

出國報告(出國類別:考察)

赴美國進行管制藥品製造廠 Purdue Pharmaceutical L.P. 供應商稽核報告

服務機關:衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱:周清邦科長、林威廷技術員

派赴國家:美國

出國期間:113年11月10日~113年11月16日

報告日期:114年2月4日

摘 要

依照 PIC/S GMP(西藥藥品優良製造規範)相關規定，本署管制藥品製藥工廠(下稱本廠)為確保供應藥品之品質安全，進行供應商查核。基於藥品安全考量，針對提供本廠疼始康定 10 毫克持續藥效錠及疼始康定 20 毫克持續藥效錠之製藥工廠，位於美國北卡羅萊納州之 Purdue Pharmaceutical L.P. 進行現場實地稽核，其藥品製造、原物料儲存、分析檢驗等尚符合 PIC/S GMP 相關規定。

目 次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、稽核/參訪概況.....	6
肆、心得與建議.....	14
附 錄	
圖 1.....	14
圖 2.....	15
圖 3.....	15
圖 4.....	16
圖 5.....	16
圖 6.....	17
圖 7.....	17

壹、目的：

一、為確保管制藥品製藥工廠輸入藥品「疼始康定 10 毫克與 20 毫克持續藥效錠」之安全、品質及供貨穩定，執行該製造廠(Purdue Pharmaceuticals L.P.)供應商稽核作業，以確保輸入藥品之供應鏈品質管控及滿足國內供應需求。

二、本次查核範圍包括「疼始康定 10 毫克與 20 毫克持續藥效錠之製造(不含包裝)階段」相關之製造區、原物料與成品倉儲區、品質管制部門及支援系統等。

貳、過程：

一、行程表：

日期	地點	目的	備註
113.11.10~11	桃園國際機場至羅利拉姆國際機場	搭機前往北卡羅萊納州	航行
113.11.12~13	北卡羅萊納州	Purdue Pharmaceuticals L.P. 供應商稽核	疼始康定 10、20 毫克持續藥效錠製造廠
113.11.14~16	羅利拉姆國際機場至桃園國際機場	搭機回台	航行

二、赴 Purdue Pharmaceuticals L.P. 稽核行程

(一) 日期：113.11.12(第一天)

Time	Topic	Activities
09:00~09:40	Open meeting	<ul style="list-style-type: none"> • Reception/Introduction • Scope of the inspection • Presentation of the plant • Briefing of qualification and validation
09:40~09:45	Break time	
09:45~12:00	Site tour	<ul style="list-style-type: none"> • Production areas: Manufacturing process、IPC、Bulk intermediate、In-process storage areas
12:00~13:00	Lunch time	
13:00~15:00	Site tour	<ul style="list-style-type: none"> • Warehouse、Utilities
15:00~15:10	Break time	
15:10~16:30	Documentation review	<ul style="list-style-type: none"> • Review GMP documents & records

(二) 日期：113.11.13(第二天)

Time	Topic	Activities
09:00~12:00	Site tour	<ul style="list-style-type: none"> • Quality control department
	Documentation review	<ul style="list-style-type: none"> • Review GMP documents & records
12:00~13:00	Lunch time	
13:00~15:00	Documentation review	<ul style="list-style-type: none"> • Review GMP documents & records
15:00~15:10	Break time	
15:10~16:00	Inspection review and discussion	<ul style="list-style-type: none"> • Consolidation of findings
16:00~16:30	Close meeting	<ul style="list-style-type: none"> • Final discussions of findings

參、稽核/參訪概況：

- 一、 美國管制藥品製造廠 Purdue Pharmaceuticals L.P.，該廠面積約 50 英畝位於美國北卡羅來納州威爾遜布拉德利市國際大道 4701 號，位於羅利以東約 80 公里處。
- 二、 廠區共 1 棟 2 層樓建築物，1 樓為生產區及倉儲區、包裝區、支援系統、品管實驗室及辦公室，2 樓為清潔事務辦公室。
- 三、 廠內生產錠劑管制藥品，未有生物藥品、有害物質（如青黴素、頭孢菌素、抗生素、荷爾蒙或細胞毒性藥物、放射性藥物等）、診斷試劑、醫療器材、化粧品及非人用藥物等特殊類別產品。
- 四、 輸台錠劑泡殼包裝作業委託 PCI (Packaging Coordinators Inc.)公司執行。
- 五、 該廠定期接受美國衛生主管機關（FDA）查核，最近 2 次查核為 2019 年 12 月 12 日至 19 日（定期查核）及 2022 年 7 月 26 日至 8 月 11 日（定期查核）。
- 六、 該廠計有「疼始康定 10 毫克持續藥效錠」（衛部藥輸字第 026432 號）及「疼始康定 20 毫克持續藥效錠」（衛部藥輸字第 026434 號）2 項產品輸台。
- 七、 該廠主要進行工作如下：
 - (一)原料及包材的購買、接收、取樣、測試、儲存。
 - (二)半成品的製造及檢驗。
 - (三)成品的包裝及檢驗。
 - (四)廠內製造及契約包裝商生產藥品之放行和儲存。
 - (五)藥品國內運輸及國際運送。
 - (六)產品研發。
- 八、 品質管理系統

廠內品質管理系統包括製造及發展品質保證部門、研發品質部門、品質管制部門(QC)及第三方機構支援暨品質部門，最終產品放行者為 QA 部門之授權人員。

產品「疼始康定持續藥效錠」年度品質評估依 SOP (O-QA-038) 執行，評估項目大致參照美國 FDA 之規範；查核產品最近 1 次(2023 年 4 月 5 日至 2024 年 4 月 4 日)品質檢討報告，共 86 批，相關異常偏差事件皆留有調查、評估、矯正預防措施等資料供追溯，大致符合規定。

廠內變更管制事項依作業程序 (CQA 1-39) 執行，變更管制需求提出後皆進行登錄與管制，經風險評估後核准與執行，並將教育訓練、產品安定性或確效作業等需求納入考量，廠內皆留有相關紀錄供追溯，大致符合規定。偏差處理程序依作業程序 (CQA 1-33) 執行，將偏差執行分為 3 級，若為 major 等級則須提交偏差報告並進行調查進行根本原因確認。偏離規格 (OOS) 依作業程序執行，由實驗室負責進行調查，需經品保核准，並執行相關預防矯正措施。

該廠品質政策運作符合美國 21 CFR 第 211 部分的規範。品質保證部門負責建立、監控並持續改進該系統，涵蓋材料管理、操作監控、GMP 文件、產品表現等多個領域。每季度進行管理審查，推動並改進確保品質系統運行有效。所有員工均經過 GMP 培訓，並由經理和主管負責確保其操作符合最新要求。公司致力於確保藥品的品質、純度、安全性與有效性。所有員工對品質保證負有責任，並且該系統遵循明確的程序和控制方法，這些程序影響到產品的品質。品質保證部門負責收集與品質相關的數據，如生產測試結果和客訴，並進行分析和評估。品質管理方面，依據計畫進行內部審核確保符合 cGMP 標準，重點在於風險管理與符合規定。對供應商進行審核，確保其能夠提供符合品質標準的產品。

九、 人事組織

本廠員工約 265 人，包括生產部門 101 人、工程部門 20 人、品質部門 77 人及資訊科技部門 14 人等。

員工教育訓練依作業程序執行，對新員工、員工擔任新作業、員工在職訓練等均訂有規範、考核方法並保留訓練紀錄。生產區人員進出管制依作業程序執行，包括工作衣著樣式及更衣程序等要求，大致符合規定。

十、 廠房、設施、設備

(一) 廠房與製造現場

該廠廠房依作業需求配置，主要包括 1 樓之生產區及倉儲區、包裝區、支援系統、品管實驗室及辦公室；2 樓之清潔事務辦公室等；人員進出皆採刷卡管制，秤量區提供層流空氣秤量。

(二) 倉儲系統

廠倉儲區為一般溫控儲存區(15~25°C)，並連線電子型式記錄，每個容器與儲位皆黏

貼標示，並以 SAP 電腦系統管制原料、物料及最終成品之接收、儲存及使用等；接收時依程序執行標示確認，並設有拒用區 2 處，拒用品於品保單位核定後銷燬。

該廠防蟲鼠措施依作業程序(O-GN-041)執行，防蟲鼠裝置之擺放位置依評估規劃之圖示，包括爬蟲與嚙齒動物等項。由負責人員每月檢查，查核紀錄大致符合規定。

倉儲區環境明亮寬敞，產品、原料及成品依類別整齊擺放，儲存高度約 4 至 5 層樓。管制原料區以鐵籠保護，並實施進出登記制度，人員流動路線標示清晰。碼頭設有 4 個車道及外推雨遮，為貨物進出提供良好保護。廠內配備捕蠅燈與溫濕度監控系統，貨物透過 QR 碼管理，方便即時追蹤批次與儲位。成品庫空間寬廣，採用可調式貨架節省約儲存空間。稽核過程中，發現運往台灣的藥品外箱包裝膠帶未黏牢，接收委外公司（PCI 公司）包裝成品時，未有箱體外觀完整性檢查之相關紀錄。

(三)空調系統

該廠定義生產區為 CNC 區，惟其潔淨度符合 PIC/S D 級潔淨標準，空調系統依各作業區環境需求個別設置，氣流走向採走道流向製造區設計，走道與製造區保持 ≥ 10 Pa 之壓差，並於 < 5 Pa 時發出警報。新鮮空氣進入各空氣處理單元(配置 30% ASHRAE 初級濾網及 95% ASHRAE 中級濾網)後，再經由終端 HEPA 濾網，分別提供作業室之潔淨空氣，採上出風側回風方式設計，空氣處理單元各濾網皆有壓差計監控壓差數據並訂有警戒值及行動值。查核製造區空調系統驗證作業，潔淨區空調系統定期驗證依據計畫書執行，包括風速、HEPA 濾網完整性、溫濕度、微粒子等項目，並有檢測頻率及取樣位置圖示相關規範，操作區溫度、濕度及壓差等以電腦系統持續監控，大致符合規範。

查核生產區環境監控作業，微生物檢測依作業程序執行，內容包括監測之項目、頻率及合格標準等，取樣依作業程序規範之取樣圖示及時程表進行取樣，含落下菌、浮游菌、表面附著菌及人員監測等項，並有警戒值及行動值相關規範；廠內分區 4 區執行，每季檢測一區並定期彙整為年度趨勢分析報告，查核 2023 年趨勢分析報告，相關內容大致符合規定。

另，該廠因生產管制藥品，製程採密閉式設計，生產管制區作業人員著動力式空氣濾淨呼吸防護裝備操作，每次操作時檢視設備流量指示確認 HEPA 濾網過濾效能。該廠使用三台火管式鍋爐，燃料為天然氣或備用燃油，鍋爐最高壓力為 150 psi，最大產出 20,700 磅蒸氣，主要用於環境調節和加熱。與產品直接接觸的蒸氣由潔淨蒸氣產生器產出用以備製純蒸氣及純水。

(四) 壓縮空氣系統

廠內有 4 套無油壓縮空氣產生設備，壓縮空氣產生後先儲存於壓縮空氣槽，後經乾燥機去除所有空氣中的水分，並經 0.1 μm 過濾器去除微粒後，於製造區用於推動設備使用。

(五) 設備

該廠相關確效作業依確效主計畫書 (O-PT-004) 執行。另對於製造設備、支援系統、電腦系統及實驗室檢測儀器等，均分別訂有確效計畫書，並依計畫書執行。廠內儀器設備維護計畫依相關作業程序執行。配備四台 75 馬力無油旋轉螺桿壓縮機，壓縮空氣操作範圍為 110 psi，最大露點 -20°C。壓縮空氣經兩個 570 加侖不鏽鋼接收罐後進入四個乾燥機，每台乾燥機配有 0.1 μm 過濾器，同時監控壓力及露點。

(六) 電腦化系統

廠內使用多套電腦化系統，包括品質管理系統 QMS、電子文件管理系統 EDMS、倉儲管理系統 SAP、實驗室訊息管理系統 LIMS 等，相關系統驗證符合美國 21 CFR Part 11 及 PIC/S GMP 附則 11 要求，相關系統皆以密碼進行權限管制，並有資料備份。

(七) 水系統

水系統之原水為自來水，經 RO 過濾、UV 消毒及蒸餾處理後製成蒸餾水供生產及消毒使用並經過多重過濾與處理後，生產符合**美國藥典 (USP) 規範**的純水，用於製藥生產。整個流程自動化並定期進行消毒以確保水質，正常運作溫度為 25°C，消毒時水溫提升至 80°C 以上**持續 1 小時**。稽核中發現水系統中所有紫外線燈之效能儀表讀數均超過極限值 (100%)，無法辨識其讀值且部分空調系統及水系統之固定管道未標示其內容和流向。

十一、文件管理

廠內文件由 QA 部門依作業程序 (CQA 1-53) 進行管理，內容包括文件之制定、審查、核定、發送、修訂、回收及銷毀等，各項作業程序皆列明有效期間。文件檢查中發現該廠曾執行模擬回收，惟 SOP 未訂定相關規範，待執行改善。文件具有編號、版本及生效日期，並通過生產批次記錄控制生產流程。主配方文件由製藥技術部門負責，並經相關部門批准。SOP 按照既定程序進行全生命周期管理，從領取文件、記錄、審核到存檔均有明確規範。依據書面程序或電子管理系統管理所有文件，確保 cGMP 文件的符合規定和完整性。涵蓋規範文檔、批次記錄、校正與驗證紀錄以及批次核對文件，產品從原材料到最終包裝均進行過程質量控制和追溯。

十二、生產

- (一) 「疼始康定持續藥效錠」製程主要分為原料秤重、混合、打錠、固化(Curing)、膜衣等作業。經上述製程完成之半成品後，置入半成品儲存區待驗及送至外包廠(PCI 公司)執行泡殼分包裝作業。製程確效部分，訂有確效計畫書，確效內容包括製程各階段。查核製程確效報告(PV-OTR-007)，廠內於 2011 年 4 月間，使用 Noramco 公司之原料藥連續執行 3 批次之確效批製程，包含關鍵性製程參數之確認、中間產品至下階段投產之 Holding time 評估、IPC 檢驗之數據、操作人員紀錄之正確性、製程中偏差之調查等，結果符合規定。
- (二) 「疼始康定持續藥效錠」生產區之清潔確效依計畫書執行；查核本產品之清潔確效報告 (FR-CV-OTR-002:10)，包括 pH 值、目視清潔、主成分殘留限量、內毒素及導電度等項目，並完成製程相關設備 Dirty holding time 之評估。
- (三) 該廠包裝生產線主要生產塑膠瓶裝藥品，泡殼作業委託外部契約商 PCI 公司。
- (四) 製造區為非級區 (CNC)，落菌與微粒子檢測結果符合 PIC/S D 級區規範。混和室內 V 型混合機約高 4 層樓、容量 60 立方英尺，操作過程電腦化，並依 SOP 進行清潔以降低粉塵污染。混合區及打錠區設備採密閉式入料設計，減少粉塵散逸。膜衣室配有地秤進行膜衣前後重量檢測，膜衣機採雙噴槍設計，並由電腦精準控制。

十三、品質管制

該廠品質實驗室負責執行進廠原物料、製程中管制、最終成品、水系統環境監測等相關理化及微生物試驗，並以 LIMS 系統進行管理。檢體抽樣後置於上鎖之鐵櫃管制，鑰匙由實驗室督導及主管管理。查核秤量設備使用與清潔、標準品庫存與使用及檢驗設備使用與維護等事項，皆留有紀錄供追溯，大致符合規定。

有關各分析儀器皆訂有明確之操作權限，少部分理化之分析儀器未能符合美國 FDA 21 CFR Part 11 規定者皆已暫停使用，實驗數據皆由儀器上傳至 LIMS 系統進行計算及備份，產品於放行時須執行追蹤稽核審查確認。實驗層析管柱亦以 LIMS 系統管理，查核相關紀錄大致符合規定。

品質控制實驗室負責確保所有原料、成份、藥品包裝容器、封閉裝置等符合相關規範和標準，以便接受每批原料的入庫檢驗。其主要職責包括：

- (一)原料檢測：檢查原料、包裝容器是否符合規格、效能、品質和純度標準。
- (二)安定性試驗：進行藥品的穩定性測試，確保藥品在有效期內符合規定、效能、品質和純度標準。
- (三)設備校正：確保實驗室設備按照既定的程序定期進行校正。
- (四)環境監測：維護常規的環境監測程序，保證生產環境符合標準。

十四、委託製造、檢驗

該廠有部分委託製造作業。輸入藥品之泡殼分包裝委託 PCI 公司執行，並訂有委託合約規範相關權利及義務。該公司亦提供年度產品質檢討，查核最近一次報告(評估期間：2023 年 4 月 5 日至 2024 年 4 月 4 日)，大致符合規範。

十五、怨訴及回收

該廠遵循嚴格的儲存與分銷管理，並對所有產品進行嚴格監控。倉庫環境控制、冷藏儲存及物料管理都經過規範，所有運輸過程可追蹤並配有監控設備。對於藥品客訴，根據程序進行處理並給予回應；若發生產品問題，會啟動產品召回程序並通知監管機構。

十六、自我查核

廠內訂有內部稽核作業程序(O-QA-062)，並使用 QMS 系統進行管理。每年至少執行一次內部稽核，結束 30 日內須完成報告，各部門接獲報告後須於 30 日內完成矯正預防措施，並持續執行成效追蹤。查核 2024 年內部稽核計畫，大致依 SOP 執行。

十七、運銷作業

成品之運送依作業程序執行，訂有運送流程相關規範，包括包裝、裝箱方式及溫度記錄器放置等事項，溫度記錄器由收受者收貨後進行溫度值讀取，大致符合規範。

十八、查驗登記審查相關問題：無。

十九、工廠基本資料 (SMF)

該廠 SMF 最近一版為 2023 年 12 月 14 核定，內容大致依 PIC/S 格式撰寫。

二十、廠方陪同人員

職稱	姓名
VP, Chief of Technical Operations	Donogh McGuire
VP, Quality	Joseph Northington

Director, QA Manufacturing and Development	Lisa E.Eklund
--	---------------

二十一、查核所見缺失

- (一) 嚴重缺失：無。
- (二) 中度缺失：無。
- (三) 其他：

編號	缺失分類	缺失項目	法源依據 PIC/S GMP Guide
1.	設施與設備	原料品管取樣室（217 室）封閉排水孔邊緣表面塗層開裂且生鏽。	第一部 3.9
2.	設施與設備	部分空調系統及水系統之固定管道未標示其內容和流向。	第一部 3.42
3.	設施與設備	水系統中所有紫外線燈之效能儀表讀數均超過極限值（100%），無法辨識其讀值。	第一部 3.41
4.	設施與設備	部分天平未標示稱量範圍，如品管實驗室編號 QC-0461 之天平。	第一部 3.40
5.	文件	接收委外公司（PCI 公司）包裝成品時，未有箱體外觀完整性檢查之相關紀錄。	第一部 4.22
6.	客訴與產品回收	未訂有模擬回收行動相關程序，以評估回收作業之有效性。	第一部 8.30

二十二、綜合結論

- (一) 該廠具有適當之設施、空間及設備，已建立品質管理系統，各項製造作業及 GMP 作業皆訂定明確之書面作業程序，確效及品質管制作業亦已制訂相關計畫書，並確實執行，惟針對廠房設施與設備之維護、委外包裝產品接收及當年度未有實際回收而執行之模擬回收相關作業仍應妥善設計，以確保產品品質。
- (二) 輸入藥品製造工廠 GMP 實務作業應確保相關數據/紀錄之記錄、處理、保存與使用在生命週期內的完整性、一致性與準確性，忠實呈現廠內實際的作業情形，有鑑於近年國際間查核常發現不佳的作業過程或蓄意的虛假偽證，對於藥品的

製造品質及病人的用藥安全有極大的衝擊，因此數據完整性在國際間已是普遍重視之課題，該廠針對數據/紀錄之產生、處理、審核、報告、儲存、復原或稽查等作業均訂具體作業程序其執行大致符合規範。

肆、心得與建議：

(一)心得：

該廠具有適當之設施、空間及設備，已建立品質管理系統，各項製造作業及 GMP 作業皆訂定明確之書面作業程序，確效及品質管制作業亦已制訂相關計畫書，並確實執行。倉庫寬敞明亮，產品依不同類別標示，皆有放置捕蟲燈及溫溼度監控設備，管制藥品原料及成品使用鐵籠保護並管制人員進出，最終產品使用不鏽鋼層架區隔，原物料放置於棧板，未與地面直接接觸。綜上，顯示該廠生產之藥品可達本廠需求。

(二)建議：

該廠廠房設施與設備之維護、委外包裝產品接收時之外觀確認及當年度未有實際回收而執行之模擬回收作業仍應妥善設計，以確保產品品質。

該廠倉儲使用電腦化系統執行儲位管理，建議本廠也可朝此方向思考未來儲位管理之方式。同時為使有限之倉儲空間利用最大化，可採移動式儲架設置，以有效增加儲位。

圖 1 Purdue 藥廠外觀



圖 2 Purdue 藥廠廠區圖

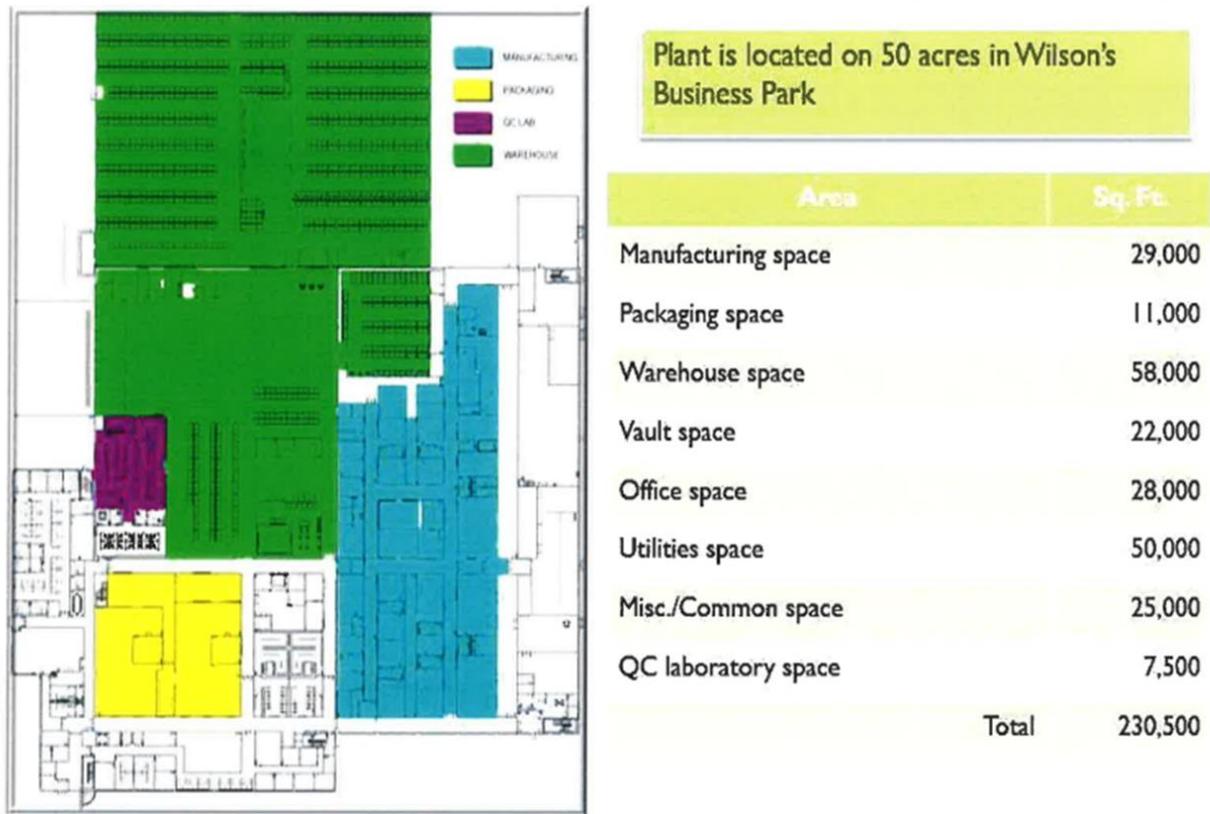


圖 3 Purdue 藥廠人員組成圖

Department	# of Employees	% of Employees
Engineering/Maintenance (Wilson)	20	7.5%
Manufacturing and Packaging (Wilson)	101	38.1%
Quality Assurance (Wilson)	29	10.9%
Quality Control (Wilson)	40	15.1%
Supply Chain/Distribution (Wilson)	18	6.8%
Indirect Support - Other (Wilson)	30	11.3%
Information Technology	12	4.5%
Quality Assurance - Nonsite	8	3.0%
PD&D	5	1.9%
IT- nonsite	2	0.8%
Tech Ops - All Sites	265	100%

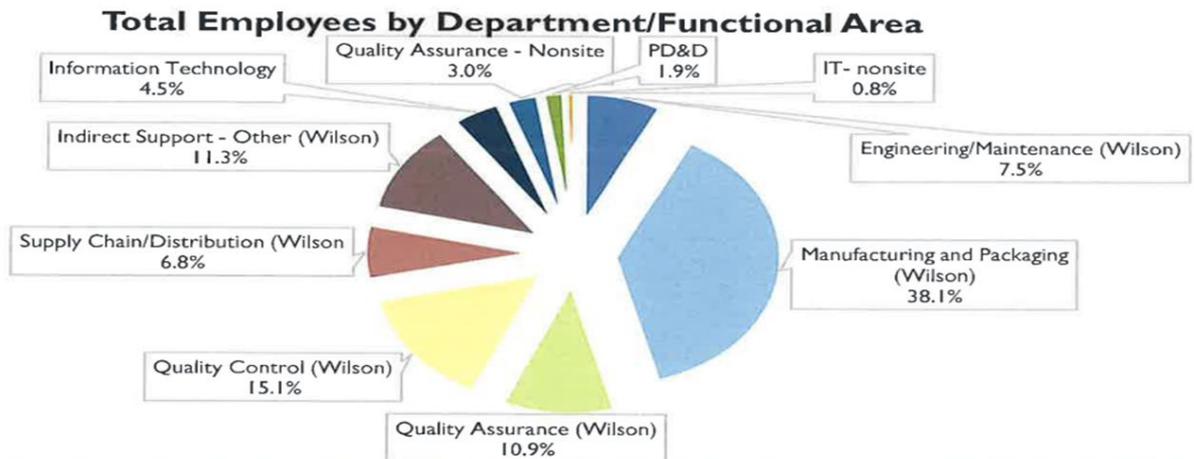


圖 4 藥廠設施（一）



圖 5 藥廠設施（二）



圖 6 藥廠儲存處



圖 7 藥廠入口處



