

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)

赴英國Bard Pharmaceuticals Limited
進行供應商稽查(Vendor Audit)報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：許蓓文研究員兼廠長

派赴國家：英國

出國期間：106年6月24日至106年6月30日

報告日期：106年7月17日

摘 要

依據西藥藥品優良製造規範，製藥廠應建立供應商評估及管理機制，與合格供應商清單。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。鑒於供應商之管理是確保產品品質重要之一環，供應商稽核實有其必要性。本次本署管制藥品製藥工廠基於風險評估後，選擇針對英國Bard廠進行供應商稽核，係考量管制藥品製藥工廠持有該廠製造之輸入藥品許可證「奧諾美速效膠囊」，在國內為一控制疼痛之新成分新藥，該品自105年引進國內販售後，銷售量大幅成長，基於源頭管理及供應商管理之必要性，以保障該產品之品質、安全及有效性，故赴該產品位於英國劍橋科學園區之生產製造廠進行供應商稽核。

「奧諾美速效膠囊」為主成分為 Oxycodone 之速效膠囊製劑，製程包括：調劑、混合、造粒、封裝等過程，本次除對於其生產過程進行了解是否符合我國 PIC/S GMP 相關規範外，亦就該廠對於管制藥品之保全設施與管理進行了解，總體而言，稽核情形及結果，尚符合相關規範及本廠要求。

目 次

壹、目的	4
貳、行程表	4
參、稽核概況	6
一、Bard 製造廠概述	6
二、管制藥品處理及管制摘要	7
三、Mundipharma 之 Risk Management 及新藥研發	8
肆、心得與建議	8
一、心得	9
二、建議	9
圖一：英國內政部(Home Office)發給 Bard 之管制藥品許可證	10
圖二：管制藥品倉儲區(CDs Warehouse)	11
表一：廠區環境控制	11
圖三：廠區安全監控	12
圖四：秤量後管制藥品 API 容器及原料桶上之 Security Tag	12
圖五：管制藥品運輸安全管制	13

壹、目的

供應商管理是確保產品品質重要的一環，依據西藥藥品優良製造規範(第一部、附則第1章及第三部、運銷第7章)，製藥廠應建立供應商評估及管理機制，與合格供應商清單，為確保本廠輸入之藥品在合理安全情況下製造，有效地從源頭確保產品品質，故本廠基於風險評估及人力、經費等之考量，採取逐步對於本廠輸入販售之管制藥品製造廠進行供應商稽核。

由於本廠自105年3月21日陸續開始銷售輸入之第二級管制藥品”奧諾美5毫克、10毫克、20毫克速效膠囊(OxyNorm Immediate Release Capsules 5mg、10mg、20mg)”，該品製造廠為位於英國劍橋科學園區的The Bard Pharmaceutical Plant。由於OxyNorm自開始於國內銷售以來，銷售數字成長速度極快，故本廠於本年度赴該廠進行供應商稽核，以確保產品之品質與安全。

加以，管制藥品製藥工廠現正進行廠房新建暨整建工程，未來新建廠房通過PIC/S GMP查核後，為有效運用現有廠房產能，提高自製比率，管藥工廠將進行膠囊劑型之研發，並規劃於廠內自製，故藉此機會觀摩國際大廠膠囊製劑之研發及生產設備，以作為未來規劃自製生產膠囊製劑之參考。

貳、行程

一、出國行程表:

日期	工作內容
106.06.24	搭機飛往英國倫敦
106.06.25	由倫敦搭乘巴士前往Cambridge(劍橋)
106.06.26	
106.06.27	赴Bard Pharmaceuticals Ltd 進行供應商稽核
106.06.28	
106.06.29	由劍橋科學園區搭乘巴士赴英國Heathrow 機場搭機返台
106.06.30	飛抵台灣

二、赴Bard Pharmaceuticals Ltd 稽核行程

1.2017.6.26.(星期一)

時間	內容	地點
9:30-9:40	Welcome and Introduction	191, R&D Room
9:40-10:20	Bard presentation (Plant, Product Portfolio, IAC network)	191, R&D Room
10:20-12:00	Production overview (Receiving, Storage and Shipment, QC) - Part 1	191, plant
13:00-15:30	Production overview (Mfg/F&P) - Part 2	191, plant
15:30-16:00	Q&A	191, R&D Room

2.2017.6.27.(星期二)

時間	內容	地點
9:30-10:10	Product Quality Review	191
10:10-10:30	UK Regulation on Control Drugs	191, R&D Room
10:30-12:00	Security (site and transport)	191, R&D Room
13:00-14:30	GDP, Track & trace	191, R&D Room
14:30-15:20	Risk Management Plan (if not on Wednesday)	191, R&D Room
15:30-16:00	Q&A & Closing Meeting @ Bard	191, R&D Room

3.2017.6.28.(星期三)

時間	內容	地點
09:30-09:40	Welcome	191, R&D Room
9:40-09:50	Introduction to Mundipharma	191, R&D Room

09:50-10:15	Risk Management Plan	191, R&D Room
10:15-11:00	Agonist/antagonist combination product Presentation(Targin)	191, R&D Room
11:00-11:40	R&D Tour	191, R&D Room
11:40-12:00	Q&A and Closing meeting @ Mundipharma	191, R&D Room
13:00-	Discussion	191, R&D Room

參、稽核概況與心得

一、Bard 製造廠概述:

該廠位於英國劍橋科學園區，主要生產品項以疼痛控制、呼吸道疾病及高血壓等治療之口服藥物，包括速效劑型及控釋劑型。2017 年剛接受過中國大陸及俄國衛生管理單位的 GMP 查核。整個廠區除倉庫外，皆為符合 D 級區之潔淨度區間。該廠生產品項包括有管制藥品 Morphine Sulphate、Oxycodone HCl、Codeine Monohydrate、Tramadol HCl 等，亦包括非管制藥品類的 Theophylline、Aminophylline 等產品，對於管制類藥品之生產製造基本上與其他產品一致，並無特殊或分開管制，僅在倉儲部分對於管制藥品加強管制。

該廠的安全及保全是自廠 Security Operation Group 執行，該廠持有英國內政部 (Home Office) 的管制藥品執照(如附圖一，每年更新)，可進行第 2、3、5 級管制藥品的生產、持有、供應等。所有管制藥品均儲存於加強管制的管制藥品倉儲區(CDs warehouse)，此倉儲區間僅授權特定人員進出，出入需憑人員辨識卡，並設有密碼、CCTV 攝影監控、侵入警示。倉儲區設有柵欄前門及內部鐵門，詳見圖二。

廠區 GMP 環境之壓差、氣流流向、溫濕度均是以中央監控之 Building Management System 進行控制(環境控制條件如表一)。現場操作人員僅需確認作業現場是綠燈(表示一切符合生產條件)，若為紅燈則會鳴警，甚至生產線立即停止，待狀況排除，恢復生

產條件後，始能開始作業。

由於該廠生產線生產安排之現況，會有半製品儲存情形，為確保管制藥品之安全性，管制藥品之原料、半製品及成品均需儲存於管制嚴格之 CDs warehouse 區域。全廠區設有 275 個 CCTV 監控點，其監控情形如圖三。

二、管制藥品處理及管制摘要:

- (一)、管制藥品原料藥入庫:一旦有管制藥品原料藥入庫時，其他非管制藥品之物料作業均暫停，一切以管制藥品原料藥優先，並以 near IR 確認成分無誤後，將其運送至 CDs warehouse 的 pre-fabricated area 區域存放，等候優先抽驗。
- (二)、管制藥品原料藥抽樣及儲存: 管制藥品原料藥經風險評估決定其抽樣量及檢驗項目，經檢驗合格後，將存放於監控嚴格之 CDs warehouse 中，接獲製令後，庫房將原料桶經由緩衝室，交由生產技術人員至秤量室秤取所需之量後，貼上標示有其 Unique Security Tag No.、秤取量、批號等資訊之標籤後，最後加上 Security Tag 防止拆封(詳如圖四)，仍與原料桶一同存放於 CDs warehouse 中，秤取出之管制藥品原料藥，與原料桶所減少之數量將進行確認，二者間不得有誤差。
- (三)、管制藥品原料藥之領取:即將執行生產製令時，生產技術員須至 CDs warehouse 領取管制藥品原料藥，CDs warehouse 管理人員確認領取人身份，並運用原料藥上之 Security Tag 進行確認後，始交付給技術員與其他賦形劑等進入調劑等製造過程。
- (四)、管制藥品半製品之存放:由於該廠各製程生產線的限制，以及對於管制藥品加強管理所需，該廠各階段之半製品，盛裝於生產桶槽中或經雙層塑膠包裝密封，並加上防止拆封之 Security Tag 後，需運送至 CDs warehouse 中存放，但有進行 holding time 驗證，以保障品質。例如:其尚未進行一級包裝之錠劑，以桶裝置於加有防拆封之鐵籠中，其 holding time 可達 12 個月。
- (五)、管制藥品之運送: 針對運送過程，除須符合藥品優良運輸規範(GDP)外，對於運送人員調查及訓練、運送路徑，車輛 GPS 等均有要求，特別是針對跨國運輸時

產生之突發事件，有 Eurowatch(為一保全業者共同組成之聯盟)可提供多種語言之協助，並得以即時通報當地警察機構協助。但該廠將製劑產品運送至經銷商，再由經銷商配送至醫院時，並未要求運送中應將管制藥品另行標示存放。

(六)、管制藥品之銷毀: 依據英國法規，管制藥品之銷毀需有授權之見證人(witness)見證並簽名後才能銷毀，並留存紀錄。所謂的見證人，是需經更嚴格的人身調查後始可擔任，該廠通過調查獲得授權的見證人會刊載在 Home Office 所發給的管制藥品執照上。

依據該廠的 OxyNorm Product Quality Review 2016 (PQR 2016)，該廠 2016 年共計生產了 113 批次的 OxyNorm，包括膠囊含及不含 Bovine 成分的的批次。該產品之製程管制項目(in-process control)，基於各階段製程之確效驗證結果，故僅執行秤重一項，以及最終成品檢驗。

三、Mundipharma 之 Risk Management 及新藥研發:

Bard Pharmaceuticals LTD 雖然是一獨立運作的公司，但新藥研發及全球風險管理是與集團其他藥品公司一同合作，為一 Global PVG System，由英國、美國、加拿大的公司共同合作，透過全球的 Database 來分析處理。Mundipharma 簡介該公司研發 Targin (為 Oxycodone/Naloxone:2/1 製劑)的構想及過程，研究顯示所加入的拮抗劑 Naloxone 可以降低 90%左右的類阿片副作用，故此產品在英國銷售日增。而為何不將此構想用於 Morphine?主要是考量 Morphine 本身會透過肝臟代謝，會影響 Naloxone 的代謝，而 Oxycodone 則不會。

為了研發新藥的需求，Bard 廠設有小規模的試驗用藥生產工廠，全區亦都是符合 GMP grade D 要求，視研發需求可使用各項生產設備製造出小量批次。

肆、心得與建議

一、心得:

此次供應商稽核情形大致良好，由於該廠以口服劑型為主，其生產現場級區要求相對較低，

該廠以全廠線上監控模式，其 GMP 環境要求之壓差、氣流流向、溫濕度均以中央監控之 Building Management System 進行控制，線上操作人員無需檢視壓差表、溫溼度紀錄等，僅需檢視現場之紅綠燈標示，如有異常即發出警報等方式，也算是一種防呆裝置，大幅降低生產線操作人員的負擔。


另外該廠對於所又人員均進行人身調查(包括委外的餐廳員工)，主要是由工作人員自行提供相關資料證明。但對於特定區域(如 Security team、CDs warehouse)管理人員或作為管制藥品銷毀見證人，則公司會有進一步更深入的調查。

該廠對於管制藥品最嚴格的管制區域設定在 CDs warehouse，所以無論是原料藥、半成品及最終成品之儲存均須回到 CDs warehouse。但因 CDs warehouse 並非 GMP 之級區環境，對於半成品之包裝儲存及再進入製程之方式，應加以規範與要求(如密封方式、緩衝區脫包等)，以保障其產品品質。

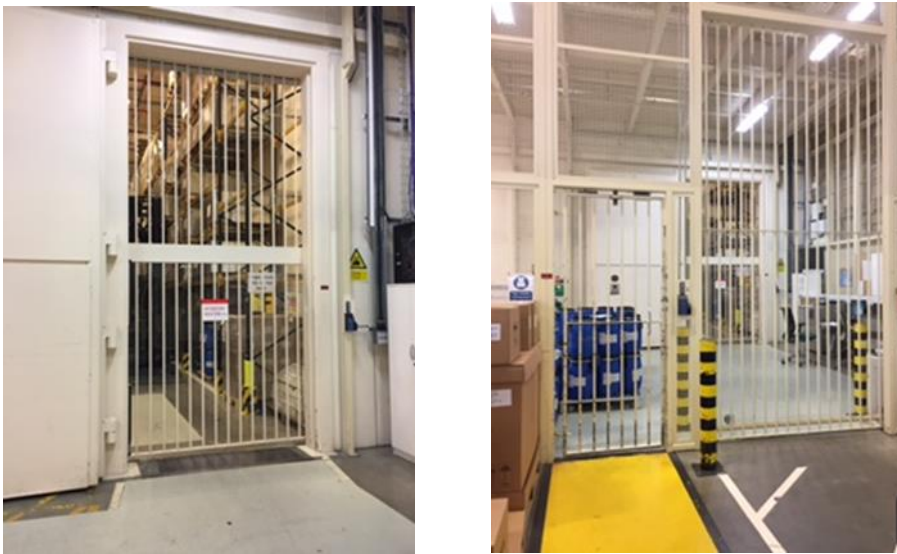
二、建議:

- (一)、該廠對於進廠之原料藥，會先以 near IR 進行成分確認，並以風險評估方式決定驗收檢驗項目，以有效縮短檢驗時間，此點可作為本廠未來驗收參考，考慮以類似儀器進行成分分析。
- (二)、英國法規建立之管制藥品銷毀見證人的制度，以對於管制藥品製藥廠實驗室驗餘檢體、廢液、不良品、安定性試驗過期試驗品等之銷毀，要在這些獲得授權的見證人監督下銷毀，並保持紀錄供查核即可，可大幅降低工廠對此類管制藥品的庫存空間及監管單位監督銷毀程序的工作負擔，值得我國法規單位參考。

圖一：英國內政部(Home Office)發給 Bard 之管制藥品許可證：

 Home Office	UNITED KINGDOM CONTROLLED DRUG LICENCE	
	MISUSE OF DRUGS ACT 1971	
	The Misuse of Drugs Regulations 2001 (Regulations 5)	
UNITED KINGDOM COMPETENT AUTHORITY: HOME OFFICE DRUGS & FIREARMS LICENSING (DFLU) 5TH FLOOR FRY BUILDING 2 MARSHAM STREET LONDON	LICENCE HOLDER REF NO. 815 LICENCE REF NO. 304000 ISSUE DATE: 22 November 2016 EXPIRY DATE: 21 November 2017	
Licensee- BARD PHARMACEUTICALS LIMITED Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0AB	Licensed Premises: Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0GW	
State, in pursuance of the Misuse of Drugs Act 1971 (hereinafter called "the 1971 Act"), in respect of the Misuse of Drugs Regulations 2001 SI 2001/3998 to:		
Is hereby granted a licence by the Secretary of State in the following Schedule(s) to the Misuse of Drugs Regulations 2001:		
Schedule 2 possess Schedule 2 supply Schedule 2 produce Schedule 3 possess Schedule 3 supply Schedule 3 produce Schedule 5 supply Schedule 5 produce		
The licensee shall keep records, in accordance with the record keeping requirements set out in the Misuse of Drugs Regulations 2001, unless the provisions set out in regulation 19(3) apply. Those records, which may be in (bound) hard copy or electronic form, must be retained at the premises to which they relate, for a period of at least two years from the date the last entry is made. Where specified by the Regulations, "registers" must be maintained in accordance with those Regulations. You may be required to produce in paper form pages from your computerised record.		
The licence and any stocks of drugs shall be produced for inspection when required by any person duly authorised under section 23 of the 1971 Act.		
In the event of the licensee ceasing to require a licence or licence(s) above at the licensed premises, or if the authority of the licence is revoked by the Secretary of State, the licensee shall return the licence immediately to the address below. The licensee must provide full details in respect of the destruction of any residual stocks of controlled drugs.		
Authorised Witness to Supervise the Destruction of Controlled Drugs		
Authorised Witness In accordance with the provisions of Regulation 27(1) of the Misuse of Drugs Regulations 2001: Darragh O'Mahony, Thomas Cochrane, Catherine Hartness, Wendy Anderson, Andrew Bridger, Christopher Clay, Michelle Ellis, Alan Hodgkinson, Clare Jolly, Kirsty Mitchell, Michael Paddison, Robert Piper, Kevin Redgewell, Roberto Riccilelli, Joshua Scupham, Dean Smith, William Stoneman, David Wylie-Seaton (hereinafter called "the authorised persons")		
are hereby authorised to supervise the destruction of drugs in the above licensed schedules held at the licensee's premises. In accordance with regulation 27(3), any record that is kept in respect of the obtaining or supplying those drugs that are destroyed under the supervision of the authorised person shall include particulars of the dates of any such destruction, the quantities of the drug destroyed and shall be signed by the authorised person in whose presence the drug must be destroyed.		
Thefts and Losses The licensee must take reasonable precautions to safeguard theft or loss of any drugs in their possession. Thefts or losses should be notified immediately to the Police and the Home Office in writing.		
Furnishing of information The licensee must furnish the Secretary of State such information in relation to this licence as may be required, in accordance with the		

圖二:管制藥品倉儲區(CDs Warehouse):



表一:廠區環境控制:

Area/Room	Differential Pressure	Temperature	Humidity	Filtration
Granulation Suites	-30 pa	16-22 °C 18-22 °C in Vactron Suite	40-60 %RH	HEPA H13
Bin Blending	-15 pa	18-22 °C	No Control	HEPA H13
Compression Suites	-15 pa	18-22 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Coating Suite	-15 pa	18-22 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Multi-Purpose, Sachet Filling, Press Room 10 suites	-15 pa	17-22 °C	50 %RH with Sachet Filling the controlling zone	HEPA H13
Filling and Packaging	-10 pa	18-22 °C	40-60 %RH	F9
Granulation/Compression/Coating corridor	+40 pa	18-22 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Multi-Purpose/Sachet Filling/Compression corridor	+15 pa	18-22 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Spheroids/Extruder corridor	+15 pa	17-23 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Spheroids/Extruder Suites	-15pa	18-22 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Capsule Filling	-15 pa	17-23 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Filling & Packaging and	+20 pa	17-23 °C	40-60 %RH	HEPA H13

Raw Materials Staging areas				
Dispensary	-15pa	17-23 °C	40-60 %RH	HEPA H13
Sample Room	+15	17-23 °C	35-65 %RH	HEPA H13
Warehouse	-ve to staging areas and +ve to outside	17-23 °C	35-65 %RH	F8

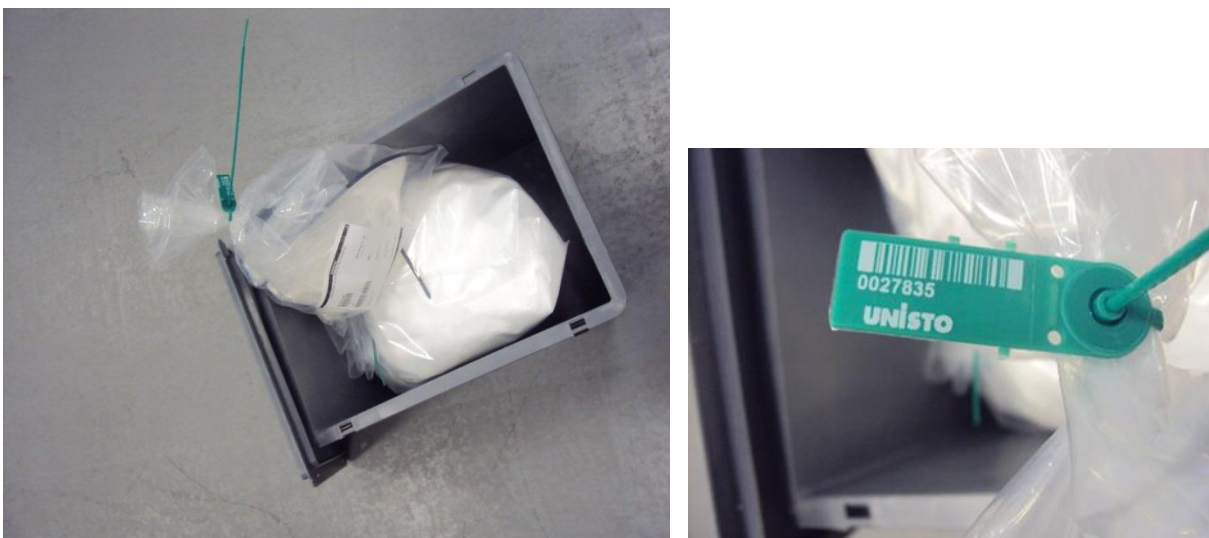
圖三：廠區安全監控：

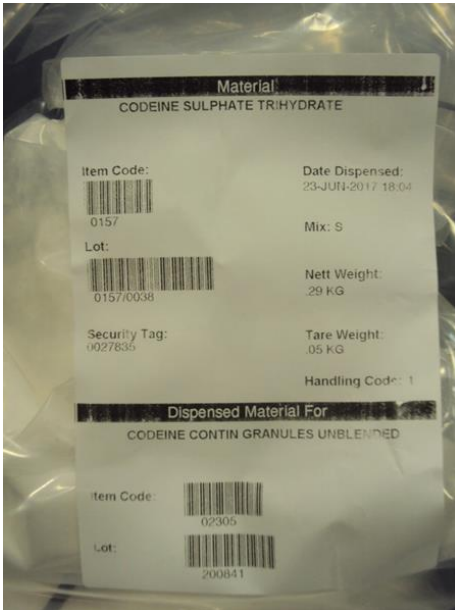
Site Security



- Security Officers : 24/7/365
- CCTV cameras : 275
- Alarms
- Access controls
- Random searching
- Tracking narcotic shipments


圖四：秤量後管制藥品 API 容器及原料桶上之 Security Tag：





圖五:管制藥品運輸安全管制:

Transport Security

Routes	<ul style="list-style-type: none"> • Routes documented, only divert from route on discussion and approval with Security • All vehicles GPS tracked on all journeys • Risk assessed and documented
Drivers	<ul style="list-style-type: none"> • Double manned • Background checked / photo identification • Trained on security and GDP procedures
Vehicle	<ul style="list-style-type: none"> • Solid sided, internal cage, sealing locks, panic alarm • Temperature controlled vehicle (TCV) • Instant reporting / live temperature monitoring / temperature mapped 
Contingency	<ul style="list-style-type: none"> • Incident and escalation process and procedure in place • Secure parking • Eurowatch
Due Diligence	<ul style="list-style-type: none"> • Audited for quality, security and anti-bribery and corruption