

99年度 藥廠GMP國際化說明會

# 國內西藥廠實施PIC/S GMP現況

行政院衛生署食品藥物管理局

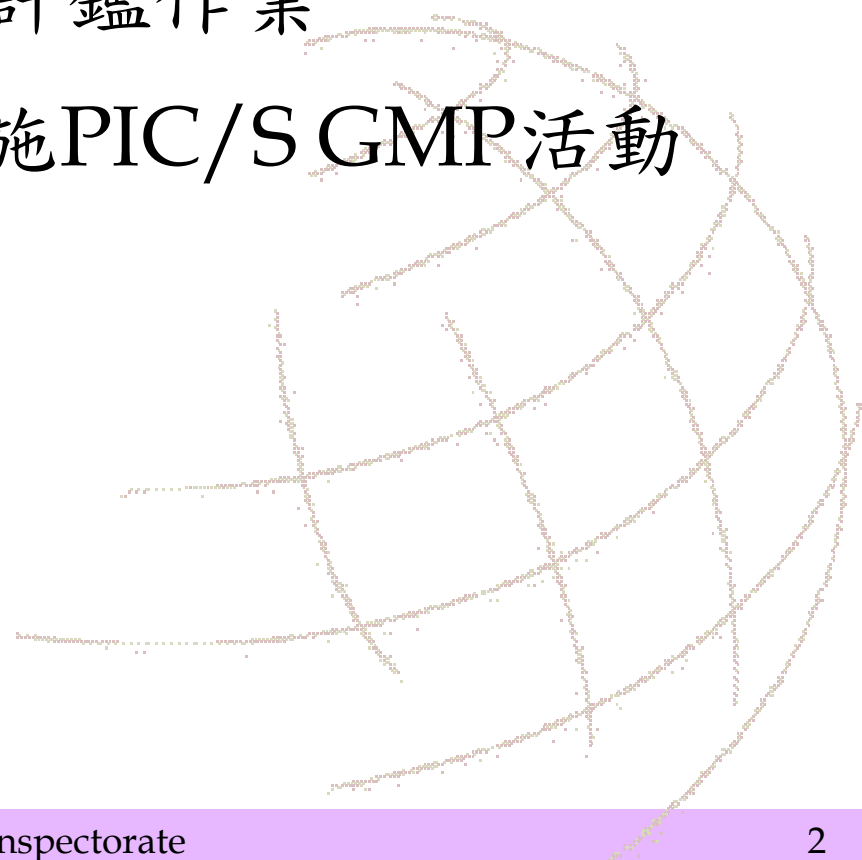
陳映樺 視察

99年10月20-21日

# 大綱



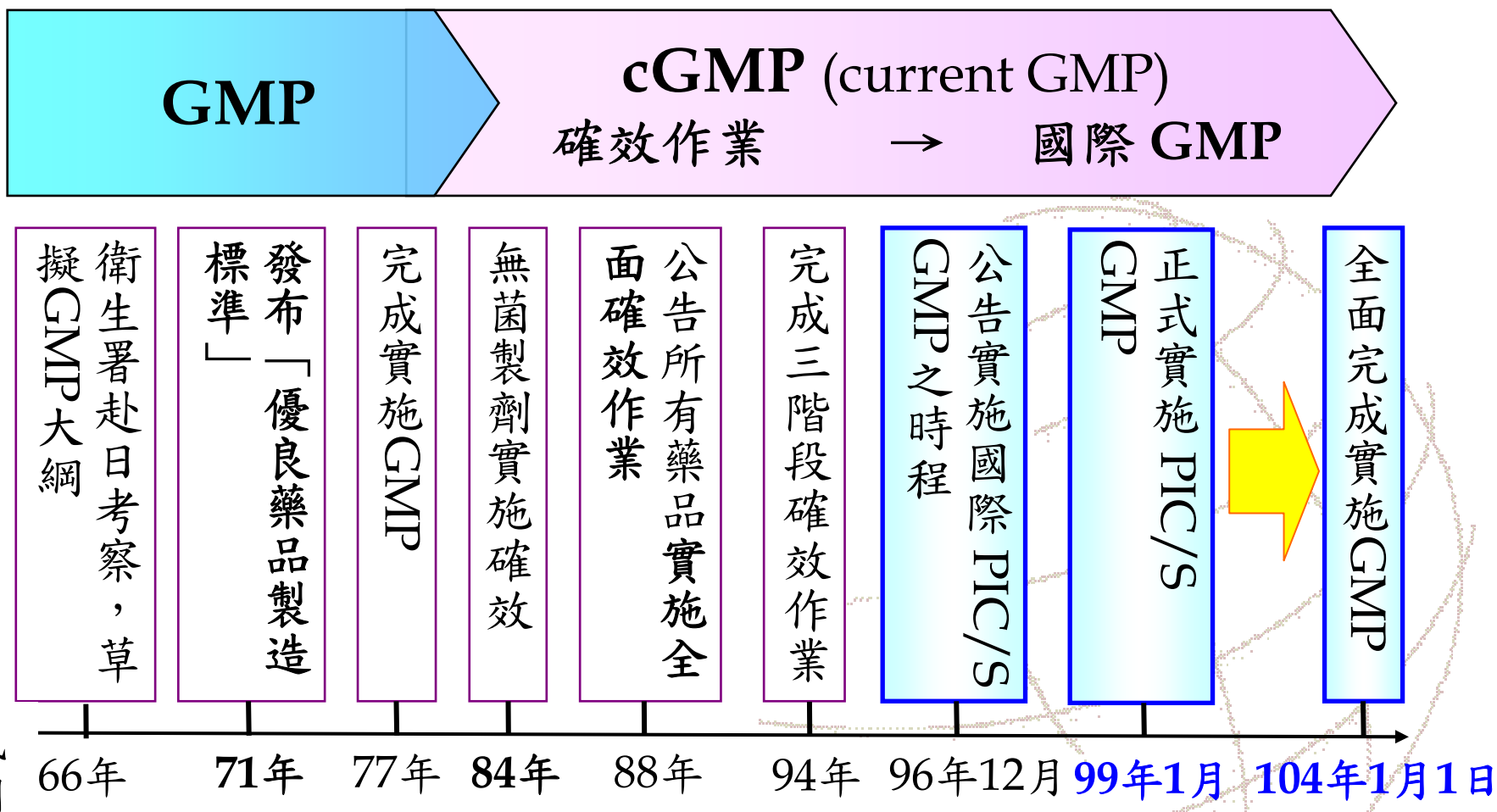
- ❑ 西藥製劑廠實施PIC/S GMP
- ❑ PIC/S GMP 符合性評鑑作業
- ❑ 100年度推動全面實施PIC/S GMP活動
- ❑ 結語



# 西藥製劑廠實施PIC/S GMP

- ❑ 西藥製劑廠實施GMP歷程
- ❑ 法規公告
- ❑ 實施PIC/S GMP之時程及配套措施

# 西藥製劑廠實施GMP歷程

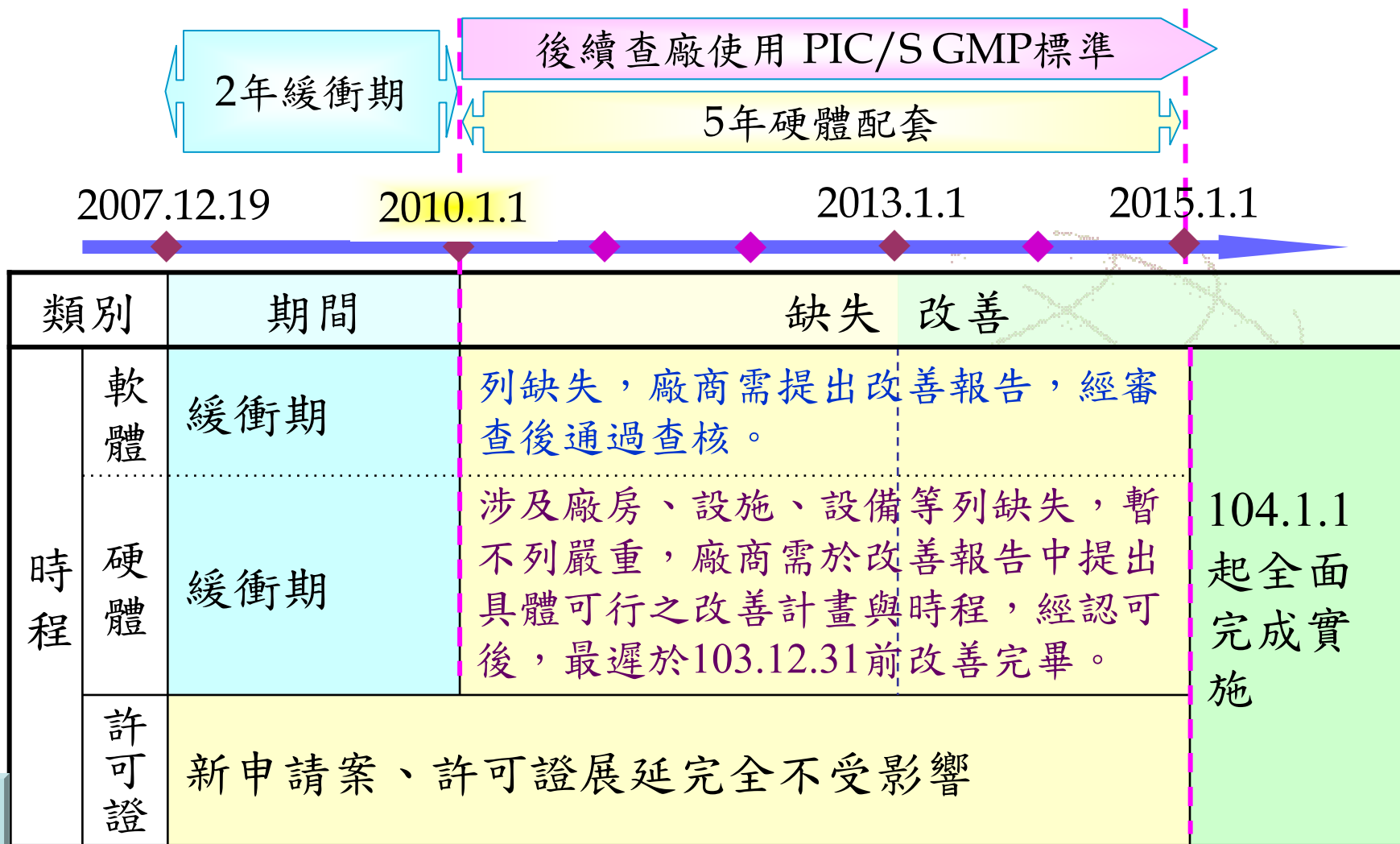


# 實施PIC/S GMP之法規公告



- 時程公告（96.12.19 衛生署 署授食字第0961401849號公告）
  - 自公告日起，新設、遷移、擴廠、復業、新增劑型及新增加工品項，即應符合PIC/S GMP。
  - 既有西藥製劑製造工廠，給予緩衝至98年12月31日止。  
【99年1月1日正式開始實施】
  - 國產與輸入藥品之西藥製劑廠同步實施。
- 配套措施公告（國產－98.7.30 衛生署 署授食字第0981401222號函）
- 標準公告（96.08.30署授食字第0961401248號函）
  - 「國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)藥品優良製造規範（總則與附則）」中英對照條文
- 修訂法源依據：藥物製造工廠設廠標準

# 國內西藥製劑廠 實施國際PIC/S GMP時程與配套措施



# 修訂PIC/S GMP法源依據



## □ 99.2.26 行政院衛生署、經濟部令

署授食字第099110269號、經工字第09904601110號

### ■ 修正「藥物製造工廠設廠標準」部分條文

## □ 修正重點：

### 第三篇 藥品優良製造規範

#### ■ 第一章 西藥藥品優良製造規範

第34條 西藥藥品之製造、加工、分裝或包裝，依  
國際醫藥品稽查協約組織有關藥品優良製造指  
引（PIC/S：Guide to Good Manufacturing  
Practice for Medicinal Products）之規定。

#### ■ 第二章 中藥藥品優良製造規範

保留原有條文，刪除未使用之注射劑、生物製品、疫苗等條文。

# PIC/S GMP 符合性評鑑作業

- ❑ 全廠符合PIC/S GMP評鑑申請
- ❑ 全廠符合PIC/S GMP評鑑現況
- ❑ 常見PIC/S GMP查核缺失



# PIC/S GMP 符合性評鑑作業



## 行政院衛生署藥物食品檢驗局 函

機關地址：11561 台北市南港區昆陽街  
傳 真：  
聯絡人及電話：陳映樺 2653-1015  
電子郵件信箱：5320cyh@nlfld.gov.tw

受文者：本局科技發展中心

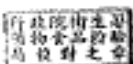
發文日期：中華民國98年6月5日  
發文字號：藥檢科字第0981400918號  
連別：  
密等及解密條件或保密期限：  
附件：

主旨：為鼓勵藥廠符合國際GMP標準，對於自評全廠已符合PIC/S GMP之西藥製劑製造業者，可主動向本局申請PIC/S GMP符合性之評鑑查核，敬請轉知所屬會員，請 查照。

說明：依據行政院衛生署96年12月19日署授食字第0961401849號公告辦理。

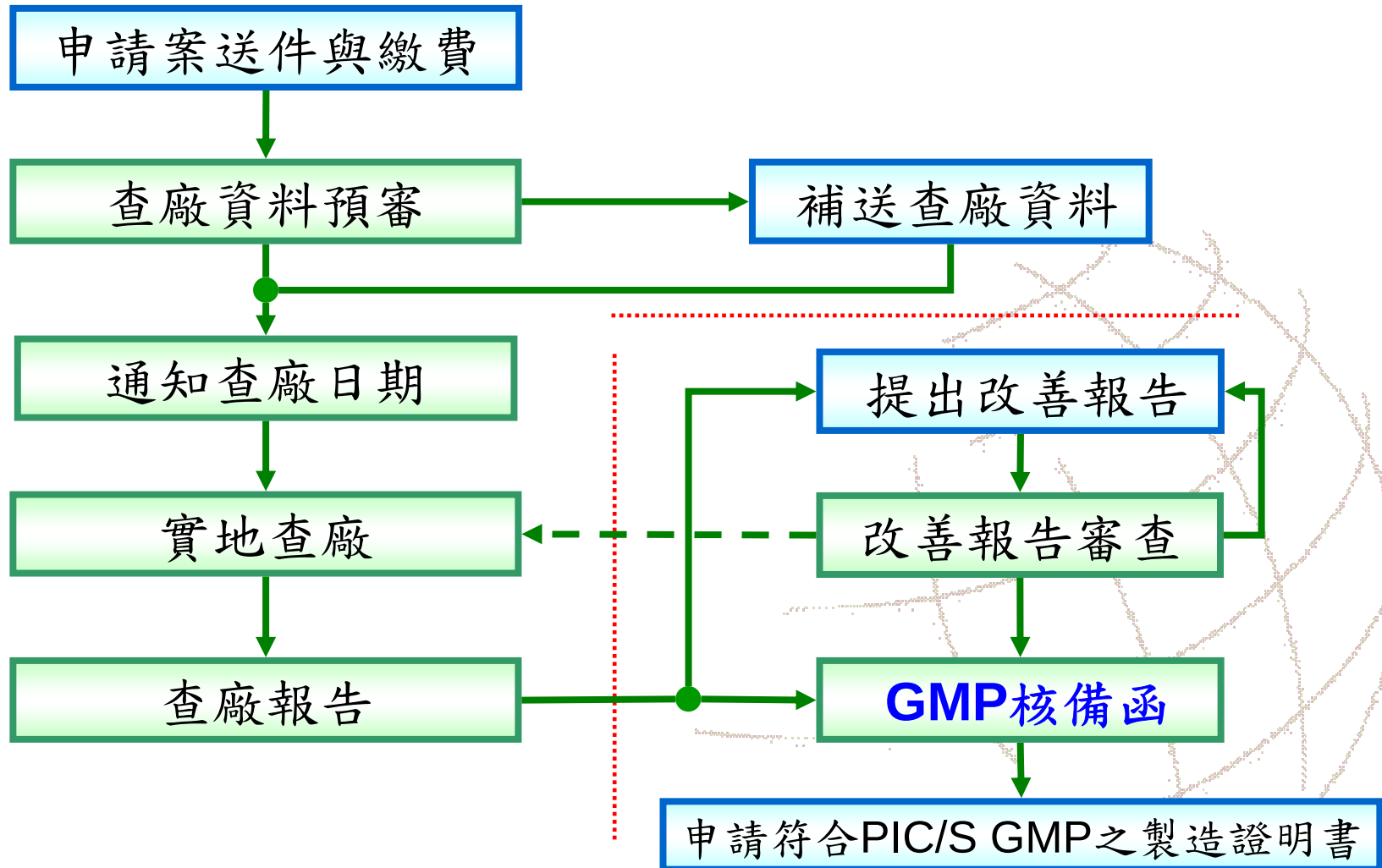
正本：台灣區製藥工業同業公會

副本：行政院衛生署藥政處



- 自評**全廠符合** PIC/S GMP
- 主動提出申請

# PIC/S GMP 符合性評鑑作業



# 申請PIC/S GMP評鑑檢送資料



- 申請公文函
- 藥品製造工廠GMP軟體評鑑申請表
- 評鑑費用：20,000元
- 檢送相關資料
  - 工廠基本資料（Site Master File）：一式3份及電子檔
  - 廠內GMP相關標準作業程序(SOP)一覽表（一式3份）
  - 製藥機器、設備及分析儀器一覽表（一式3份）
  - 最近3年廠內所有劑型實際生產之批次清單  
（依劑型分列）

# 藥物製造工廠GMP軟體評鑑申請表



|               |                                                                                                                                                                                     |     |  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--|
| 藥廠類別          | <input type="checkbox"/> 製劑廠( <input type="checkbox"/> 製劑廠 <input type="checkbox"/> 空膠囊廠 <input type="checkbox"/> 分、包裝廠 <input type="checkbox"/> 醫藥用氣體 <input type="checkbox"/> 其他) |     |  |
| 工廠名稱          |                                                                                                                                                                                     |     |  |
| 工廠地址          |                                                                                                                                                                                     |     |  |
| 電話            |                                                                                                                                                                                     | 傳真  |  |
| E-mail        |                                                                                                                                                                                     |     |  |
| 負責人           |                                                                                                                                                                                     | 聯絡人 |  |
| 監製藥師          |                                                                                                                                                                                     |     |  |
| 申請類別          | PIC/S GMP 符合性                                                                                                                                                                       |     |  |
| 評鑑費用<br>(二萬元) |                                                                                                                                                                                     |     |  |
| 注意事項          | 藥廠應在操作中接受檢查，未有操作者，不予檢查。                                                                                                                                                             |     |  |

下載途徑  
 食品藥物管理局網頁  
 > 便民服務  
 > 下載專區  
 > 藥品**GMP**表單  
 或  
 > 業務專區  
 > 藥品  
 > 製藥工廠管理  
 > 申請表單



# 檢送資料注意事項(1)

## 製藥工廠基本資料 (Site Master File)



### □ 依公告格式撰寫，最新版本。

- 下載：TFDA網頁 > 業務專區 > 藥品 > 製藥工廠管理 (GMP) > 製藥工廠 > 稽查作業之附件

### □ 生產區圖示

- 廠區平面圖：標示各建築物用途
- 製造區平面圖：標示各操作室用途及人、物流動線等

### □ 支援系統概述

- 空調系統配置圖
  - 空氣處理單元之配置與供應區域
  - 操作室潔淨度分級與空氣流向
- 水系統流程圖：各處理單元及管路流向簡圖

# 檢送資料注意事項(2)



- 最近 3 年廠內所有劑型實際生產之批次清單：
  - 分別就「自行生產」、「委託製造」及「受託製造」，列出所有產品（含藥品許可證號）
  - 依劑型排列
  - 近3年有生產之品項，填寫最近3年生產之總批次。
  - 近3年無生產之品項，則填寫未生產。
  - 無菌製劑產品：備註欄加註為「無菌製備」或「最終滅菌」
  - 分段製造者：備註欄列出生產階段別
- 全廠PIC/S GMP符合性評鑑查核之劑型認定原則
  - 若劑型已超過3年未有實際生產事實者，則不予認定，且需請廠方切結不生產。



# 全廠符合PIC/S GMP評鑑現況



## □ 國內西藥製劑廠157家

統計至99.10.15

| 狀態   | 家數 | %    |
|------|----|------|
| 提出申請 | 28 | 17.8 |
| 通過評鑑 | 21 | 13.4 |
| 缺失改善 | 6  |      |
| 等待查廠 | 1  |      |

## □ 全廠通過PIC/S GMP符合性評鑑的21家藥廠中：

- 13家生產無菌製劑產品
- 11家生產特殊產品

| 產品類別           | 家數 |
|----------------|----|
| 青黴素&頭孢子菌素類等抗生素 | 5  |
| 女性荷爾蒙          | 4  |
| 細胞毒類           | 4  |

# 全廠符合PIC/S GMP評鑑 缺失統計

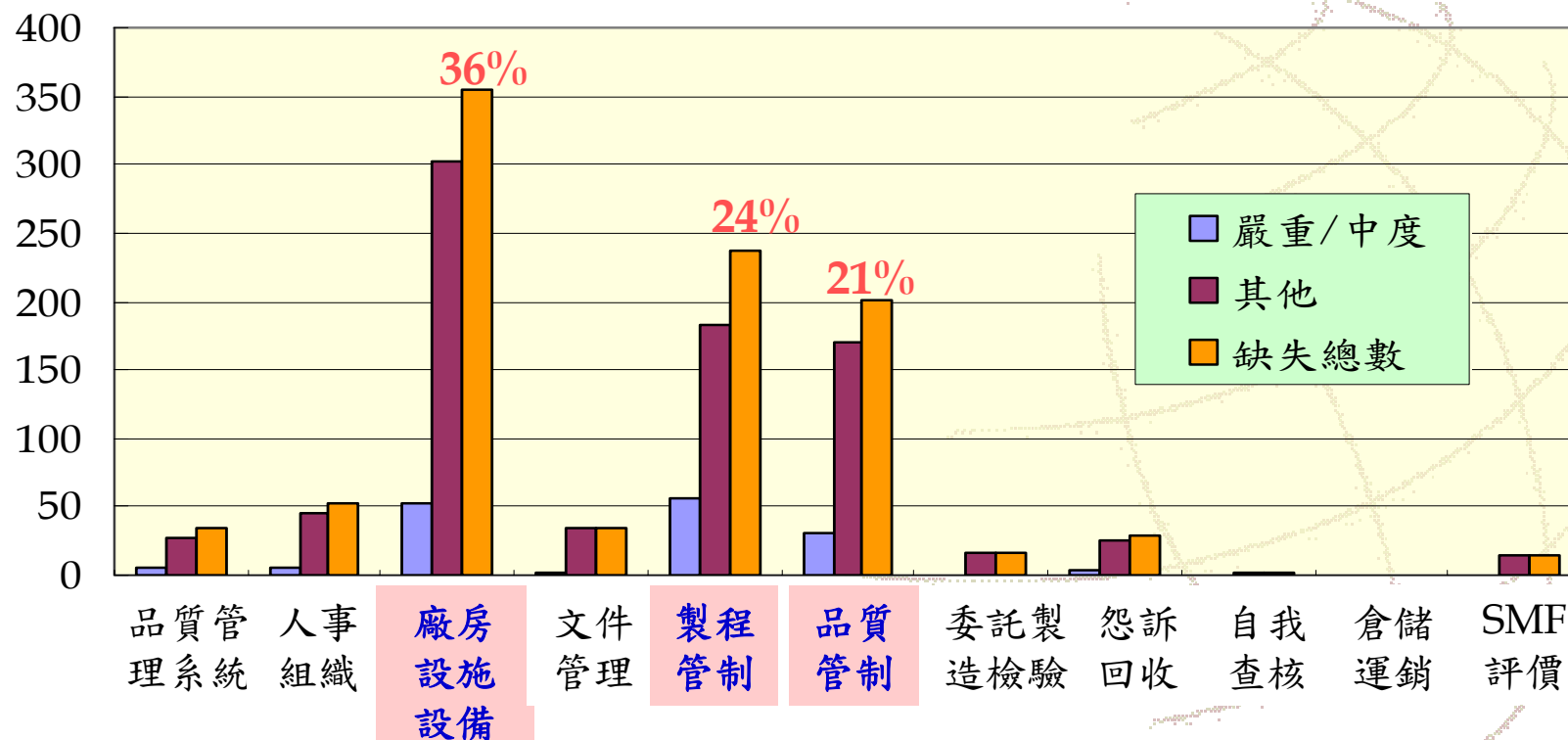


## ❑ 缺失數

- 平均：39 項/廠次
- min：5 項
- max：95 項

## ❑ 查核結果

- 改善後再查：2 廠
- 改善後通過：19 廠





# 常見PIC/S GMP查核缺失



# 常見PIC/S GMP查核缺失(1)



## □ 1.5 產品品質檢討 (Product Quality Review)

一切經許可的**產品**，含外銷專用產品，皆應執行品質檢討。**每年執行一次**並加以**文件化**。

## □ 常見缺失

- 未包含PIC/S GMP總則1.5之所有項目

- **原物料使用與供應商狀態、分析方法改變、技術協議書之檢討、上市許可變更、安定性試驗結果**

- SOP未規範執行頻率；未納入所有生產批次

- 檢討結果，未有後續CAPA。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(2)



## 廠房設施設備

### □ 3.12

生產區應有效通風，並備有適合於所處理的產品、在該區域內所從事的作業，以及外在環境等的空氣管控設施（包含溫度，必要時包含濕度與過濾）。

### □ 常見缺失

- 更衣室無回風口
- 回風口位於天花板，廠內亦未證明通風之有效性。
- 高粉塵區域未配置集塵管

# 常見PIC/S GMP查核缺失(3)



## □ Annex 15-36~38,41,45

清潔確效；清潔前後之holding time評估

## □ 常見缺失

- 未將所有與產品接觸設備表面之清潔方法納入清潔確效評估
  - 乾粉充填手套箱之手套清潔與滅菌程序，未執行清潔確效。
  - 手動乾粉充填筆之抽真空導管未納入清潔確效評估。
- 清潔確效採grouping方式，新產品加入時，未重新評估指標成分
- 計畫書未說明應執行之批數及指標成份評估選訂原則，報告書亦未註明執行之批號。
- 取樣點位置非最差狀況，且僅針對設備執行，連接之管線均未評估。
- 製造設備在使用與清潔間，以及在清潔與再使用間之時間間隔尚未規範。時間間隔未予以確效。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(4)



## □ 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。

## □ 常見缺失

- 液劑、乳膏及軟膏的製造，製造現場微生物監控僅於每年之空調系統驗證執行
- 注射液劑瓶蓋之乾燥烘箱進氣空氣未經過濾。
- 未確認透氣式乾燥機與膜衣機之外氣經機器本身之filter處理後之空氣品質。
- 洗淨室使用之抹布、透氣式顆粒乾燥機所用之布，為纖維釋出材質。
- 原料取樣室，取樣器未適當儲存。
- 製造現場PE瓶下料漏斗之上方及輸送帶未有保護裝置避免微生物污染。
- 標示已清潔操作室，檯面上、風口上仍有粉末殘留。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(5)



- 5.19 交叉污染應以適當的技術或組織的措施避免
- 5.20 應依規定的程序定期查核/核對防止交叉污染的措施及其有效性。
- 常見缺失
  - 尚未制訂防止交叉污染措施整體計畫。
  - 交叉污染之防治計畫未詳全
    - 細胞毒類及非細胞毒類產品，共用空調及泡殼包裝設備，雖以時段切換方式進行生產，惟預防交叉污染措施僅有清潔確效。
    - 高致敏性等產品採自我圍堵，但共用物料倉儲（例如：泡殼、膠膜），生產後退料至主倉儲區，相關交叉污染防制未有評估。
    - 各級區與非級區間未裝設壓差計監控。
    - 不同荷爾蒙產品生產作業間採切換時段生產，每次作業完成後之清潔作業僅製程操作相關工作場所及走道，未包括淋浴間、更衣室、緩衝室等。
  - 交叉污染防治措施及其有效性未定期查核。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(6)



## □ 5.24

製程和程序應經定期的**關鍵性再確效**，以確保其維持達成預定結果的能力。

## □ 常見缺失

- 製程和程序未定期關鍵性再確效。
- 清潔之再確效尚未制訂頻率。
- 製程與程序之定期再確效作業訂有「再確效作業整體計畫書」規範各確效事項經完成後每年應檢討一次，惟**實際尚未規劃執行**。
- 製程再確效採用產品品質評估之結果，惟評估後未制訂合格標準。
- 製程和程序之定期的關鍵性再確效採用回溯性方式評估該產品前4年之data，與“製程確效SOP”所述每3年再確效不一致。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(7)



## □ 6.23-6.32 持續進行之安定性計畫（ On-going Stability）

### □ 常見缺失

- 對於注射液劑產品，廠內依配方分類，**僅選擇各類配方內品質最易變化產品**進行持續性安定性試驗。
- 持續性安定性試驗計畫：
  - 每年之檢測未涵蓋各種包裝型態。
  - 未針對**特殊情形**（如重大變更、偏差、重製、收回作業等）納入**追加**之批次。
- 無菌製劑產品之長期安定性試驗，最後一次未執行無菌試驗。
- 用來執行持續安定性試驗產品之恆溫恆濕室**未持續監控其溫濕度**。
- 趨勢分析發現異常情況，未調查、異常處理。



# 常見PIC/S GMP查核缺失(8)



## □ 第七章 委/受託製造與委/受託檢驗

### □ 常見缺失

- 委受託製造/檢驗合約書（Technical Quality Agreement）之內容尚未符合PIC/S第七章之相關要求。
- 受託製造契約尚未納入產品技術相關事項之權責單位等事項。例如：原料採購、檢驗、放行、留樣品儲存、作業程序、通報作業等。
- 未規範受託者之相關怨訴與回收等事宜，回收作業的有效性未定期予以評估。  
【運銷紀錄由委託者保存，或可由委託者取得；有怨訴時，可取的相關紀錄。應明訂於委託者回收SOP中(7.13)】
- 委託檢驗未向主管機關申請核備。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(9)

## 附則一：無菌產品製造



- (3)潔淨度分級Grade A、B、C、D
- (4~6)微粒子、微生物監測
- 常見缺失
  - 自動充填機之已滅菌vials瓶下料區與轉盤區上方未有層流空氣供應系統提供A級潔淨度環境
  - Capping區域未有A級空氣保護
  - 無菌製造區生產時之環境監測：
    - 微粒子連續監控在A級區之監控點未靠近充填點
    - A級區之落下菌監控點未評估是否具有代表性(未涵蓋人員介入較多之區域)
    - 落下菌之監控時段未涵蓋無菌組裝作業
    - 監控數據或判定結果未檢附於批次中。
    - 未記錄浮游菌監控時間點，且未考量選擇人員介入之時間點監測。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(10)

## 附則一：無菌產品製造



- (1.17)衣服之更換與洗滌應依循指定之書載程序，以將潔淨區衣著的污染或帶入潔淨區之污染物降至最低。
- 常見缺失
  - 更衣程序設計不當，未將造成潔淨區衣著的污染或帶入潔淨區之污染物降至最低。
  - 自衣櫃拿出衣服、頭套、鞋套與口罩後，無適當位置供工作人員放置，更衣過程無法確保無菌服潔淨度。
  - 更衣室之空氣流向由髒污區吹向乾淨區。
  - 無菌衣未評估可清潔及滅菌次數，及可維持無菌之有效期限。
  - 無菌衣之清洗、滅菌、使用次數未有相關紀錄。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(11)

## 附則一：無菌產品製造



- (30)應證明空氣流動的型態不會呈現污染的風險，例如，應小心確保空氣流動不會把來自於產生微粒之人員、作業或機器的微粒散佈到較高產品風險的區域。
- 常見缺失
  - 無菌製造場所未測試空氣流動型態。
  - 乾粉自動作業充填機（配備水平層流裝置），人員於層流空氣上游處執行相關介入作業，是否會提高產品遭受污染之風險，未有相關空氣流動型態之證明。
  - A、B級區之空氣流向測試，僅於出風口及回風口進行測試，室內空氣流向未經確認。

# 常見PIC/S GMP查核缺失(12)

## 附則一：無菌產品製造



### □ (42)無菌作業的確效 (Media fill)

#### □ 常見缺失

- 未有worse case(如試驗用管瓶與安瓶之容量及型號、充填速度等)之相關評估。
- 未模擬正常生產及最差狀況之各項介入、或介入頻率、時間未詳加制訂。
  - 執行Media fill未模擬最長充填時間。
  - 未模擬開門、維修及機器調整等“介入”動作，及介入之頻率、時間等。
- 未執行污染之調查
- Media fill之微粒子監控僅有「靜態」之檢測資料。

# 查廠缺失改善

## □ 軟體相關缺失之改善

- 偏差/異常之通報、調查、評估等紀錄
- SOP之制定或修訂
- CAPA、教育訓練

## □ 硬體相關缺失之改善

- 具體計畫書（含驗證、變更管制等）
- 實際改善之結果
- 相關 SOP、紀錄與報告（如校正、驗證、確效等）

## □ 應檢附具體改善證據

