

農藥之每日可接受攝取量（ADI）及殘留量進行健康風險評估，以體重 60 公斤成人計，若攝取 100 g，其農藥攝入量佔 ADI 之 0.08~0.9%，不致於對民眾健康產生影響。

建議消費者在選購蔬果時，最好選擇具有良好信譽之商家產品，如 CAS 吉園圃標誌者，以確保飲食安全。蔬菜清洗時，先以水沖洗蔬菜根部，將根部摘除，再以水浸泡 10 至 20 分鐘，之後再沖洗二至三遍，有助於去除殘餘之農藥。

參訪「澳大利亞之藥物 GMP 稽查單位」心得

陳映樺

澳大利亞藥物 GMP 管理制度

依據澳大利亞醫療產品法規（The Therapeutic Goods Act 1989）之規定，除臨床試驗一期藥品外，處方藥、OTC 藥、維他命、中草藥、精油、醫療器材等藥物之製造廠應符合 GMP 規範。符合 GMP 規範為辦理產品註冊取得上市許可的要件之一。

一、管理方式

澳大利亞藥物 GMP 的管理對象區分為澳大利亞國內藥廠及海外藥廠二大類。國內藥廠經查廠符合 GMP 規範取得製造許可執照（Manufacturing License）始可製造。海外藥廠則可分別經由 GMP 查廠符合 GMP 規範取得 GMP 證明（GMP certification），或經資料審查（desktop audit of key documents）評估認定後取得 GMP 核備證明（GMP clearance）等二種。（如表一）

表一、TGA 藥品 GMP 管理

	分類	管理方式
國內藥廠	GMP license	GMP 稽查
海外藥廠	GMP certification	GMP 稽查
	GMP clearance	GMP 書面審查（desk audit）

二、海外藥廠 GMP 之認可

有關輸入藥物代理商申請海外查廠認可，需先連結至澳大利亞醫療產品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）的 Manufacturers Information System (MIS) 填寫 GMP clearance 電子申請表單，並檢附符合 GMP 之相關證明文件供評估。TGA 會考量海外藥廠所在國家是否與 TGA 有相互認證、是否為 PIC/S 會員國家、GMP 管理現況等因素，要求檢附不同 GMP 證明資料供審查，同時考量產品與藥廠風險，評估是否需執行 GMP 查廠或核發 GMP 核備證明。（如表二）

表二、GMP clearance 管理分級

對象	評估作業
簽訂 GMP 相互認證協定 (MRA) 之該國境內藥廠 ^{*1}	檢附 GMP 證明書正本或經公證的影本。15 工作天內完成審核。
經 PIC/S 會員、紐西蘭及美國 FDA 查核之該國境內藥廠	檢附相關符合 GMP 證明文件 ^{*2} ，個案進行認定，評估是否可免執行 TGA 查廠。30 工作天內完成。
經 MRA 國家及美國 FDA 查核之境外藥廠	

^{*1} 澳大利亞目前與國際間各國已簽訂 GMP 相互認證協定 (MRA) 共計 21 國，包括：EC & EFTA 等 18 個國家（奧地利、義大利、比利時、列支敦斯登、丹麥、盧森堡、芬蘭、荷蘭、法國、挪威、德國、葡萄牙、希臘、西班牙、冰島、瑞典、愛爾蘭、英國）、瑞士、加拿大（不包括中草藥、維他命等輔助藥品）及新加坡。

^{*2} 須檢附之 GMP 證明文件如下表：（資料來源 TGA 網頁）

Documents required:	Type of manufacture:					
	Full Manufacture	Bulk dosage form	QC Testing	Packaging/Labeling	Release for supply	Sterilisation
An original or notarised copy of a GMP certificate*	√	√	√	√	√	√
A copy of the last audit report <u>and</u> the manufacturer's response to any deficiencies noted	√	√	√	√	√	√
A copy of the GMP contract between the manufacturer and the sponsor, including a list of the specific products for supply in Australia	√	√	√	√	√	√
A copy of the Site Master File or equivalent	√	√		√		
A copy of the Validation Master Plan (including process, cleaning, computerised systems and analytical method validation, as applicable)	√	√		√		√
Copies of the procedures for handling deviations and out of specification test results	√	√	√	√	√	√
A copy of the procedure for finished product release	√				√	

三、經費

TGA 為一自負盈虧的單位，所以廠商必須負擔 GMP 稽查、資料審查、證明書管理等費用，相關收費標準如表三：

表三、TGA GMP 管理規費

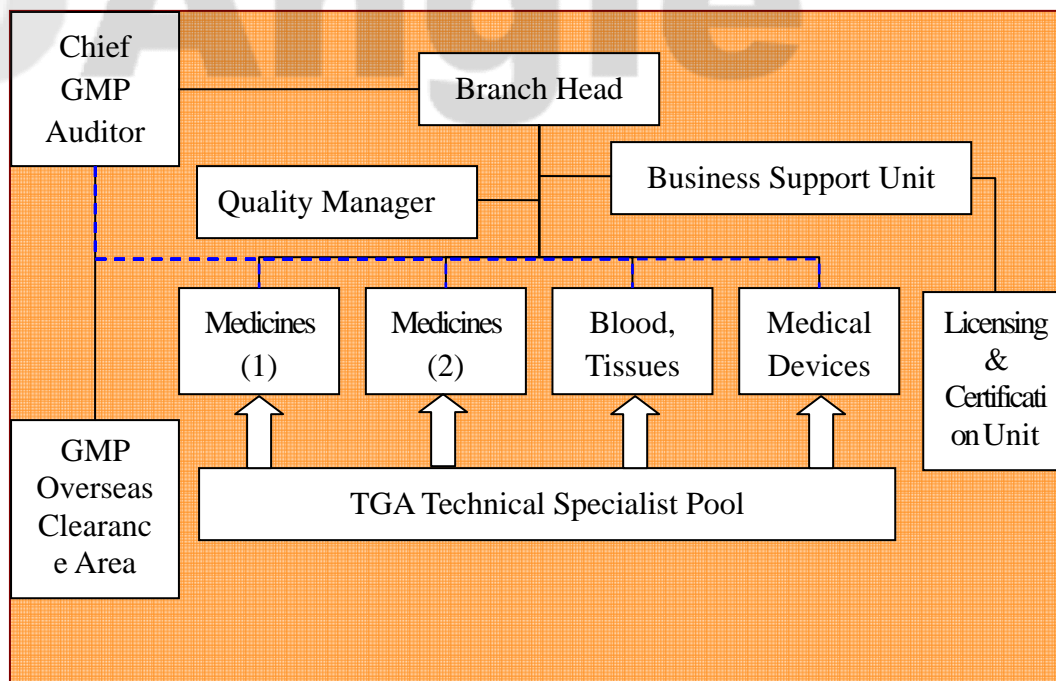
類別		價錢 (AU\$) ※
國內藥廠	License 申請費	730
	GMP 查廠費用	480/小時
	License 年費	
	• 單一劑型	4,630
• 2 種以上劑型	8,980	
海外藥廠	GMP 查廠費用	980/小時
	GMP 證明書	120
	GMP Clearance 費用	
	• GMP 證明文件審查	280~850
• Desk Audit (取代查廠)	1,500	

AUS 1=NTS 30

澳大利亞藥物 GMP 稽查單位

澳大利亞藥物 GMP 稽查之主管機關醫療產品管理局，為澳大利亞政府衛生署 (Australian Government Department of Health and Ageing) 下設之部門。其中負責藥物 GMP 查核與發證作業的單位為 Manufacturers Assessment Branch (MAB)。MAB 在澳洲共有 4 辦公室，分別位於亞特蘭大、墨爾本、雪梨及坎培拉，約有 20 位專職稽查員負責查廠業務，以及 10 位主要來自 TGA 實驗室的專家支援查廠。

MAB 原本由主導稽查員擔任單位主管，至 2004 年進行組織改造，除主導稽查員轉為技術主管外，另設置行政主管總理 MAB 所有業務，並增設一位品質經理專門負責稽查品質系統與文件之增/修訂與維護。GMP 稽查員則依領域分為藥品、血液與組織、醫療器材等 4 個小組，每個小組都有一位小組長，各小組的稽查員只要通過資格認定亦可參與不同領域的稽核。(MAB 組織如圖一)



圖一、MAB 組織圖

為落實與持續改善 GMP 管理，MAB 與業界共同成立專家技術小組（Technical Expert Reference Groups，TERG），目前共有無菌製劑、一般製劑、輔助藥品、醫療器材、血液與組織等 5 個專門領域的 TERG。每個 TERG 有 6 名成員，包括 GMP 稽查員 2 名、TGA 產品上市品質管理人員 1 名、產業界代表 2 名。TERG 透過會議針對 GMP 標準解讀、GMP 議題進行溝通與討論，相關討論結果甚至製作成指導文件，進而促進溝通、合作、透明、一致性的 GMP 管理，並提升藥廠製藥品質。

GMP 稽查作業

一、稽查規劃 (Audit scheduling)

MAB 依據產品種類、藥廠符合 GMP 狀況、不良歷史記錄來決定稽查頻率、稽查人天數、稽查員組成（專家支援）、查核時間分配與深度等。以後續 GMP 查廠頻率為例，其考量藥品類別（無菌製劑、一般製劑、輔助藥品等）、製程風險（無菌操作、分包裝、分析檢驗等）決定藥廠的風險等級，同時考量藥廠符合 GMP 現況，依據評估表（如表四）決定下次後續查核的時間。另外，一旦有產品回收、民眾投訴、上市後監控不合格等事件發生時會隨時修正稽查頻率，並以不通知方式啟動機動查廠。

表四、GMP 後續查核頻率評估表

風險分級	查核頻率 (月)			
	符合 GMP 規範排序*			
	可接受 (Acceptable)			不可接受 (Unacceptable)
A1	A2	A3		
高	24	28	12	送交評估委員會決定
中	30	20	12	送交評估委員會決定
低	36	24	12	送交評估委員會決定

*符合 GMP 規範排序 (GMP Compliance Rating):

A1: 表現良好 (Good Compliance), 例如無嚴重缺失或中度缺失、小於 10 個其他缺失。

A2: 令人滿意 (Satisfactory Compliance), 例如無嚴重缺失、1-5 個中度缺失、超過 10 個其他缺失。

A3: 基本符合 (Basic Compliance), 例如無嚴重缺失、超過 5 個中度缺失

不可接受 (Unacceptable): 例如 1 個以上嚴重缺失、太多中度缺失

二、 稽查標準

澳大利亞現有人用藥物 GMP 標準 (Current Australian Codes of GMP):

- Australian Code of GMP for Medicinal Products (完全採用 PIC/S GMP Guide, Annex 4 與 5 有關動物用藥 GMP 不採用。)
- Human Blood & Tissues (Code)
- Sunscreens (Code)
- Active Pharmaceutical Ingredients (完全採用 ICH GMP Guide for APIs)

三、 稽查流程

1. MIS 安排查核作業

TGA 設有 Manufacturers Information System (MIS) 記錄所有藥廠的基本資料、GMP 符合資料、產品許可證資料、後續查核頻率等，透過該系統安排查核作業，並依據稽查目的 (新廠 GMP 評鑑、後續查廠、國內或海外藥廠等) 與藥廠規模來決定稽查人天數。

2. 指定主導稽查員及稽查小組

於合格的稽查員名單中選定主導稽查員、稽查員，以及是否需特殊領域的專家支援。另，1 個稽查員不得查核同一家藥廠連續超過

3 次。

3. 通知藥廠

一般 2~4 週前以制式的文件 (Audit Notificatoin) 通知藥廠將前往進行後續查廠，機動查廠不事前通知。

4. 行前準備

視需要請廠商先行提供新版的 Site Mater File (SMF)、前次查廠後所生產的產品清冊、稽查當日的生產排程。並預覽相關文件 (如：SMF、前 2 次稽查報告等)。考量風險高低來決定稽查時間分配，稽查行程表不一定會事先給廠商。

另，主導稽查員須填寫稽查紀錄單 (Audit Log Sheet)，記錄稽查對象、總類、日期、稽查小組成員、稽查結果、下次稽查頻率建議等資訊，於該查廠結案後簽名交付給 MIS 負責人將相關資訊登入 MIS 系統。

5. 現場查核

起始會議介紹稽查目的與參與人員、討論稽查行程及廠方簡報。每次的後續查廠均為全廠查核 (full audits)，惟會考量風險高低來決定稽查的深度。

稽查結束後會議，因考量稽查標準一致性問題，僅以口頭報告所有觀察事項與缺失，並告知是否有嚴重缺失，現場不會提供書面報告。

6. 撰寫查廠報告

查廠報告的格式與 PIC/S 建議的查廠報告一致，清楚列出查核缺失內容、缺失分級與對應之 GMP 條文，稽查員並在報告最後簽署，寄發給廠商。

7. 後續處理

廠商收到查廠報告後，必須依據缺失分級提供相關改善報告，MAB 並依據缺失分級有不同的後續處理。以後續查廠為例，整理如表五。

8. 結案

缺失改善確認後，主導稽查員填寫結案報告 (Audit Close Out Record)，並將個人紀錄影印一起歸檔。

表五、GMP 查核缺失後續處理

缺失分類	後續處理作業	
	藥廠	MAB
嚴重缺失	收到查廠報告後，4 週內檢附改善報告(包括預防與矯正措施)。	2 個月內進行 GMP 複查，確認相關缺失有確實改善。
中度缺失	收到查廠報告後，需於 3 個月內檢附改善報告(包括預防與矯正措施)。	書面審查改善資料。 廠商若未於期限內檢附改善資料或未通過審查者，將提交 MAB 評估小組討論 (Review Panel)。 視需要安排 GMP 複查。
其他缺失	收到查廠報告後，4 週內檢附改善計畫(僅需要說明，不用補證明資料)，實際改善結果留廠備查。	書面審查改善計畫資料，實際改善結果留待下次後續查廠時確認。

心得感想－事半功倍的藥物 GMP 管理制度 (Smart GMP regulation)

TGA 在建構有效的 GMP 管理制度上的措施，包括建立 GMP 國際相互認證、分享 GMP 稽查報告、產品不良事件國際通報機制等，增加國際間資訊的分享，以減少不必要的重複 GMP 查核作業。並透過參與 PIC/S 組織活動、教育訓練合作計畫等，達到國際協合與一致化的稽查品質，同時亦運用風險管理工具，規劃藥廠風險等級以擬定稽查計畫（稽查頻率、稽查人天數、查核缺失分類等）。

我國實施 GMP 至今已屆滿 25 週年，為有效管理藥廠，亦不斷強化專職 GMP 稽查/審查體系，制訂製藥工廠稽查及發證文件管理系統品質手冊 (ILQM)、加強專職稽查/審查人員訓練、規劃藥廠風險管理機制等。更致力於推動 GMP 國際接軌，目的亦在於建構有效的 GMP 管理制度。策略性的建構 GMP 管理機制、妥善運用資源來執行 GMP 管理作業，以達到有效的 GMP 管理，為必要之課題。TGA 對 GMP 稽查作業所進行 MAB 組織架構調整、導入風險管理、修訂品質系統、改變稽查流程，不斷的朝完善的管理系統邁進等作法，可作為我國建構更完善藥品品質管理機制的參考。