製程殘量或不良品之銷毀未作成紀錄

注意事項

- 製程與分析方法確效，驗證項目結果超出計畫書所訂合格標準範圍，即判定通過驗證，未提出合理說明
- 確效作業所採用之含量測定、含量均一性或溶離度試驗方法未執行分析方法確效

注意事項

- 純水系統之第一、二階段確效作業之取樣頻率，未依照確效作業基準規定執行
- 純水系統確效作業的使用點，未執行全項檢驗(理化/微生物)
- 純水系統確效作業未制訂採樣點與使用點之水質檢驗規格、依據且未執行
- 製造用水未經水處理系統或水質未符合規定者

注意事項

- 未制定清潔標準作業程序或未執行
- 未制定確效作業整體計畫書，各項確效及驗證作業計畫書，且均未執行

注意事項

- 藥品執行製造、加工及分裝作業作業時，未開啟空調系統
- 高致敏性產品與其他產品使用相同作業場所設施製造時，未採取特別之防治交叉污染之防護措施，並於使用後執行完整清潔作業，並完成確效

注意事項

- 持有或受委託之藥品許可證尚未制訂該製劑之製造管制標準書，即逕行製造
- 生產無批次紀錄
- 製劑之有效成分與含量與衛生署核准不符
- 105.5.25回收案例：生產處方與查驗登記不符
- 試製品未有試製記錄或作業規範
- 批量超過設備容許量，最後並未混合在一起，且未分別檢驗，亦視為一批

注意事項

- 目前已生產製劑，無藥品製造許可證
- 未經核准擅自變更產品外觀、顏色、重量
- 有效成分之下料有減量，未有合理說明
- 批次無原料秤料記錄

注意事項

- 品管未確實審核批次紀錄即放行
 - 105.5.19回收案例
- 成品未檢驗即出貨
 - 104.4.28回收案例
- 批次製造、品管紀錄未由操作者或校核者本人親自為之
- 產品有效期限之標示，無完整之安定性試驗書面作業資料及實際數據佐證或經查核不實者
- 複方製劑未依衛生署核准之產品檢驗規格逐一檢驗有效成分

注意事項

- 批次紀錄不為製造管制標準書精確影本
- 現場發現批次製造記錄有或前或後一次填記之現象
- 製程中許多控制條件都與標準有所偏差，但均未加以判釋及追蹤其原因
- 製造管制標準書有詳細之製造流程說明，但現場製造人員未依照製造管制標準書之規定操作與記錄

注意事項

- 現場工作人員未經更衣任意由一般區直接進入生產區
- 拒用之半製品未予以標識及隔離管制
- 製造現場有未標示之不明原料、半成品或成品，無法辨認及追溯

注意事項1:標示材料

- 標示材料視為一般材料未特別管理，
包括標示之以下處理
 - 運送保護(緩衝室)
 - 取樣樣本(QA/QC、IPC)
 - 儲存場所抽屜、主管抽屜
 - 用量控制/打印室
 - 不良品管理(是否跨批)

注意事項1:標示材料

Q:哪些是標示材料？

- 標示材料指所有標籤、仿單及附隨物品刊載之文字及圖形

Q:為什麼將標示材料視為重點？

- 因為統計數據顯示廠商的顧客抱怨與藥物不良反應中，標示錯誤占了大多數
- 成品因“標示材料”變成其該當之藥品
- 依風險評估而言，標示錯誤的風險發生的機率很大、產生的風險很高-----需全力避免

注意事項1:標示材料

- 標示材料之入庫、發放、使用、退回視為一般材料未特別加鎖管理或記錄
- 進入標示材料室有無人員資格的限制？
- 所有印刷包材是否都保存在管制室中？
- 打印室管理？
- 運送管理？
- 銷毀、退庫程序是否有確實執行？
- 包裝現場中，要銷毀包材與要退回包材是否依規定做明顯區隔，以免互相混淆？

注意事項1:標示材料

- 包材不足時，有無SOP補救？
- 取出包材程序是否紀錄於工作標示卡中？有無遵守？
- 剩餘、多印的標籤包材有無銷毀紀錄？
 - * 有無銷毀與退庫的程序？
 - * 銷毀、退庫程序是否有確實執行？
 - * 包裝現場中，要銷毀包材與要退回包材是否依規定做明顯區隔，以免互相混淆？

注意事項2:造假

81年1月17日藥檢局會議紀錄

- 藥廠未依照GMP執行，查廠時發現成品在發送運銷前尚未完成既定之書面作業程序
- 批次製造紀錄或檢驗紀錄有「造假」行為者
- 發現缺失分類表中”++++”關鍵性嚴重缺失之一者

署授食字第0991104045號

作業或數據涉及系統性造假者

- 本署執行藥廠GMP查核時，若發現廠內作業或數據涉及系統性造假者，除依藥事法相關規定論處外，其中涉及刑事責任者，將移送司法機關辦理。
- 有關係系統性造假行為，係指藥廠就藥物製造之相關文件、數據或其他文書資料為重大隱匿或不實之記載。此類行為可能涉及刑法第214條意圖使公務員登載不實罪或第215條業務上登載不實罪等。

案例

- ○○藥廠，廠內原物料倉庫溫溼度紀錄，由操作者每日紀錄，每月結束後再經審查者覆核。
- 現場查核時(3月16日)審查者已先行蓋章審查完畢。

- 藥廠產品「○○液劑」之批次製造紀錄標示上批產品已清潔，但於查廠當日發現充填室地板、牆壁及充填台潮濕、黏膩，佈滿水漬，清潔紀錄造假。
-

案例

以環境監控日常溫溼度監控紀錄為例

- 品保部經理想說快過年了，過年後再請2天假，大概要到3月才會進來，於是在2月13日將2月份環境監控紀錄先簽名複核。
- 實驗人員小玲下午準備請假，早上就把上下午溫溼度紀錄填寫完。

案例

- 產品「○○○○」，未依批次紀錄生產亦未依產品檢驗規格執行微生物相關檢驗(總生菌數)，即判定合格，出庫販賣。

案例

- 高溫乾燥機B使用記錄「○○Tab（批號0364）3月16日14點20分至3月17日6點」，其工作標示卡卻標示於3月16日已清潔。
 - 現場人員未依照製造管制標準書之規定操作或未確實執行及記錄，產品
 - 膠囊充填（3/25 8:00~3/26 11:00）
 - 膠囊異檢（3/25 8:10~14:05）
 - ◎◎錠異檢（3/25 8:05~10:30）
 - 錠異檢（未填，員工宣稱3/25下午）
- 批次製造紀錄顯示或作業員宣稱之時間重疊。

注意事項3:批次紀錄

- 製造管制標準書中雖有詳細之製造流程說明，但製造現場製造人員未依照製造管制標準書之規定操作
- 現場發現紀錄有於操作前或後一次填記之現象。
- 批次紀錄不為管制標準書精確複印本

案例

- 製造部員工，因為今天工作流程不順利，工作可能無法正常下班了，想想要快一點摟!!於是把原本該用80號篩網過篩的，改用40號篩網。
- 文管人員，先將批次紀錄影印一份，再用此產出的批次紀錄製造其他批次紀錄

案例

- 查廠時13:30，包裝作業早上開始(9:00)
 - 包裝人員，正在填包材點收單
 - 製造批次，機器使用紀錄、包裝清線作業、IPC作業未填寫

103.04.25回收案

例批次製造紀錄批次製造紀錄於查核當日仍多處空白，生產過程未能確認符合GMP，未能確保產品品質

105.05.01回收案

未依GMP規定生產及儲存藥品，生產紀錄填寫不實，藥品儲存環境不良

105.05.26回收案

未依GMP規定改包裝及儲存藥品、生產及銷毀紀錄填寫不實。

注意事項4:倉庫帳卡

- 原料使用情形未加紀錄，無法追溯。
- 產品、原物料之實際庫存量與庫存紀錄差異甚大，未能合理解釋。

案例

- 查廠時被稽查員踢到帳冊一份，經查該帳冊方為原始帳冊，而查廠所呈現的原料帳冊為昨天寫的。

注意事項5:拒用

- 拒用之原料、半製品、成品未予標識及隔離管制
 - 拒用的半製品，舉例有
 - 打錠後殘料
 - 包裝不良品
 - 印壞的包材
- 有立即上鎖/隔離嗎?

103.12.12 回收案例

- 應已銷毀之產品(批號：B05271)仍存放於3F
員工宿舍

注意事項6:不明原料

- 製造現場有未標示之不明原料、半成品、或成品，無法辨認及追溯。
 - RD試製區域
 - 平常封閉的地方

電話通報案例

注意事項6:製程變更

- 未制定確效作業整體計畫書，
各項確效及驗證作業計畫書，
且均未執行

案例

- 批次製造紀錄中，發現製程中許多步驟與確效三批時的批次紀錄有所偏差，如，關鍵性製程(造粒工程)混合時間與水量變更，未執行變更管制作業及製程確效作業作業、並亦未依照查驗登記審查準則第46條溶離比對，產品即放行

104.05.11 回收案例

重大變更：

- 藥品重大變更後，未再重新執行三批長期安定性試驗
- (賦形劑、批量及乾燥工程變更後，未再重新執行三批長期安定性試驗，仍給予4年有效期限)

102.11.21回收案例

- 兩批產品混合成一批，隨意變更製造方法，未經確效

特殊注意事項

- 藥廠結束/部分結束劑型營業，未通報(案例)。
- 藥廠未有劑型未通過核准，領有許可證(案例)。
- 自用原料量不符(RD)。
- 感冒藥異常運銷紀錄(含麻黃素) 99年9月2日FDA藥字第0991411456號書函
- 廠方若未能提供含假麻黃素(Pseudoephedrine)、麻黃素(Ephedrine)或甲基麻黃(Methylephedrine)成分藥品之運銷紀錄者，99年1月20日署授食字第0991100002號
- 未經核准擅自變更原查驗登記事項時，倘涉及影響產品之品質及安全者，將評為嚴重違反GMP規定
- 使用無許可證之原料藥生產

查廠準備作業標準

藥物製造業者檢查辦法

§8 藥物製造業者之檢查，分類如下：

- 一、藥物製造業者之新設、遷移、擴建、復業或增加原料藥、劑型、加工項目、品項之檢查。
- 二、藥物製造業者後續追蹤管理之檢查。
- 三、區域例行性檢查。
- 四、其他檢查

查廠分類與通知

- 官方查廠
 - － 定期性查廠
 - 國產藥品製造業者每二年檢查一次，並得視其生產產品之劑型、作業內容及歷次檢查紀錄，延長一年至二年(藥物製造業者檢查辦法§8)
 - － 機動性查廠
- 商業查廠
- 下班前確定傳真、Email
- 查廠通知，需告知各部門與老闆

查廠前準備作業

- 依照查廠流程、稽查系統分組
- 準備相關文件(簡介、SOP清單、兩年生產批次、儀器設備清單/新增設備清單、SMF、Deviation/Change control/OOS list)
- 準備稽查員桌上名牌及歡迎立牌
- 安排查廠中配合記錄人員、文件傳遞人員、電腦輸入人員
- 準備飲料、中餐、點心、晚餐(必要時)
- 公司紀念品

- 執行簡單之清掃
- 整理廢棄區、暫存區
- 文件填寫/檢查

查廠時應準備事項

- 許可證清冊(含新許可證)、確效批次清單。
- 人事組織圖、與會重要幹部清單。
- 工廠最新版平面圖及SMF資料(含電子檔)。
- 最近兩年生產批次(含批號、有效成分、製造日期、入庫/放行日期)。
- 實驗室儀器、製造現場設備之設備清冊(含新增)。

稽查起始會議

- 工廠基本資料
- 主要生產劑型與產品分類
- 品質系統介紹
- 上次查廠至今變更內容
- 工廠未來發展狀況
- 工廠一般性規定

- 飲食要求?素食?禁忌

查廠時規範-資料方面

- 稽查員所提出的資料要求，全廠員工需全力配合，應於最短時間內交至稽查現場。
- 資料提供時應針對問題範圍回答，不可呈交多餘資料。
- 品保部人員須將稽查員調閱之文件，填寫於「稽核查廠事項聯繫單」。
- 查廠記錄人員須將個別稽查員提問之任何問題、缺失及建議事項加以紀錄。
- 電腦輸入人員可利用電腦(或手機)線上即時通系統，即時輸入稽查員所要求的資料給文管中心。(ex: LINE)
- 文管中心接收線上即時通系統通知或「稽核查廠事項聯繫單」後，需立即將所需資料交由文件傳遞人員送到查核現場。

查廠時規範-應對方面

- 查廠時陪同重要幹部須**全程陪伴稽查員**，不可讓稽查員單獨行動。
- 一般員工與稽查員**獨處時不可回答問題**（如於廁所），以避免缺失產生後無法補充或更正。
- 一般員工若被稽查員要求回答時，應盡量簡短、忠實回答，並保持禮儀、熱情；若不清楚問題該如何回答，應回答「**我不清楚，我請我們經理回答您或我確認SOP後再回答您**」。
- 查廠人員若發現任何事證要求現場人員或公司簽名者，千萬不可簽名或蓋章。
- 回答問題須果斷堅決，並依照現實狀況真實回答，若不清楚時需及時加以查證，千萬**不可以隨口回答不確定之答案**。
- 陪同查廠人員態度必須恭敬保持禮貌，切忌談論任何宗教、政治、性別、同性戀等相關議題。
- 相關人員於稽查員調閱資料時，需將問題加以紀錄，並適時提醒稽查員。

查廠時規範-稽查員心態

- 查廠只是一份工作
- 良心的建議：
 - 查廠是希望對廠內有所幫助
- 你們能做更多
 - 是希望廠內能夠多想想，做更多更好

Q:如果好心建議被拒絕，如果你是稽查員...?

查廠時規範-回答問題

回答問題:

- 要沉著、冷靜、真實、明確
- 文件/報告事前需要有一定的了解程度
- 回答問題切記不可討論多時後，只回答簡單Yes/No(宜先行告退，在外面釐清後再回來報告)
- 切忌在稽查員前爭執工作歸屬
- 不可以多人搶答
- 無論主回答人的內容是否正確，旁人切禁現場/馬上糾正，一方面造成回答人緊張，另會讓人起疑(除...牛頭不對馬嘴外)

查廠時規範-回答問題

回答問題:

- 需充分了解問題內容(英文?昏頭?)
- 問題聽不懂要問清楚
- 不要猜測問題的目的(會導致跳躍性回答)
- 針對問題回答(有時是簡單YES/NO，不要兜半天)
- 可以要求拿SOP解釋
- 主答者，到現場就定位後，須回答完問題方可以離開，切勿假借拿文件離開現場
- 回答者回答完問題，找主要紀錄者回報/確認

查廠時規範-回答問題

面對無理的要求:

- 千萬不要生氣/顯露不屑
- 不要馬上承認我們做不好
- 可以說明廠內作業為何
- 可以說明法規的要求
- 切記一定要把球丟回去，由稽查員判斷其是否為缺失

查廠時規範-技巧

- 速度很重要
- 說話速度放慢
- 誠實為上
- 笨不是問題!

官方查廠時廠內規範-回答問題

回答問題:

- 當發生Deviation時的標準回答
ES:練習
- 當發生LIR/OOS時的標準回答
QC:練習
- 當確定產品安定性資料不合格的標準答案
QA:練習

官方查廠時廠內規範-缺失

- 當發生缺失時，切記要.....保持沉穩，不要一直Sorry!!!!
- 有時直接承認比較好(斷尾求生)。
- 當發生缺失，不要企圖影響/改變稽查員的判斷，以避免產生嚴重缺失(以某藥廠為例)
- 疑似缺失產生，
 - 主回答人須回報QA經理與紀錄者
 - 通報經理
 - 當日立即展開修正，修訂SOP與教育訓練

官方查廠時廠內規範-其他

- 回答時可以保持笑容
- 缺失出現時要收起笑容，保持嚴肅
- 稽查現場請保持安靜，禁止私下交談
- 查廠期間全員待命，須待各經理說可以下班才可以離去
- 不要躲起來
- 不要偷錄與偷拍照

官方查廠前巡檢重點

- 個人抽屜/垃圾桶
- 倉庫區
- 生產區
- 試製區
- 拒用區
- 廢棄品區

官方所需攜回文件方面

- 提供給稽查員攜回的文件需加蓋「Confidential」章、「對外發行」章及「COPY」章，另須影印/備份一份留存。
- 財務、研發、個資等相關資料不得提供給稽查員。
- 非稽查範圍的資料不可提供給稽查員，如醫療器材資料、非該廠商產品。
- 內部稽核報告、外部稽核報告、供應商稽查/被稽查報告、外國政府稽查報告等，不得提供給稽查員。僅可提供相關封面，以供參考。

Thank You!

t0928277724@gmail.com

0952550395