

九十九年度 藥廠 PIC/S GMP 輔導現況分享

社團法人台灣藥物品質協會
徐廷光 顧問
2010.10

目 標

- 本協會接受TFDA行政院衛生署食品藥物管理局委託，依照PIC/S GMP精神，以及國內外相關法規，對藥廠提供輔導/諮詢服務及GMP管理上之建議，協助藥廠符合國際GMP標準。
- 彙整說明實際赴廠輔導所見之現況及改善建議，使業界了解國內藥廠GMP管理情形，並以他廠實例作為借鏡，修正缺失並進行改善。

藥廠現況

➤ 未制定年度產品品質評估報告

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

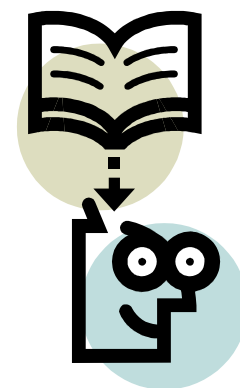
- 1.5.所有經許可的藥品，含外銷專用產品，其常規定期性或輪動式的品質檢討應以證實既有製程的一致性、現行規格對原料與最終產品的適當性為目標執行之，以凸顯任何趨勢並確認產品與製程之改善事項。
考量先前之檢討，通常應每年執行一次並加以文件化，且至少包含下列項目：

產品品質檢討(PRODUCT QUALITY REVIEW)

1. 原料與包裝材料之檢討（特別是新的來源者）
2. 關鍵製程中之管制與最終產品之結果的檢討
3. 不符合既定規格及其調查之檢討
4. 顯著偏離或不相符、其相關的調查，及改正與預防效果的檢討。
5. 對製程或分析方法變更的檢討
6. 上市許可之變更的提交/核准/否准之檢討
7. 安定性監測計畫的結果與任何不良趨勢之檢討
8. 與品質相關之退回、申訴與回收，及調查的檢討
9. 產品製程或設備改正行動之適當性的檢討
10. 為新上市許可及上市許可之變更所做之一個上市後的檢討
11. 相關設備與公用設施，例如，空氣調節系統(HVAC)、水、壓縮氣體等的驗證狀態
12. 技術協議書的檢討

綜合建議

- ① 請依照 PIC/S GMP 建議項目，進行年度產品品質評估，並加以文件化



藥廠現況

- 人事組織架構缺乏工廠負責人(廠長)，或由總經理兼任
- 製造主管兼任品保員；品保、品管人員互相支援/代理
- 關鍵人員專業背景待提升
- 人事組織圖未清楚建立
- 無關鍵人員之職責、工作說明

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 2.1.藥廠應配置足夠人員，且具必要資格及實務經驗。賦予每一個人的責任不應過廣，以致呈現對於品質的風險。
- 2.2.藥廠應有組織圖。各職位的負責人應有書面工作說明記載的特定職責，並經適當授權，以執行其職責。其職責得委由足以勝任的指定代理人行之。適用優良製造規範之有關人員，其職責不應有漏洞或未經說明的重疊。

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 2.3.關鍵人員包括生產主管、品質管制主管，以及如果這兩個人中至少有一位不負責產品之放行時，為放行之目的所指定的被授權人員。重要的職位通常應由專職人員擔任。生產和品質管制部門的主管應相互獨立
- 1.1. vii. 未經被授權人員證實每一生產批次皆已依上市許可及任何有關藥品之生產、管制及放行的法規之要求生產與管制前，該藥品不得銷售或供應。
- 1.3.vii. 每批產品，非經被授權人員證明符合相關許可之要求，不得放行銷售或供應。

綜合建議

- ① 人員職掌應明確劃分，並有工作說明書
製造、品管部門應獨立，不得互相兼任
- ② 擬定完整之人事組織圖，包括部門、主管姓名及人數
- ③ 請將工作職責清楚寫入工作說明書，並
注意工作負荷量不宜過重

藥廠現況

- 作業室做為其他不相關之作業人員的通道



PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.5. 為防止未被授權的人員進入廠房，應採取步驟。生產區、儲存區及品質管制區不得做為非該區工作人員的通路使用。
- 3.7. 廠房最好是配合作業順序及必要的清淨度水準配置之，以容許在一個邏輯次序相連的區域中進行生產。

綜合建議

- ① 作業室不得成為其他作業場所人員之通道，未來宜進一步規劃使製程流線符合邏輯順序



藥廠現況

- 有多間原料倉庫，副料種類多樣
- 動物用藥與人用藥共用廠房、作業場所與設備



PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.8.作業空間與製程中儲存空間的適當性，
應允許設備與原物料有條理且合乎邏輯的放置，使不同藥品或其組成物/組件間之混淆風險降到最低、避免交叉污染，並使任何製造或管制步驟的遺漏或是誤用的風險降到最低。

綜合建議

- ① 應按類別、特性分別規劃儲存，以防交叉污染
- ② 請注意動物用藥之規格，應切實做好防止交叉污染

藥廠現況

- 作業區內設有升降梯作為運送原物料
- 同級區作業室壓差為 **5 Pa**



PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 第三章 原則 廠房設施及設備的定位、設計、建造、調適及維護皆應適合於其所要執行的作業。其配置與設計應將產生錯誤的風險降到最低並容許有效的清潔及維護保養，以避免交叉污染、聚積粉塵或污垢，總之應以避免對產品品質有任何不利影響為目標。
- 3.14.會產生粉塵的情況(例如：抽樣、秤重、混合、製程操作及乾燥產品的分/包裝等期間中)，應採取特別的措施，以避免交叉污染並利於清潔。

綜合建議

- ① 應改善升降梯，以防止污染作業場所之潔淨度
- ② 粉塵較大的作業室應提高壓差，以防止交叉污染

藥廠現況

- 收貨及出貨在同一區，且原物料及成品均共用
- 以待驗室作為原物料的接收區及成品之出貨區
- 待驗室不合格區僅在地上畫線區隔

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.20. 收貨區及出貨區應保護原物料和產品免於受天氣的影響。收貨區應加以設計並裝配，以容許必要時能在儲存前清潔進廠原物料之容器
- 3.21. 藉由儲存於分開的區域來確保隔離/待驗狀態者，該區域應標識清楚，其進入應限於經授權之人員。任何取代該實體隔離的系統，應提供同等的安全性。

綜合建議

- ① 收貨及出貨區應分別設置，切實加強管理，並考量整體動線適當調整；收貨碼頭應有設施保護原物料和產品避免受到天氣的影響
- ② 請適當規劃不合格區域，以避免混雜

藥廠現況

- 秤量室兼作抽樣室，且無前室
- 生產區內設有辦公室與茶水間
- 品保室兼作物料檢驗
- 成品室兼作資料檔案室

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.22.原料通常應有隔離的抽樣區域。在儲存區內執行抽樣者，應以可防止污染或交叉污染的方式執行之。

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.26. 通常，品質管制實驗室應與生產區隔離。這對生物學的、微生物學的和放射性同位素之管制的實驗室特別重要。這些實驗室也應當互相隔離。
- 3.30. 休息室與餐廳應與其他區域隔離。

綜合建議

- ① 宜適當分隔這些區域，PIC/S GMP 之實施進入第二階段，硬體改善計畫須在104年1月1日前完成，建議重新規劃並做必要之隔離

藥廠現況

- 原水使用地下水，未設置儲存桶，直接導入水處理系統風險大
- 水處理系統每年定期清潔消毒一次
- 純水儲水槽與幫浦非衛生級之不銹鋼材質、儀表外表面生鏽、部分輸水管為PVC管

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 3.43. 蒸餾水、去離子水及合適時其他用水之配管應依書面程序執行滅菌處理。該文件應詳載微生物污染的行動限量及應採取的措施。

【PIC/S GMP 附則9】

- 4. 生產用水之化學與微生物學上的品質應予規定並監測。水系統的維護保養應予以注意，以避免微生物繁殖的風險。在水系統之任何化學滅菌處理後，接著應有經過確效的沖洗程序，以確保滅菌處理劑已有效移除。

綜合建議

- ① 請加強水質管控，原水應符合飲用水之標準，始進入水處理系統為宜；微生物管控應列考量並避免盲管
- ② 每年定期清潔消毒一次，請評估頻率是否過低；非無菌產品針對微生物污染方面，亦有特定微生物不得存在或限量之規定，宜早日採取因應措施
- ③ 製程中所有可能污染源（包含人員、水與環境）均應納入防範，請考慮使用材質之適當性及其維護保養

藥廠現況

- SMF版本未更新至最新版本
- 紀錄之保存規定前後不一致



PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 4.5. 文件應定期再予檢查並不斷更新。當一份文件經修訂後，應有一系統運作，以防止作廢文件被誤用。

綜合建議

- ① 請盡速更新、修訂，作業室級區應改用A/B/C/D級，並做好文件管理
- ② 文件應定期檢查及更新，並依照PIC/S GMP第四章盡速改善
- ③ 文件應設有管理系統，以回收舊有文件，如遇新訂規範、SOP等，應有說明課程或教育訓練

藥廠現況

➤ 放行制度未明確規定於SMF內

製藥工廠基本資料 Site Master File (格式)

C.1 總則

- C.1.1 簡介工廠資料(包括廠名、廠址)，其他相關之場地，尤其是為了解生產作業之相關資料。
- C.1.2 主管機關核准之作業項目
- C.1.3 該工廠地其他作業項目。
- C.1.4 該工廠地之名稱及明確地址，包括電話、傳真及
- C.1.5 該廠址實際生產之藥品類別，特殊毒性或有害物
述其製造方法(特殊設備或與其他藥品共用設備
- C.1.6 簡述場地(面積、位置、周邊環境及該工廠其他
- C.1.7 製造、品管、倉儲及運銷各部門之員工人數。
- C.1.8 委託外部單位進行與製造及分析有關之科學性、
- C.1.9 簡述該廠製造之品質管理制度。

C.5 製造

- C.5.1 儘可能使用流程圖來簡述製造過程，標明重要的項目。
- C.5.2 原料處理、包裝材料、未分裝前之成品、成品之處理，包括採樣、隔離管制、放行及儲存之安排。
- C.5.3 拒用物料及成品之處理方法。
- C.5.4 簡述確效過程的一般策略。

C.6 品質管制

- C.6.1 說明品管制度及品管部門的工作內容、成品放行之過程。

C.7 委託製造及檢驗單位

- C.7.1 說明該委託單位符合 GMP 規定的確認方法。

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 4.24.原物料及產品之放行與拒用，特別是由指派之被授權人員對最終產品放行供銷售，應有書載程序。

綜合建議

- ① 請依照藥證查驗登記所承諾之產品規格及製造文件所登載之要求，彙同製造批次紀錄、品管分析數據、製造時之空氣品質、純水品質、原物料品質、品保稽核完整資料，經被授權人員(AP)審核後放行。

藥廠現況

- 執行持續性安定性試驗之產品，置於無溫、濕度控制的一般區
- 留樣室未有溫、濕度控制



PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 6.14. 來自每批最終產品的對照樣品應儲存至該批產品之末效日期後一年。最終產品通常應保存在其最終包裝中，並儲存在建議的條件下。在原料的安定性容許下，其樣品（不包括溶劑、氣體及水）應保存至該產品放行後至少兩年。

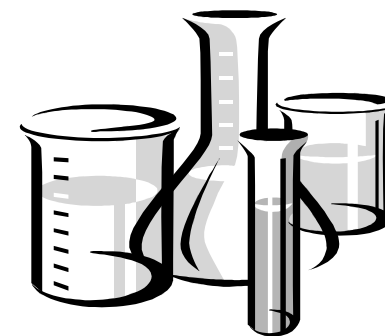
綜合建議

- ① 請改善，應另闢專區管理儲存，並儲存在建議的條件下。



藥廠現況

- 檢驗室內試藥之標示不完整
- 檢驗用對照標準品未特殊管理



PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 6.20. 預定供長期使用的實驗室試劑，應標記其配製日期及配製人員的簽章。不穩定的試劑及培養基的末效日期，應與其特別的儲存條件一同標示在標籤上。此外，對於容量分析溶液，應標示其最近一次標定日期及最近的換算係數。
- 6.21. 必要時，應將用於測試作業之任何物質（例如：試劑及對照標準品）的接收日期標示在容器上。使用及儲存的指令應予遵循。某些情形，於接收時或使用前，可能有必要執行試劑材料的鑑別試驗及/或其他試驗。

綜合建議

- ① 應加註開封日期、使用期限等
- ② 請注意分析溶液之安定性
- ③ 請加強標準品之管理（溫濕度管控、上鎖、使用紀錄）



藥廠現況

➤ 產品有回收事件



PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 1.3. ix. 應有一套自銷售或供應點回收任何批次產品之系統；
- 7.13. 製造、檢驗及運銷之紀錄及對照樣品應由委託者保存，或可為委託者取得。當有申訴或懷疑有瑕疵時，應能取得與產品品質評估有關的任何紀錄。這應明定於委託者之瑕疵/回收程序中。

PIC/S GMP 規範

【PIC/S GMP 總則】

- 參照 第八章 申訴和產品回收 8.9-8.16.
- 8.16. 回收作業之安排的有效性應予定期評估

綜合建議

- ① 建立適當之回收系統，並定期評估系統之有效性
- ② 由經銷商負責產品之銷售時，應訂定合約，明定雙方之責任

常見問題解析

Q & A

常見問題解析(Q & A)

Q: 從市場退回之產品，檢查外觀並無問題，可否重新出貨銷售？若包裝完整未拆封（例如訂單Key in錯誤而退貨）應如何進行評估？其標準為何？

A: 【PIC/S GMP 總則】

- 5.65. 從市場退回以及已經離開藥廠之管制的產品，應予銷毀，除非其品質毫無疑問是令人滿意的；只有在其已經為品質管制部門依書載程序嚴格評估後，才可以考慮重新銷售、重新標示或是併入下一批收回。

建議

- 建議應先思考退貨原因，若有品質之疑慮，請銷毀。
- 如訂單key in錯誤之退貨，請評估 (1)退貨時間(1天內/1天以上退貨)，(2)退貨當天天候情形(溫度、晴雨)，(3)貨品出廠到退貨期間的保存條件/狀態，(4)該退貨廠商之退貨歷史紀錄(技術性退貨：效期快到、一次訂大量有折扣)。
- 退貨後，評估藥品品質，統計趨勢，留下紀錄。

常見問題解析(Q & A)

Q: 從生產線上取樣做製程中管制的產品，可否放回生產線？

A: 【PIC/S GMP 總則】

- 5.54. 從分/包裝線上取出的樣品不得置回。

綜合建議

■善用衛生署食品藥物管理局GMP電子報

■建立完善作業的SOPs



GMP 電子報

創刊號

行政院衛生署藥物食品檢驗局

中華民國 97 年 3 月 12 日出刊

《國際 GMP 標準專區》

推動我國 GMP 法規標準與國際接軌

～ 實施 PIC/S GMP ～

全球化是現今世界各國無法抵擋的趨勢，對於藥品的管理也免不了需要和世界接軌，每個國家原都有自己一套的藥政管理系統，包括 GMP 標準，面對這樣全球化的趨勢，國際間就開始思考如何將各國對於藥品的管理模式拉成一致，以減少在藥品查驗登記和其他有關藥品品質管理上耗費的資源與成本。關於藥品管理的協和一致化就不得不提到國際上的兩大組織「ICH」和「PIC/S」，ICH 組織成立的宗旨主要是針對藥品辦理查驗登記時所要求的技術性資料進行協和一致

「GMP 電子報」發行

下載/訂閱：請上衛生署食品藥物管理局網站

(<http://gmp.nlfd.gov.tw>)

近年來，我國積極推動實施國際 GMP 標準，自 97 年起，我國藥品製造業正式邁入世界先進國家之林。

謝謝聆聽

敬請指教