

藥品與生物製劑 GMP查核要點與缺失分析

品質監督管理組
俞雋 稽查員

111年11月18日(北區)
111年11月25日(南區)



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

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

大綱

- GMP稽查缺失及近年嚴重缺失介紹
- 國內生物製劑廠概況及查核之相關法規
- 國內生物製劑廠GMP查核缺失分析
- 國內生物製劑廠常見缺失及查核要點



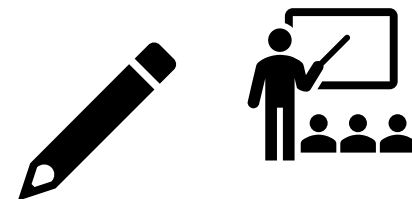
GMP稽查缺失介紹

稽查缺失定義（GMP稽查報告最後一頁）



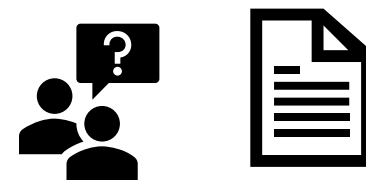
- **嚴重缺失：**

- 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。



- **中度缺失：**

- 已生產出或可能會生產出不符查驗登記之產品的缺失。
- 顯示與GMP有重大偏離/偏差。
- 顯示與製造許可條款有重大偏離/偏差。
- 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。
- 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。

近年嚴重違反GMP缺失項目(108-111)

	108年	109年	110年	111年(1-10月)
1	生產紀錄填寫不實	持續安定性試驗偏離規格未落實調查與處置。	生產/檢驗作業紀錄不實。	生產紀錄填寫不實，未能追溯實際作業情形。
2	產品檢驗報告未能適當判定與放行。	產品製程發生異常未經調查即重工，且未有重工紀錄。	製藥品質系統失靈，未能依GMP維護驗證設施設備及執行生產管制作業。	無菌製備作業之無菌保證程度不足。
3	產品未完成檢驗即放行販售、檢驗結果有疑慮。	生產與管制作業紀錄不實。	發現未有批次製造紀錄之產品。	品質系統失靈，廠內判定品質缺陷之產品，未即時對放行至市場之產品進行處置。

國內生物製劑廠概況

- 國內生物製劑產品(基因工程單株抗體製劑、疫苗、血清)**原料藥**製造廠共 **9** 家

- 國內經核准執行生物製劑產品(基因工程單株抗體製劑、疫苗、血清)充填作業之**製劑廠**共 **8** 家

持有非生物製劑的無菌製備作業GMP許可，欲充填生物製劑時，應再提出**申請**。

生物製劑無菌製備作業依品項核定，如：**1.A疫苗。**
2.B疫苗。
3.C疫苗。





國內生物製劑廠查核相關法規



● AIDE-MEMOIRE : INSPECTION OF BIOTECHNOLOGY MANUFACTURES

- GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS

第一部
製劑

附則2A、2B
生物原料藥及
藥品

- Annex 2A Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use
- Annex 2B Manufacture of biological medicinal substances and products for human use

111年7月27日法規中文化公告

- REVISED ANNEX 1 (MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS) TO GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS

附則 1
無菌藥品

第二部
原料藥

- GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART II

新版112年8月25日正式生效
8.123緩衝期則至113年8月25日

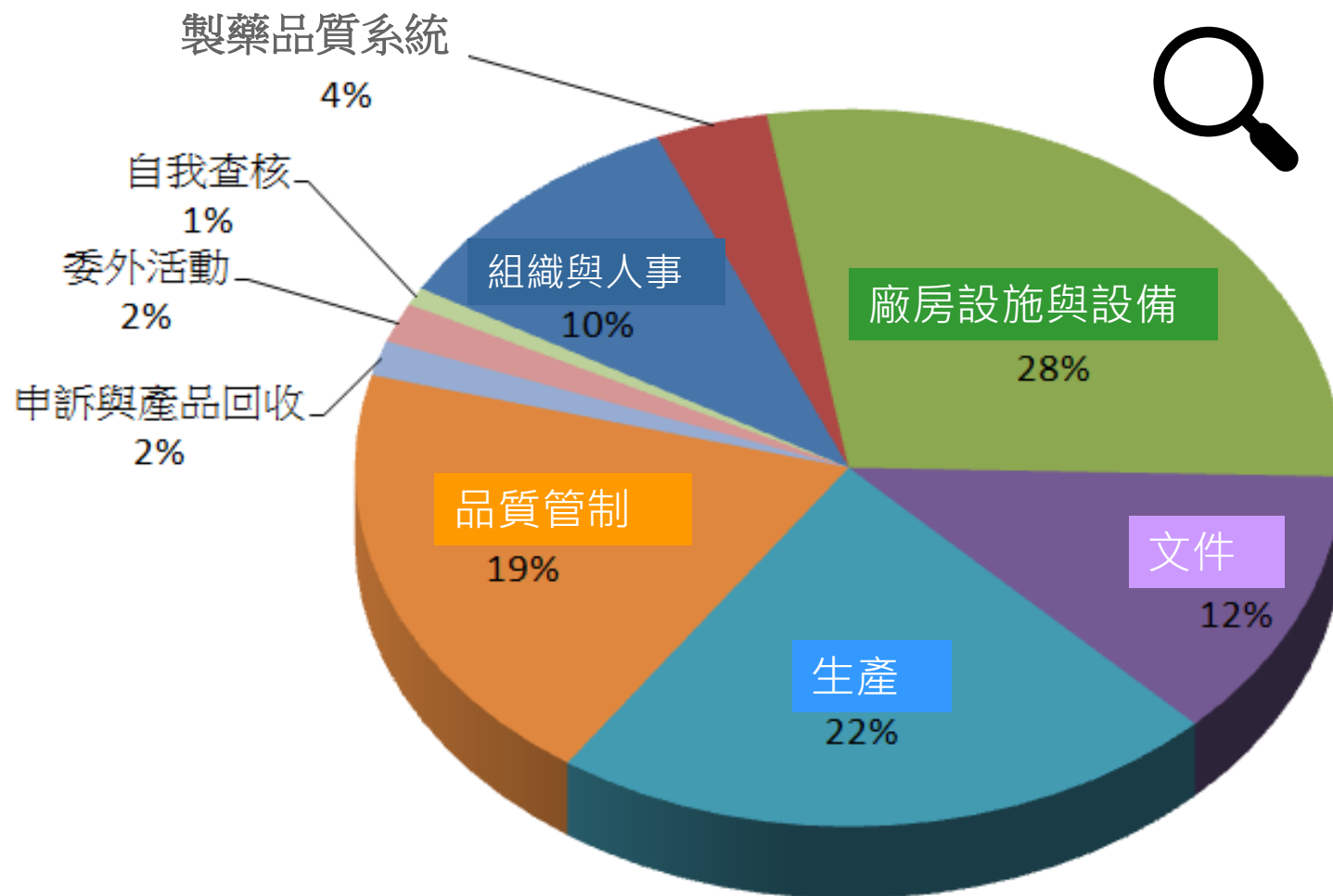


109-111年(10月)國內生物製劑廠 查核缺失分析



109-111年GMP查核缺失分析

●109-111年國內生物製劑廠GMP缺失分布



註：分析期間109年-111年(10月)，統計共479條缺失。



國內生物製劑廠常見缺失及查核要點

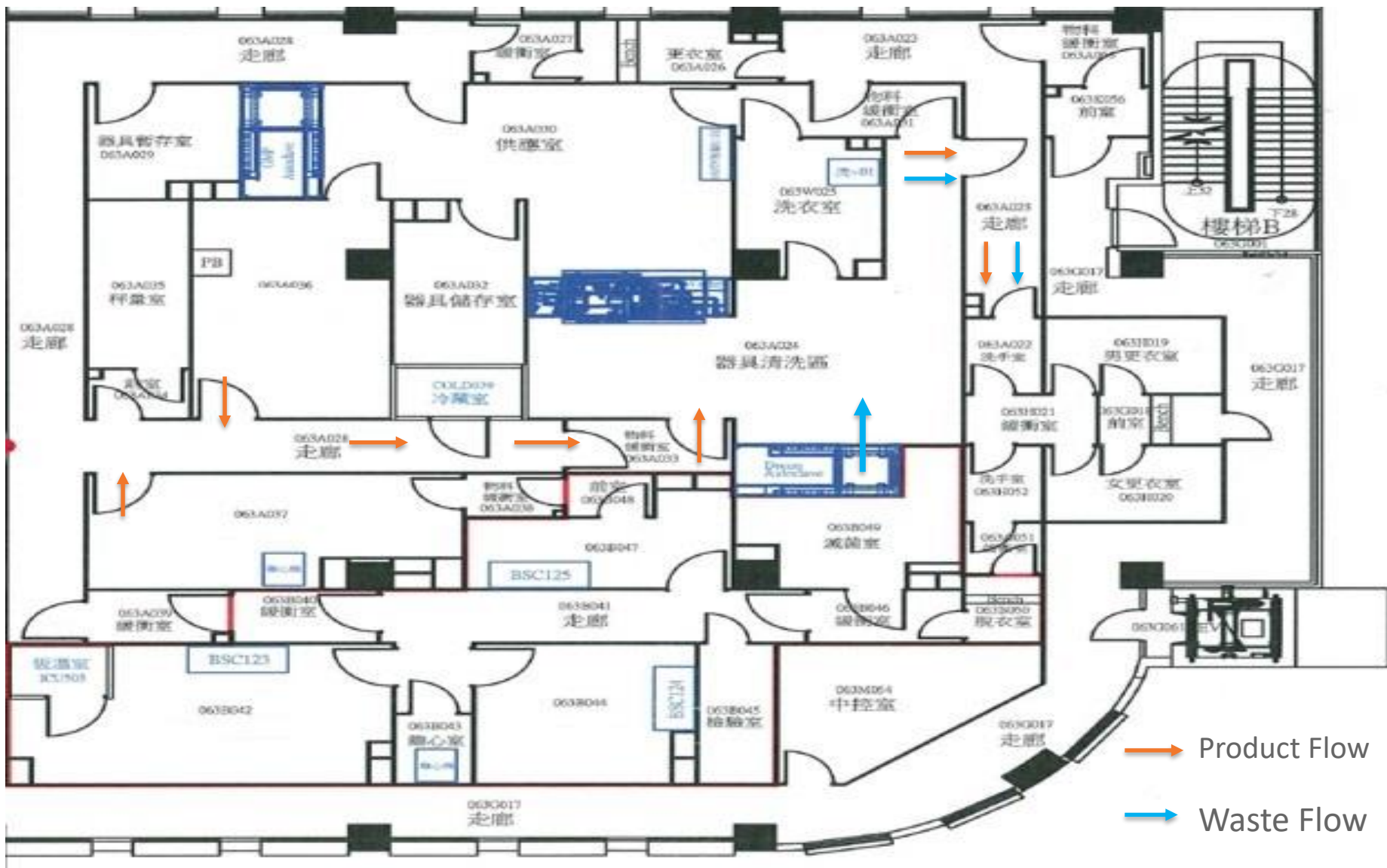


國內生物製劑廠常見缺失及查核要點

●109-111年國內生物製劑廠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	組織與人事	10%
6	製藥品質系統	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

廠房設施與設備



● 廠房設施及設備的定位與設計

- 器具清洗區成為產品離開製造區及廢棄物離開製造區之通道。
- 設備清潔動線、產品流動線與廢棄物流動線重疊未有相關評估。

✓ 第一部第三章，3.5

生產區、儲存區及品質管制區應不得作為非該區工作人員的通路。

✓ 第一部第三章，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。

廠房設施與設備

● 交叉污染防治措施

- 製程用器具清洗完後運送至3樓(non-biohazard)滅菌後再運回1樓之純化室B使用，未達生物危害圍堵目的。
- 從生物危害區傳送出的儀器及器具（如空氣採樣器、微粒子採樣器、下游製程使用之器具、清潔用具、文件等），其去污程序未經確效。

✓ 附則2B，62

處理具有活生物體之容器的作業，必須以防止其他產品之污染或活生物體流入工作環境或外部環境的方式予以執行之。

✓ 附則2B，55

涉及不同品系的單一菌種或非常相似的病毒時，除非有理由認為它們對所使用之去污劑的抗性可能顯著不同外，去污染程序可以用一個具代表性的品系進行確效。

● 生產設備：

- 純化病毒液之層析管柱效能（對稱性、理論版數等）僅每年驗證一次，廠方表示日常生產時管柱效能以導電度與層析液析出體積之斜率確認，惟此確認方法尚未證實可替代對稱性、理論板數等因子。
- 樹脂進料允收未確認其物理及化學特性。

✓ 附則2B，59

品質風險管理原則應用於設計關於層析裝置的基質、殼體與相關設備等的管制策略。在不同的操作階段應避免重複使用相同基質。層析管柱的允收標準、操作條件、再生方法、使用期限與滅菌或滅菌方法應予界定。

● 生產設備：

- 製造紀錄未涵蓋下列資訊：如管柱樹脂的體積、裝填過程中流量與壓力...等。
- 管柱儲存條件未有文件化，例如溫度、時間、保存溶液...等。

✓ 附則2B，59

品質風險管理原則應用於設計關於層析裝置的基質、殼體與相關設備等的管制策略。在不同的操作階段應避免重複使用相同基質。層析管柱的允收標準、操作條件、再生方法、使用期限與滅菌或滅菌方法應予界定。

廠房設施與設備

- 設施設備災難處理。

- 自動化液態氮氣充填系統，未有災難事件的防護，如：
備用的支援電力、警報系統。

- ✓ 附則2B，45

儲存溫度應連續記錄，並且，如使用液態氮應監測其液位。
超過設定值的偏差及所採取的矯正與預防措施，應加以記錄。



國內生物製劑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	組織與人事	10%
6	製藥品質系統	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

● 製程管理

➤ 管柱純化製程中，未明確界定○○○目標蛋白質收集之標準。

✓ 第一部，4.18

操作指令應包括下列項目：作業場所及主要設備的說明、關鍵設備所要使用的方法（例如清潔、組裝、校正、滅菌）、檢查其設備與工作場所無先前的產品、亦無非本製程所需的文件或原物料，且該設備是潔淨並適合使用、詳細的逐步操作指令【例如，原物料的檢查/核對、前處理、添加原物料的順序、關鍵製程參數（時間、溫度等）】。

● 製程管理

➤ 下游純化製程中間體儲存時間未有相關評估。

✓ 第二部，8.20

製造管制標準書中有時間限制之規定者，應符合該等限制，以確保中間產物及原料藥的品質。

✓ 第二部，8.21

為進一步加工而保存的中間產物，應儲存在適當的條件下，以確保其使用之適合性。

● 暫存時間評估

➤ 廠內自行配置之培養基及緩衝液，未執行holding time 評估(包括負荷菌、內毒素...等)

✓ 第二部，18.13

原料來源（培養基、緩衝劑組成物）也可能提供潛在微生物污染源的生長環境。依據所使用的細胞或微生物來源、製備方法、原料藥或中間產物之預定用途在製程中適當製造的階段，必須監測及管制負荷菌、病毒污染及/或內毒素。

- 細胞庫標示

- 細胞凍管之標籤黏性不足，查核時有脫落之情況。
- 細胞凍管相關標示使用簽字筆書寫，有模糊不清之情況。

✓ 附則2A，64

標籤與超低儲存溫度的相容性，應當在使用該等溫度時加以確認之。



- 細胞庫維護

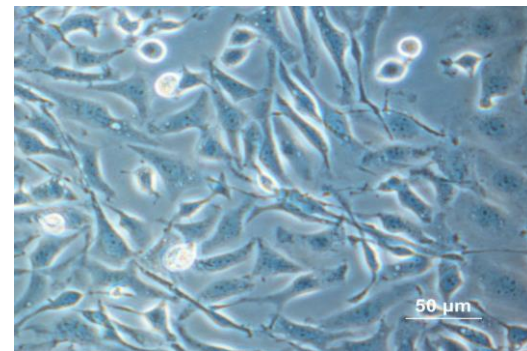
- 未有細胞庫定期檢測程序。
- 細胞庫接收作業，僅使用之COA資訊允收，未涵蓋確認細胞密度、存活率...等。

- ✓ 第二部，18.21

細胞庫應維持在經設計之儲存條件下，以維持細胞存活率並防止污染。

- ✓ 第二部，18.23

細胞庫應定期監測，以確定其適用性。



國內生物製劑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	組織與人事	10%
6	製藥品質系統	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

● 原料檢驗放行

- 培養基原料○○○POWDER未執行growth promotion test。
- 原料檢驗多以COA check即放行，惟未有相關程序及評估。

✓ 附則2B，51

培養基之促進生長性質應經證明適合其預定的用途。

✓ 第二部，7.30

除7.32條所述之原料外，至少應執行一項試驗，以確認每一批原料的同一性。製造廠有一套適當的系統評估供應商者，供應商之分析證明書得用以取代執行其他試驗。

● 原物料的管制

- 製程使用之佐劑○○○、保藏劑○○○，原料允收項目未涵蓋內毒素之評估。
- **PBS**溶液配置後之放行檢測項目未涵蓋內毒素。

✓ 附則2B，33

對於起始物與原料的品質與關於無菌製程所需要的管制，特別是對於不能最終滅菌的產品承擔了較大的重要性。當臨床試驗許可或上市許可規定可允許之負荷菌的類型與限量時，例如，在原料藥階段，該管制策略應提出維持負荷菌在所規定限度內的方法。

- 原物料的管制

- 細胞培養用之培養基，廠內允收項目未有原廠提出之未有 TSE(transmitting animal spongiform encephalopathy)污染風險之聲明書。

- ✓ 附則2B，32

- 起始物與原料在沿著供應鏈傳遞期間污染之風險，必須加以評估，特別是著重於TSE。直接接觸製造設備或產品的原物料（例如，使用於培養基充填實驗的培養基與可能接觸產品之潤滑劑），也必須列入考慮。

國內生物製劑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	組織與人事	10%
6	製藥品質系統	4%
7	申訴與產品回收	2%
8	委外活動	2%
9	自我查核	1%

文件(1)

● 細胞庫追溯文件



- 廠內未留存建立主細胞庫前之相關技術文件。
- 製程用之主細胞與工作細胞庫未有放行程序規範。

✓ 附則2B，41

對於建立主細胞庫之前（ pre-master bank ）的所有階段，應備有文件以支持可追溯性。

✓ 附則2B，42

在建立主細胞庫與工作細胞庫及主種批與工作種批之後，應遵循隔離與放行程序。



- 細胞庫品質一致性

- 廠內細胞庫之細胞冷凍前與冷凍後，品質之一致性未有文件化。
- ○○○細胞冷凍前未執行鑑別，冷凍後未檢測細胞活性。
- ✓ 附則2B，42

在建立主細胞庫與工作細胞庫對污染物的充分特性描述與測試。其持續適用性應經由產品之後續生產批次的特性與品質之一致性予以進一步證實之。



● 細胞庫使用紀錄

- 工作細胞庫之領用未涵蓋領用之數量與凍管編號。
- ○○○細胞取出後，未使用再放回原本存放細胞庫的冷凍櫃未留下相關紀錄。

✓ 第二部，18.22

取自細胞庫的細胞小瓶之使用及儲存條件的紀錄應加以保存。

✓ 附則2B，47

一旦容器從其種批/ 細胞庫管理系統中移出時，則該等容器應不得退回庫存。



● 記錄管理

- 廠內原料藥○○○之接收紀錄，僅確認供應商，未核對製造商地址是否正確。
- 分子篩管柱之柱效測試紀錄僅存於電腦，未有審查確認紀錄。

✓ 第一部，4.23

接收紀錄應包括：送貨單及容器上原物料之名稱、接收日期、**供應商的名稱及製造廠的名稱**、製造廠的批號或參考號碼、接收的總量及容器的數目、接收後指定的批號

✓ 第二部，6.20

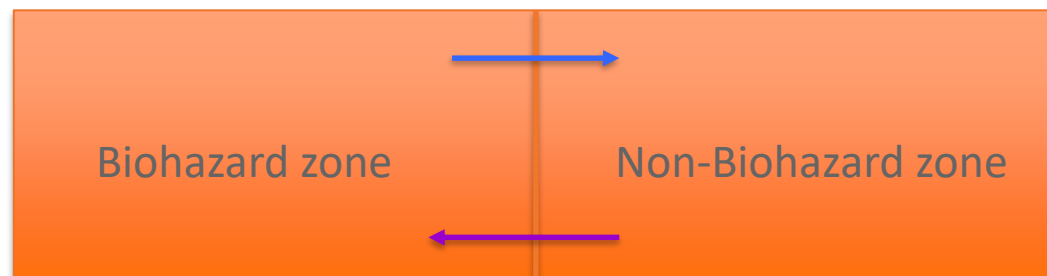
設備之使用、清潔、滅菌處理，以及維護保養的紀錄，應顯示在此設備經加工之每一批次的日期、時間、產品、批號，以及執行該清潔與維護保養的人員。

● 生物危害工作人員

➤ 人員從生物危害區離開後會重新進入非生物危害區，未管制。

✓ 附則2B，4

人員不得從暴露於活微生物、基因修飾有機體、毒素或動物之區域穿越至處理其他產品、去活化產品或不同有機體的區域。如果該穿越無法避免時，則污染管制措施(CCS)應基於品質風險管理原則(QRM)。



人用生物藥品製造業者技術人員

藥事法

§29條第一項

西藥製造業者，應由專任藥師駐廠監製。

§31條

從事人用生物藥品製造業者，應聘用國內外大學院校以上醫藥或生物學等系畢業，具有微生物學、免疫學藥品製造專門知識，並有五年以上製造經驗之技術人員，駐廠負責製造。

製造業藥商許可執照

藥商名稱：
地址：
負責人：

上開藥商依照藥事法第二十七條之規定發給許可執照

衛生局局長 殷東成
新竹縣衛生局長 楊文科

許可證日期：103年07月22日
中華民國110年12月27日

營業項目	監製人姓名	監製人身份	記事
西藥		藥師	
人用生物製劑		技術人員	←

人用生物藥品製造業者Authorized Person

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：
聯絡人及電話：林中豪 02-27877136
電子郵件信箱：hanklin94030@fda.gov.tw

受文者：衛生福利部食品藥物管理署風險管理組

發文日期：中華民國108年4月24日
發文字號：衛授食字第1081102232號
類別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：本部擬定西藥製造業者設置品質被授權人(Authorized Person, AP)管理相關規定，詳如說明段，請轉知所屬會員，請查照。

說明：

- 一、依據藥事法第57條及藥物優良製造準則第3條規定辦理。
- 二、查藥物優良製造準則第3條規定，西藥藥品之製造應符合中央衛生主管機關參照國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)其規範所訂定之西藥藥品優良製造規範；西藥藥品優良製造規範第一部2.5節規定，業者應指定至少一名被授權人，負責藥品批次放行之品質認可；西藥藥品優良製造規範第一部2.6節規定，被授權人須符合法規的資格要求，合先敘明。

三、本部擬定被授權人管理規定如下：

- (一)公立或經政府立案之私立專科以上大專院校，或經教育部承認之國外專科以上大專院校之藥學、醫學、化學、化工、食品或生物科技等或醫藥相關科系畢業，且有3年以上從事人用藥品製造、品質管理實務經驗，具有必要專業倫理知識者，得任被授權人。
- (二)西藥製造業者生產特殊產品聘任被授權人之其他要

求：

- 1、從事人用生物藥品製造業者應有相關劑型藥品/原料藥製造、品質管理5年以上實務經驗。
- 2、從事人用無菌藥品製造業者應有相關劑型藥品/原料藥製造、品質管理3年以上實務經驗。

(三)被授權人從業期間，每年應接受中央衛生主管機關或主管機關委託藥品相關機構辦理之GMP相關持續教育訓練至少24小時。

(四)被授權人應履行我國西藥藥品優良製造規範規定之工作內容，確保每一批次藥品已遵循我國相關法規及依照上市許可之要求進行製造、檢查與放行。

四、自109年1月1日起，本署執行GMP檢查時，會將AP落實情形納入查核項目，另，被授權人若有異動時，應比照關鍵人員變更，主動向本部食品藥物管理署報備。

正本：中華民國學名藥協會、台灣製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會
副本：

中華民國108年4月24日
衛授食字第1081102232號函
人用生物藥品製造業者品質授權人
(Authorized Person, AP)管理規定。



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

● 關鍵製程參數趨勢分析

➤ 上游及下游製程之關鍵製程參數，未納入趨勢分析。

✓ 第一部，1.10

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。

- 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(如:更換濾心、culture bag)或及追蹤程序。

- ✓ 第一部，1.4

- 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。

● 評估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委外活動業者評估。

✓ 第一部，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。

✓ 第一部，7.4.1

在委外活動進行前，委託者應負責評估受託者成功履行委外活動的合法性、合適性及能力。委託者也負責藉由該契約，確保本指引所闡釋之優良製造規範的原則 與指引受到遵循。



結語



結語

- 有效的交叉汙染防治設計。
 - 軟體規劃設計與硬體自主圍堵。
 - 減少製程交叉污染發生的機會。
- 強化原料品質管理，確保製程穩定性。
 - 規格強化不純物管控、減少bioburden及endotoxin的污染。
- 優化上、下游製程參數，減少關鍵製程差異。
 - 確保產品品質之一致性。

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

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