

「推動國內藥廠實施國際 GMP 標準討論會」

會議紀錄

開會時間：98 年 5 月 25 日（星期一）下午 2:00

開會地點：藥物食品檢驗局二樓第一會議室

主席：陳惠芳 主任

記錄：陳映樺

出席單位及人員：（敬稱略）

徐廷光、鍾柄泓

台灣區製藥工業同業公會 黃柏熊、范雲興、廖玲瑛、蘇美惠、鄭秀勤

中華民國製藥發展協會 蘇東茂、林麗卿、蔡佩珊

中華民國學名藥協會 王舜睦、吳介尊

中華無菌製劑協會 林書仲

台灣藥物品質協會 李安榮、林聖文

經濟部工業局 葉孟宜

中央健康保險局 施如亮

衛生署藥政處 張原溢、林柏年

藥物食品檢驗局 李明鑫、黃琴曉、邱文鏘、陳惠玲、謝綺雯、羅敏

壹、主席致詞：略。

貳、報告事項：推動實施 GMP 國際標準現況報告（藥檢局報告）

一、國際 GMP 標準趨於一致化

（一）PIC/S GMP 與歐盟 GMP 標準一致，並隨著歐盟 GMP 做修訂。

（二）WHO 於 2002 年所公布之 GMP 標準早已等同於歐盟 GMP。以無菌製劑生產環境之潔淨度分級為例，日本最新公告之 GMP 標準亦與歐盟 GMP 一致，美國 GMP 則更為嚴格。

（三）東南亞國家聯盟（亦稱東協，ASEAN）之 10 個國家，已於今(98)年 4 月 10 日簽署「藥品 GMP 查核」相互認證協定，認定彼此之 GMP 證明書與查核報告，並將自 2011.1.1 採用 PIC/S GMP 為其 GMP 標準。

- 二、隨科技進步與觀念革新，藥品品質要求不斷提升，為確保國民用藥安全，實施國際 GMP 標準勢在必行。是以衛生署於民國 93 年即開始推動實施國際 GMP 標準，分別經 93.5.20 及 96.4.24 等產官協商/討論會達成實施時程之共識，於 96.12.19 正式公告實施 PIC/S GMP 之時程（新 GMP 評鑑案自公告日起實施，對於已持有藥品許可證之西藥製劑製造工廠，給予緩衝期間至 98 年 12 月 31 日止。），並於 97.4.24 發函說明相關實施配套措施，訂於 102 年 1 月 1 日全面完成實施。
- 三、實施 PIC/S GMP 之緩衝期間，台灣區製藥公會同業工業曾於 97.7.16 來函提出「採自願性而非強制性實施 PIC/S GMP」之訴求。衛生署在盱衡公會所陳述之困難，且在不違反 WHO 主張 GMP 在一個國家不宜有二套標準之原則下，於 97.9.17 回復可考慮酌予延長完成 PIC/S GMP 之實施時程。製藥公會另於 98.2.20 來函提出延長實施緩衝期 3 年之訴求。
- 四、依據藥檢局 97 年 10 月進行「國內藥廠實施 PIC/S GMP 現況調查」之結果（總共回收 151 份問卷，回收率 93%），已有 12 家藥廠表示已完成符合 PIC/S GMP 規範。
- （一）軟體差異方面，依規範內容高達 50~80% 藥廠均表示已能符合。其他有待加強部分（例如：產品品質檢討、持續性安定性試驗及原料 100% 抽樣鑑別等），將列為未來宣導重點。
- （二）硬體差異方面，較受影響之無菌製劑廠（47 家）及生產頭孢子菌素等特殊產品之藥廠（62 家）中，約有半數藥廠表示尚需硬體改善，惟大都已訂出改善時程。
- 五、另，依據 97.12.31 藥品政策全國會議之結論事項一提昇品質誘因，同成分、同品質，採取同價格，提到藥品品質宜對劑型製程符合 PIC/S GMP（或歐盟 EMEA、美國 FDA 核准），予以提昇品質誘因。其中，藥檢局將負責符合 PIC/S GMP 之認定。

參、討論與決議事項

一、實施國際 GMP 標準（PIC/S GMP）之時程及配套措施

發言摘要：

（一）台灣區製藥工業同業公會：

1. 國內製藥業者皆已認同實施國際 GMP 標準為必然之目標，惟藥廠於

民國 93 年剛完成 cGMP 三階段確效作業，尚需休養生息。另，近年原物料價格上漲，生產成本不斷提高，加上藥價調整政策，對於須投入資金改善硬體以符合 PIC/S GMP 標準之藥廠而言，將有實質的困難，故建議延長實施緩衝期 3 年。

2. 政府 GMP 查廠政策應國內外一致，對於輸入藥品之製造工廠應同樣赴廠執行 GMP 查核，並採用相同之認定標準。

（二）藥檢局：

1. 有關建議延長實施緩衝期：

- (1) 衛生署 96 年 12 月 19 日署授食字第 0961401849 號公告之「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 之時程」，係經與國內西藥製劑製造業者及輸入藥品業者相關公協會召開協商會，對於實施 PIC/S GMP 時程達成了共識，隨後依據協商會之決議，依據行政程序法於 96.10.1 預告實施時程（預告 2 個月）後，正式公告實施。並於 97 年 4 月 24 日發函說明執行配套措施。
- (2) 同時依該公告之時程，自 96.12.19 起所有國內新廠與新增劑型等 GMP 評鑑查核、國外藥廠工廠資料審查、及海外查廠等，皆以 PIC/S GMP 作為查核標準，至今已逾約一年 5 個月。
- (3) 是以，在不宜更改原公告時程之前提下，另可在配套措施方面考慮酌予延長全面完成 PIC/S GMP 之實施時程。
- (4) 為鼓勵業者早日符合國際 GMP 規範，對於通過 PIC/S GMP 查核之藥廠，衛生署將研擬相關獎勵措施。

2. 現行衛生署對於國外藥廠之管理，係依據藥物製造業者檢查辦法之規定，採工廠資料書面審查與赴廠實地查核之雙軌制度，亦符合先進國家現行國外藥廠管理制度之慣例，且藥檢局對於國外藥廠之查核與工廠資料之審查，均與對國內藥廠之查核採用相同之 GMP 標準。針對製藥公會所研提對於國外藥廠應比照國內藥廠赴廠查核之建議，現行礙於人力與預算等相關資源之限制，未來相關制度規劃時將納入參考。

決議：

- （一）維持衛生署 96 年 12 月 19 日署授食字第 0961401849 號公告之實施時程，緩衝期間至 98.12.31 止。

- (二) 配套措施方面，原訂於 102.1.1 全面完成實施 PIC/S GMP，然考量業者困難，對於涉及廠房、設施、設備部分，將延長完成實施時程 2 年。亦即自 99 年 1 月 1 日起至 103 年 12 月 31 日涉及廠房、設施、設備之查核缺失，均暫不列為嚴重缺失，惟廠商應於查廠改善報告中提出實際可行之改善計畫與時程，經藥檢局認可後，須於 103 年 12 月 31 日前完成改善。於 104 年 1 月 1 日起西藥製劑製造工廠全面完成實施 PIC/S GMP。
- (三) 必要時，藥檢局將函文相關醫療院所說明實施 PIC/S GMP 時程。
- (四) 為鼓勵業者早日符合國際 GMP 規範，衛生署將研擬核發「製造藥物許可證 (Manufacturing License)」給通過 PIC/S GMP 查核之藥廠，上面載明生產劑型及「符合國際 GMP (PIC/S GMP) 標準」字樣，該製造許可證將作為符合 PIC/S GMP 之證明文件。其他配套與獎勵措施尚包括：公佈符合 PIC/S GMP 藥廠名單、舉辦頒獎活動，以及持續辦理業者輔導與訓練。

二、「藥物製造工廠設廠標準」部分條文修正草案

說明：

- (一) 因應國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 之實施，藥檢局已於 96.8.30 公告「國際醫藥品稽查協約組織 (PIC/S) 藥品優良製造規範指導手冊」，另配合公告實施時程，須於 98 年底前完成修訂我國「藥物製造工廠設廠標準」，以作為 GMP 稽查結果之判定依據。
- (二) 本次會議討論之「藥物製造工廠設廠標準」部份條文修正草案內容，係藥檢局參照衛生署法規會之意見，將 PIC/S GMP 與原衛生署 93.11.26 所公告 GMP 標準之主要差異納入該設廠標準第三編(藥品優良製造規範)，並修正第三十四條為：『藥品之製造、加工、分裝或包裝等，應符合本編之規定及中央衛生主管機關公告之國際醫藥品稽查協約組織藥品優良製造規範(PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products)』，計修訂 28 條及 2 章之章名、並增訂 5 條。
- (三) 台灣區製藥工業同業公會已於會前提出書面修正建議，會中針對公會提出之修正建議逐條進行討論。

決議：

- (一) 經討論藥物製造工廠設廠標準第 34、36-1、39、40 條之修正內容，已達共識，討論結果詳附件。
- (二) 尚未討論之部份修正條文，將另擇期再議。

肆、臨時動議：

案由一：最近常發生藥檢局依程序通知後續例行性查廠行程，廠商卻於行前或查廠當日表示無法配合查廠行程。

決議：

- (一) 藥廠因故致全廠停工（如：無薪假、員工旅遊等），應敘明理由行文藥檢局進行報備。
- (二) 廠商若於接獲查廠通知後或於查廠當日，才表示無法配合查廠行程者，基於風險考量：
 - 下次將採不事先通知之機動查廠。
 - 情節重大者，依藥事法 71 條及藥物製造業者檢查辦法第 14 條規定，得逕予判定該次檢查結果為不合格。

案由二：新東藥廠涉嫌製造偽藥事件，對業者形象造成衝擊，監察院亦來函要求提出具體改善措施。

決議：基於風險考量，對評為嚴重違反 GMP 之藥廠，將縮短其 GMP 稽查頻率外，同時亦將請地方衛生單位加強赴廠瞭解該等藥廠之最新動態。

散會：下午 5：20

98 年 5 月 25 日會議決議

藥物製造工廠設廠標準部分條文修正草案條文對照表

現 行 條 文	藥檢局修正條文	公會建議修正條文	98.05.25 討論決議事項
第三十四條 藥品之製造、加工、分裝或包裝等，應符合本編之規定。但原料藥、醫用氣體及藥膠布之實施項目、方法、時程，另由中央衛生主管機關公告之。	第三十四條 藥品之製造、加工、分裝或包裝等，應符合本編之規定及中央衛生主管機關公告之國際醫藥品稽查協約組織藥品優良製造規範 (PIC/S : Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products)。但原料藥、醫用氣體及藥膠布之實施項目、方法、時程，另由中央衛生主管機關公告之。	第三十四條 藥品之製造、加工、分裝或包裝等，應符合本編之規定及中央衛生主管機關公告之國際醫藥品稽查協約組織藥品優良製造規範 (PIC/S : Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products)。但原料藥、醫用氣體及藥膠布之實施項目、方法、時程，另由中央衛生主管機關公告之。	維持原藥檢局修正條文。
	第三十六條之一 藥廠製造藥品應符合上市許可之要求，且不得使其藥品因欠缺安全性、品質或有效性而致病人陷於危險，以確保藥品符合其預定效用。 藥廠為確保符合前項規定，應要求其內部各部門與各階層人員及其供應商、經銷商配合，並建立且實施品質保證系統 (Quality Assurance Systems)。	第三十六條之一 藥廠製造藥品應符合上市許可之要求，且不得使其藥品因欠缺安全性、品質或有效性而致病人陷於危險，以確保藥品符合其預定效用。 該品質目標的達成是高層管理者的責任，藥廠為確保符合前項規定，應要求其內部各部門與各階層人員及其供應商、經銷商的參與和承諾。 藥廠並應建立且實施品質保證系統 (Quality Assurance Systems)。	1. 第一項修正為『危害之風險』。 2. 第二項修正為『藥廠為確保符合前項規定，應建立且實施品質保證系統 (Quality Assurance Systems)，並要求其內部各部門與各階層人員及其供應商、經銷商配合。』

品質保證系統應涵蓋本編規定（含製造作業與品質管制），並充分文件化，且應有定期評估品質保證系統之有效性與適用性之自我查核及品質稽查程序，以監測其效果。

所有經許可之藥品，其常規定期性（regular periodic）或輪動式（rolling）之品質檢討應以證實既有製程具一致性、現行規格對原料與最終產品具適當性為目標執行之，以顯現所有趨勢並認明產品與製程之改善事項。

品質檢討通常每年應執行一次並文件化，且除參酌先前之檢討外，並應至少包括下列事項：

- 一、用於產品之原料與包裝材料，特別是來自新來源者之檢討。
- 二、關鍵製程之管制與最終產品結果之檢討。
- 三、不符合既定規格之所有批次及其調查之檢討。
- 四、所有顯著偏離、不相符及其相關調查，與因而採取改正、預防行動所生

	效果之檢討。 五、對製程或分析方法所完成一切變更之檢討。 六、有關上市許可變更之檢討。 七、安定性監測計畫之結果與任何不良趨勢之檢討。 八、所有與品質相關之退回、申訴、回收及當時所執行調查之檢討。 九、所有先前產品製程或設備改正行動適當性之檢討。 十、為新上市許可或上市許可變更所作之上市後許諾之檢討。 十一、相關設備與公用設施（如空氣調節系統、水、壓縮氣體等）之驗證狀態。 十二、技術協議書之檢討，以確保其為最新。 委託、受託製造與委託、受託檢驗，均應正確界定、協議及管制。委託者與受託者間應有清楚訂定雙方職責之書面契約，並於契約清楚約定負責放行每批供銷售產品之權責人員所應執行其完整職責之方式。	
--	---	--

第三十九條 藥廠廠房之建築，應堅固安全；製造、加工、分裝之作業場所，應與事務所、會客室、研究室、餐廳及各所屬廁所完全隔離，並避免使用石棉之材質。 前項建築之設計，應能防鼠、防蟲、防塵；室內天花板、牆壁及地面，應保持平滑而無裂痕及縫隙，且應易於清潔而不發生粉塵，必要時應採用如環氧樹脂或其他易於消毒清洗之材料。室內導管，應選用表面不易積存塵埃之材料，並應力求隱蔽；排水裝置之排水口，應有防止污水回流之設施。	第三十九條 藥廠廠房之建築，應堅固安全；製造、加工、分裝之作業場所，應與事務所、會客室、研究室、餐廳及各所屬廁所完全隔離，並避免使用石棉之材質。 前項建築之設計，應能防鼠、防蟲、防塵；室內天花板、牆壁及地面，應保持平滑而無裂痕及縫隙，且應易於清潔而不發生粉塵，必要時應採用如環氧樹脂或其他易於消毒清洗之材料。室內導管，應選用表面不易積存塵埃之材料，並應力求隱蔽；排水裝置之排水口，應有防止污水回流之設施。 <u>廠房應謹慎維護，確保修理與維護作業不致危害產品品質。廠房應予清潔，並於適當時依詳細之書面作業程序消毒。</u>	<u>廠房應謹慎維護，確保修理與維護作業不致危害產品品質。廠房應予清潔，並於適當時依詳細之書面作業程序消毒。</u>	第三項，維持原藥檢局修正條文。
第四十條 藥廠用於儲存原料、產品容器、封蓋、標示材料與包裝材料及製造、加工、分裝、包裝、儲存	第四十條 藥廠用於儲存原料、產品容器、封蓋、標示材料與包裝材料及製造、加工、分裝、包裝、儲存產品之場所，應具備適當之大小與位		第六項，維持原藥檢局修正條文。

產品之場所，應具備適當之大小與位置。各場所應作適當排列，並依作業性質明確劃分作業場所，且應視需要具備適當之工作空間、隔離效果及清淨度。 前項所稱清淨度，應依製劑性質分級訂定。清淨度相同之作業場所宜集合成一區域；不同清淨度之區域間，應設有緩衝空間或前室，並得以不同顏色及工作服，顯示各作業場所之清溝淨度。 各作業場所不得成為其他作業場所人員之通路；物品之搬運與作業人員之通路，不宜共用或交叉。 原料、產品容器、封蓋、標示材料、包裝材料、半製品或中間產品及產品之儲存倉庫應劃分為待驗、准	置。各場所應作適當排列，並依作業性質明確劃分作業場所，且應視需要具備適當之工作空間、隔離效果及清淨度。<u>為防止未被授權之人員進入廠房，應採取適當措施。</u> 前項所稱清淨度，應依製劑性質分級訂定。清淨度相同之作業場所宜集合成一區域；不同清淨度之區域間，應設有緩衝空間或前室，並得以不同顏色及工作服。顯示各作業場所之清淨度。 各作業場所不得成為其他作業場所人員之通路；物品之搬運與作業人員之通路，不宜共用或交叉。 原料、產品容器、封蓋、標示材料、包裝材料、半製品(中間產品)及產品之儲存倉庫應劃分為待驗、准用與拒用之儲存區域，如須冷藏或有劇毒者，並應具適當之儲存場所。 半製品(中間產品)宜隔離儲存，如未隔離儲存者，應特別注意防止污染及影響品質。<u>對於拒用、</u>	<u>收貨區與出貨區應保護原物料及產品免於受天氣影響，收貨區並應設計且配置成可容許必要時能在進廠原物料儲存前清潔其</u>	
---	--	--	--

用與拒用之儲存區域，如須冷藏或有劇毒者，並應具適當之儲存場所。 半製品或中間產品宜隔離儲存，如未隔離儲存者，應特別注意防止污染及影響品質。 生物藥品工廠與藥廠使用生物技術兼製具有藥理作用之活性物或成分原料藥時，應有獨立或獨棟之廠房，其空氣處理系統並應各自獨立。但製造不具污染性之生物技術產品時，得不需有獨立之廠房及空調系統。 藥廠兼製環境衛生用藥者，其環境衛生用藥之製造、加工、分裝作業場所及原料倉庫，應與藥品製造、加工、分裝作業場所外圍保持八公尺以上之距離。 藥廠兼製	<u>回收、退回之原物料或產品之儲存，應有隔離管制之區域。</u> <u>收貨區與出貨區應保護原物料及產品免於受天氣影響，收貨區並應設計且配置成可容許必要時能在儲存前清潔進廠原料之容器。</u> 生物藥品工廠與藥廠使用生物技術兼製具有藥理作用之活性物或成分原料藥時，應有獨立或獨棟之廠房，其空氣處理系統並應各自獨立。但製造不具污染性之生物技術產品時，得不需有獨立之廠房及空調系統。 藥廠兼製環境衛生用藥者，其環境衛生用藥之製造、加工、分裝作業場所及原料倉庫，應與藥品製造、加工、分裝作業場所外圍保持八公尺以上之距離。 藥廠兼製含藥物飼料添加物者，其飼料添加物之作業場所應獨立設置。 藥廠利用原有設備兼製食品、化粧品、醫療器材或一般商品者，應避免交叉污染並完成確效，且應經中央衛生主管機	<u>進廠原物料之容器。</u>	
--	--	-------------------------	--

含藥物飼料添加物者，其飼料添加物之作業場所應獨立設置。 藥廠利用原有設備兼製食品、化粧品或一般商品者，應避免交叉污染並完成確效。	<u>關核准。</u> <u>製程管制如不致對生產有危害之處者，得在生產區內執行。</u> <u>原料通常應有隔離之抽樣區域。如在儲存區內執行抽樣者，應以能防止污染與交叉污染之方式執行。</u>		
--	--	--	--