

海外 GMP 藥廠查廠心得

呂理福

國內藥廠於民國七十一年起公告實施藥品優良製造規範制度（GMP 制度），至七十七年底完成藥廠實施 GMP 之評鑑作業。從七十八年起開始執行 GMP 藥廠後續查廠作業，用以督導藥廠持續維持 GMP 之規範。但由於人力及物力有限，國外藥廠之管理，都以書面審查作業之方式進行。

近年來由於製藥水準的不斷提昇，確效作業已成為製藥工程必須執行的項目。國內於八十四年首先推行無菌製劑的確效作業，復於八十八年十月二十一日公告分三階段實施藥品全面確效作業。基於平等對待原則，衛生署對輸入藥品於七十七年起要求新案申請之工廠須檢送工廠資料(PMF)，並於八十四年要求無菌製劑須檢送無菌確效作業，復於九十年五月二十三日公告確效作業實施表，輸入廠商須檢送原廠確效作業相關資料送審，對於檢送資料不全、因特殊狀況需求或自動申請者，採取海外藥廠之實際稽查作業。

基於上述情形，藥檢局依衛生署相關規定，接受美國愛爾康大藥廠（Alcon Laboratories Inc.）主動申請海外 GMP 藥廠查廠，該廠位於美國德克薩斯州，查廠範圍包括 Alcon 之 North 廠及 Aspex 廠。

本次安排查廠相關行政事宜，係由衛生署所委託財團法人中華民國臨床藥學會辦理，出發日期為九十一年十二月十一日，十二及十三日查核 Aspex 廠區，十六及十七日查核 North 廠區，並於十二月十九日返台。本次稽查成員分別由藥技中心鍾柄泓顧問及陳建輝副研究員、藥政處劉麗玲科長、藥檢局呂理福技正及邱怡寧薦任技士擔任。以下分別就海外藥廠稽查緣由、查廠準備、結束會議與查廠心得四部分與大家經驗分享。

一、海外 GMP 藥廠查廠緣由：

有鑑於我國政府加入世界貿易組織後，須恪守平等對待原則，且須有效掌控世界各國對藥品 GMP 實施之動脈，確保輸入藥品之品質、維護國人用藥安全，衛生署於九十年五月二十三日以衛署藥字第 九 三二三六九號公告『公告 F 號碼國外藥廠之藥品許可證持有者應辦理事宜及藥品確效作業實施表』。規定凡

持有輸入藥品許可證業者，至九十一年六月十日止，應檢附各該原廠之支援系統、儀器、設備確效及該廠至少一種以上產品之關鍵性製程(含製程之清潔確效)及分析方法確效作業書面資料。至九十二年十二月十日止，各輸入藥品，皆應實施各該藥品之關鍵性製程(含製程之清潔確效)及分析方法確效作業，並完成至署核備程序。至九十四年四月十二日止，各該輸入藥品需完成全面確效作業並至署核備。

另，衛生署更於九十一年三月十九日衛署藥字第 九一 二一二一六號函，進一步說明上述公告內容外並公佈『國外藥廠工廠確效作業資料查檢表』，其中說明項第八，『經本署審慎研議簡化，關於執行確效作業相關事宜，請依所附之最新查檢表，檢附相關資料至署核備，無資料或資料不全者，將函知補件，補件後仍無法了解其確效作業者，則安排查廠(必要時，本署得委託辦理查廠事宜)，查廠所需費用由廠商負擔。查廠前所需送署之資料，將依 PIC/S 等國際規範辦理』。另，輸入藥品之代理商亦得主動申請海外藥廠 GMP 查核。

二、海外查廠準備：

本次有關查廠行程、食宿及交通事宜皆由由臨床藥學會辦理規劃。查廠流程則先於行前會議中討論決定。

行前會議分別於十二月五日及九日召開，除審查討論瑞士商愛爾康大藥廠股份有限公司台灣分公司送審 Site Master File 資料外，並依國內外相關資料討論制定查廠流程。有關 Site Master File 部分審查重點，除對公司整體概況了解外，對於該公司之人事組織及人員訓練、QA 品保系統、空調系統、水系統、製程確效作業、清潔確效作業、分析方法確效作業、怨訴及退回系統、原料倉儲管理等一一審查及討論，作成查廠應注意事項備忘錄。

本次查廠流程主要參考國內查廠流程及收集國外查廠專家來台查核之情況來制定，其稽查流程簡述如下：先由廠商及稽查小組互相介紹，接著由廠商介紹藥廠概況及確效作業執行情形，在進行瀏覽整廠情況後，稽查小組就分成兩組進行現場實際稽查作業，接著進行文件之審查作業，所有稽查業務結束後，稽查小組先行舉行內部會議，而後舉行結束會議並提出觀察報告。

三、結束會議：

查廠結束時，稽查小組提出觀察報告，受檢廠商也提出說明與看法互相討論，雙方就國際規範、不同觀點立場，提出論述與說明，雖然充滿挑戰，但也是一個良性互動，一個理想溝通及說明的機會。

四、查廠心得：

就本次稽查情形，來比較國內、外藥廠執行 GMP 情形，整體而言可以發現，國內藥廠執行 GMP 之廣度並不遜於國外，但有部分值得借鏡。

- 一、研發規模：在於 R&D 部門及 QA 系統之建立，國內藥廠因為經費或人力的短缺，一般小規模藥廠並不會特別設立 R&D 及 QA 部門。但在 Alcon 公司，僅 R&D 部門成員就有 100 人，其中擁有博士學位者佔 30%，其它均為碩士學位工作者，他們從事的多為新藥的處方及臨床實驗研究。
- 二、QA 部門的設立：Alcon 公司之 QA 部門，主要從事公司政策的制定、確效作業、內部稽查、人員訓練及文件審查等工作的制定及執行。國內並不特別設定 QA 部門來執行上述作業，而是將工作分配於 QC 或成立特別工作小組方式執行。
- 三、供貨商的稽查：Alcon 公司也制定一套 SOP 來規範，主要是以與品質直接或間接關係，分成三種不同層次規範來稽查。當然，也因為供應商稽查作業系統的建立，他們對於檢驗工作也作了相對性的調整，例如：如果稽查商通過稽查，且連續多批供應產品均通過一定品質管制，他們也和國內多數廠商一樣訂有減免試驗之標準作業程序。
- 四、黏貼性標籤之管理：他們也是以秤重方式作為倉庫驗收數量的管理。不過他們在線上生產時，黏貼性標籤則依產品的不同，所設計不同樣式的標籤，以另一套系統化之程序來管理，針對不同樣式之標籤分別以不同之 Bar code scanners 或 UV Label detection system 及 Inspection system 等方式進行。相當值得參考。
- 五、年度評估報告(Annual report)：Alcon 藥廠對於產品之年度評估報告討論內容相當廣泛且具深度，可以作為國內藥廠執行年度評估報告之參考。他們討論評估內容包括有：產品之回顧，CMC change，原料藥、容器、中間產品之管制、取樣及放行，成品之檢驗規格及安定性試驗數據等多項。他們對於成品品質年度評估，相當的用心且深入探討。

此次查廠工作從接受廠商申請海外藥廠查核至查廠工作結束，只花了不到一個月時間，時間緊迫但能順利進行，也充分顯示出政府之工作效率。也由於我們稽查人員由於平時即有一套嚴格查廠人員訓練課程，所以便能很快進入狀況，在查核過程不僅能順利接受挑戰，並能正確指出其缺失，顯示國內藥品稽查小組之能力已達相當國際水準。

回顧整個行程，緊湊且紮實。雖然只是國內藥品稽查小組赴海外藥廠稽查的

第一次，但這一小步也是國內實施藥品 GMP 稽查制度的一大突破，也代表了我們有能力去稽查國外藥廠實施 GMP 之情形。衛生單位對於國內、外藥廠的稽查及管理也都採取相同標準，我們也可以再一次肯定國內藥廠實施 GMP 的水準與國外藥廠對 GMP 要求的程度也是不惶多讓的。

藥物食品檢驗局 九十二年七月份大事記

- 7月1日 發布「大陸中藥製品逾兩成含西藥、民眾請注意」新聞。
- 7月2日 邀請台大醫院皮膚科唐豪悅醫師蒞局，就「甲醛過敏」專題演講。
- 7月3日 辦理「食品衛生檢驗主管人員研討會」，為期一天半，計 22 單位，22 人參加。並同時舉行「食品衛生管理主管人員研討會」，計 25 個單位，25 人參加。
- 7月12日 薦任技士王德原、邱秀蘭赴美國，參加FDA舉辦之「SARS診斷試劑之評估管理制度」會議，為期六天。
- 7月15日 邀請台灣大學政治學系彭錦鵬副教授蒞局，就「行政中立」專題演講。
- 7月17日 辦理「辨識中藥廠常見易混淆及誤用中藥材研習會」，為期二天。
- 7月21日 薦任技士林澤揚赴日本農林水產省獨立行政法人食品總合研究所，考察「基因改造食品檢驗技術」，為期 28 天。
- 7月22日 辦理「餐飲衛生稽查管理講習班（進階班第三期）」，為期三天，共計 20 個單位，30 人參加。
- 7月27日 技士吳宗熹赴日本衛生勞動省國立醫藥品食品衛生研究所，考察「基因改造食品檢驗技術」，為期28天。
- 7月28日 研訂「啤酒中甲醛含量之測定」檢驗方法，並完成大陸啤酒檢驗，檢驗結果提供衛生署及財政部國庫署新聞發布之參考。
- 7月30日 辦理「藥政管理法規講習班（第二期）」，為期三天，共計21個單位，51人參加。