

行政院所屬各機關因公出國人員出國報告書
(出國類別：考察)

赴挪威「VISTIN PHARMA AS,
KRAGERØ PLANT」原料廠及德國
「HAMELN PHARMACEUTICALS
GMBH」製劑廠
供應商稽核(Suppliers Audit)報告

服務機關：衛生福利部 食品藥物管理署

姓名職稱：洪志平 簡任技正

派赴國家：挪威、德國

出國期間：105年9月7日至105年9月14日

報告日期：105年12月5日

摘 要

有鑒於供應商之管理乃為確保產品品質重要之一環，且「西藥藥品優良製造規範」(PIC/S GMP)內容規定，原物料僅能向經過認可的供應商購買，且需對原物料供應商進行監督及管理，以確保使用原物料之品質。另一方面，輸入產品之產品許可證持有者應對其產品品質負責，故輸入產品除了經藥物查驗登記程序取得許可證之外，以供應商稽核及持續管理方式對產品品質的再確認實有必要。本次本署管制藥品製藥工廠以風險評估方式選擇 1 家主成分原料廠及 1 家製劑廠，共執行 2 家供應商稽核，係考量本廠持有之 2 張輸入藥品許可證之市場用量及製造廠，因此，為有效運用出國計畫經費乃安排至挪威及德國執行供應商稽核，以源頭管理方式確認使用原料及製劑之品質，進而確保提供之第一、二級管制藥品之安全性、一致性、效力、純度和品質。

首先至挪威「VISTIN PHARMA AS, KRAGERØ PLANT」位於首都奧斯陸 (Oslo) 西南近郊約 195 公里之克拉格勒(Kragerø)鎮，該公司供應本廠第一級管制藥品主成分原料-磷酸可待因(Codeine Phosphate Hemihydrate)，主要製程為萃取及精製；另一家德國「HAMELN PHARMACEUTICALS GMBH」位於漢諾威 (Hannover) 西南方約 40 公里小鎮哈默爾恩(Hameln)，該公司供應本廠第二級管制藥品製劑-"哈曼"阿華吩坦尼 0.5 毫克/毫升注射液，每玻璃安瓿 2 毫升(Alfentanil-hameln 0.5 mg/mL Injection, 2 mL/Ampoule)，主要製程為調劑、充填、熔封及最終滅菌。該 2 家整體稽核結果尚符合規範及本廠需求。

目 錄

第一章	目的	4
第二章	過程	5
第三章	稽核概況與心得	6
第四章	建議	11
附 件		
	表 1.....	12
	表 2.....	13
	表 3.....	14
	表 4.....	15
	照片 1.....	16

第一章 目的

依據本廠廠內制定之 GMP 文件「供應商管理作業標準」內容，為確保本廠使用之原料與包裝材料（含印刷包裝材料）、輸入品及委製品在合理安全情況下製造，有效地從源頭確保產品品質，執行供應商認可與監督之管理作業。其範圍包括：

- 1、原物料及包裝材料:供自製產品使用及輸入主成分原料供國內製劑廠使用。
- 2、輸入品及委製品:供醫療院所使用。

依廠內各單位職責及分工，由品保小組負責供應商管理之規劃，以風險管理作為界定執行書面審查或是實地稽核及時機，以掌握原始製造廠與供應商之品質系統。書面審查時，依品保並設計與擬定問卷，再由營管科及品研科協助發送與回收問卷，初步了解供應商與製造商之品質系統、GMP 符合性、原物料製造條件等狀況，其調查結果由品保小組評估與審定。實地稽核則由品保小組與各科相關人員組成稽核小組。稽核前由品保小組負責召開查核行前會議，擬定規劃稽核項目、重點及稽核行程表。稽核時，需紀錄稽核摘要及缺失於實地稽核紀錄表，並請受稽核供應商代表簽名。稽核完畢後，由品保小組依稽核作業範圍完成實地稽核報告，供應商則針對相關稽核缺失，於收到稽核報告後 1 個月內進行改善回復。

後續持續監督由營管科、品研科或品保小組定期評鑑，以「供應商定期評鑑表」定期評鑑本年度交貨之供應商供貨及服務品質，將評鑑結果交由品保小組彙整，供應商評鑑結果小於 60 分係屬風險性較高之供應商，品保小組將評鑑結果與紀錄納入「年度產品品質評估報告」並評估新供應商、劑型、主成分、直接包材、市場用量或突發事件等，一般以書面審查執行，必要時，啟動實地稽核。

第二章 過程

- 9/7 (WED) 23:40 於台灣桃園國際機場搭乘荷蘭航空公司班機前往荷蘭。
- 9/8 (THU) 06:45 抵達阿姆斯特丹(Amsterdam)國際機場。
- 09:20 轉機至挪威。
- 11:05 抵達奧斯陸機場。
- 11:30 由「VISTIN PHARMA AS, KRAGERØ PLANT」原料藥廠業務經理 Asgeir Ringdal 接送至位於奧斯陸西南方約 195 公里小鎮克拉格勒。
- 15:30 抵達下榻旅館。
- 9/9 (FRI) 09:00 由該廠製造經理 Vegard Heggem 陪同分別就不同部門進行參觀與介紹，初步獲知該廠生產作業情形。
- 13:30 由該廠品保經理 Ase Musum 開車 15 分鐘至 Fikkjebakke 廠區審查文件。
- 16:30 離開原料廠，由業務經理 Asgeir Ringdal 接送至奧斯陸。
- 19:00 抵達下榻旅館。
- 9/10 (SAT) 整備資料
- 9/11 (SUN) 06:10 於奧斯陸機場搭乘荷蘭航空公司班機前往丹麥。
- 07:25 抵達哥本哈根(Copenhagen)機場。
- 08:05 轉機至德國。
- 09:20 抵達漢諾威機場
- 11:30 由計程車接送至位於德國漢諾威西南方約 40 公里小鎮哈默爾恩
- 12:30 抵達下榻旅館。
- 9/12 (MON) 09:00 由「HAMELN PHARMACEUTICALS GMBH」製劑廠公司管

理主管 Christoph Kerstein 介紹，初步獲知該公司營運情形。

10：30 步行至隔壁 Siegfried Hameln 廠區由該廠區廠長 Dr.Jurgen Betzing 陪同依製程進行參觀與介紹，初步獲知該廠生產作業情形。

12：30 離開 Siegfried Hameln 廠區，回公司審查文件。

16：30 離開公司。

9/13 (TUE) 14：45 於漢諾威機場搭乘荷蘭航空公司班機前往荷蘭。

17：00 抵達阿姆斯特丹國際機場。

20：40 轉機至台灣。

9/14 (WED) 14：45 抵達台灣桃園國際機場。

第三章 稽核概況與心得

一、挪威「VISTIN PHARMA AS, KRAGERØ PLANT」原料廠

(一)稽核主題

本次為例行性輸入原料藥供應商稽核，本廠目前提供主成分原料磷酸可待因 (Codeine Phosphate Hemihydrate)已於 103 年 4 月取得輸入藥品許可證，一方面供廠內生產磷酸可待因錠 15、30 毫克與注射液 15 毫克等鎮痛劑，年需求量約 90 公斤，另一方面供國內藥廠生產感冒藥製劑原料，年需求量約 610 公斤，總計一年需求約 700 公斤。本次採購 1500 公斤，採分次訂貨方式，以減少庫存及成本支出壓力，目前已分次交貨 300 公斤及 500 公斤。稽核範圍(含區域)包括原物料/成品倉庫、品管實驗室及製造場所等。

(二)整體概況

本廠位於挪威首都奧斯陸西南方約 195 公里小鎮克拉格勒的郊區，建立於 1950 年，為一合成原料及生產固型製劑之藥廠，1998 年以 Weifa 命名，2015 年分為 Weifa 公司及 Vistin 廠。Vistin 廠又分為 Gruveveien 及 Fikkjebakke 2 廠區，相距約 10 公里，本次查核原料磷酸可待因於 Gruveveien 廠區生產及儲存，文件審查及放行則於 Fikkjebakke 廠區執行，Fikkjebakke 廠區以專一生產 Metformin 原料

及固體製劑為主。Gruveveien 廠區於 2012 及 2015 年曾接受挪威 Norwegian Medicines Agency(NoMA)查核，具 GMP Certificate，本產品亦有歐盟出具之 Certificate of Suitability to the European Pharmacopoeia(CEP)及 European Drug Master File(ASMF)等品質證明文件。

(三)稽核所見情形

依已事先通知於 Vistin 廠之稽核行程表(表 1)召開啟始會議，雙方自我介紹，先由本廠說明本次稽核目的、範圍、流程、報告格式及回復時間。出席人員包括品保主管 Ase Musum、製造主管 Vegard Heggem、業務主管 Asgeir Ringdal 及原料監製藥師 Hege Brenna Niksen 等人，由製造主管 Vegard Heggem 說明該公司歷史、產品品項及組織分工，特別請其說明原料磷酸可待因的產能、製程管控及步驟。下午則至 Fikkjebakke 廠區審查文件及放行作業。

首先進入生化實驗室觀察實驗室作業，進入前有門禁管制且需更衣及配戴護目鏡，目前只有執行微生物限度試驗，設備包括 2 台生物安全櫃及 2 座實驗桌，使用方式以採購已製備完成的各培養基，環境有溫、濕度監控。抽查其檢體之批號、數量、狀態及收受時間，核對由電腦印出之檢體登錄單內容，記錄尚完整符合且可追溯，尚符合規範，惟，磷酸可待因原料取樣後置於微生物實驗室，但未加鎖儲存。另於安定性試驗之長期試驗採 25°C 及 60%相對溼度之恆溫恆濕房間方式執行，實際為 25.4°C 及 58.9%，核對實際原料標示與帳本相符，加速試驗則採安定性試驗箱方式執行，兩者均具有不斷電系統及警報通知裝置。

本次申請產品之主成分原料之起始原料 Concentrated poppy straw(CPS)儲放於雙重鎖之專用倉庫，審查其批號與抽樣數量及時間，第 3 包已抽樣標示 21.70 KG，依根號 N+1 方式抽樣容器單位數執行鑑別試驗，尚符合相關規範。

進入有門禁管制之生產區，依 SOP 規定需更衣及配戴護目鏡，依製程步驟逐一視察，包括下料溶解、甲基化反應、純化、沉澱、結晶、再溶解、過濾、磷酸化、乾燥、粉碎、稱量及分裝等，分裝後成品置於製造區中倉庫。各製程下料以密閉式管路連通，依反應器高度設置梯間，以利操作及觀察。製造區之 4-219 室中，等待下料之數包半成品置於梯間，其中 1 包批號 1600155，僅以簽字筆標示，無標籤。自乾燥步驟後於 D 級清淨區進行，應再一次更衣，更衣室有操作人員之更衣圖示。製造區之 4-214 室中，D 級區之作業員手套未適當戴好。

下午則至 Fikkjebakke 廠區審查文件，審查其批次並請其說明各製程之目的、參數、產率、次批混合方式、批量及各管控點，包括以 TLC 法檢測 NaOH 水層中嗎啡含量應小於 0.1%，以證明甲基化合成反應完整、Toluene 層中可待因含量應小於 0.1%，以證明母液回收完整。取 3 次批各 240 KG 之可代因再結晶半製品

結塊，溶解後過濾磷酸化及乾燥，產出批量 640 KG 成品。其他參數，如 pH 及溫度等均符合製造標準書規定範圍內。

(四)稽核所見缺失(表 2)

- 1、嚴重缺失:無
- 2、中度缺失:無
- 3、其他缺失

編號	缺失分類	缺失項目	法源依據 (西藥藥品優良製造規範)
1.	實驗室	磷酸可待因原料取樣後置於微生物實驗室，未加鎖儲存。	6.11
2.	生產	製造區之 4-219 室中，1 包批號 1600155 半成品僅以簽字筆標示，無標籤。	5.12
3.	生產	製造區之 4-214 室中，D 級區之作業員手套未適當戴好。	5.10

(五)綜合結論

- 1、本次稽核發現生產管理部分尚有待加強。
- 2、本次稽核結果為缺失改善後再核，請該廠於 1 個月內針對缺失進行回復改善。

二、德國「HAMELN PHARMACEUTICALS GMBH」製劑廠

(一)稽核主題

本次為例行性輸入產品供應商稽核，本廠今年起提供醫療院所"哈曼"阿華吩坦尼 0.5 毫克/毫升注射液(Alfentanil-hameln 0.5mg/mL Injection)，本產品已於 104 年 4 月取得輸入藥品許可證，為最終滅菌注射液劑之無菌製劑產品，包裝種類為 1 盒內容 5 支 2 毫升玻璃安瓿，適應症為短效麻醉性止痛劑及麻醉誘導劑，年需求量約 18 萬支，本次採購數量 36 萬支，採分次訂貨方式，1 次訂貨約 6 萬支，以減少庫存及成本支出壓力。稽核範圍(含區域)包括原物料/成品倉庫、品管實驗室及製造場所等。

(二)整體概況

本廠位於德國漢諾威西南方約 40 公里小鎮哈默爾恩的郊區，建立於 1950 年，為一專門接受委託製造之藥廠，1990 年起主要生產無菌製劑，2008 年完成無菌製造區及倉庫之擴建。曾接受各國衛生單位的查核，最近接受美國 FDA 查

核，2010 年本署風管組亦查核過。由於合併的因素，目前由 Siegfried 製藥集團管理及生產，而產品許可證、客戶怨訴、供應商、研發及銷售業務部分仍由 Hameln 公司主導。

(三)稽核所見情形

首先依已事先通知於 Hameln 公司之稽核行程表(表 3) 召開啟始會議，雙方自我介紹，先由本廠說明本次稽核目的、範圍、流程、報告格式及回復時間。出席人員包括管理主管 Christoph 及 Christian、業務主管 Lydia 及 Agnes、查驗登記主管 Anja 等人，由 Christoph 說明該公司歷史、產品品項及組織分工。特別請其說明 Flag label(照片 1)設計的功能及目的，可供醫護人員緊急使用時，迅速、方便且簡單操作貼標示於注射針筒上，以免混淆及誤用，但目前輸入本國的產品未能使用。並調閱製造現場之平面圖及最終產品規格，原料則抽查 type 1 玻璃安甌之檢驗規格、方法及檢驗成績書，資料尚符合相關規範。

之後步行至隔壁 Siegfried Hameln 廠區會議室由廠長(Managing Director)Dr. Betzing 說明廠內概況及其個人資歷介紹，並帶領巡視倉庫，廠內設有多個接收/出貨區，具保護原物料和產品免於受到天氣影響且貨車緊密相連之棚架。原物料接收時，依 SOP 規定使用收貨之 check list 逐項確認執行，進入儲存區前，清潔其外包裝。本次申請產品之主成分原料儲放於雙重鎖之專用倉庫，成品倉儲管理為全自動倉儲系統，人員無法進入，兼具正確及安全性，也可減少人力成本。另儲存區及作業區出口處牆邊放置有編號之白色防鼠板。

人員進入廠區時，依 SOP 規定先卸除個人手表及戒指後更衣，更衣室有操作人員之更衣圖示。生產區包括原料之稱量、混合、過濾、充填、熔封及滅菌，皆位於清淨區，依產品製造流程及屬性分為 A、B、C、D 四級，另外，廠產隔間以透明玻璃區隔，甚至風管亦以透明玻璃材質製成，相當明亮且潔淨為一大特色。

首先是外圍走道為 D 級區，透過玻璃隔間為 C 級區之各原料稱量室，原料先由外圍走道進入時先經過緩衝室，稱量後由另一門出至內圍走道進入下一製程，主成分原料之稱量室則人流專用進出，且進出不同室。經由內圍走道分別進入調劑過濾室及洗瓶烘乾滅菌室，再進入 B 級區背景之 A 級區充填熔封室，充填產品時，同時填入氮氣。

充填熔封後之半成品移出 B 級區，進入 D 級區之滅菌室，執行高溫高壓滅菌釜之最終滅菌。另，水系統包括純水系統及經純水蒸餾之注射用水系統，空調系統則依各空調箱負責各作業場所。

滅菌後半成品移入一般區執行洩漏及異檢，以電位差式設備執行洩漏，再以

自動異檢機檢驗，不良品自動排出。最後進入具重量檢驗之自動包裝線，包括貼標、裝盒，最後裝箱，為一條線之包裝製程方式。

最後進入一般實驗室觀察實驗室作業，審視其氮氣純度之檢驗，備有氧氣之標準氣體鋼瓶，尚符合規範。

審查其清潔確效計畫書及報告，依溶解度和毒性選擇標的成分，評估方式為代入每日最大劑量之計算公式，訂出殘留限量，以 swab 擦拭法評估殘留量，連續執行 3 批，其結果皆符合規定，惟，swab 方法未評估回收率。連續三批製程確效中，批號 721014 之半成品含量超出範圍，僅以個案說明結案，未執行調查。

(四)稽核所見缺失(表 4)

- 一、嚴重缺失:無
- 二、中度缺失:無
- 三、其他缺失

編號	缺失分類	缺失項目	法源依據 (西藥藥品優良製造規範)
4.	文件	清潔確效計畫書中 swab 方法未評估回收率。	第一部 4.20
5.	文件	製程確效中，批號 721014 半成品含量超出範圍，僅以個案結案，未執行調查。	第一部 4.20

(五)綜合結論

- 1、本次稽核發現確效文件尚有待加強部分。
- 2、本次稽核結果為缺失改善後再核，請該廠於 1 個月內針對缺失進行回復改善。

第四章 建議

經由本次出國考察之見聞，提出心得建議如下：

- 一、依已建立「供應商管理作業標準」之模式，實際確實執行，以有效地從源頭確保產品品質，惟，出國經費成本及有限時間、人力考量，執行供應商認可與監督之管理作業仍受限制，僅能初步了解供應商製造廠之管理模式及產品製造流程，尚無法全面深入了解。
- 二、輸入品之製造商以 Flag label 設計的功能及目的，可供醫護人員緊急使用時，迅速、方便且簡單操作貼標示於注射針筒上，以免混淆及誤用，可供國內產品參考。成品倉儲管理為全自動倉儲系統，人員無法進入，兼具正確及安全性，也可減少人力成本。廠產隔間以透明玻璃區隔，甚至風管亦以透明玻璃材質製成，相當明亮且潔淨為一大特色。
- 三、遵循 PIC/S GMP 相關規範，暨為維護國內病患之安全，進行國外原料藥及製劑供應商之實地考察實有其必要性，應繼續維持進行。本次為本廠依「供應商管理作業標準」進行海外供應商稽核，稽核結果等資料製成 GMP 文件備查。對稽核前的準備應充分，如針對原料廠應熟讀稽核產品之「原料藥主檔案 (Drug Master File, DMF)」，製劑廠則應熟讀該廠之「工廠基本資料(Site Master File, SMF)」，對稽核技巧、方式、內容、相關程序及外語能力仍應加強訓練，再配合成本考量，應可達到有效管理之目的。

表 1、挪威「VISTIN PHARMA AS, KRAGERØ PLANT」稽核行程表

Agenda of Supply audit

Date: 09.09.2016

Time: 9:00 am to 16:00 pm

Auditor: Hank

Time	Topic	Activities
09:00~09:30	Open Meeting	Reception/Introduction
09:30~10:30	Presentation of Codeine Phosphate Hemihydrate Manufacturing	Quality System. Organization chart and responsibilities of key personnel, QA/QC, etc. Facilities and Equipment System. Production System. Packaging and Labeling System. Laboratory Control System. History of regulatory inspections in last two years, including FDA, EMEA, PIC/S, Q & A
10:30~10:40	Break time	In house
10:40~12:00	Site Audit	Water systems, HVAC/AHU and Other Utilities, Warehouse, Finished Product Storage Area, Receiving Area, Weighing, Dispensing, Production Areas, Processing, IPC, Intermediate Bulk Storage Area, Packaging Area, QC Lab, Microbiological Lab.
~1.5 hr.	Lunch	In house
13:30~15:30	Documentation Audits	See Attachments
15:30~16:00	Close meeting	Manufacturer people and Auditor

Attachment

1. The copies of Manufacture Facility Layout (including cleanliness zones)
2. The copies of diagrams of Codeine Phosphate Hemihydrate Manufacturing
3. The Batch record of Codeine Phosphate Hemihydrate.

表 2、挪威「VISTIN PHARMA AS, KRAGERØ PLANT」實地稽核紀錄表

REPORT

SUPPLY AUDIT OBSERVATIONS

AUDITOR: Hung Chih-Ping (Hank) TEL:		DATE(S) OF AUDIT: 9.9.2016
NAME, TITLE AND SIGNATURE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT IS ISSUED TO: Ase Musum SIGNATURE: 09.09.2016 Ase Musum		
FIRM NAME Vistin Pharma	TYPE OF ESTABLISHMENT AUDITED Follow-up audit	
SITE ADDRESS Gimveien 1, P.O.Box 98, NO-3791 Kragerø.		
DURING AN AUDIT OF YOUR COMPANY, WE OBSERVED: 1. The sampling of codeine in the microbio Lab had been putting in the unlock cabinet, although it is a restricted area. 2. In the area 4-219 ^{Hung Chih-Ping 15.9.2016} 4-219 (in the production area), the intermediate product batch 1600155 was not ^{been} labelled properly. 3. In the room 4-214, the operator does not wear the gloves properly. according to the ^{Hung Chih-Ping 9.9.2016} (blank)		
AUDITOR SIGNATURE Hung Chih-Ping (Hank)	AUDITOR(S) NAME AND TITLE Hung chih-Ping (Hank) ^{QA} manager	DATE ISSUED 9.9.2016

表 3、德國「HAMELN PHARMACEUTICALS GMBH」稽核行程表
Agenda of Supply audit

Date: 09.12.2016

Time: 9:00 am to 16:00 pm

Auditor: Hank

Time	Topic	Activities
09:00~09:30	Open Meeting	Reception/Introduction
09:30~10:30	Presentation of Alfentanil-hameln 0.5mg/mL Injection Manufacturing	Quality System. Organization chart and responsibilities of key personnel, QA/QC, etc. Facilities and Equipment System. Production System. Packaging and Labeling System. Laboratory Control System. History of regulatory inspections in last two years, including FDA, EMEA, PIC/S, Q & A
10:30~10:40	Break time	In house
10:40~12:00	Site Audit	Water systems, HVAC/AHU and Other Utilities, Warehouse, Finished Product Storage Area, Receiving Area, Weighing, Dispensing, Production Areas, Processing, IPC, Intermediate Bulk Storage Area, Packaging Area, QC Lab, Microbiological Lab.
~1.5 hr.	Lunch	In house
13:30~15:30	Documentation Audits	See Attachments
15:30~16:00	Close meeting	Manufacturer people and Auditor

Attachment

1. The copies of Manufacture Facility Layout (including cleanliness zones).
2. The copies of diagrams of Alfentanil-hameln 0.5mg/mL Injection Manufacturing.
3. The Batch record of Alfentanil-hameln 0.5mg/mL Injection.
4. SOPs and records (Change Control; Complaints; Returns and Recalls; Training and Education; Internal Audits; and Qualification).
5. SOPs and investigation records of OOS, OOT and CAPA (products related)

表 4、德國「HAMELN PHARMACEUTICALS GMBH」實地稽核紀錄表

REPORT

SUPPLY AUDIT OBSERVATIONS

AUDITOR: HUNG, CHIH-PING TEL: 02-26719738		DATE(S) OF AUDIT: 12 September 2016	
NAME, TITLE AND SIGNATURE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT IS ISSUED TO: Anja Bosbach (Head of R-A)			
SIGNATURE: 12.09.16 <i>A. Bosbach</i>			
FIRM NAME Hameln pharma plus gmbh	TYPE OF ESTABLISHMENT AUDITED Follow-up		
SITE ADDRESS Siegfried Hameln, Langes Feld 13, 31789 Hameln, Germany.			
DURING AN AUDIT OF YOUR COMPANY, WE OBSERVED: 1. For the cleaning validation, the recovery test of the swab method is not provide. 2. For the batch no. 721014, the analysis of filter rinse after 3.5l is 0.563 mg/ml (the accepted range is 0.475-0.525 mg/ml), although it shows that was a single event, please provide more explanations on this case. <div style="text-align: center;">(blank)</div>			
AUDITOR SIGNATURE <i>Hung Chih-Ping</i> (Hank)	AUDITOR(S) NAME AND TITLE <i>Hung Chih-Ping (Hank)</i> QA manager	DATE ISSUED 12.9.2015	

圖 1、Flag label

