

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：4. ■ 實習)

(赴美國研習國際醫藥品製造工程協會(ISPE)主辦之
醫藥品優良製造(GMP)查核人員訓練)

服務機關： 衛生署藥物食品檢驗局
出國人職稱： 薦任技士
姓名： 林 邦德
出國地區：美國，紐澤西州，澤西市
出國期間：92年9月22日至26日
報告日期：92年12月

J0/c09205273

系統識別號:C09205273

公務出國報告提要

頁數: 8 含附件: 否

報告名稱:

赴美國研習[美國GMP查廠及GMP查廠人員訓練講師培訓]

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

林邦德 行政院衛生署藥物食品檢驗局 科技發展中心 薦任技士

出國類別: 研究 實習

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 09 月 21 日 -民國 92 年 09 月 28 日

報告日期: 民國 92 年 12 月 18 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: 藥品優良製造規範(GMP), 稽查(audit, inspection), 國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S), 海外查廠

內容摘要: 摘要藥品之品質影響國人之健康甚鉅，我國衛生署自民國71年公告開始實施「藥品優良製造標準(GMP)」，對於國內藥廠持續的進行後續性查廠，並於88年新修定公告「現行藥品製造規範(CGMP)」，且自89年起實施確效作業。不可諱言地，國產藥品品質在GMP之嚴格要求下，確已提高且達到了一定的品質水準。因應加入世界貿易組織(WTO)後我國開放醫藥品自由進口新局面，在符合國民待遇之基本立場下，秉持CGMP精神，謹慎實施國外藥廠工廠資料查核確認國外藥廠實施GMP之情形是否符合我國之規定，以確保輸入藥品之品質，保障民眾用藥之安全，並加速我國CGMP之實施。相對地，國外輸入藥品過去由於種種因素限制，未能派員親赴外國藥品製造廠，實地了解其產品製造品管情形是否確實符合GMP規定。在海外藥廠良莠不齊的情況下，除了計畫派員實地海外查廠外，加入由歐盟主導的國際醫藥品稽查協約組織(PIC-PIC/S, 簡稱PIC/S)，爭取GMP相互認證亦同時為可行之辦法。我國自87年5月正式申請加入PIC/S，期間雖歷經多方努力，包括派員參加年度大會、公聽會及赴會員國實地研習等，惟離實際加入該組織尚有一段距離，由其91年初PIC/S代表團來台實地訪查後，提出修正藥事法相關規定與加強查廠單位GMP查廠品質系統與查廠人員訓練之觀察報告與建議，更為我國GMP管理制度待努力改善之處。美國係國際間最先制定GMP條文之國家，部分GMP條文也正與歐盟-PIC/S之GMP規定整合中，由其食品藥物管理局(FDA)所制定的各項確效技術指導手冊(Guidelines)與美國國內與海外GMP藥廠管理制度更為我國衛生主管機關學習之對象。本次研習的目的，即在學習美國GMP規定與查廠人員品質的觀念與查廠的方法，以利驗證與比較PIC/S對於我國GMP查廠系統之建議，並提供學習內容與經驗作為國內GMP查廠品質制度持續改進與查廠人員訓練之參考。

赴美參加國際醫藥品製造工程協會(ISPE)-醫藥品GMP查核人員訓練 (ISPE- International Society of Pharmaceutical Engineering)

一、目的

藥品之品質影響國人之健康甚鉅，我國衛生署自民國 71 年公告開始實施「藥品優良製造標準(GMP)」，對於國內藥廠持續的進行後續性查廠，並於 88 年新修定公告「現行藥品製造規範(CGMP)」，且自 89 年實施確效作業。不可諱言地，國產藥品品質在 GMP 之嚴格要求下，確已提高且達到了一定的品質水準。因應加入世界貿易組織 (WTO) 後我國開放醫藥品自由進口新局面，在符合國民待遇之基本立場下，秉持 CGMP 精神，謹慎實施國外藥廠工廠資料查核確認國外藥廠實施 GMP 之情形是否符合我國之規定，以確保輸入藥品之品質，保障民眾用藥之安全，並加速我國 CGMP 之實施。相對地，國外輸入藥品過去由於種種因素限制，未能派員親赴外國藥品製造廠，實地了解其產品製造品管情形是否確實符合 GMP 規定。在海外藥廠良莠不齊的情況下，除了計畫派員實地查廠外，加入由歐盟主導的國際醫藥品稽查協約組織(PIC-PIC/S, 簡稱 PIC/S)，爭取 GMP 相互認證亦同時為可行之辦法。

我國自 87 年 5 月正式申請加入 PIC/S，期間雖歷經多方努力，包括派員參加年度大會、公聽會及赴會員國實地研習等，惟離實際加入該組織尚有一段距離，由其 91 年初 PIC/S 代表團來台實地訪查後，提出修正藥事法相關規定與加強查廠單位 GMP 查廠品質系統與查廠人員訓練之觀察報告與建議，更為我國 GMP 管理制度待努力改善之處。

美國係國際間最先制定 GMP 條文之國家，其部分 GMP 條文也與歐盟-PIC/S 之 GMP 規定整合中，由其食品藥物管理局(FDA)所制定的各項確效技術指導手冊(Guidelines)與美國本土與海外 GMP 藥廠管理制度更為我國學習之對象。本次研習的目的，即在學習美國 GMP 規定與查廠人員品質的觀念與查廠的方法，以利驗證與比較 PIC/S 對於我國 GMP 查廠系統之建議，並提供學習內容與經驗作為國內 GMP 查廠品質制度與查廠人員訓練之參考。

國際醫藥品製造工程協會(ISPE):為位於美國有關醫藥品製造工業技術之非營利組織之一，總部設於美國佛羅里達洲，分會遍於美、日與歐洲及新加坡等全球各區(網址: www.ispe.org)；目前該協會所提出有關製藥電腦系統的標準之建議將為美國 FDA 所採用(New FDA Final Guidance on Part 11)。

二、過程

本次上課內容為 GMP 查核(Auditing for GMP)課程(9月22日至24日共3天)與 GMP 查核人員認證(certification)課程(9月25至26日共2天)，全部共5天。

1. 醫藥品 GMP 查核

1.1 課程目的:

- 提昇查核人員對 GMP 基本原則的了解，以定期執行藥廠查核(AUDIT)與管理審查以持續符合 CGMP，
- 藉由此專業研討會(workshop)提昇個人專業、能力，或經由學習、研究與討論來持續提昇 GMP 查核表現以整合 GMP 的四大目標：生產力、品質、員工健康與安全及合乎法令規章。

1.2 講師簡介:

Mr. Dale E. McMillen 先生為 ISPE 的資深顧問，對於醫療器材、製藥與食品工業有豐富的經驗，負責協會之 GMPI 部門 (GMP Institute 原成立於 1977 後與 ISPE 合併成為 ISPE 組織中之一部門) 與人材教育訓練。除了顧問、查核與訓練外也擔任美國品質協會 (American Society of Quality) 講師，同時並參與美國 GMP 顧問與 FDA 查廠人員的訓練與訓練證明(certify)等相關工作。

1.3 學員:

多為美國各藥廠(原料藥、氣體、生技藥品、及學名藥(Generic Drug)製造業者等)業者之品保/確效經理或工程師等相關查核人員，除本人外另有 2 位韓國生技製藥業者代表為亞洲學員，全體共有 37 名學員參加。

2. GMP 查核人員認證 (certification) 課程:

(註：目前 ISPE 暫停提供 GMP 查核人員講師之訓練課程)。

2.1 課程目的: ISPE-GMPI 之 GMP 查核員認證過程

2.2 講師簡介:

Mr. Donald M. Gallihan 先生為國際醫藥品工程協會(ISPE)的講師，負責協會之 GMPI 部門人材培練。負責本次查核人員的訓練證明(certify)課程內容等與網路線上教學(E-Community)相關工作。

2.3 學員:

為美國與加拿大藥廠與醫療器材業者之 QA/QC 經理，負責公司之供應商/委託製造查核及/或公司 GMP 查核人員之訓練，除本人外另有前一課程 2 位韓國生技製藥業者代表為亞洲學員，共有 8 名學員參加。

三、課程內容

1. GMP 查核(Auditing for GMP)課程內容

1.1. 詞彙與比較定義/基本概念介紹 (第一天)：

- 查核 (AUDIT)：

一個有計劃、獨立及作成文件的評鑑作業以決定是否同意合乎規定要求。

- 查核 (AUDIT) 與稽查 (INSPECTION)：

稽查 (INSPECTION) 常局限於所見的觀察。

查核 (AUDIT) 包含稽查 (INSPECTION)，但查核 (AUDIT) 的內容較為廣泛並較為深入。

- 品保(QA) 與品管(QC)的不同：

美國 GMP 條文中的品質管理單位 QC unit 指的是品保 QA。

品保重點在於整個系統的品質，品管則注重在個別的活動與作業。

註：美國新修訂之醫療器材品質系統法規(21 CFR 820)，格式內容係採同歐盟/ISO 之標準。另，增修中之藥品 GMP 條文 (CFR 210 & 211) 有關 QA 與品質系統之規定部分將與歐盟與 PIC/S 之 GMP Guide 一致化 (harmonize)，預定於 2005 年公佈。

- GMP 整合的四個目標(Goals):

- (1) 符合法令規定
- (2) 生產力
- (3) 產品品質，及
- (4) 健康與安全

- GMP 七大基本管制(Control):

- (1) 原物質(料)管制
- (2) 製造/作業管制
- (3) 品質(build in)管制
- (4) 人員/合格
- (5) 包裝/標示
- (6) 衛生/整潔
- (7) 建築/設備

- “管制狀態(State of Control)”的四項要素：

- (1) 具有有組織的計畫(如 Quality Policy)
- (2) 具有勝任的知識/技術
- (3) 系統的檢查與再檢查(Double Check)
- (4) 定期的查核評估

- **FDA** 對於“可追溯性(Tractability)”的要求為適當的文件(作業程序,紀錄);**GMP** 就是一系列“可追溯性”的管制。
- **FDA** 查核人員(Investigator)的主要角色為保護大眾健康。

1.2. 確認課程內容需要:

由學員分別自我介紹,並對所需課程內容發表意見,最後講師決定增加有關美國 **FDA** 新公佈的 **GMP** 查廠辦法之介紹。

1.3. 開始建立查核的基礎(第二天) - 先複習昨天所學內容

- 成為稱職的查核人員所需的知識與技巧
- 查核的類別(外部與內部)
- **GMP** 的 10 項原則
- 查核小組或單獨一位查核人員
- 標準、程序、訓練及查核
- 查核內容之架構,針對系統防止問題發生,查核以下之重點:
 - (1) 一般管制
 - (2) 組織與人事,文件紀錄,人員訓練,品質成本(非 **FDA** 考量),工廠安全與保全
 - (3) 設計管制
 - (4) 設施管制
 - (5) 設備管制
 - (6) 原物料/組成物 管制
 - (7) 作業管制
 - (8) 最終產品管制
 - (9) 品管實驗室,(10)生產、包裝與貼標。
- 查核技巧
- 品質系統查核
- **GMP** 風險性評估 (Risk Assessment)
如:利用 **HACCP** 與流程圖
- 查核工具與技術
如:利用流程圖與統計圖表來分析趨勢
- 查核步驟
 - (1) 查核前準備作業
 - 目的
 - 範圍
 - 了解查核內容
 - 如何進行查核

- 查核所參考之標準/規範
- 聯絡被查核對象
- 準備查核表(EU/PIC-S 之查核備忘 AIDE MEMO)

(2) 現場查核

- 如何建立一個好的開始
- 姿體語言
- 發問的技巧
- 了解系統的管制
- 驗證系統的管制
- (對於設施、作業及潛在的問題)判斷是否合乎系統管制狀態可採 C.M.E. Filter 方法 C:污染，M: Mix-ups，E: Error；查核這些缺失如何發生?如何可以加以預防?
- 收集確切的樣本(作業程序號碼、發生地點、批次號碼..等)；取樣(統計技術)
- 開始準備寫報告，報告應在第一天查廠時就開始草稿
- 查核結束前小組成員的總結會議

(3) 查核報告，一般應於 2 週內 (10 個工作天) 完成

- 應遵循所制定的格式
- 介紹與敘述查核
- 必須是客觀的
- 必須是可查證的
- 簡潔
- 建議受查核者應有的後續相關措施

(4) 結案

- 若查核發現某些缺失，應評估並依受查核方之“矯正與預防措施”決定是否需再查核，並作成文件。

1.4. 查核實際練習 (第三天) - 先複習昨天所學內容

- 學員分組討論訂定查核計畫，題目分別如下
 - (1)CGMP 教育訓練作業程序
 - (2)清潔作業程序
 - (3)查核供應商作業程序
 - (4)機器設備校正作業程序
- 整組學員上台報告，並回答其他組所提問題，再由講師評論。
- 介紹 FDA GMP 六大系統查核 (MBERPP)
 - (1)原物料系統(Material)

- (2) 廠房建築設施(Building)
- (3) 設備(Equipment)
- (4) 紀錄(Record)
- (5) 作業程序(Process)
- (6) 人員(People)

2.GMP 查核人員認證(certification)課程(共二天)

2.1.ISPE-GMPI 查核員認證過程:

- 學員的基本核心知識，包含：
 - (1) 品質管理的基本原則與標準，GMP 規定，FDA 組織，GMP 稽查策略及相關的技術指導手冊，學員公司現行的品質方針、策略與作業程序
 - (2) 品質、GMP 及查核基本用詞
 - (3) 一般查核原則、道德及 GMP 查核的運作
 - (4) GMP 查核準備
 - (5) GMP 查核表現
 - (6) GMP 查核報告、改善行動、後續作業及結束查核
 - (7) GMP 查核工具及技巧
- GMP 查核人員需研習有關品質系統觀念之指定作業，定期回復 ISPE 並接受評估，其研習內容如下：
 - (1) 高效率的人員之 7 項要素(7 Habits of Highly Effective People)，
 - (2) 重要的事情先作(First Things First)，
 - (3) 成功的法則 (series of articles)，
 - (4) 習慣模式:發現未來的方法 (Paradigm: The Business of Discovering the Future)，
 - (5) 工作的流程(Mapping Work Processes)，
 - (6) 為何員工不做該做的工作?(Why Employee Don't Do What They Are Supposed to Do)
 - (7) 品質改革人員手冊 (The Change Agents Handbook.)。

四、心得與建議

1. 感謝本局科技發展中心的推薦及人事室與會計室與衛生署國際合作組相關承辦人的協助，使得這次研習計畫能順利成行。
2. 比對 PIC/S 對我國 GMP 查廠之品質系統與查廠人員資格等所建議之事項與美國的 GMP 查核制度並無不同。GMP 查核品質系統之管理應包括人力、資源與訓練等，需備有適當之品質方針(政策)與作業程序(品質手冊與各階作業程序)及人員訓練與表現評估(內部稽核-品質系統與查核人員)，並要求查核報告之內容撰寫技巧與時效等(如 10 個工作天內完成報告)。
3. 美國的藥物食品及化妝品法規修定較完備:Federal Food, Drug and Cosmetic Act section 502(a) (2) (B)規定違反 GMP 則為偽劣藥(adulterated drug), 並成立有 GMP 評估審查中心(Compliance Center)處理查廠後續管理措施，我國目前則在增修相關規定與辦法中。

參考網址 <http://www.fda.gov/opacom/laws/fdcact/fdcact5a.htm>

CHAPTER V - DRUGS AND DEVICES
SUBCHAPTER A - DRUGS AND DEVICES
ADULTERATED DRUGS AND DEVICES

SEC. 501. [351] A drug or device shall be deemed to be adulterated -

(a)(1) If it consists in whole or in part of any filthy, putrid, or decomposed substance; or (2)(A) if it has been prepared, packed, or held under in sanitary conditions whereby it may have been contaminated with filth, or whereby it may have been rendered injurious to health; or (B) if it is a drug and the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this chapter as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess;

4. 國際間 GMP 標準的一致化 -美國的 GMP 標準目前也在與歐盟(EU)與 PIC/S 之 GMP 規定整合中，預計於 2005 年公佈新修訂之 GMP 條文。
5. 建議國內政府與業者在推動生技製藥產業之採用相關配套措施之際，應同時注意參考及爭取參加國際間 GMP 新修定之規定與標準(如新修定有關清淨室之工業規格與隔離器 ISOLATOR 之技術等)，並效法歐美日等先進國家，依科學理論對 GMP 規定內容討論並達成共識來制定中文標準。並加強查廠人員與製藥技術、品保/品管，產官學三方的人才培訓以增加國產藥品之國際競爭力，並保障大眾用藥的品質與健康。
