

107年度推動藥廠GMP國際化業者說明會

國內藥廠GMP/GDP現況與展望

謝綺雯 科長

食品藥物管理署 風險管理組

107年11月5/9日(北區/中區)

藥求安全，食在安心



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

1



大綱

1.前言

2.法規新知

3.管理現況

4.結語與展望



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

2



前言



藥品GMP躍向國際

▶ 96年12月
公告採用PIC/S GMP標準
新GMP評鑑藥廠，公告日開始實施

▶ 99年1月1日
全面以PIC/S GMP標準執行查核

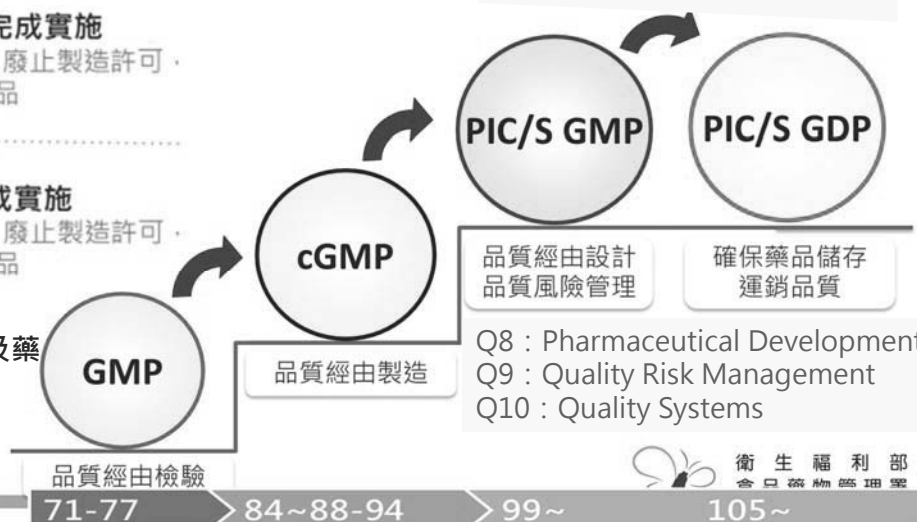
▶ 104年1月1日
西藥製劑廠全面完成實施
未符合PIC/S GMP，廢止製造許可，
禁止製造、輸入產品

▶ 105年1月1日
原料藥廠全面完成實施
未符合PIC/S GMP，廢止製造許可，
禁止製造、輸入產品

▶ 108年1月1日
藥品許可證持有者及藥
廠完成實施GDP



ICH Q8、Q9、Q10

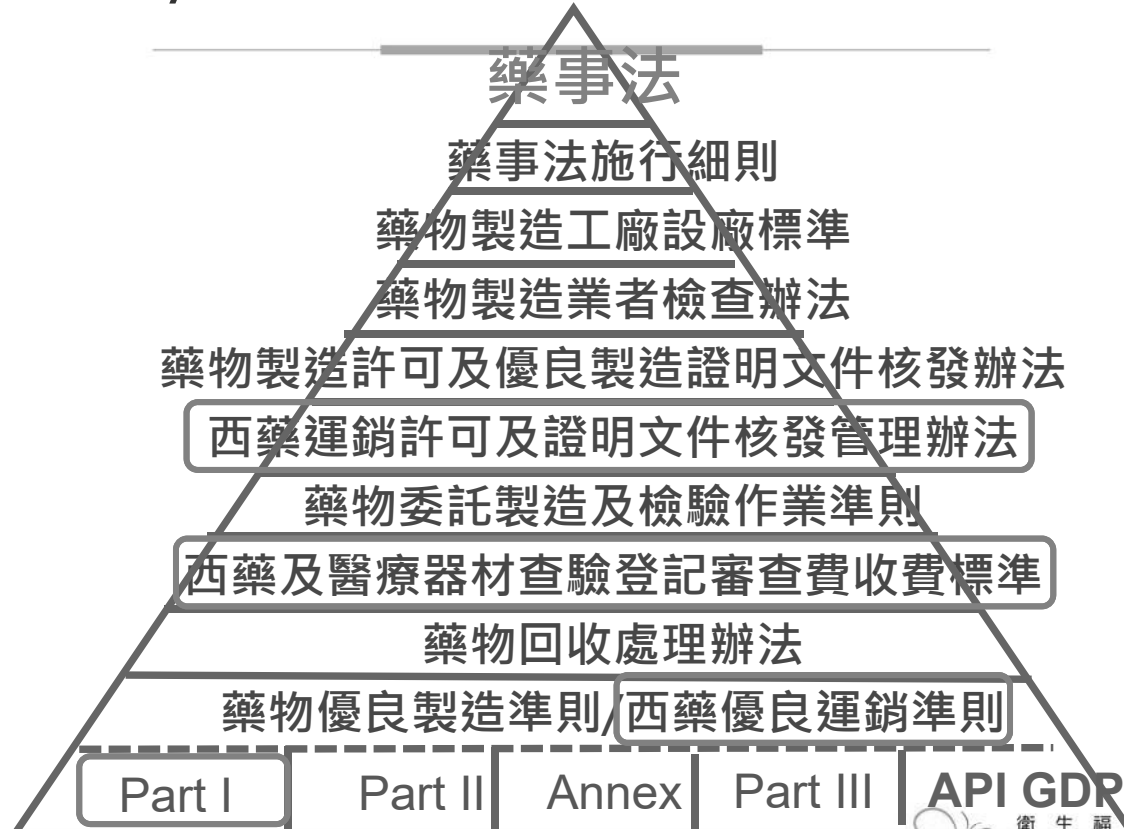




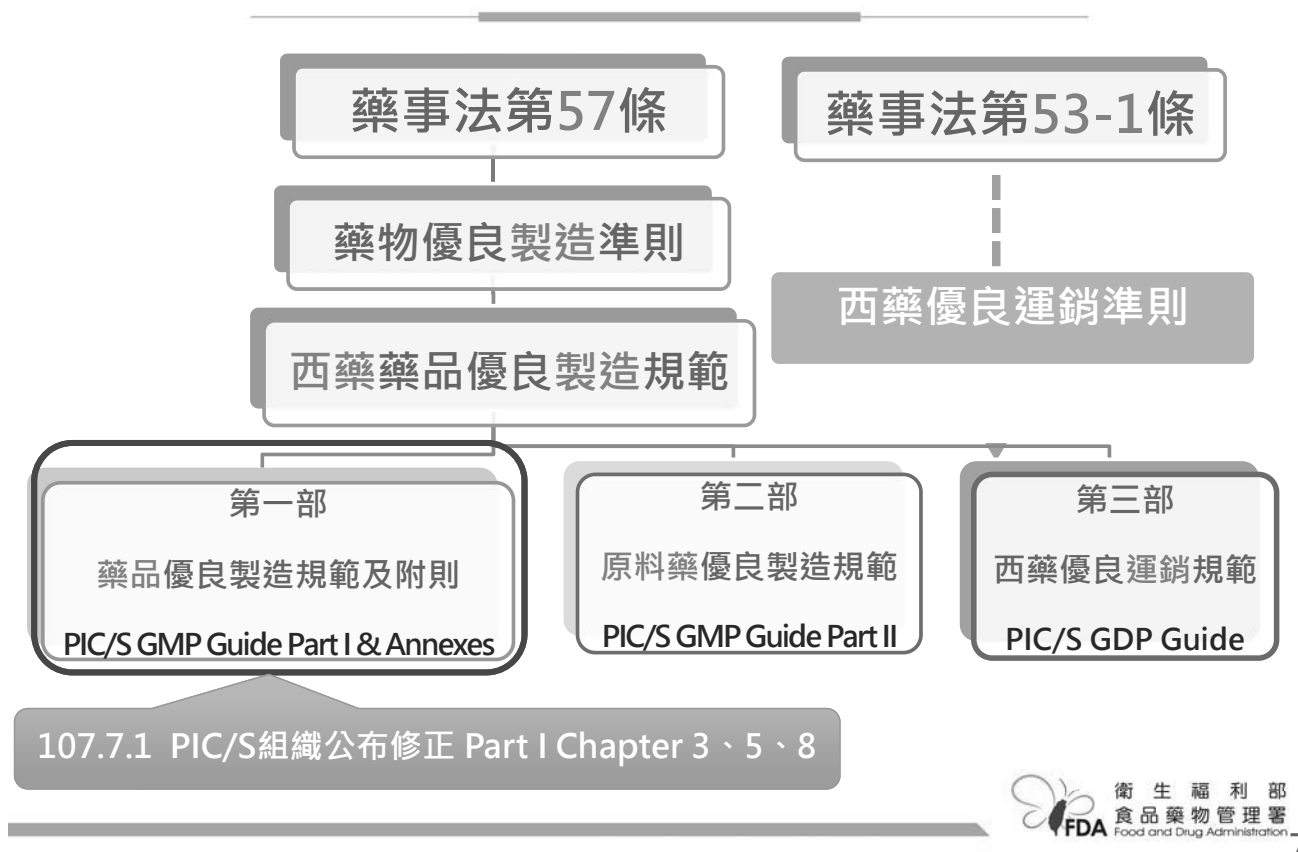
法規新知



GMP/GDP相關法、法規命令制訂與修正



GMP、GDP標準之藥事法法源



PIC/S法規新訊-GMP

107年7月1日PIC/S組織公布最新 PIC/S GMP Guide最新修正內容
Part I Chapter 3、5、8

第三章 廠房設施與設備	• 所有產品應有依風險等級管制之交叉汙染防止 • 毒理學評估相關之殘留限量
第五章 生產	• 生產中之交叉汙染防止分為技術措施(硬體)與組織措施(軟體) • 原料藥應建立供應鏈之可追溯性，且應對於原料藥之製造廠及運銷商進行稽核
第八章 申訴與產品回收	• 整章重新大幅度修正(加入風險管理原則) • 詳述申訴與品質缺陷的處理、評估、調查及檢討

食藥署將予以中譯後公告

PIC/S GMP(PE009-14)第三章 廠房設施與設備(中文版草案)

交叉汙染防止

- 所有產品應經由製造設施之適當設計與操作防止交叉汙染。防止交叉汙染的措施應與風險相稱。品質風險管理原則應使用於評估及管制風險。

依風險等級管制

- 取決於風險等級，對於製造及/或包裝操作可能需要專用的廠房設施與設備，以管制有些藥品所呈現之風險。

專用設施製造

- 當藥品因為下列任一原因呈現風險時，對其製造需要專用設施：
 - 風險不能經由操作及/或技術措施充分管制，
 - 來自毒理學評估的科學數據無法支持可控制的風險（例如來自高致敏物質的過敏潛在性，如β-內醯胺）
 - 衍生自毒理學評估的相關殘留限量，無法經由經確效的分析方法滿意測定。



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

9

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-1(中文版草案)

生產中交叉汙染的防止有較大幅度修正

- 通常，非藥品之生產應避免在預定生產藥品的區域與設備中為之。但如適用時，可採取下文和第3章所述之防止藥品交叉汙染的措施。工業毒物，如殺蟲劑（除非用於製造藥品）與除草劑之生產及/或儲存，不得出現於藥品生產及/或儲存之區域。
- 應防止原料或產品被另一原物料或產品汙染。該意外交叉汙染的風險，源於製程中未管制之原料藥、其他原物料（起始或製程中）及產品所產生的粉塵、氣體、蒸氣、氣霧、基因性材料或微生物、設備上的殘留物及因作業人員的服裝等，應被評估。該風險的嚴重性隨污染物的種類性質及被汙染的產品而異，交叉汙染尤對以注射及長期投用的產品之使用最具風險。但是，根據汙染的性質和與程度，所有產品的汙染都會給患者的安全帶來風險。



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

10

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-2(中文版草案)

生產中交叉污染的防止有較大幅度修正

- 交叉污染應按第三章所述，經由注意廠房設施與設備之設計予以防止。應該關注製程設計與任何相關技術或組織之措施的實施，包括有效且可再現的清潔程序，以控制交叉污染的風險。
- 品質風險管理過程（包括效價及毒理學評估）應加以使用，以評估及管制由所製造之產品呈現的交叉污染風險。
- 包括的因素有設施/設備的設計與使用、人流及物流、微生物學上的管制、原料藥之理化特性、製程特性及清潔程序，以及由產品評估中所建立關於相關限量之分析能力，也應加以考慮。
- 品質風險管理過程的結果應成為確定哪些廠房設施與設備應專用於特定產品或產品家族的必要性及程度之基礎。這可能包括專用特定的產品接觸零件或整個生產設施。
- 證明合理時，在多產品共用設施內，將生產活動限制在隔離的、自主圍堵的生產區域是可以接受的。

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-3(中文版草案)

生產中交叉污染的防止有較大幅度修正

- 品質風險管理過程的結果應作為確定控制交叉污染風險所需之技術及組織措施程度的基礎。這些可能包括但不侷限於以下內容：
- 技術措施
 - 專用製造設施（廠房設施與設備）；
 - 自足圍堵的生產區域，具有獨立的製造設備及獨立的空調（HVAC）系統。將某些公用設施與其他區域之公用設施隔離開來也是可取的；
 - 製程、廠房設施與設備之設計，使製程、維護及清潔期間中交叉污染的風險降到最低；
 - 使用「密閉系統」操作及設備之間原物料/產品之移轉；
 - 使用實體屏障系統（包括隔離裝置）作為圍堵措施；
 - 有控制之移除接近汙染物來源的粉塵，例如透過局部抽除；
 - 專用之設備、專用之產品接觸零件或專用選定之難以清潔的零件（如過濾器），以及專用之維護保養工具；
 - 使用一次性使用之拋棄式技術；
 - 使用易於清潔的設備；
 - 適當使用氣鎖室及壓力梯度，以將潛在空氣汙染物侷限在特定區域內
 - 將由未經處理或處理不足之空氣再循環或重新進入所造成的污染風險降至最低；
 - 使用經確效有效性之自動原位清潔系統；
 - 對於共同的一般洗滌區域，將設備之洗滌區、乾燥區與儲存區予以分開。

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-4(中文版草案)

生產中交叉污染的防止有較大幅度修正

● 組織措施

- 在時段切換基礎上（以時間分隔之專用）使整個製造設施或自足圍堵生產區域為專用，接著進行經確效其有效性的清潔過程；
- 在處理交叉污染高風險產品時，其特定防護裝應留在該區域內；
- 針對呈現較高風險之產品，每一產品時段切換生產後的清潔確認應被視為一種可檢測性工具，以支持其品質風險管理方法之有效性；
- 取決於污染風險，為了證明防止空氣浮游污染或機械轉移污染之控制措施的有效性，確認非產品接觸表面的清潔與監控製造區域及/或鄰接區域的空氣；
- 廢棄物處理、受污染的沖洗水及髒衣服的具體特定措施；
- 記錄溢出、意外事件或偏離程序；
- 廠房設施與設備之清潔過程的設計，使清潔過程本身不會呈現產生交叉污染風險；
- 設計清潔過程的詳細紀錄，以確保依核准之程序完成清潔，並在設備上及製造區域使用清潔狀態標籤；
- 基於時段切換使用共同的一般洗滌區；
- 工作行為之監督，以確保訓練之有效性及符合相關之程序管制。

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-5(中文版草案)

原料管理有大幅度修正

- 原料供應商的選擇、資格認可、核准及維護以及其採購與接受，應作為製藥品質系統文件化的一部分。
監督程度應該與由個別原料所呈現之風險成正比，考量它們的來源、製造過程、供應鏈的複雜性以及原料在藥品中的最終用途。
應保持每一供應商/原料核准的支持性證據。參與這些活動的工作人員應對供應商、供應鏈及相關風險有最新的了解。可能時，原料應直接從原料製造廠購買。
- 製造廠為原料制定的品質要求應與供應商討論並達成一致。生產、測試和控制，包括其處理、標示、分/包裝與運銷的要求、申訴、回收與拒用程序的適當方面，應在正式之品質協議或規格中予以文件化。
- 對於原料藥與賦形劑供應商的核准及維護，要求如下：

原料藥

- 應建立供應鏈之可追溯性，從原料藥之原料至最終產品的相關風險應正式評估並定期確認。應採取適當措施，降低原料藥的品質風險。
- 應可獲得每種原料藥（包括原料藥之原料）的供應鏈與可追溯性紀錄，並由藥品製造廠保存。

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-6(中文版草案)

原料管理有大幅度修正

- 應對於原料藥之製造廠及運銷商進行稽核，以確認其符合相關之優良製造規範及優良運銷規範要求。
製造許可的持有者應自行或透過代表其履行合約的一方確認此符合性。
- 稽核應具適當之期間及範圍，以確保對GMP進行全面及明確的評估；應考慮到來自於現場其他原料之潛在交叉污染。
報告應充分反映在稽核過程中所執行及所見的情況，並明確指出任何不足之處。任何需要的矯正預防行動應予執行。
- 應在品質風險管理過程中所界定的期間，進行進一步的稽核，以確保標準的維持及持續使用核准的供應鏈。

賦形劑

- 賦形劑及其供應商應根據PIC/S指引PI 045-1「適用於人用藥品賦形劑之適當優良製造規範的正式風險評估準則」，基於正式品質風險評估之結果進行適當管制。

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-7(中文版草案)

原料管理有大幅度修正

- 最終產品製造廠負責按上市許可檔案文件中所描述之原料的任何測試。
可以採用經核准之原料製造廠的部分或全部測試結果，但必須根據附則8至少對每批次進行鑑別試驗。
- 原料的鑑別試驗應依相關上市許可檔案文件的方法及規格進行。
- 該委外測試的理論基礎應證明其合理性及文件化，且應符合以下要求：
 - － 為了保持原料的品質特性，並確保測試結果適用於送交之原料，應特別注意運銷管制（運送，批發，儲存與交貨）
 - － 為了確保符合優良製造規範與上市許可檔案文件中所描述之規格及測試方法，藥品製造廠應基於執行原料測試（包括抽樣）場所之風險，於適當間隔，自行或透過第三方稽核之。

PIC/S GMP(PE009-14)第五章 生產-7(中文版草案)

原料管理有大幅度修正

- 原料製造廠/供應商提供之分析證明書，應由具適當資格及經驗之指定人員簽章。該簽章是確保每一批次皆經過核對符合協議的產品規格，除非另外提供。
- 藥品製造廠應具備處理原料製造廠的適當經驗（包括透過供應商的經驗），包括評估先前收到之批次及在減少內部測試之前的符合性歷史。應考慮原料製造或測試過程中的任何重要變更；
- 為了檢查原料製造廠或供應商提供之分析證明書的可靠性，藥品製造廠亦應基於風險在適當的間隔進行全項檢驗（或透過另外核准的合約實驗室），並將結果進行比較。如果該測試識別出任何差異，則應進行調查並採取適當措施，完成這些措施前，應停止接受原料製造廠或供應商的分析證明書。

PIC/S GMP(PE009-14)第八章申訴與產品回收修正-1(中文版草案)

整章重新大幅度修正(加入風險管理原則)

- 為了保護大眾健康，應具備一個系統及適當程序用以記錄、評估、調查及檢討包括潛在品質缺陷在內的申訴，必要時有效與及時自運銷網路回收人用藥品及研究用藥品。
- 品質風險管理原則應運用於品質缺陷的調查和與評估，以及與產品回收矯正與預防行動及其他風險減低行動相關的決策過程。與本原則相關之指引提供於第一章。
- 當有品質缺陷（製造瑕疵、產品變質、發現仿冒品、不符合上市許可或產品規格檔案或任何其他嚴重品質問題）的情況下，可能導致藥品或研究用藥品回收或供應方面的異常限制時，應及時通知所有相關之主管機關。
- 在市場上之產品被發現不符合上市許可的情況下，需要通知相關主管機關。請參考其他有關之法規要求。

整章重新大幅度修正(加入風險管理原則)

- 有委外活動，合約應描述製造廠、上市許可持有者及/或委託者以及任何其他相關之第三方，對於在缺陷產品之評估、決策、傳播資訊與實施風險減低行動方面的角色及責任。
- 有關合約的指引提供於第七章。該等合約亦應敘述如何聯繫各方負責的品質缺陷管理及回收議題。
- 應由經過適當訓練及有經驗之人員，負責管理申訴與品質缺陷之調查，並決定採取之措施以管理由這些問題（包括回收）所帶來的任何潛在風險。
- 除非有其他理由，這些人員應與銷售部門相互獨立。如果這些人員未包括所涉相關批次（一批或多批）放行證明之被授權人，被授權人應及時正式地執行任何調查、任何風險減低行動及任何回收作業。

整章重新大幅度修正(加入風險管理原則)

- 對於申訴與品質缺陷的處理、評估、調查及檢討，以及實施任何風險減低行動，應有足夠經訓練的人員與資源。對於與主管機關互動之管理，亦應有足夠經訓練的人員與資源。
- 應考慮使用跨領域的團隊，包括經適當訓練的品質管理人員在內。
- 當申訴與品質缺陷處理在組織內由中央統籌管理的情況下，相關各方的相關角色與職責應加以文件化。但是，中央統籌管理不應導致該問題調查及管理的延誤。
- 應有書面程序說明接獲申訴時所要採取之行動。所有申訴都應加以文件化及評估，以確定是否代表潛在的品質缺陷或其他問題。
- 應特別注意確定申訴或可疑的品質缺陷是否與偽造有關。
由於公司接獲之所有申訴並非均代表實際的品質缺陷，故未指出潛在品質缺陷之申訴應予適當地文件化，並傳達給負責調查與管理這類申訴的相關團隊或人員，例如疑似不良事件。

PIC/S GMP(PE009-14)第八章申訴與產品回收修正-4(中文版草案)

- 為了支持調查所提報的疑似不良事件，應具備程序以利要求調查該批藥品的品質。
- 當啟動品質缺陷調查時，應具備程序以解決至少下列事項：
 - 所提報之品質缺陷的描述。
 - 品質缺陷程度的判定。對照及/或留存樣品之檢查或檢驗應被視為其中的一部分，在某些情況下，應執行批次製造紀錄、批次認可紀錄及批次運銷紀錄（特別是對於溫度敏感的產品）之檢討。
 - 需要向申訴人索取有缺陷產品的樣品或者退回品，並且在有提供樣品時的，需要進行適當的評估。
 - 基於品質缺陷的嚴重性及程度，評估品質缺陷造成的風險。
 - 關於在運銷網路中可能需要採取風險減低行動（如批次或產品回收）或其他行動的決策過程。
 - 受回收行動影響之任何市場，對病人藥品可得性衝擊之評估，並應將該衝擊通知相關主管機關。
 - 應該就品質缺陷進行內部及外部之溝通與調查。
 - 識別品質缺陷的潛在根本原因。
 - 該問題所要識別與執行適當矯正與預防行動，並評估該等矯正與預防行動之有效性的需求。

PIC/S GMP(PE009-14)第八章申訴與產品回收修正-5(中文版草案)

- 所提報與可能之品質缺陷有關的資訊應予記錄，包括所有的原始細節在內。
- 為支持所採取之相關調查及採取行動程度的決定，所有提報之品質缺陷的有效性及其範圍應依照品質風險管理原則加以文件化與評估。
- 任一批次中如發現或懷疑有品質瑕疵時，應考慮檢查其他批次，或在某些情況下檢查其他產品，以確定其是否也受到影響。特別是可能含有該瑕疵批次之部分或瑕疵組成物的其他批次應加以調查。
- 在品質缺陷調查過程中及其之後所作出之決定應反映品質缺陷所呈現的風險程度，以及不符合上市許可/產品規格檔案或GMP要求的嚴重性。該決定應是及時的並採用與該些問題所呈現之風險程度相稱的方式，以確保病患的安全。
- 由於品質缺陷之性質及程度的全面資訊於調查早期階段可能並非總是可用，因此在該調查中決策過程仍應確保在適當的時間點採取適當的風險減低行動。所有因品質缺陷而採取之決策與措施皆應加以文件化。

- 當品質缺陷可能造成產品回收或產品供應異常限制的情況下，品質缺陷應及時由製造廠向上市許可持有者/委託者及所有相關主管機關提報。

根本原因分析及矯正與預防行動

- 在品質缺陷調查過程中應進行適當程度之根本原因分析工作。若無法確定品質缺陷的根本原因，應考慮識別出最可能的根本原因並解決這些問題。
- 人為錯誤懷疑或確認為造成品質缺陷的原因時，應正式證明其合理性並應小心謹慎，以確保未曾忽略製程、程序或基於系統的錯誤或問題
- 因應品質缺陷應識別並採取合適之矯正與預防行動。應監測並評估該等行動的有效性。
- 為了需要注意之特定或重發性問題的任何徵象，應檢討品質缺陷紀錄，且應定期執行趨勢分析。

產品回收和其他潛在之風險降低行動

- 為有效的進行任何回收作業或執行任何其他風險降低行動，應建立書面的程序、定期檢查/核對，且於必要時予以更新。
- 產品投放市場後，由於品質缺陷而從運銷網路中之任何取回，應視為並以回收管理。
- 回收作業應能立即且在任何時候啟動。在某些情況下可能需要啟動回收作業，以在確定品質缺陷的根本原因和充分程度之前保護民眾健康。
- 批次/產品運銷紀錄應易為負責回收的人員取得，且應包含關於批發商和直銷客戶的充分資訊（連同地址、上、下班時間的電話/傳真號碼、送交的批次和數量），包含輸出的產品和醫療用樣品在內。
- 對於研究用藥品，應確認所有試驗場所，並指明目的地國家。對於已獲得上市許可的研究用藥品，其製造廠應與委託者合作，將任何可能與經許可之藥品有關的品質缺陷告知上市許可持有者。委託者應實施盲性產品之快速解盲的程序，這是及時回收的必要條件。委託者應確保該程序僅在必要的範圍披露盲性產品識別性。

PIC/S GMP(PE009-14)第八章申訴與產品回收修正-8(中文版草案)

- 考慮到民眾健康的潛在風險及建議回收行動可能產生的任何影響，在與相關主管機關研商後，應考慮回收作業應擴展至運銷網路之多遠。瑕疵批次由於批次到期（例如架儲期較短的產品）而不提出回收行動的情況下應通知主管機關。
- 在產品將被回收的情況下，應事先通知所有相關主管機關。對於非常嚴重的問題（即可能嚴重影響病患健康），可能需要在通知主管機關之前採取快速風險降低行動（如產品回收）。可行時，應嘗試於執行前與相關主管機關商定。
- 應考慮提出之回收作業是否可能以不同的方式影響不同的市場，若在這種情況下，則應與相關主管機關制定適當之針對市場的風險降低行動。考慮到其治療用途，在決定風險降低行動（例如回收）之前，應考慮沒有經許可之替代品的缺藥風險。任何不執行原本所需之風險降低行動的決定都應事先由主管機關同意。
- 回收的產品在等候決定其最終處置方式的期間中，應予識別與標示並隔離儲存於安全區域。所有回收的批次應正式處置，並文件化。將回收產品再加工之任何決定的理論基礎應予文件化並與相關主管機關討論。考慮投放市場之任何經再加工批次的剩餘架儲期亦應考慮。

PIC/S GMP(PE009-14)第八章申訴與產品回收修正-9(中文版草案)

- 回收過程之進度應予記錄直到結束並提出最終報告。該報告應包含送交與收回相關產品/批次的數量調和。
- 回收作業之安排的有效性應予定期評估，以確保其穩健並合用。該評估應延伸從辦公時間內至辦公時間外，且進行該評估時，應考慮是否應該進行模擬回收作業。此評估應被文件化並證明其合理性。
- 除回收外，為了管理品質缺陷帶來的風險，亦可考慮其他潛在之風險降低行動。該些行動可能包括向健康照護專業人員發送關於使用可能有缺陷之批次的警示性溝通。這些應由不同個案之基礎加以考慮，並與相關主管機關進行討論。

PIC/S法規新訊-GDP

107年7月1日PIC/S組織公布人用藥品原料藥優良運銷規範(GDP)

- 本文件係參照國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)107年7月1日公布之原料藥GDP指引(GUIDELINES ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE)(PI 047-1)翻譯修訂，供原料藥製造及販賣業者執行GDP之參考。
- 中英對照文件請至本部食品藥物管理署官網下載。
- 依據藥事法相關規定，西藥業者實施GDP得分階段實施，有關原料藥製造及販賣業者實施GDP之時程，本部將另行公告。
- 有輔導需求者可提出。

先函知業者API的GDP標準，實施時程另外訂定後再行公告

107.8.28函知相關公協會 中英對照版本

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：
聯絡人及電話：林中華 02-27877136
電子郵件信箱：hanklin94030@fda.gov.tw

受文者：衛生福利部食品藥物管理署風險管理組

發文日期：中華民國107年8月28日

發文字號：衛授食字第1071105159號

送別：普送件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：檢送國際醫藥品稽查協約組織人用藥品原料藥優良運銷規範之中英對照文件1份，請轉知所屬會員，請查照。

說明：

一、本文件係參照國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)107年7月1日公布之原料藥GDP指引(GUIDELINES ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE)(PI 047-1)翻譯修訂，供原料藥製造及販賣業者執行GDP之參考。

二、旨揭中英對照文件請至本部食品藥物管理署官網(<http://www.fda.gov.tw>)「業務專區>製藥工廠管理(GMP/GDP)>藥品GDP專區>藥品GDP相關法規、公告或函」下載。

三、依據藥事法相關規定，西藥業者實施GDP得分階段實施，有關原料藥製造及販賣業者實施GDP之時程，本部將另行公告。

四、本署107年度委託社團法人中華民國學名藥協會辦理GDP輔導訪查計畫，相關業者如有輔導之需求，可逕向該協會提出申請。

正本：中華民國汽車路權貨運商業同業公會全國聯合會、中華民國製藥發展協會、杜

FDA Food and Drug Administration

27

PIC/S公布之人用藥品原料藥優良運銷規範

可參考下列三大部分

Part II

原料藥之GMP標準

第17章之原料藥運銷規定

Part III

製劑產品之GDP標準

第一章至第九章之規定

NEW

GDP API

原料藥產品之GDP標準

第一章至第八章之規定

藥事法修正後續子法增修訂(GDP)



藥事法第53-1條(106.6.14總統令公布)

§1經營西藥批發、輸入及輸出之業者，其與採購、儲存、供應產品有關之品質管理、組織與人事、作業場所與設備、文件、作業程序、客戶申訴、退回與回收、委外作業、自我查核、運輸及其他西藥運銷作業，應符合西藥優良運銷準則，並經中央衛生主管機關檢查合格，取得西藥運銷許可後，始得為之。

§2前項規定，得分階段實施，其分階段實施之藥品與藥商種類、事項、方式及時程，由中央衛生主管機關公告之。

§3符合第一項規定，取得西藥運銷許可之藥商，得繳納費用，向中央衛生主管機關申領證明文件。

§4第一項西藥優良運銷準則、西藥運銷許可及前項證明文件之申請條件、審查程序與基準、核發、效期、廢止、返還、註銷及其他應遵行事項之辦法，由中央衛生主管機關定之。

藥事法第92條修正(106.6.14總統令公布)

§1違反53-1條規定者，處新臺幣三萬元以上二百萬元以下罰鍰。

§3第五十三條之一第一項、第五十七條第二項或第四項規定者，除依第一項規定處罰外，中央衛生主管機關得公布藥廠或藥商名單，並令其限期改善，改善期間得停止其一部或全部製造、批發、輸入、輸出及營業；屆期末改善者，不准展延其藥物許可證，且不予受理該藥廠或藥商其他藥物之新申請案件；其情節重大者，並得廢止其一部或全部之藥物製造許可或西藥運銷許可。

西藥優良運銷準則

106.12.28

條文	條文內容
第一條	本準則依藥事法第五十三條之一第四項規定訂定之。
第二條	執行西藥批發、輸入及輸出之業者（以下簡稱業者）之品質管理，應符合附表一品質管理基準之規定。
第三條	業者之組織與人事，應符合附表二組織與人事基準之規定。
第四條	業者之作業場所與設備，應符合附表三作業場所及設備基準之規定。
第五條	業者之文件，應符合附表四文件基準之規定。
第六條	業者之作業程序，應符合附表五作業程序基準之規定。
第七條	業者之客戶申訴、退回與回收，應符合附表六申訴、退回與回收基準之規定。
第八條	業者之委外作業，應符合附表七委外作業基準之規定。
第九條	業者之自我查核，應符合附表八自我查核基準之規定。
第十條	業者之運輸，應符合附表九運輸基準之規定。
第十一條	本準則用詞，定義如附表十。

西藥運銷許可及證明文件核發管理辦法

107.5.28

申請與核發要件

藥商申請運銷許可之基本要件

檢查通過後核發具效期(3-5年)之運銷許可

記載事項與變更、展延

運銷許可應記載事項與變更之申請

運銷許可展延相關規定(後續檢查)

檢查與後續管理

主管機關之檢查(定期不定期)與保全證據之措施

藥商停歇業及廢止運銷許可之後續管理

西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準(草案)

增加GDP檢查收費，於107年10月8-9日和相關公協會協商

國內西藥
販賣業者
運銷品質
檢查

- 1.新設、遷移、擴建、復業或增加運銷作業項目之檢查，新臺幣三萬元。
- 2.後續管理檢查，新臺幣三萬元。
- 3.西藥運銷許可登記事項之變更（未涉及運銷作業項目及貯存藥品之場所變更者），新臺幣二千五百元。

英文西藥
運銷許可
證明文件

英文西藥運銷許可證明文件，新臺幣二千元。

函詢案由2500元提高至5000元



管理現況

藥品優良
連鎖規範
GDP

藥品優良
製造規範
GMP

優良藥品 全民用藥

1 源頭管理 GMP 藥品優良
製造規範
原料藥廠

4 醫療院所/藥局

107年底前，食品藥物管理署將全面要求國內藥廠、製劑廠、
經銷商與國際接軌，違者依《藥事法》處3萬~15萬元罰鍰。學節

GMP

GMP查核結果與製造許可展延期限

改善後核定

- 核發報告同時展延製造許可

改善後再查

- 核發報告同時展延製造許可

嚴重違反GMP

- 複查完成未有嚴重違反者，可展延

展延時間依風險評估2-4年

藥物製造業者檢查辦法

稽查頻率(以風險考量)決定稽查頻率(2-4年)之風險因子

GMP符合程度(查核結果)

- 同意備查
- 改善核定或再查
- 嚴重違反GMP

藥廠風險等級(劑型與製程複雜度)

- 低(固型製劑、藥膠布、物流廠、醫氣廠)
- 中(液劑、半固體劑型、特殊產品)
- 中高(無菌眼用、生物原料藥)
- 高(無菌藥品、生物製劑)

除頻率外，亦會同時考量人、天數

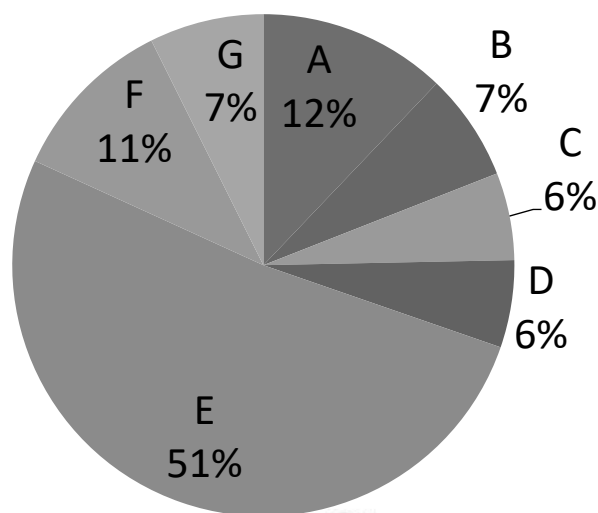
落實各項變更管制與申請報備

國內藥廠各項變更案申請或報備之統計

國內藥廠變更報備案類別分布

106年9月至107年9月

代碼	類別
A	廠區變更 (擴建/變更品管lab、倉庫)
B	廠區變更 (生產區、包裝區變更)
C	廠區變更 (擴建級區、二級包裝線)
D	廠外倉庫 (廠區外、委外)
E	人事
F	設備、支援系統
G	其他(例如SMF變更、批量 變更、製造許可變更等)



107年度重要公告或函釋-修正劑型分類

法律依據

- 藥事法第57條第6項及藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法規定
- 擬定「衛生福利部藥物製造許可及優良製造證明文件」藥品劑型分類原則

重點修正內容

- 無菌製劑之液體劑型區分為大容量(LVP)及小容量(SVP)
- 半固體劑型放寬

舉例說明

無菌製劑：

(1) 液體劑型: 注射液劑(無菌製備-小容量、無菌製備-大容量、最終滅菌-小容量、最終滅菌-大容量)、眼/耳/鼻用懸液劑(無菌製備-小容量、最終滅菌-大容量)。

(2) 半固體劑型：半固體製劑(無菌製備、最終滅菌)。

(3) 固體劑型：凍晶乾燥注射液劑(無菌製備)。

國際衛生主管機關來台稽查經驗-1

- 美國FDA

- 重視異常與偏差之調查及CAPA
- 確認根本原因及相關產品品質影響
- 延伸調查其他批號或產品是否有類似情形
- 是否採取有效之矯正預防行動
- 尋求有經驗之顧問協助改善
- 未完善調查或改善，可能會發出 warning letter

國際衛生主管機關來台稽查經驗-2

英國MHRA(無菌製劑的要求)

- 品質系統

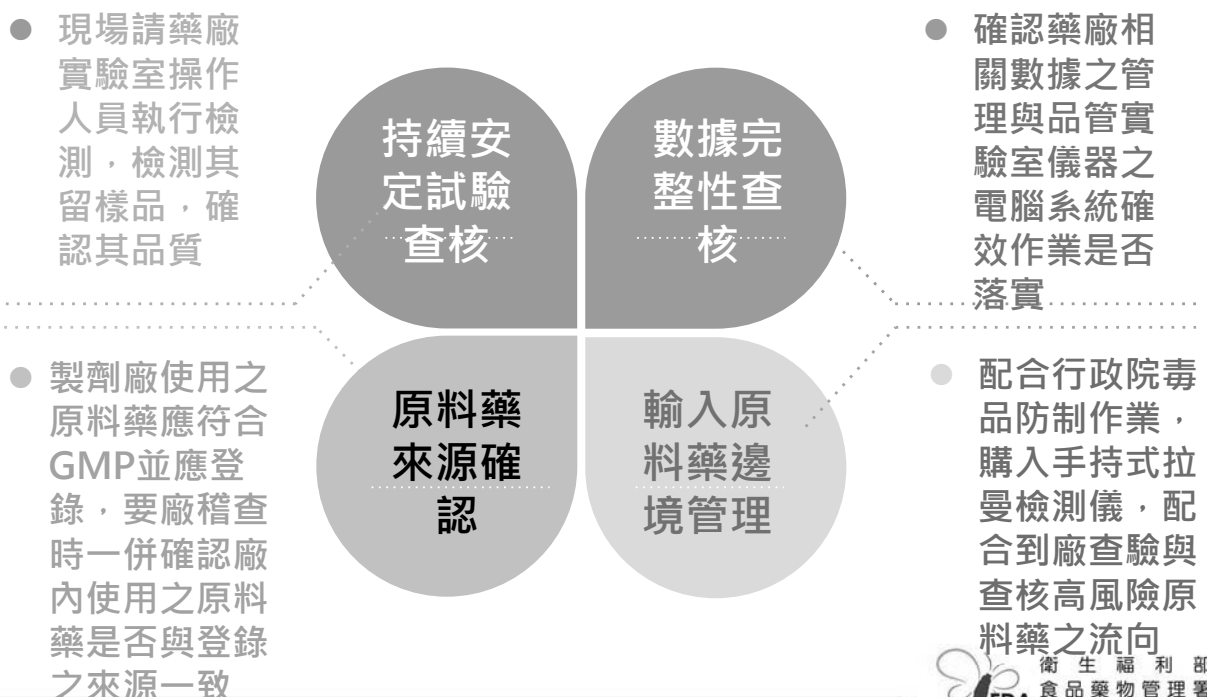
- 偏差案件需詳細描述，適當風險，良好的CAPA與追蹤機制。
- 已接受的前次缺失改善計畫有沒有確實做到
- 主管的監督管理。
- 改善內容應該展現可以降低危害產品之風險。
- 除了改善，也應針對過去做不好而可能會發生的風險以及受影響批次，進行評估。

國際衛生主管機關來台稽查經驗-3

英國MHRA(無菌製劑的要求)

- 人員
 - － 人員知識、說法前後一致、說寫一致
 - － 人員動作，確認是否為日常固定動作，訓練
- 製程
 - 風險評估、科學合理評估
 - 製造現場 (實際操作、進出管制、交叉汙染)
 - 微生物汙染 (人員操作動作、環境監控、人員動線與環境管制)
 - 環境監控
 - 模擬充填
 - 滅菌物品是否又暴露於A級以外區域
- 設施設備與驗證
 - 滅菌確效 (Autoclave、Oven、VHP、那些物品需經過滅菌)
 - 無菌保證性 (滅菌方法、合格標準、VHP物品不互相接觸)
 - Smoke Study

專案主題式查核



數據完整性相關新聞-陸疫苗造假案 1070727

陸疫苗造假案 長生湮滅證據損毀電腦硬碟

發佈：2018/07/27 21:04

更新：2018/07/27 21:23



中國生產狂犬病疫苗日前傳出造假，引發當地民眾人心惶惶。陸媒報導，中國官方已基本查清長生公司違法違規生產狂犬病疫苗案情，長生為湮滅證據並意圖損毀的60個電腦硬碟被追回，生產記錄也都還原。（檔案照片/中新社提供）

● 長生湮滅證據損毀電腦硬碟

- 中國官方清查長生公司違法違規生產狂犬病疫苗的案情，長生為湮滅證據丟棄並意圖損毀的60個電腦硬碟已被追回，生產記錄也都還原。
- 使用超過規定有效期的原液生產成品製劑，虛假標註製劑產品的生產日期，生產結束後的老鼠攻毒試驗，也改在原液生產階段進行。
- 有系統地編造生產、檢驗記錄，開具填寫虛假日期的購買發票

數據完整性通則：ALCOA+

ALCOA

可追溯性
(Attributable)

清晰性
(Legible)

同步性
(Contemporaneous)

原始性
(Original)

正確性
(Accurate)

"+"

完整性
(Complete)

一致性
(Consistent)

耐久性
(Enduring)

可取得性
(Available)

國際間常見的數據完整性問題



105年起，食藥署以委辦計畫方式辦理數據完整性相關教育訓練、輔導與查核

部
署

47

數據完整性之國際相關規範

- Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (PIC/S, DRAFT PIC/S GUIDANCE, August 2016)
- Data Integrity and Compliance With CGMP (USFDA, DRAFT GUIDANCE, April 2016)
- Points to consider Code of Conduct for Data Integrity(PDA, May 2016)
- Guidance on Good Data and Record Management Practices (WHO Technical Report Series No. 996, 2016 - Annex 5)
- GAMP Guide: Records & Data Integrity (ISPE,2017)
- ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions (MHRA, March 2018)
- Data Integrity Management System for Pharmaceutical Laboratories (PDA Technical Report No. 80, August 2018)

部
署

48

公告修正「輸入藥物邊境抽查檢驗辦法」部分條文

第四條之一

原料藥屬中華民國輸出入貨品分類表第二十八章、第二十九章分類號列者，前條第二款抽批檢驗方式，規定如下：

一、抽中者：

(一) 以快速檢測儀器進行檢驗。經判定為毒品者，移請海關或司法警察機關處理。

(二) 檢驗結果為無法判定或未能以快速檢測儀器進行檢驗者，應即封存，並不得擅自開封。

(三) 前目封存之藥品，查驗機關得於報驗義務人依第十八條規定立切結書，並檢附存置地點符合藥物優良製造準則或經直轄市、縣（市）衛生主管機關備查之證明文件後，簽發輸入藥物先行放行通知書，供其辦理通關；其存置地點，未經查驗機關核准，不得擅自變更。

(四) 前目藥品報驗義務人，應主動通知查驗機關派員至符合藥物優良製造準則之地點開封檢驗，符合規定者，依第十九條規定辦理

(五) 抽批檢驗數量，規定如附表一。

二、未抽中者：由查驗機關審核其申請查驗文件，符合規定者，依第十九條規定辦理。

其他專案類查核

- 配合後市場監測結果赴廠查核

- 了解其發生原因及後續調查與改善與CAPA

- 未來查核藥廠時，醫並確認人用藥品用於動物之管理是否符合規定

後市場
監測結果
不合格

人用藥品
用於動物
(草案)

廣告不
實案件
之查核

原料藥
異常事
件查核

- 了解其廣告不實藥品之品質

- Valsartan事件之查核

後市場監測結果發現不合格之機動性查核

- 不合格項目:外觀、含量、溶離度、微生物
- 後續處置
 - 調查報告
 - 矯正預防措施
 - 相關資料:持續性安定性、批次製造紀錄、APR、
 - 確認:檢驗規格方法是否有變更、設備驗證、原料來源、實驗操作人員熟練度、DI等
 - 找出根本原因並做改善
 - 確認其他批次或其他產品是否有相同情形
 - 系統性之改善
 - 若未找出原因改善前，應先暫停生產

使用中國大陸浙江華海製藥公司原料藥之異常事件 後續精進原則

法規面

- 參考ICH法規，強化上市後變更管理
- 持續精進產品製程與檢驗規格
- 建立「Valsartan原料及其製劑中N-亞硝基二甲胺之檢驗方法」，並公開於食藥署網站供各界參考引用

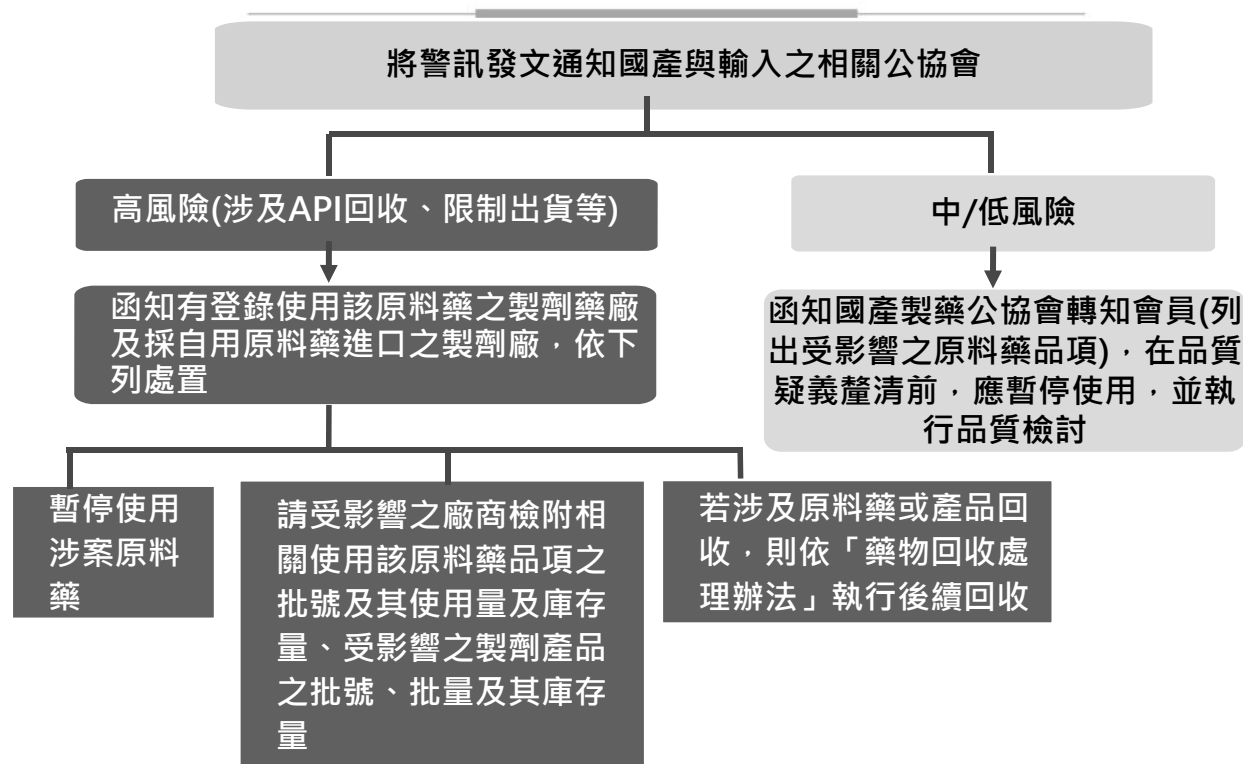
行政管理面

- 強化自用原料管理應依最新品質管制規定
- 強化風險分級增列具基因毒性或致癌性或有急性毒性者皆列為一級回收
- 要求逐批檢驗 Valsartan 原料藥
- sartan家族一併調查

實務面

- 精進上市後稽查，強化供應商管理
- 停止中國浙江華海、中國珠海潤都、中國浙江天宇等三家公司出廠之 Valsartan原料藥輸入，直至確認該等原料安全無虞

接獲有關原料藥製造廠國際警訊後，國內製劑廠之後續處置



人用藥品用於動物之管理辦法(草案階段)

107.4.13農委會預告訂定【人用藥品用於犬貓及非經濟動物之使用管理辦法】

行政院農業委員會 書函

機關地址：100臺北市南海路37號
承辦人：石慧美
電話：(02)2343-1420
傳真：(02)2304-7055
電子信箱：may@mail.baphiq.gov.tw

受文者：衛生福利部

發文日期：中華民國107年4月13日
發文字號：農防字第1071471222號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：

附件：公告pdf檔、公告(稿)odf檔、「人用藥品用於犬貓及非經濟動物之使用管理辦法」草案總說明及逐條說明pdf檔、提要表odf檔(ATTCH1 A2100000010000000 1071471222-公告稿.odt、ATTCH2 A2100000010000000 1071471222草案總說明及逐條說明.pdf、ATTCH3 A2100000010000000 1071471222-提要表.odt、ATTCH4 A2100000010000000 1071471222公告pdf檔.pdf)

主旨：檢送「人用藥品用於犬貓及非經濟動物之使用管理辦法」訂定草案公告，並附「人用藥品用於犬貓及非經濟動物之使用管理辦法」訂定草案總說明及逐條說明各1份，請刊登行政院公報。

說明：檢附法規及行政規則刊登行政院公報資料提要表1份。

正本：行政院公報編印中心(請刊登公報)
副本：衛生福利部、本會資訊中心(附公告(稿)odf檔,請刊登網站)、本會法規會、本會秘書室、本會動物防疫檢疫局(均含附件)

第四條

人用藥品應由藥事法所定領有該藥品許可證之藥商於外包裝加註「本品項專供治療動物使用」之標示，始得販賣予動物用藥品販賣業者或動物治療機構。

前項領有藥品許可證之藥商(以下簡稱藥商)應依動物用藥品管理法取得動物用藥品販賣業許可證。藥商應設置簿冊，詳實登載所販賣人用藥品之品名、批號、數量、對象等相關資料，保存二年以上，並應依中央主管機關公告期限，將前一年登載情形向中央主管機關及中央衛生主管機關申報。人用藥品經依第一項規定加註標示後，不得以任何方式復供人用。

屆時藥品組會擬定後續管理與退場機制

強化無菌製劑廠最終滅菌產品之滅菌條件評估

滅菌條件: ($F_0 \geq 8$)

103年12月31日

宣導國內無菌製劑廠應確保其最終滅菌產品之品質，對其滅菌條件應有適當評估，本署將於後續查核列入重點查核項目。

105年1月20日

再次宣導藥廠應落實滅菌條件之評估作業，並調查各廠最終滅菌產品之滅菌條件相關資料。

105年12月8日、
16日

再次宣導國內無菌製劑最終滅菌產品之滅菌條件應有妥適評估資料佐證其製造品質，本署將於後續查核列入重點查核項目，要求限期改善，若未完成，屆期將停止該品項生產作業。

107年7月16日

再次調查各廠最終滅菌產品之滅菌條件相關資料。

107年10月3日

落實無菌製劑產品最終滅菌條件之評估，應於108年9月30日前完成，並經製程條件變更登記核准，始得進行產品之生產。

衛生福利部
食品藥物管理署
FDA Food and Drug Administration

55

強化與相關公協會溝通

討論GMP相關議題

107.07.
24

國內製藥公協會

-查廠報告及查核機制事宜
-無菌製劑最終滅菌產品 F_0 值事宜

107.09.
10

國內製藥公協會

-邊境查驗抽樣原料藥後續管理事宜

107.10
.8-9、
22

國內與輸入公協會

-收費標準相關議題事宜

GDP

考量GDP係GMP之一部分，GMP藥廠之GDP後續管理將納入GMP管理範疇，一併申請檢查、改善



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

57

西藥製劑GDP分階段實施及時程

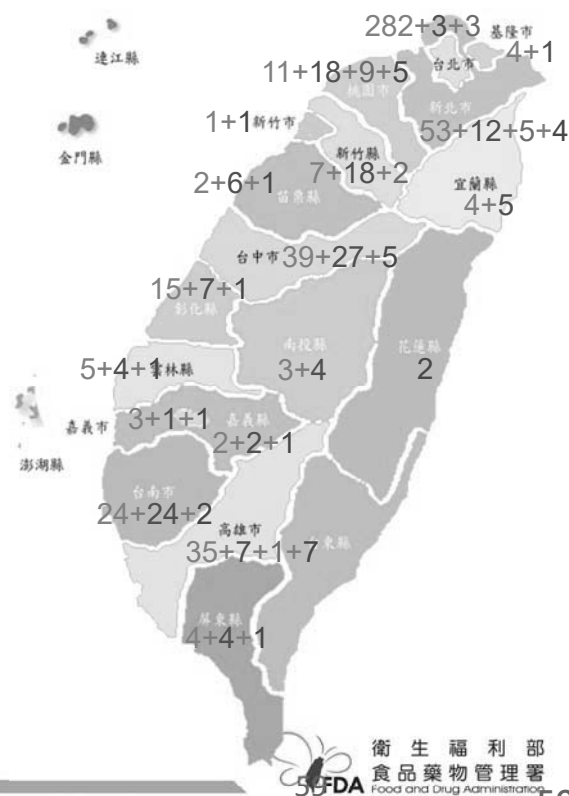


衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

58

共計896家持有藥品許可證的藥商，其中208家暫不列入第一階段，實際列入第一階段業者688家。

- 一. 第一階段實施GDP家數：896家。
- 二. 全數切結或移轉共208家業者，實際應查核688家。
- 三. 截至10月29日止，已通過585家，扣除切結家數，通過率85%。



案例說明



106年發生的藥品重大新聞事件

民眾用藥安全產生疑義

106年3月

冠脂妥偽藥事件

仿冒藥品事件
(藥事法第20條第1款)

106年5月

中榮公司竄改正露丸
標籤與延長效期

106年5月

宇碩興業公司竄改
金平膜衣錠標籤與延長效期

藥品改標事件
(藥事法第20條第4款)

106年5月

天良公司竄改
諾克治痛感冒液標籤與延長效期



衛生福利部
食品藥物管理署

Food and Drug Administration

61

新聞事件之後續處置

冠脂妥偽藥事件

判刑8年
10月

中榮公司竄改正露丸
標籤與延長效期

緩起訴

宇碩興業公司竄改
金平膜衣錠標籤與延長效期

緩刑

天良公司竄改
諾克治痛感冒液標籤與延長效期

緩起訴



衛生福利部
食品藥物管理署

Food and Drug Administration

62

執行GDP查核時發現4大常見藥商管理問題

藥事法
第27
條

藥品貯存倉庫未落
實報備

未經許可擅自將藥
品大包裝分包裝、
貼標成小包裝

藥事法第
57條
、第46
條、第
53條

未建立完整之藥品
運銷紀錄

各項變更未主動報
備

請衛生局列入宣導重點及普查時一併確認之重點

結語與展望



GMP國際管理趨勢

品質管理

風險管理

交叉汙染防治

供應鏈
追溯追蹤

數據完整性

生命週期的品質管理

65

65



展望



GMP

- 落實數據完整性查核作業
- 強化藥廠交叉汙染防治與清潔確效作業
- 持續落實品質風險管理、原料供應鏈

GDP

- 持續推動第二階段業者之GDP作業
- 推動原料藥實施GDP作業
- 落實第一階段業者之後續管理

66