

輸入藥品製造工廠GMP海外查 廠管理

藥求安全 食在安心

風險管理組
梁玉君
105年4月14日



衛生福利部食品藥物管理署

Food and Drug Administration,
Ministry of Health and Welfare

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

大綱

- 海外查廠案件申辦現況
- 申請查廠注意事項
- 海外查廠缺失分析及常見缺失分享

海外查廠案件申辦現況(1)

藥求安全

食在安心

食品藥物管理署 > 業務專區 > 製藥工廠管理 – 國外藥廠 > 海外查廠申請 > 排程資訊

- 105年海外查廠申請收案情形：35廠/年，額滿為止，未排入當年度之案件順延至下一年度
- 至105年3月31日海外查廠申請案共31件(後續檢查15件)

104年度		105年度	
1	1036049464	1	1046081356
2	1026009988	2	1046056533
3	...	3	...
4~25		4~19	
26	(後續定期檢查-海外查廠) 約8~10廠	20	(後續定期檢查-海外查廠約10~15廠)
27~35		21~35	

四、排程資訊

	104 年度(申請公文號)	105 年度(申請公文號)
1.	1036049464	1046081356
2.	1026009988	1046056533
3.	1036046872(後續檢查)	1046082574
4.	1036049292(後續檢查)	1046065529
5.	1030036440	1046056532
6.	1030036444	1046054501(後續檢查)
7.	1036048794(後續檢查)	1046052865(後續檢查)
8.	1030033185(後續檢查)	1046079148
9.	1036058207	1040060715
10.	1036058814	1046069172
11.	1036074921	1040062164
12.	1046007505	1046070615(後續檢查)
13.	1046014122	1046052004(後續檢查)
14.	1036044568(後續檢查)	1040039292(後續檢查)
15.	1030047174 (後續檢查)	1046056285(後續檢查)

海外查廠案件申辦現況(2)

藥求安全 食在安心

104年度查廠行程安排中或核定後異動:共7案

	件數	原因
撤案	6	● PIC/S 會員國(加拿大)改書審 ● 確效作業未如期完成 ● 廠房翻新工程延宕
延期	1	● 原廠臨時改變不能配合

105年度Q1~Q2查廠行程安排中或核定後異動:共4案

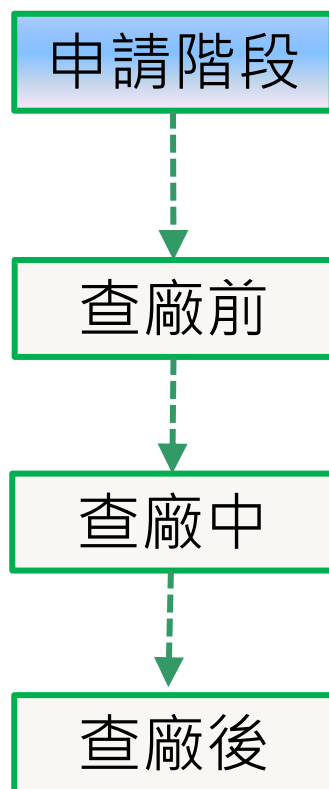
	件數	原因
撤案	2	● 業務異動
延期	2	● 該國國定假日 ● 原廠歲修

大綱

- 海外查廠案件申辦現況
- 申請查廠注意事項
- 海外查廠缺失分析及常見缺失分享

申請查廠注意事項

藥求安全 食在安心



應確認事項

1. 申請查核劑型/作業階段/品項
2. 劑型/品項/作業之當年度生產排程
3. 查核劑型或品項應完成量產批製程/清潔確效
4. 每案兩種劑型或品項(劑型擇一代表性產品)

*關鍵製程操作中受檢

新藥、罕藥、遷廠者/
當年度生產排程

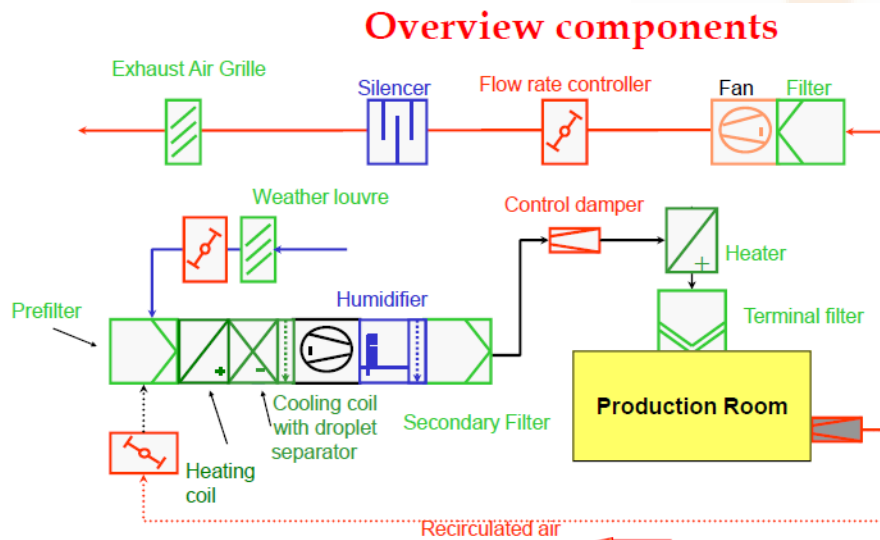
需準備文件

1. 申請國外查廠公文
2. 國外GMP藥廠查核申請表*
3. 申請劑型之查驗登記申請書影本與案號
4. 原廠說明函正本#
5. 衛生主管機關核發之GMP核備函
6. 最近5年接受各國衛生單位稽查之清單
7. 申請查核劑型最近3年回收批次之清單
8. 生產區圖示
9. 空調與水系統概述

申請查廠注意事項-檢附文件

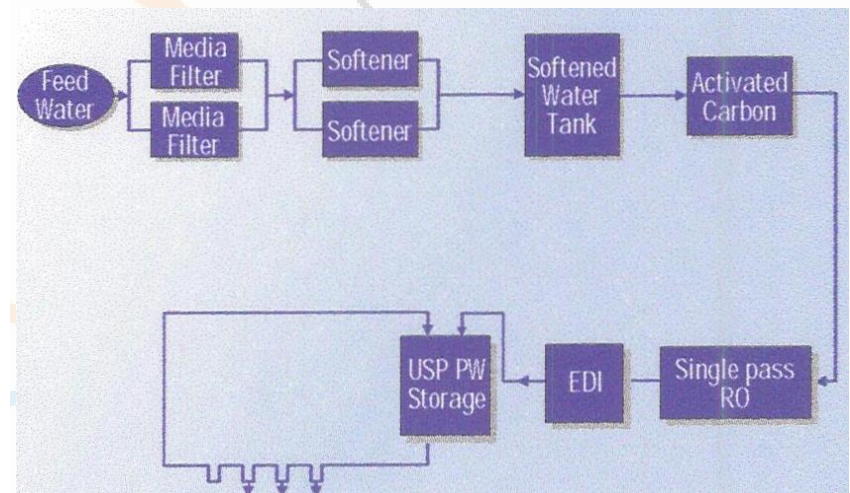
藥求安全 食在安心

空調系統配置圖



~WHO Technical report series
No.937, 2006, Annex 2

水系統配置圖

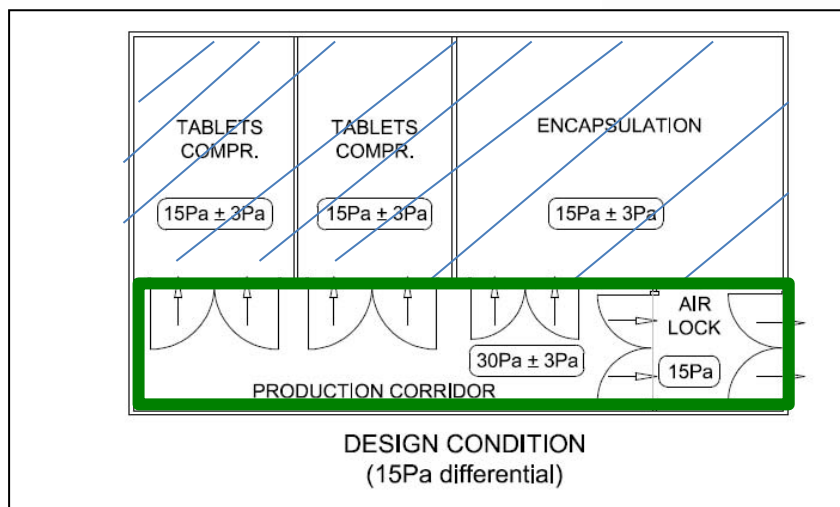


~ISPE,
Mason P. Waterbury
Nektar Therapeutics
28 June 05

申請查廠注意事項-檢附文件

藥求安全 食在安心

壓差圖、空氣流向圖、各空氣處理單元所供應之作業區域



AHU-1

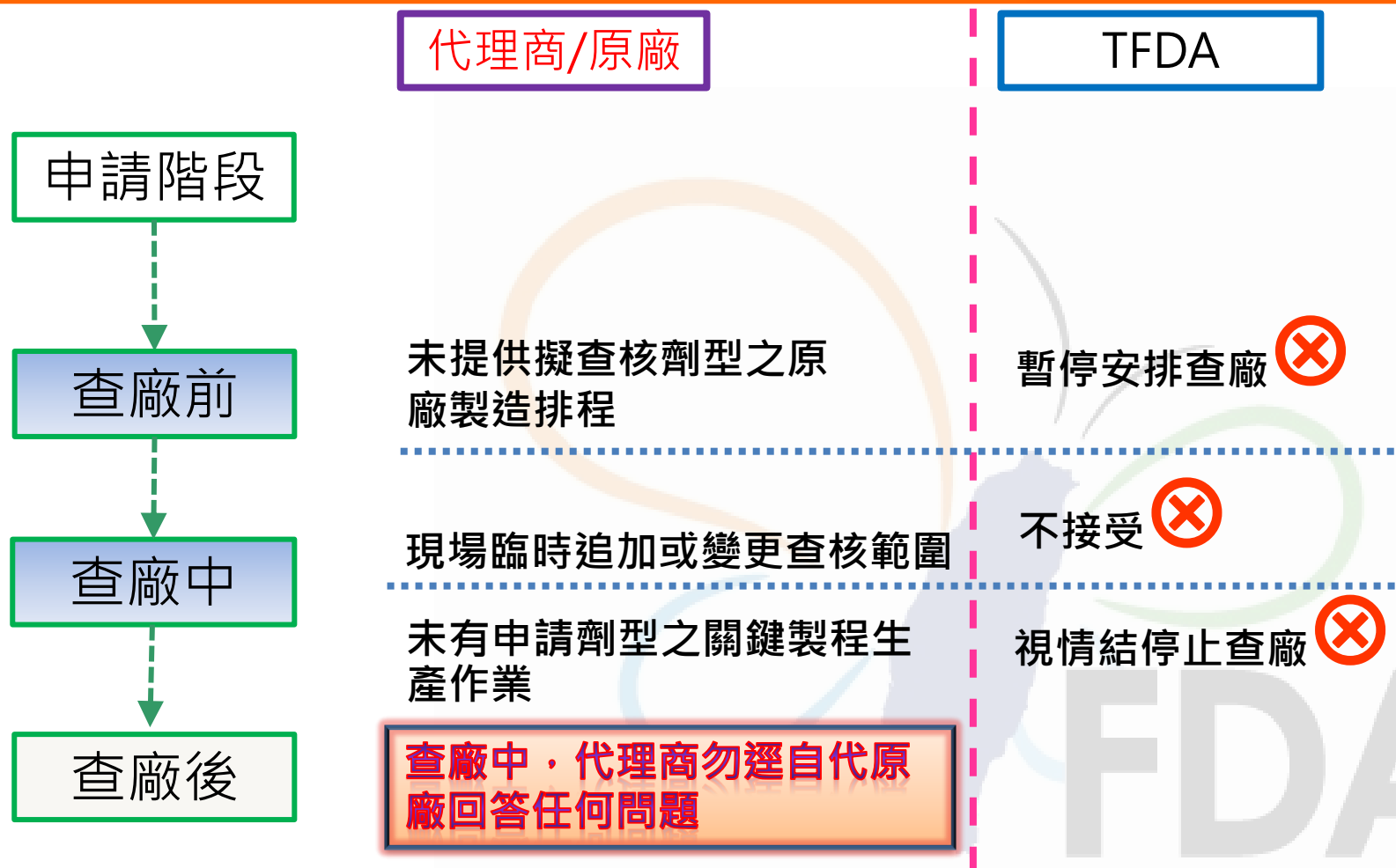


AHU-2

~WHO, Working document
QAS/10.342/Rev.1
page 33

申請查廠注意事項-海外查廠申請規定

藥求安全 食在安心



申請查廠注意事項- 行程安排須知(1)

藥求安全 食在安心

- 廠方狀況之掌握
 - 廠方實際製程階段
 - 跨國藥廠之生產政策
 - 廠方接受稽查之排程
 - 廠方假期(國定假日、歲修)
- 查廠行程之合併
 - 不同代理商之 2家藥廠
- 查廠期間行程安排
 - 相關人員之安全風險評估 (動亂、疫情、災情等)
 - 當地交通接送 (含行李)、食宿安排 (時差、路程等)
- 翻譯人員
 - 中文或英文

代理商

外交部旅遊警示
<http://www.boca.gov.tw/lp.asp?CtNode=754&CtUnit=32&BaseDSD=13&mp=1>

申請查廠注意事項- 行程安排須知(2)

藥求安全 食在安心

TFDA

- 查核行程安排
 - 藥廠國別、查核劑型/品項、製程技術
 - 查廠日期調協、行程合併 (1 組稽查人員查核 2 家藥廠)
 - 稽查小組選派 (稽查人員 2 – 3 人)
- 查廠日期核定
 - 查核內容不再異動 (如劑型、品項等.....)
 - 延期、撤案 *申請案完成批價程序後撤案者，收取書面資料審查費
- 稽查預定行程表 (Inspection Program)
 - 稽查小組提出
 - 廠方之確認與回覆
- 行前會議
 - 稽查人員 + 代理商陪同查廠人員
 - 交通(含航班)、住宿事宜確認(自行訂開票、自行訂房⊗)

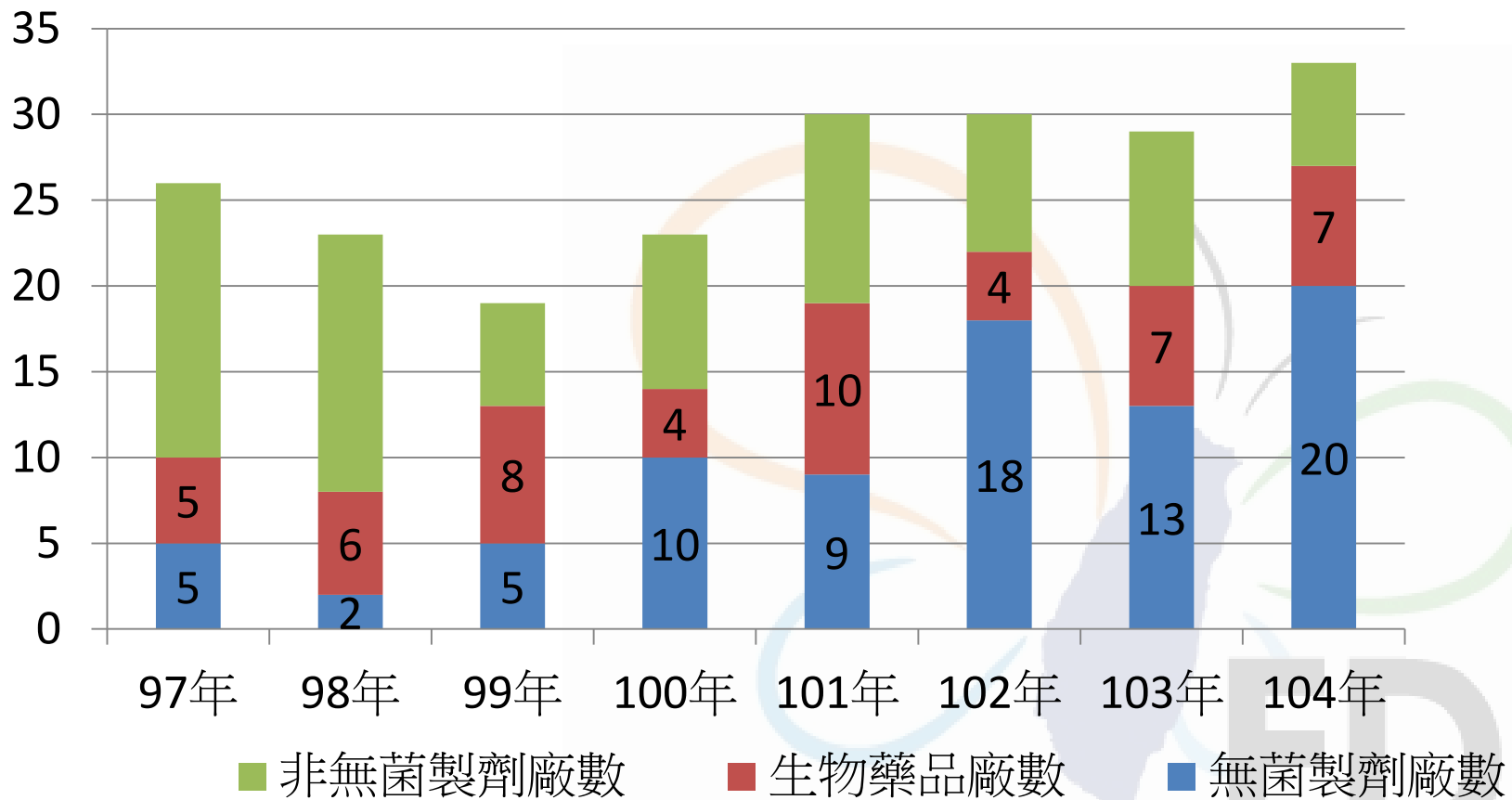
大綱

- 海外查廠案件申辦現況
- 申請查廠注意事項
- 海外查廠缺失分析及常見缺失分享

海外查廠廠數

藥求安全

食在安心



GMP稽查缺失定義

藥求安全 食在安心

嚴重缺失

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. 涉及產品或數據的不實陳述或造假行為的任何觀察。

中度缺失

1. 已生產出或可能會生產出不符查驗登記之產品的缺失。
2. 顯示與GMP有重大偏離/偏差。
3. 顯示與製造許可條款有重大偏離/偏差。
4. 顯示批次放行無法執行滿意的程序或被授權人員未履行其要求的職責。
5. 數個「其他缺失」（其中無一為中度缺失）可能被整合成代表一個中度缺失，並應就該中度缺失進行解釋及報告。

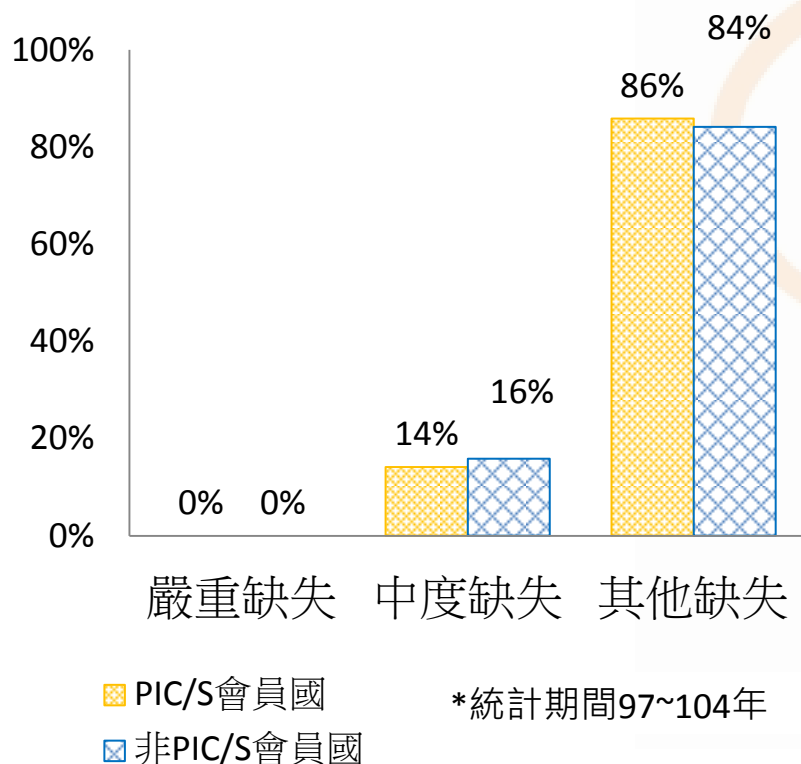
其他缺失

未能歸類為嚴重或中度缺失，但顯示偏離GMP之缺失。（被歸類為其他缺失可能是因為該缺失為輕微，或者是沒有足夠的資訊將其歸類為嚴重或中度缺失）

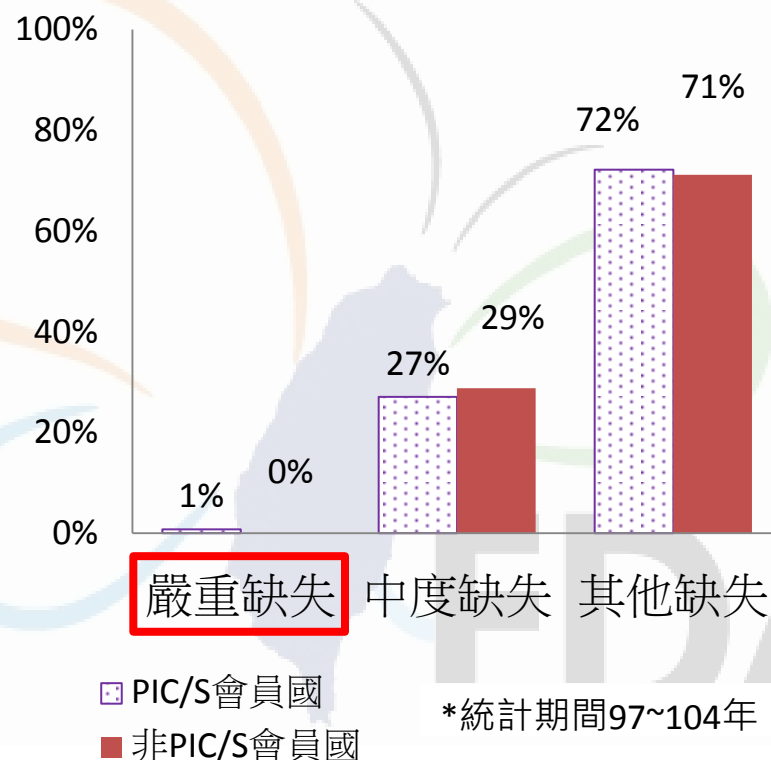
製劑廠缺失分級統計

藥求安全 食在安心

非無菌製劑廠缺失分級



無菌製劑廠缺失分級



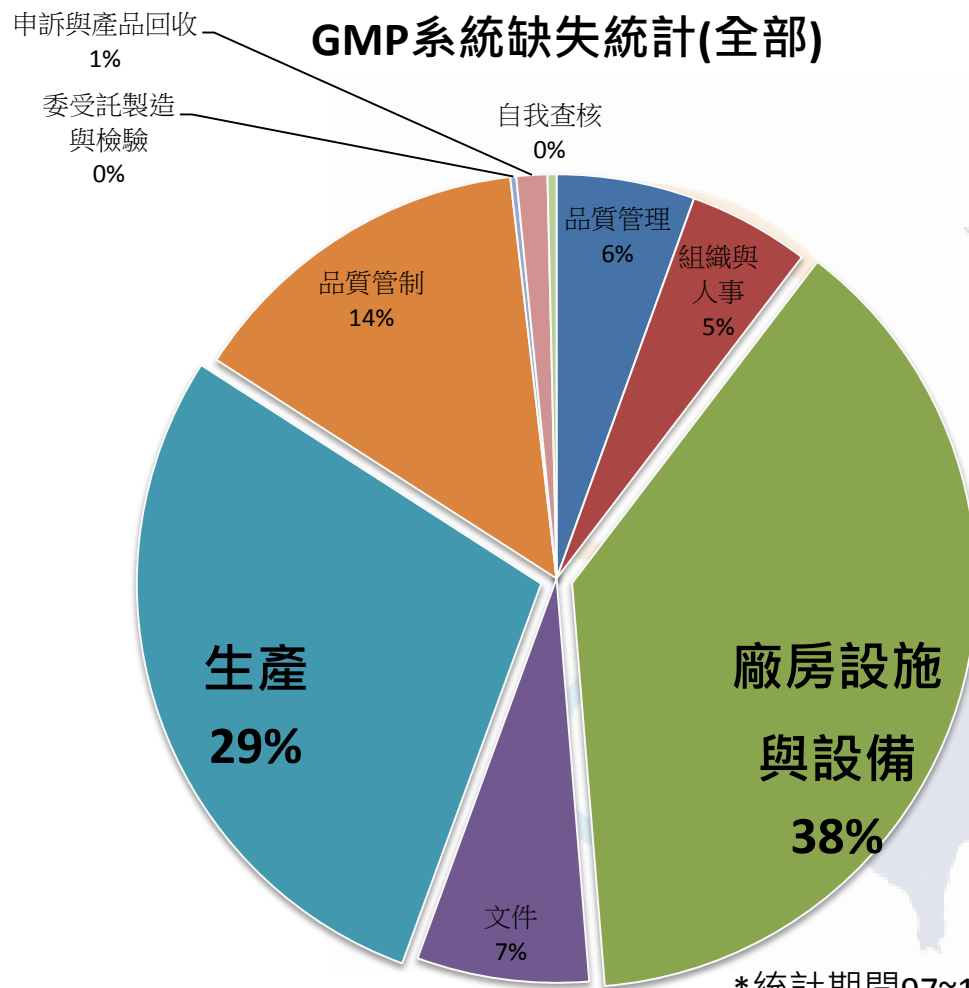
PIC/S GMP章節

藥求安全 食在安心



海外查廠缺失統計(1)

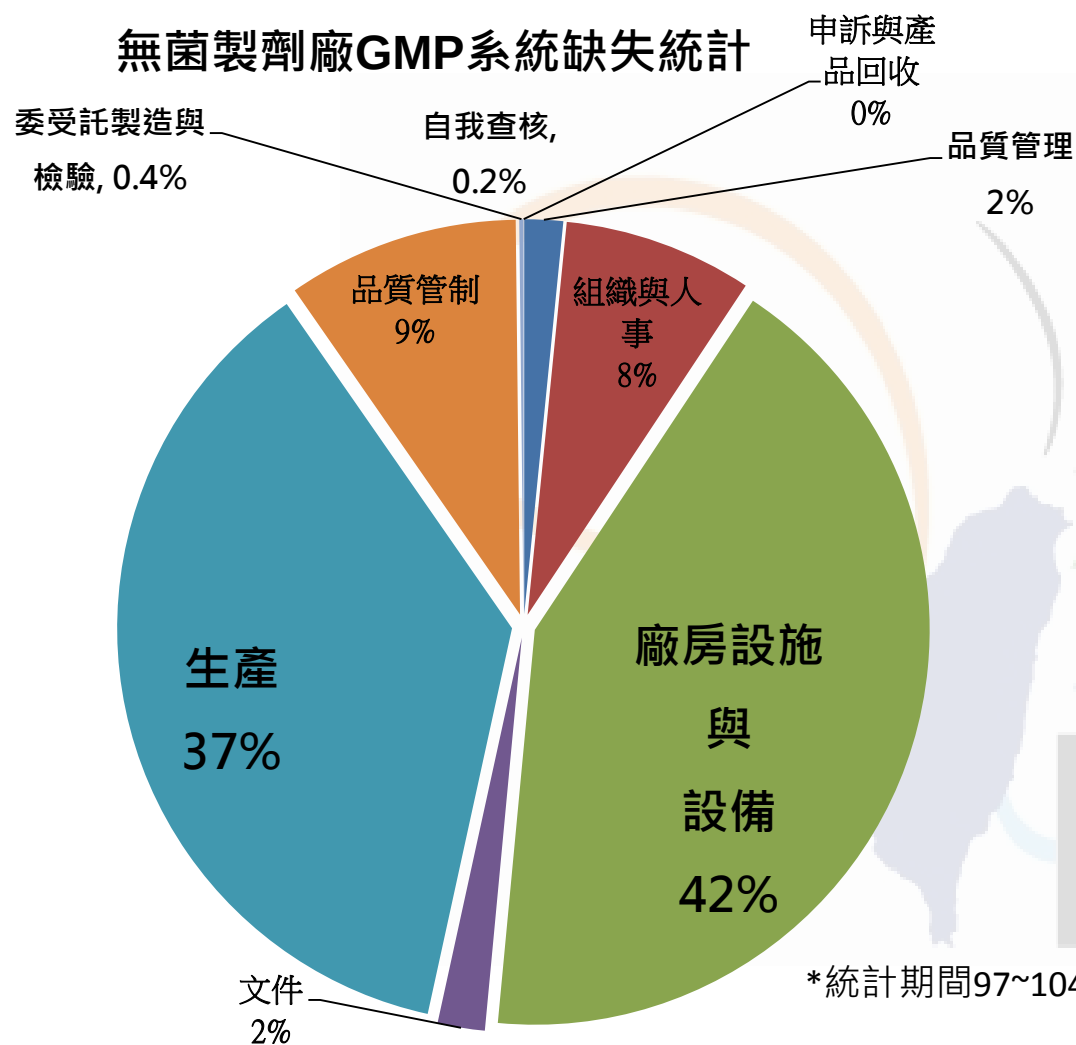
藥求安全 食在安心



*統計期間97~104年

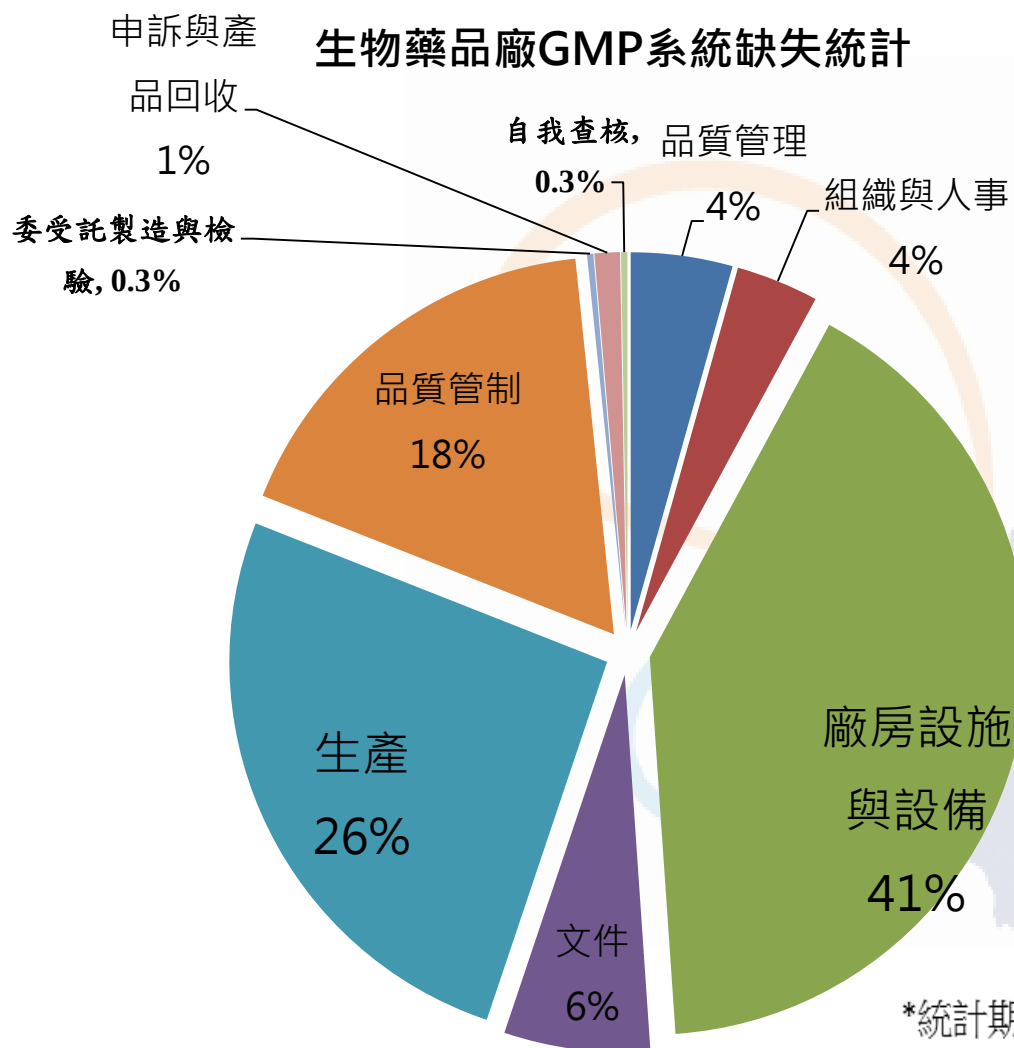
海外查廠缺失統計(2)

藥求安全 食在安心



海外查廠缺失統計(3)

藥求安全 食在安心

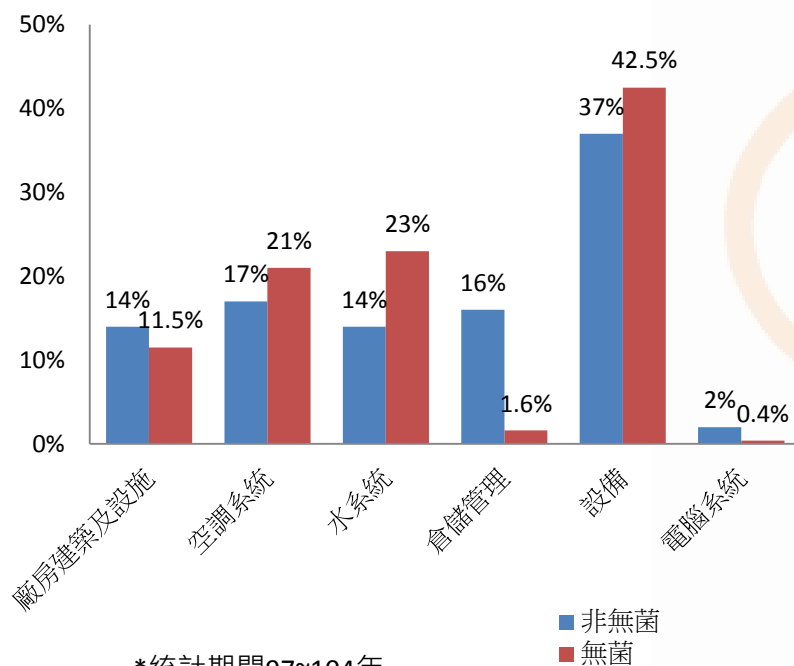


*統計期間97~104年

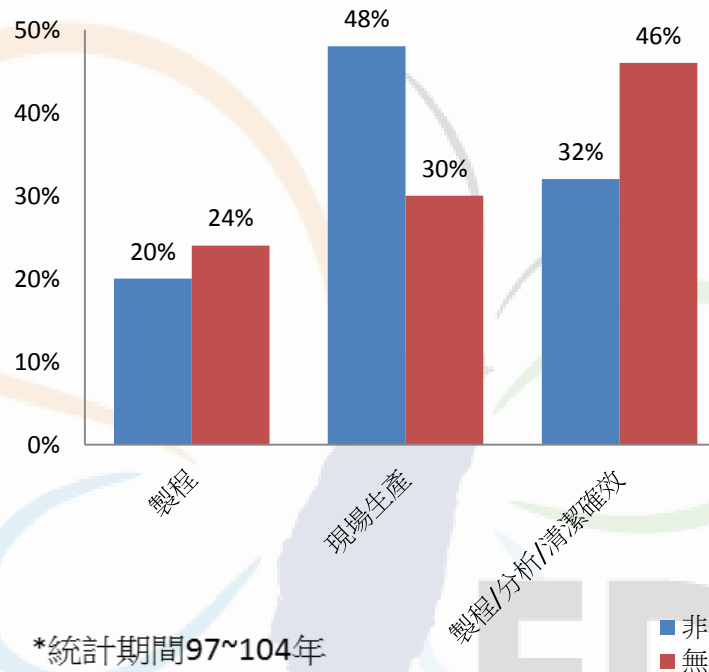
海外查廠缺失統計(4)

藥求安全 食在安心

海外藥廠硬體缺失統計



海外藥廠生產相關缺失統計



常見缺失案例分享

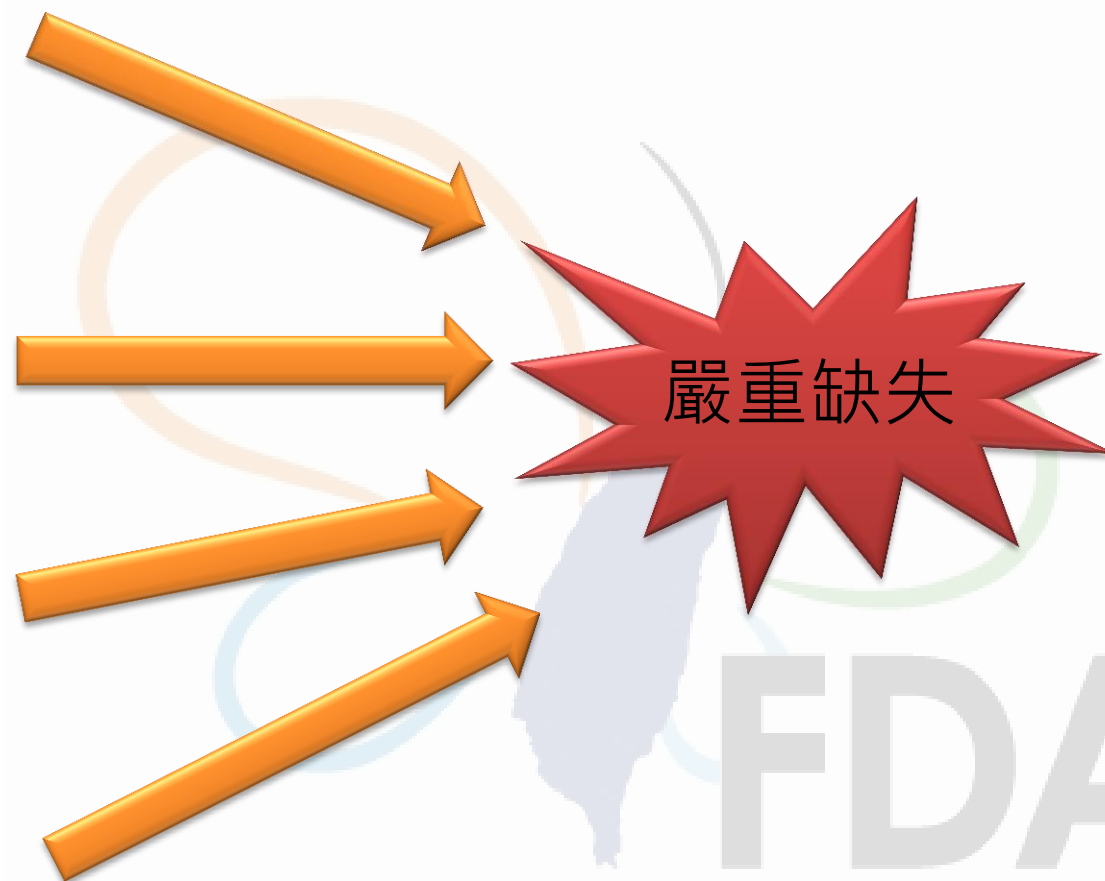
藥求安全 食在安心

無菌操作過程缺
乏無菌保證

無菌充填作業之
微生物監控不足
及異常未有調查

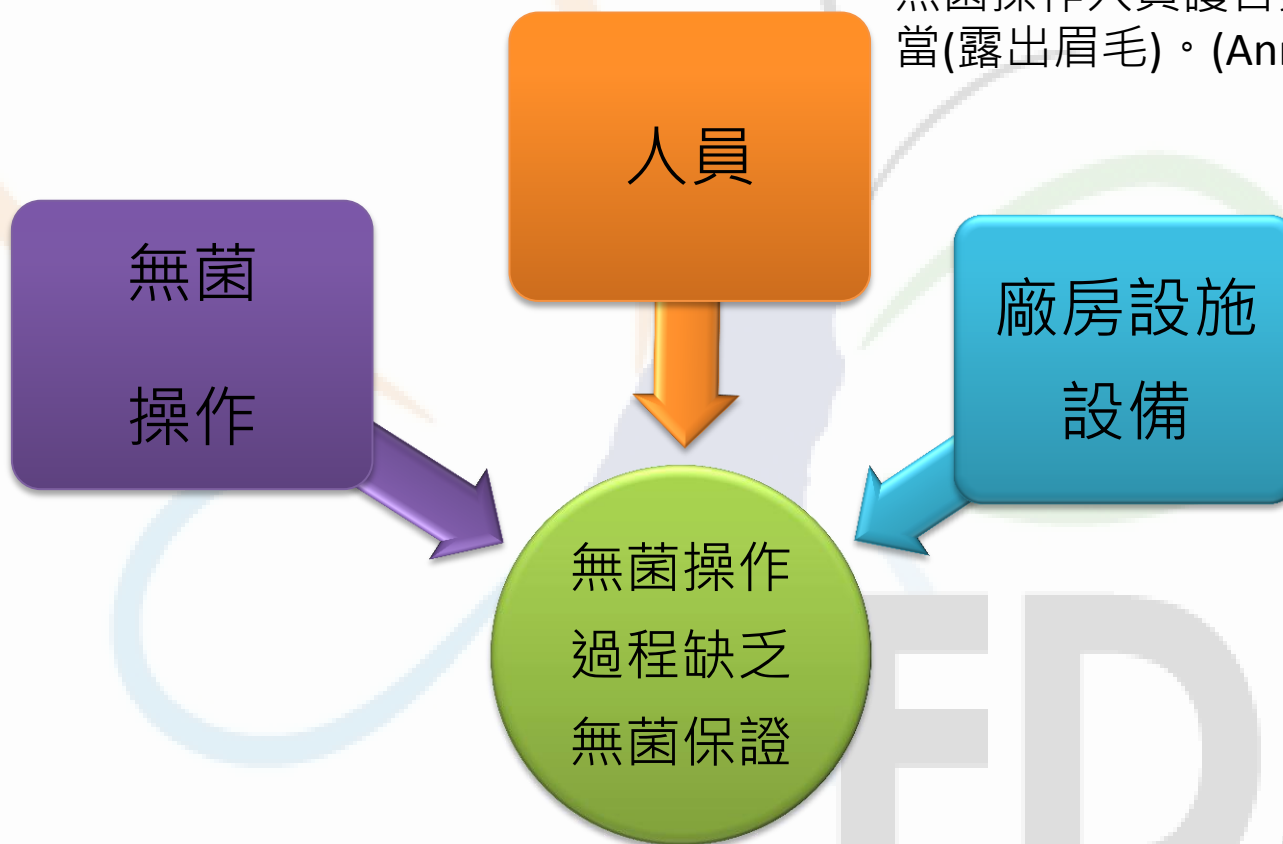
添加防腐劑之產品進
行無菌試驗，未考慮
抑菌抑黴菌作用

用於護目鏡、充填零件、A/B
級區用器具、擦拭布等滅菌之
滅菌釜，其年度性能驗證，僅
執行10個位置BI(空載)測試



嚴重缺失

無菌操作人員護目鏡未戴妥當(露出眉毛)。(Annex 1-42)



嚴重缺失

無菌操作

無菌充填作業中，人員將上半身伸入A級區中投料或充填機多次停機時，人員介入A級區處理，其手部跨過已滅菌容器上方。(Annex1-39,73)

無菌原物料處理未在具有B級背景的A級環境中執行。(如:已滅菌之OO、OO於C級區除去外層塑膠袋，僅剩最後一層包裝後進入B級區儲存，充填時直接由B級區進入A級區，未做任何消毒動作)。(Annex 1-31)

嚴重缺失

廠房設施設備

無菌充填作業中，充填區與相鄰之走道無壓差。(Annex 1-53)

與產品直接接觸之壓縮空氣，未執行品質檢驗。(Annex 1-81)

儲存無菌過濾後溶液之儲存桶，所裝設之空氣過濾器，僅6個月執行1次完整性試驗。(Annex 1-60、113)

用於氣洗已滅菌容器之壓縮空氣其無菌過濾器，僅於每6個月更換時，執行濾膜（使用後）的洩漏試驗。(Annex 1-113)

產品無菌過濾所使用之0.2 μ m濾膜，其濾膜完整性試驗所訂之規格值係由委託者提供，本廠尚未完成評估作業。(Annex 1-113)

藥液經最後1道無菌過濾至充填前，須經過1個儲存桶及1個緩衝桶，超過10公尺以上輸送管線及2個桶槽，無菌過濾離充填點過遠。(Annex 1-111)

嚴重缺失

無菌充填作業之微生物監控不足及異常未有調查

A、B級區僅每週執行1次落下菌試驗，且B級區每次僅監測1小時(實際製程超過1小時)，其規格值無制定依據。(Annex 1-18)

每批產品之製程僅於換班時，執行1次的浮游菌試驗。(Annex 1-18)

無菌充填期間，人員使用移動式浮游菌測定器執行環境監控，其設備進出A、B級區。(Annex 1-18)

0月0日無菌充填作業之微粒子連續監控結果，顯示多次超過規格，因廠方將警報值調高至300個/ft³(0.5μm)及20個/ft³(5.0μm)，故未採取任何處理動作，亦未對此調高警報值之措施進行相關之風險評估。(Annex 1-20)

中度缺失-非無菌製劑



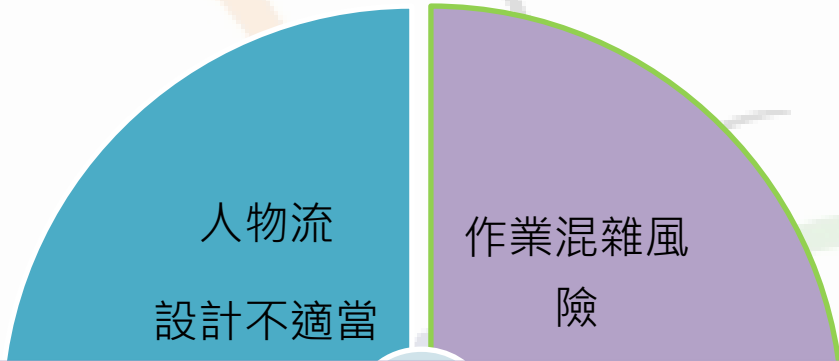
中度缺失-非無菌製劑

人物流設
計不適當

作業混雜
風險

- 原物料倉庫成為二級包裝人員進入二級包裝區之通路
- 1F倉庫作為進入1F及2F製造區之通道
- 廁所與儲存區相通
- 取樣室成為進入稱量室之通道
- 原物料拒用區未有完整隔離管制措施，且該區成為最終產品出貨之通道

中度缺失-非無菌製劑



人物流
設計不適當

作業混雜風
險

- 未有實體隔離或其他系統，以確保合格/待驗狀態之物料分開儲存。
- 秤量更換容器時，原料標籤未直接貼在原料包裝上，僅貼在容器上。
- 裝有充填後尚未貼標半成品之塑膠盒，僅於蓋子上標示
- 清線不完全: 已完成OO產品包裝，卻仍殘留該批產品之標籤仿單。包裝時發前仍殘留其他產品或批次之包材。分包裝作業前未有適當之查檢表進行清線作業。
- 已印批號外盒置於未上鎖鐵籠內
- 不同產品的生產作業在同一作業室內同時或接續地執行，如注射液劑的調劑作業。
- 相鄰之包裝線未有實體隔離

中度缺失-非無菌製劑

- 秤量、調製作業揚塵
- 人員汙染
- 原物料進入秤量室之通路未配置緩衝區域
- 清潔未確實
- 移動式設備
- 紙箱進入生產區
- 高活性產品與一般製劑共用固型製劑生產區、
- 生產青黴素類產品生產區，更衣室之壓差及空氣流向設計由管制區流向一般區，未有防止該類成份污染環境措施

製程、清潔
確效未完備

防止交叉污
染措施

中度缺失-非無菌製劑

- 清潔確效作業：
 - (1)清潔劑之殘留未列入評估。
 - (2)清潔確效之Swab取樣位置未評估其代表性，
 - (3)回收率評估未包括所有接觸產品的設備材質
- 定期性的再確效未依PIC/S GMP規定，針對廠房設施、系統、設備及製程，包括清潔等定期評估，以確認其仍然有效。

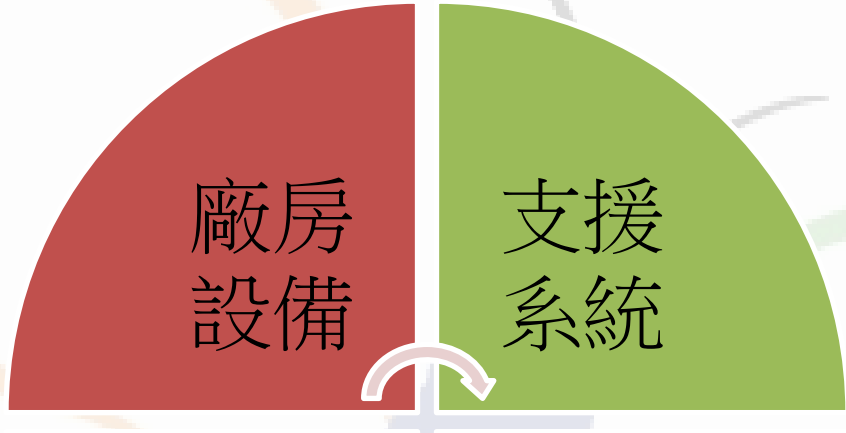
製程、清潔
確效未完備

防止交叉污
染措施

中度缺失-無菌製劑



中度缺失-無菌製劑



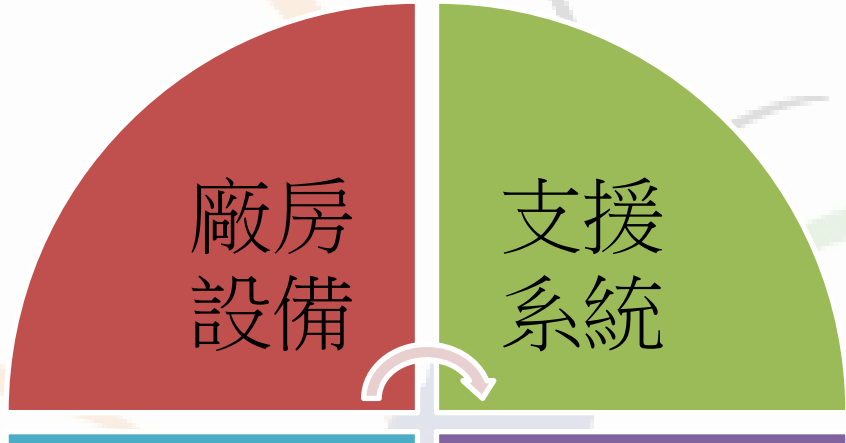
廠房
設備

支援
系統

■ 設備:

- 未執行充填機SIP滅菌過程再確效。
- 執行凍乾機再驗證作業，未確認不同層架間溫度分佈之均一性。
- Vial膠塞位移偵測系統未設立或未驗證。
- 封蓋設備未配置適當的抽氣裝備。
- 無菌過濾之濾器使用前之完整性試驗未於滅菌後執行。

中度缺失-無菌製劑

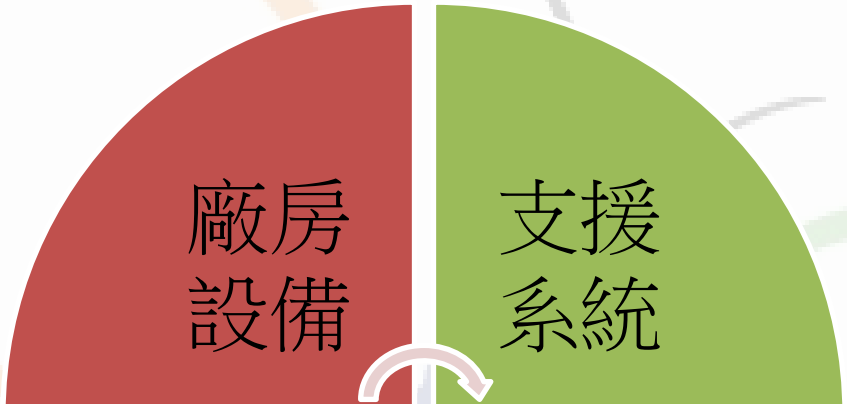


廠房
設備

支援
系統

- 設備輸送帶通過介於A級或B級區與較低空氣潔淨度之作業區間的隔板/隔牆。
- 微粒子監測之取樣管線長度及管線中之任何彎曲的半徑未有完整評估資料。

中度缺失-無菌製劑



廠房
設備

支援
系統

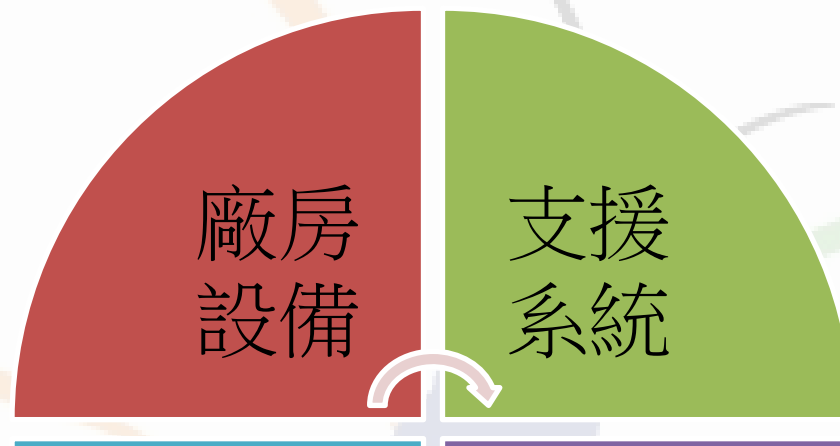
■ 廠房設計:

- B級區與包裝區（一般區）間有表面不平滑之洩壓風門，及物流緩衝室進入充填區門上方亦有表面不平滑之洩壓風門。

■ 廠房消毒:

- 製造區平日使用3種消毒劑（Ethanol, Chlorhexidine Gluconate, Benzalkonium Chloride）進行消毒作業，惟3種消毒劑皆無殺孢子作用。
- 消毒劑效能評估報告（ION/PVP/001），未包括殺孢子效能評估，且核定輪替使用之消毒劑未有特定殺孢子消毒劑。

中度缺失-無菌製劑



- 作業室壓差設計與監控:
 - 不同級區之更衣室及物料緩衝室未裝設壓差計，亦未執行年度壓差驗證
 - 充填室(C級區)對一般區之壓差範圍訂為22~35 pa，鄰近之滅菌室(D級區)對一般區之壓差範圍訂為10~17pa，惟，C級與D級間壓差是否適當，未有相關評估。
 - 滅菌室（C級區）可直接通往洗膠塞設備之機械室（非級區）。
 - 秤量室對走道壓差為10~30 pa，易造成交叉污染。

中度缺失-無菌製劑

廠房
設備

支援
系統

■ 水系統:

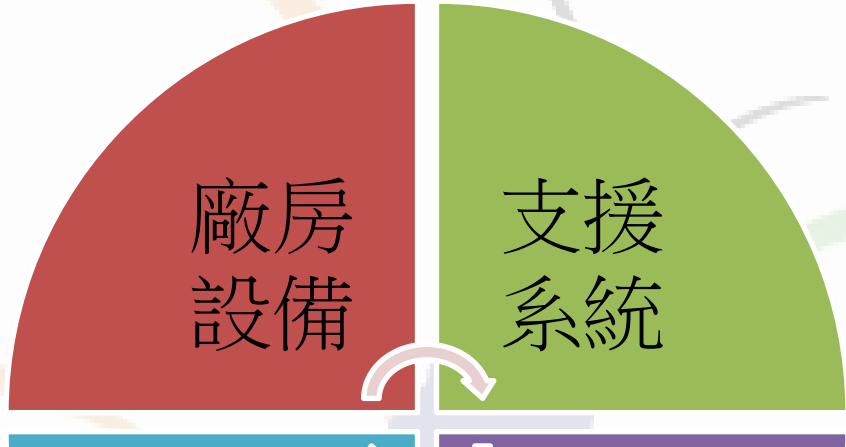
(1)設計與維護:

- 水系統處理單元及循環管路間出現盲管。
- 純水後單元或使用點使用球閥。
- WFI之管線未有循環設計及未使用衛生等級閥件，且未維持70℃以上循環。
- 水系統處理單元未有消毒措施。

(2)水質監控:

- 水質監控數據無趨勢分析。
- O棟WFI使用點，皆未取樣監測水質。
- 未監控注射用水(供應製劑區)循環管路之回流點溫度。
- 於00年0月第0週至0月第0週發生水質生菌數超出行動值之情形，未有相關調查。

中度缺失-無菌製劑



廠房
設備

支援
系統

- 空調系統驗證:
 - 潔淨區驗證，靜態(at rest)微粒子測定時設備未運轉。
 - 未執行動態之空氣流動型態測試。
 - 僅於4年更換無菌充填室終端HEPA濾網時執行完整性試驗，且上游未使用一定濃度之PAO，僅於下游檢測微粒子。
 - HEPA洩漏率規格為小於0.03%未有相關制定依據。
 - B、C級區未驗證清除時間（clean up）。
 - 無菌作業區執行煙霧測試未包含各種介入動作，如補充無菌物料。

中度缺失-無菌製劑

■ 生產:

- 人員進行無菌充填作業收集半塞瓶時，將手橫跨半塞瓶上方。
- 作業人員於A/B級區執行充填前設備組裝時未保持動作輕緩，以降低汙染風險。
- 作業人員於安裝充填針之充填管路時，未自充填針之側方進行管路連結，且其前臂多次跨越尚未連結管路之充填針上方。

■ 無菌模擬充填:

- 未涵蓋無菌入料及原料投入之最大次數。
- 產品生產線之00年模擬充填報告，操作人員於製程結束後之手指採樣結果超過合格範圍，未有任何措施。
- 模擬作業未能涵蓋不同容器形式。



環境
監控

生產

中度缺失-無菌製劑

■ 環境監控:

- 潔淨區之微生物監控僅執行A~C級區之浮游菌檢測及A級區之落下菌檢測。
- B、C、D級區僅於空調系統再驗證時（每年1次）監控微粒子。
- 潔淨區環境監控之微粒子檢測，僅執行0.5 μm 檢測，未有5 μm 檢測資料
- A級區操作人員，於充填作業結束後執行接觸試驗(表面微生物監控)，超過PIC/S GMP所規定之合格範圍（<1 cfu）。

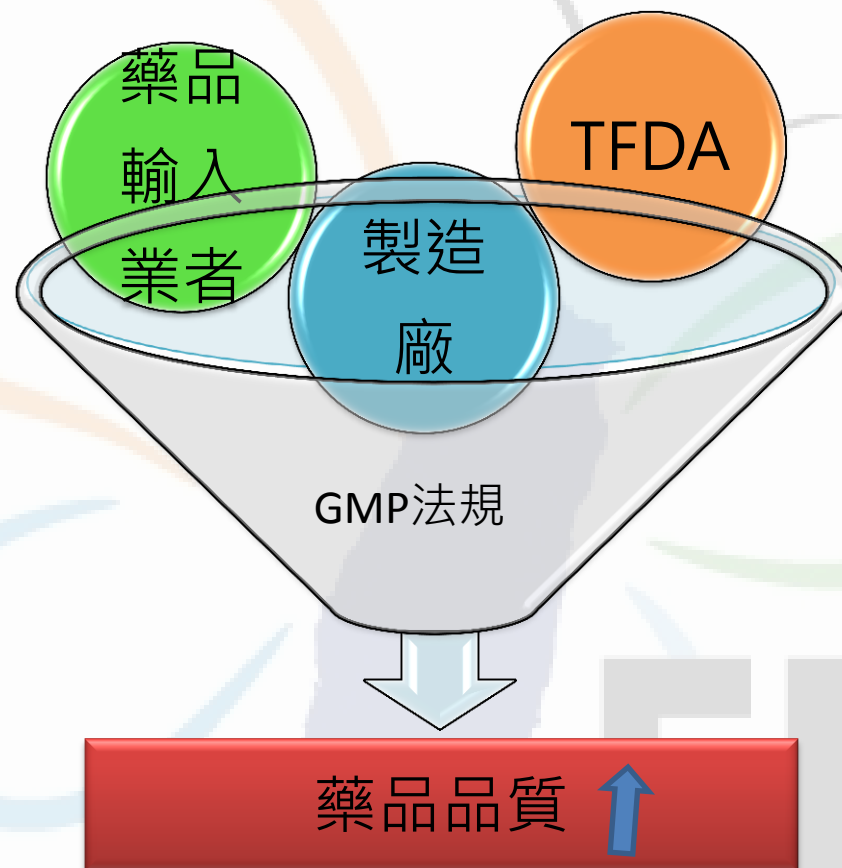
■ 無菌充填作業區之連續微粒子監控位置不適當或未評估:

- 無菌充填作業區之連續微粒子監控僅設於充填區及上膠塞區，未評估其他關鍵區域。
- 充填環境之微粒子與微生物監控點未具代表性，例如：充填過程中之無菌產品之關鍵性操作區域未進行全程適當之微粒子監控(含無菌組裝)。

環境
監控

生產

結語



謝謝聆聽
敬請指教