

2020年推動藥廠GMP國際化業者說明會

國內西藥廠GMP/GDP管理現況 與未來展望

謝綺雯 科長

食品藥物管理署 品質監督管理組

109年10月28日(北區)、11月3日(中區)、
11月10日(南區)



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

1

管理現況

2

法規新訊

3

重要政策

4

展望未來



管理現況



衛 生 福 利 部
食 品 藥 物 管 理 署
Food and Drug Administration

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

藥品GMP/GDP管理及挑戰



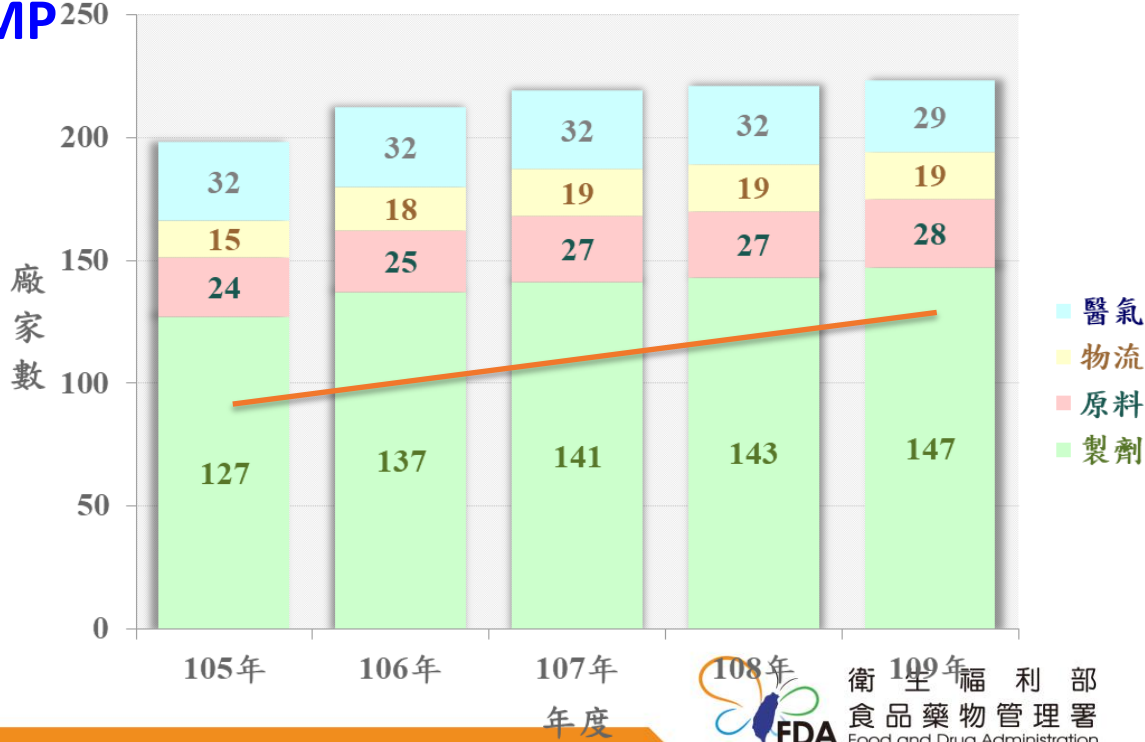
- 本署為PIC/S國際醫藥品稽查協約組織會員；透過PIC/S持續接軌國際



- 西藥廠全面符合PIC/S GMP

國內藥廠 223家

- 西藥製劑廠 147家
- GMP物流廠19家
- 醫用氣體製造廠29家
- 原料藥廠28家



藥品GMP/GDP管理及挑戰



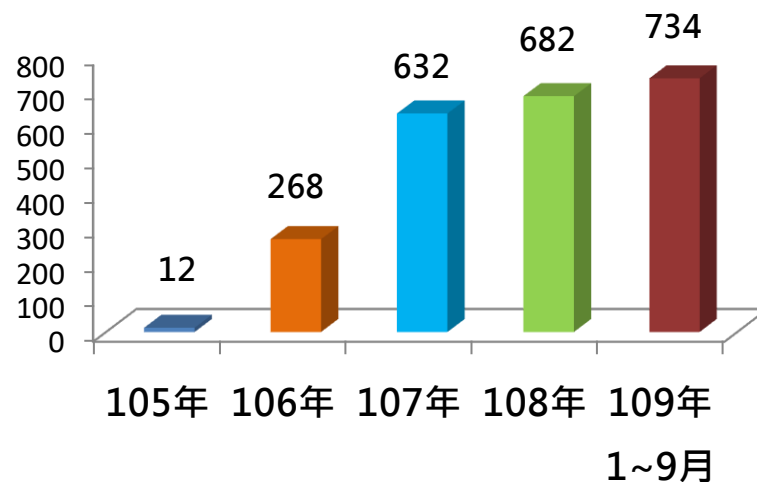
- 本署為PIC/S國際醫藥品稽查協約組織會員；透過PIC/S持續接軌國際



➤ 推動全面符合「優良運銷PIC/S GDP」

- ✓ 第一階段 (西藥廠, 持有西藥製劑許可證之販賣業者) : 計 678家藥商已於108年1月1日起全面符合
- 第二階段 (須冷鏈儲存與運輸之西藥製劑之所有販賣業藥商) : 計248家, 訂110年12月31日前應符合GDP
- 第三階段(西藥原料藥製造廠及持有原料藥許可證販賣業者) : 計135家, 訂111年12月31日前應符合GDP
- (規劃中)所有販賣業藥商(約1500家) , 全面完成實施

歷年通過GDP家數統計



藥品生命週期之GMP/GDP符合性管理



GMP稽查作業

- 新廠查核
- 後續檢查 :2-4 年
- 機動性查核
- 主題式查核

以風險為基礎安排後續稽查
頻率、人天數

以風險為基礎安排後續稽查頻
率、人天數及是否實地稽查或
書面審查

GDP稽查作業

- 新廠商查核
- 後續檢查 :3-5 年
- 機動性查核



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

嚴重違反GMP缺失項目

年度 度 排序	106年	107年	108年	109年 (1-9月)
1	品管實驗數據不實，或調整檢品之積分參數使檢驗結果由不合格變合格。	批次製造紀錄未確實填寫且產品容器上亦未有原始批次相關資訊供追溯。	生產紀錄填寫不實、原料管理作業不實。	持續安定性試驗偏離規格案未落實調查與處置，多項產品檢驗結果不合格(OOS)未經調查
2	實驗室部分作業紀錄填寫不實。	實驗室電腦產品資料夾尚有Test及失敗資料夾，發現多筆檢驗數據有疑慮。	產品檢驗報告未能適當判定與放行。	產品製程發生異常未經調查即重工，且未有重工紀錄。
3	產品試驗發生超出規格情形，廠內未予調查即再驗或未呈現不合格數據，未能確保產品品質。	廠內多項缺失顯示人員對於無菌製程之技術知識監督與管理不足無法確保產品之無菌性。	產品未完成檢驗即放行販售、檢驗結果有疑慮。	生產與管制作業紀錄不實。

查核結果嚴重違反GMP之後續處置

依違反藥事法第57條，並依同法第92條裁處、第80條回收、若涉及第21條之劣藥，則以第90條裁罰



PIC/S指引-嚴重缺失分級的考量

是否生產出對病患有害之產品

是否有證據或觀察到有數據造假、偽造及虛假陳述

是否有重大汙染或交叉汙染的風險

是否有重大的設備相關的風險

是否與人員有關的重大風險

是否存在與品質系統相關的重大風險

是否存在與數據完整性相關的重大風險

是否存在與無菌製造過程相關的重大風險

何種情形下會判定回收(舉例說明)

未經檢驗即放行、
檢驗不合格仍放行
出貨

持續性安定性試驗
結果不合格

產品製程異常未經
調查即重製

生產記錄不實，關鍵製
程未依製造管制標準書
生產、生產作業未有紀
錄、生產紀錄造假

檢驗數據造假、竄
改不合格數據變成
合格

未經核可之場所生產
與改包裝

何種情況會判定停止生產與出貨(舉例說明)

現行作業無法確保
生產之產品符合規
格

產品製程發生異常
未經調查即重工

產品生產處方與製
造流程與規範不符

未經核可之場所
生產與改包裝

關鍵人員大量變
更、人力不足、訓
練不足

無菌產品生產線之
操作具品質風險

缺失調查與檢討

CAPA

全面性檢討是否
有類似情形

改善後之有
效性追蹤

法規新訊



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

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

GMP/GDP相關法律、法規命令

法律

藥事法

法規命令

藥事法施行細則

藥物製造工廠設廠標準

藥物製造業者檢查辦法

藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法

西藥運銷許可及證明文件核發管理辦法

藥物委託製造及檢驗作業準則

西藥查驗登記審查費收費標準(new 110.01.01生效)

藥物回收處理辦法

藥物優良製造準則

西藥優良運銷準則

Part I

Part II

Annex

Part III



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

GMP、GDP藥事法法源

藥事法第**57**條

藥物優良**製造**準則

西藥藥品優良**製造**規範

第一部

藥品優良製造規範及附則

PIC/S GMP Guide Part I & Annexes

107年7月1日PIC/S組織公布最新
PIC/S GMP Guide最新修正內容

藥事法第**53-1**條

西藥優良**運銷**準則

第二部

原料藥優良製造規範

PIC/S GMP Guide Part II

109年7月27日公告藥商實施原
料藥GDP之實施時程，111年
12月31日前全面完成

第三部

西藥優良**運銷**規範

PIC/S GDP Guide

PIC/S GMP (PE009-14)修正重點

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(PE009-14)

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

近三年PIC/S組織公布之相關GMP 指引、備忘錄、建議

配合107年7月1日PIC/S組織公布 PIC/S GMP Guide，另公布相關的指引與備忘錄

Aide-Memoire

共用廠房設施之交叉汙染備忘錄 Aide-Memoire on Cross-Contamination in Shared Facilities (PI043-1) 2018.07.01

PIC/S Guideline

確認人用藥品賦形劑合適GMP之正式化風險評估指引
PIC/S Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (PI045-1) 2018.07.01

PIC/S Guideline

- 設定以健康為基礎的暴露限量用於共用設施中製造不同藥品的風險識別指引
PIC/S Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (PI046-1) 2018.07.01

近三年PIC/S組織公布之相關GMP 指引、備忘錄、建議

Q&A

Q&A:共用廠房設施生產以風險為基礎之防止交叉汙染措施、設定以健康為基礎的暴露限量用於共用設施中製造不同藥品的風險識別

QUESTIONS AND ANSWERS ON IMPLEMENTATION OF RISK-BASED PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION AND 'GUIDELINE ON SETTING HEALTH-BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES' (PI 053-1) 2020.07.01

- 以健康為基礎的暴露限量稽查備忘錄
- AIDE-MEMOIRE -INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT (PI 052-1) 2020.07.01

Aide-Memoire



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

近年PIC/S組織公布之相關GMP 指引、備忘錄、建議

PIC/S GUIDANCE

- **GMP缺失分級**PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES (PI 040-1) 2019.1.1

PIC/S Guideline

人用藥品原料藥優良運銷規範PIC/S Guidelines ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE)(PI 047-1)2018.7.1

PIC/S RECOMME NDATION

- **如何評估/證明藥品品質系統在基於風險的變更管理的有效性建議(草案)**RECOMMENDATION-How to Evaluate / Demonstrate the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to Risk-based Change Management (PI 054-1) (Draft 1) 2019.11.28

PIC/S 組織近年公布之指引文件與法規 (徵求意見階段)

2nd Targeted Consultation Document on Revision of Annex 1
(Manufacture of Sterile Medicinal Products) (2020.02.20)

Consultation Notice on Revision Annex 2 (2019.09.20)

Draft Annex 2A (Manufacture of ATMP) (2019.09.20)

Draft Annex 2B (Manufacture of biological medicinal) (2019.09.20)

Draft PIC/S Recommendation on How to Evaluate / Demonstrate
the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to
Risk-based Change Management (PI 054-1 · draft 1) (2019.11.28)

PIC/S guidance on Good Practices for Data Management and
Integrity(PI 041-1) draft 3 (2018.11.30)

近年發布相關GMP作業指引供業者參考



重要政策

.....



衛 生 福 利 部
食 品 藥 物 管 理 署
Food and Drug Administration

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

TFDA近期有關GMP/GDP管理重要政策



強化上市後產品品質之管理

108年6月12日函知相關公協會轉知會員

- 各項檢驗數據應具完整性、真實性、正確性、可追溯性、清晰與可及時取得等，**忠實呈現**廠內實際的作業情形，不應掩飾失敗之數據
- 執行適當之**矯正預防措施**，以確保類似情形不會再發生
- 檢驗若不合格，應執行**完整的調查以確認根本原因**，並延伸至該品項**其他批次及其他品項**是否有類似情形，若未能證明其品質無虞，應自市面上回收
- 應先**暫停相關藥品之生產及出貨**作業，俟完成全面性調查及相關矯正預防措施，並經主管機關同意後始可恢復生產與出貨作業。

食藥署列為後續查核重點。

倘查獲藥品品質異常事件未能適當調查並改善，或類似事件一再發生，致使產品品質產生疑慮，將視為嚴重違反GMP規定，並依涉案情節停止一部或全部之製造或檢驗作業

強化上市後產品品質之管理

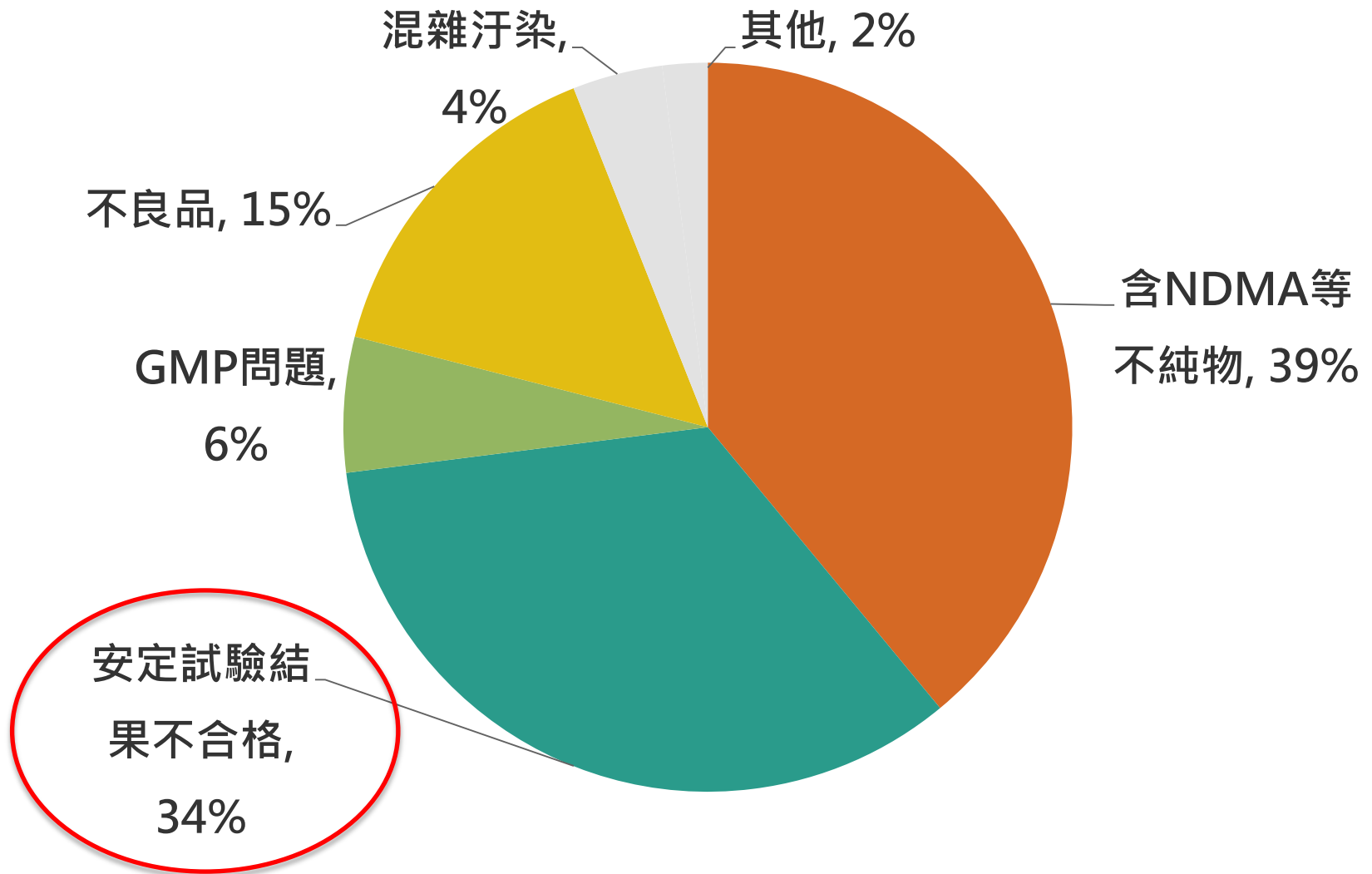
108年9月6日函知相關公協會轉知會員

- 近來本署執行GMP查核時，發現廠內有**持續性安定性試驗未依計畫時程執行**、未依藥典檢驗項目更新產品檢驗規格，或檢驗結果未能符合上市許可要求等情事
- 若經查核發現有產品之持續性安定性試驗未依規定執行者，**將評為嚴重違反GMP規定**，並依涉案情節**停止一部或全部之製造或檢驗作業**，有疑慮之產品亦應一併**回收**
- 廠內應**全面檢視**持續性安定性試驗執行情形，未完成檢驗或有品質疑慮之產品，應暫停供應，且未完成調查與改善前，亦應**暫停生產**
- 藥廠應依西藥藥品優良製造規範規定，**落實藥品之各項檢驗作業與持續性安定性試驗**，品質被授權人亦應負起各項**監督管理及認可職責**，以確保產品品質符合上市許可的要求

品質被授權人亦應負起各項監督管理及認可職責，以確保產品品質符合上市許可的要求。

A

109年度藥品回收案件分析



統計時間:108.09.30-109.9.30



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

強化藥廠品質被授權人(AP)管理

108年4月24日函知相關公協會轉知會員

業者應指定至少一名被授權人，負責藥品批次放行之品質認可
PIC/S GMP 2.6 被授權人之職責

醫藥相關科系畢業，3年以上從事人用藥品製造、品質管理實務經驗

生產特殊產品之聘任被授權人有特殊規定(生物、無菌藥品)

每年應接受持續教育訓練至少24小時

依照上市許可之要求進行製造、檢查與放行。

- 自109年1月1日起，本署執行GMP檢查時，會將AP落實情形納入查核項目，被授權人若有異動時，應比照關鍵人員變更，主動報備
- 廠內應制定相關SOP
- 因應疫情辦理場次及人數有所限制，得少於24小時，惟仍應積極參與教育訓練，並留有紀錄。(109.09.28函)

強化原料藥管理

強化藥品源頭管理

1

外銷專用原料藥全面實施GMP

自111年1月1日起應符合GMP

2

原料藥供應鏈運銷管理

3

規劃原料藥實施GDP

自112年1月1日起應符合GDP

4

製劑廠使用之原料藥供應商管理與稽核

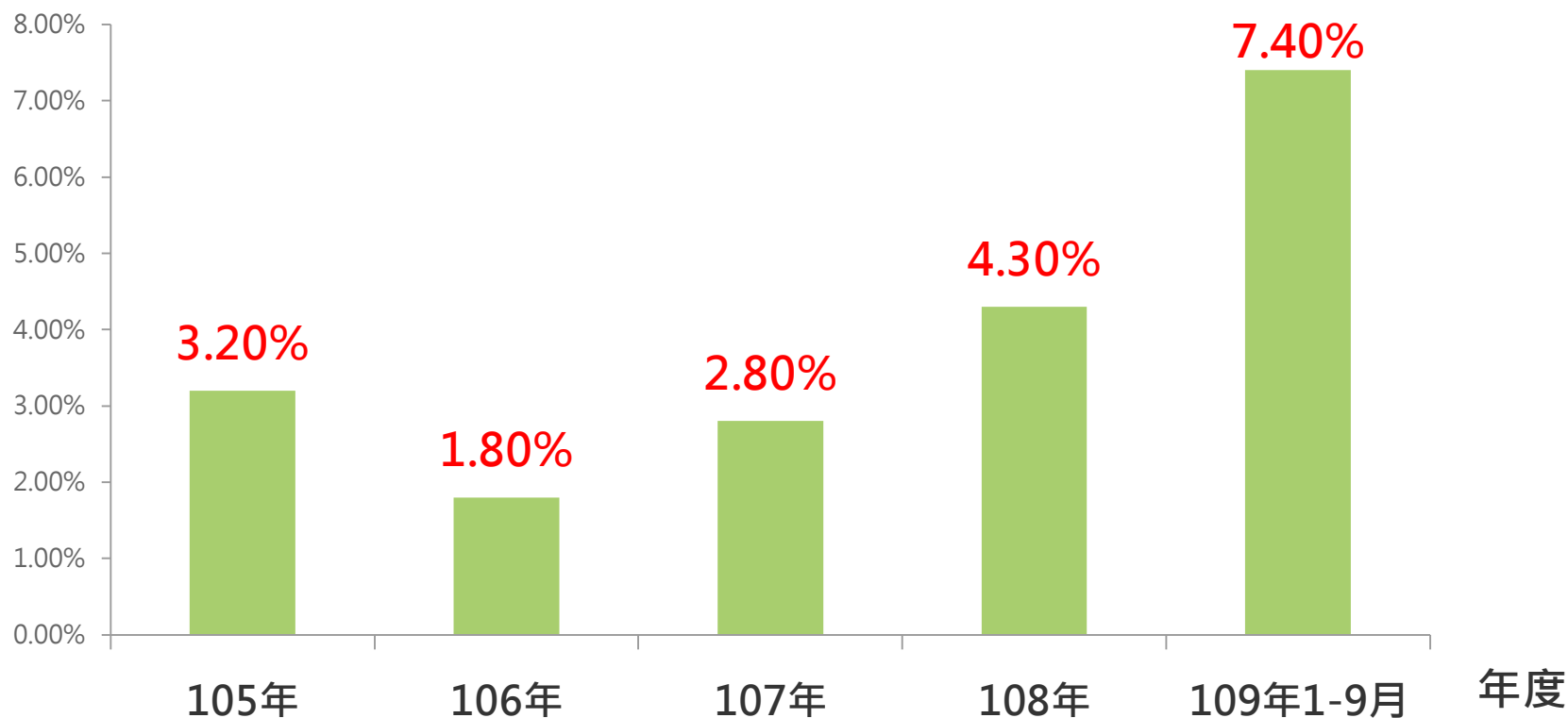
5

輸入原料藥邊境查驗

製劑廠使用GMP原料藥之來源查核結果分析

105年1月起，製劑廠使用之原料藥應符合GMP規定，後續查廠時會抽樣確認其登錄來源是否正確

不符合率



製劑廠使用之原料藥供應商管理

強化原料藥源頭管理-1

108年6月18日函知相關公協會轉知會員

品質系統應建立原料供應商的選擇、資格認可、核准及維護

監督程度應該與由個別原料所呈現之風險成正比(來源、製造過程、供應鏈的複雜性以及最終用途)

原料盡可能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。應在正式之品質協議或規格中予以文件化

應建立供應鏈之可追溯性

應對於原料藥之製造廠及運銷商進行稽核

製劑廠使用之原料藥供應商管理

強化原料藥源頭管理

108年6月18日函知相關公協會轉知會員

高風險之考量

製造廠所在地為非
PIC/S會員國

未曾被
其他
PIC/S會員國查核過

曾有警訊
情資

無菌製劑
產品使用
之直接包材

考量以實地稽核方式進行供應商之評估，逐步落實原物料來源品質管控

本署將持續監督製藥廠對於原物料供應商管理之落實度，並納入
後續稽查重點

國外GMP警訊類型與製劑廠之因應

警訊來源

PIC/S 警訊系統
(PIC/S Rapid
Alert System)

美國FDA Warning
Letter

歐洲理事會EDQM

輿情、各國衛生主管
機關網站公布消息

高風險之類型

- 原料藥廠經當地國衛生主管機關判定**廢止**製造許可或**停工**處分
- 經他國衛生主管機關**撤銷**GMP證明
- 經他國衛生主管機關判定或建議**限制輸入**者
- 違反GMP之缺失內容涉及**系統性造假**、**嚴重交叉汙染**等

製劑廠之因應

- 品質疑義釐清前，**暫停使用**
- **新購原料藥**部分，應優先考量其**GMP符合性**
- 考慮**變更原料藥來源**
- 評估是否啟動**產品回收**
- 對廠內**庫存之原料藥**執行**全項檢驗**
- 使用該原料之藥品進行**品質檢討**，品質有疑慮應進行回收

D:數據完整性管理

ALCOA “+”

品質文化與
道德準則

品質管理
系統

數據
審核

風險
評估

數據管理-紙本系統



數據管理-電子系統



文件管控

文件記錄

文件保存

電腦化系
統確效

追蹤稽核

授權管控



國際間常見的數據完整性問題

不合格變成合格

實際檢驗
未執行即
有紀錄

以一當
十、
更改數據
日期時間

刪除不合
格數據

以檢品測
試注射

挑選數據

重覆試驗
未說明原
因

未留有原
始數據

電腦權限
管制不足

未定期審
核電腦數
據

未定期執
行備份及
回復測試

使用便條
紙記錄數
據

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

數據完整性問卷調查結果分析綜整與建議

管理層面

- 普遍瞭解數據完整性「ALCOA+」的觀念
- 資源相對有限，可導入品質風險管理精神，依風險等級配置適當的資源
- 需具備足夠且合適的作業人員，部分藥廠品管部門人數佔全廠人數之比例低於10%，藥廠需評估人力是否足以支持數據完整性的要求，避免因工作量負擔過重而犧牲數據完整性。

- 簡單分析儀器應評估設置印表機或具備權限管控功能
- 複雜分析儀器應配備電腦化系統，且需符合以下要求：
 - 執行適當的確效及驗證，以符合既定用途及數據完整性
 - 管控系統安全性，防止未授權的登入及變更。
 - 軟體需具備追蹤稽核功能，並定期審閱相關紀錄
 - 制定數據審核程序，並詳述應審核之關鍵數據
 - 以確效過的程序定期備份數據，並監測備份數據之回復性

設備儀器層面

數據完整性之國際相關規範

- **PIC/S** Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Part I 、Annex 11)
- **PIC/S** Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (**DRAFT** GUIDANCE, November 2018)
- **MHRA** 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions (March 2018)
- **U.S. FDA** Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry (December 2018)
- **WHO** Guidance on good data and record management practices (Technical Report Series No. 996, Annex 5, 2016)
- **ISPE** GAMP Guide: Records & Data Integrity (March 2017)
- **EDQM** Management of documents and Records (January 2016)
- **USP** <1029> Good Documentation Guideline
- **PDA** Data Integrity Management System for Pharmaceutical Laboratories (Technical Report No. 80, 2018)
- **PDA** Technical Report No. 84 (TR 84) Integrating Data Integrity Requirements into Manufacturing & Packaging Operations (Sep 2020)

主題式查核流程

1

廠內
人員

抽樣產品
執行檢驗

2



確認數據完整
性管理程序

3



實際查核
電子數據

4



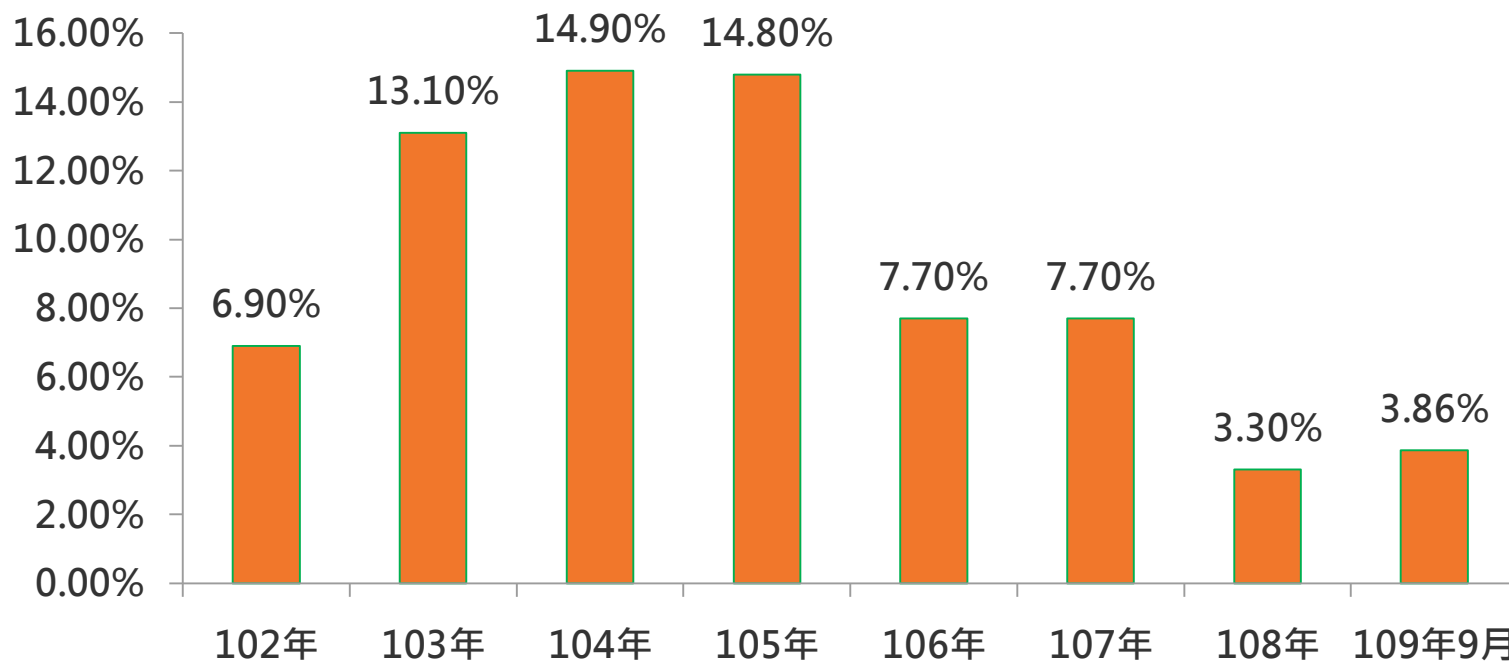
確認實驗室其
他管理情況

5



抽回樣品檢驗

歷年主題式查核抽檢藥品檢驗結果(產品回收比率)

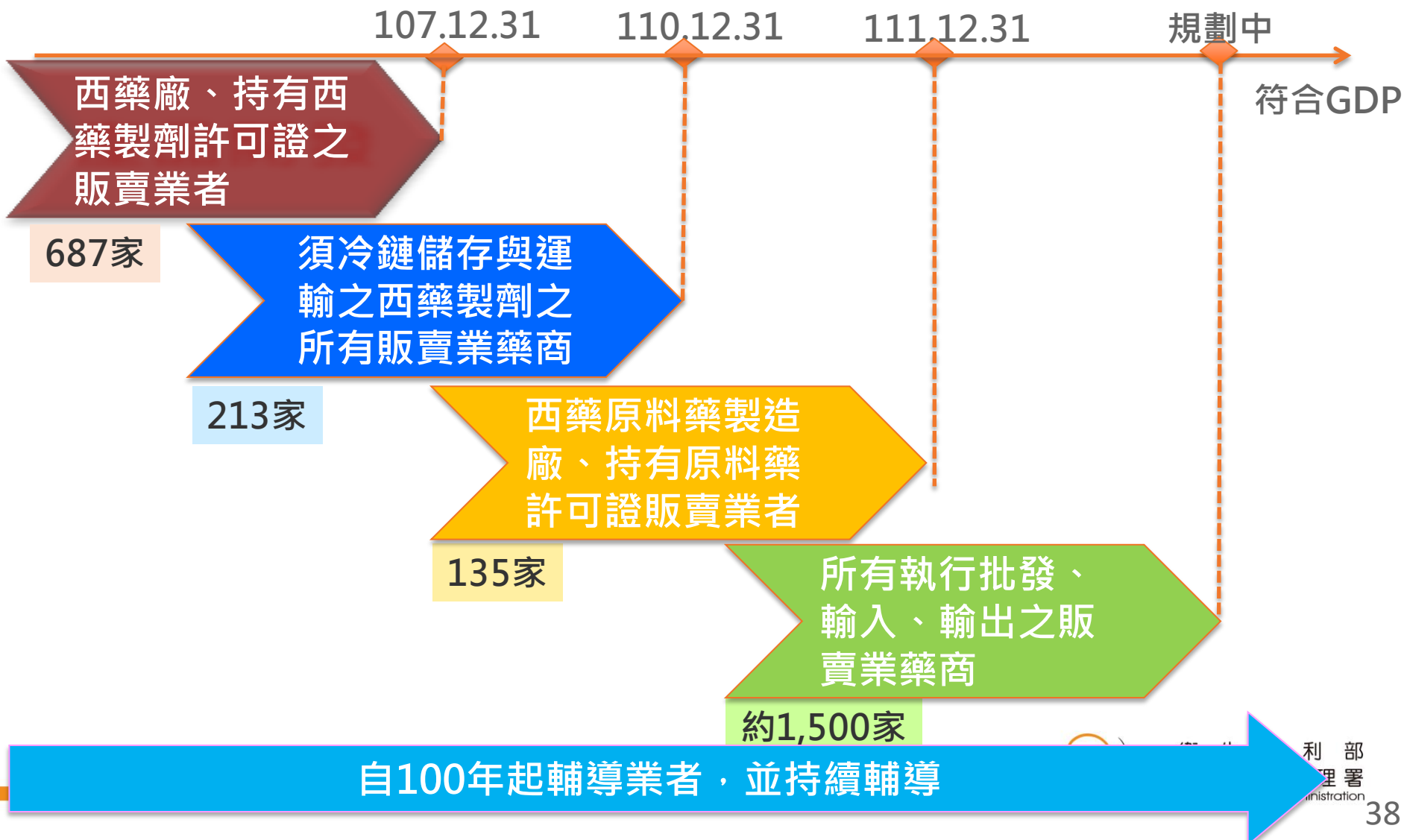


現場+抽回樣品檢驗

現場檢驗+DI

現場+抽回樣品檢驗+DI

➤ 推動全面符合「優良運銷PIC/S GDP」



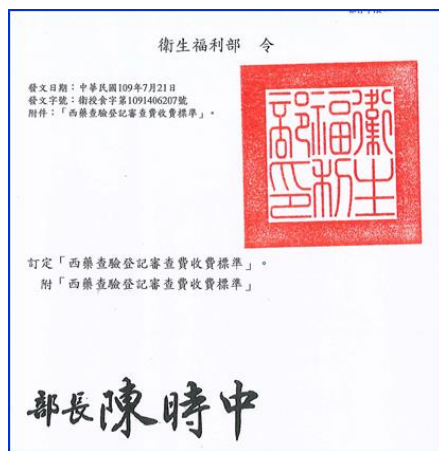
西藥查驗登記審查費收費標準

第五條第三款:國內西藥販賣業者運銷品質檢查

新設、遷移、擴建、
復業、增加運銷作業
項目申請 (3萬元)

自110年1月1日施行

西藥運銷品質相
關函詢 (5000
元)



後續管理檢查(3
萬元)

西藥運銷許可證
明文件 (2000元)

變更 (未涉及運銷作業
項目及儲存藥品之場所
變更(2500元)

109.07.21公告訂定西藥查驗登記審查費收費標準

通過GDP之藥商落實後續管理

落實各項變更管理

落實委外作業管理

確認供應商與客戶

落實倉庫管理

落實運銷紀錄記載

轄區衛生局列入宣導重點及普查時一併確認

強化變更報備管理

類別	變更項目	變更類型	廠商應檢送資料
組織人事	關鍵主管人員(廠長、製造主管、QA/QC主管、AP、監製藥師等)變更	報備	敘明變更緣由與時間，檢附學歷，另藥師需檢附更新後之藥商許可執照。
行政	1.門牌整編，不涉及擴廠	申請變更	敘明變更緣由與時間，檢附更新後之藥商許可執照、當地戶政事務所之門牌證明書、更新後之SMF。
	2. 廠名變更	申請變更	敘明變更緣由與時間，檢附更新後之藥商許可執照、更新後之SMF。
劑型、產品、製程	1.新增劑型	申請評鑑	依GMP評鑑申請檢送相關資料。
	2.新增冷鏈	申請評鑑	敘明變更緣由、檢附變更管制紀錄、關鍵設備清單、儲存、運輸管理SOP。
	3.製程、處方、分析方法等變更	申請變更	-

強化變更報備管理

類別	變更項目	變更類型	廠商應檢送資料
廠房、設施與設備	廠區內之廠房擴建、新增、整建，涉及：		
	1.潔淨區(級區)(或非級區變成級區)	申請評鑑	依GMP評鑑申請檢送相關資料。
	2.二級包裝線	報備	敘明變更緣由、範圍、時程，檢附變更前後平面圖、變更管制紀錄、施工期間交叉污染防治措施。
	3.廠區內之成品倉庫或品管實驗室	報備	敘明變更緣由、範圍及時程，並檢附變更前後平面圖、變更管制紀錄、施工期間交叉污染防治措施。
	4.原廠區潔淨區內部隔間變更、生產線變更、作業室用途變更	報備	敘明變更緣由、範圍及時程，並檢附變更前後平面圖、變更管制紀錄、施工期間交叉污染防治措施。

強化變更報備管理

類別	變更項目	變更類型	廠商應檢送資料
廠房、設施與設備	5.關鍵機器設備	報備	敘明變更緣由、設備完整名稱、數量及時程，並檢附變更管制紀錄、驗證計畫書及放置作業室之平面圖。
	6.空調或水系統	報備	敘明變更緣由、範圍及時程，檢附變更管制紀錄、施工期間交叉污染防治措施。
	7.級區變更為非級區	報備	敘明變更緣由、範圍及時程，並檢附變更前後平面圖、變更管制紀錄、施工期間交叉污染防治措施。
	8.廠區外之成品倉庫	申請變更	敘明變更緣由、檢附登載倉址之製造業藥商許可執照、更新後SMF、倉庫與工廠相對距離圖、委外倉儲之合約、變更管制紀錄。
	9.廠外之品管實驗室	申請評鑑	依GMP評鑑申請檢送相關資料。

展望未來

.....



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

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

高層管理者之角色與責任

PIC/S GMP Guide 第一章 (1.5-1.6) 高層管理者 (senior management)

- 充分配置資源，確保製藥品質系統(PQS)有效運作
- 主動參與製藥品質系統(PQS) 至關重要
- 參與PQS運作的「定期管理審查」透過產品、製程、系統監控
- 發現Deviation/OOS/OOT，持續改善。

主動參與
落實管理

配置足夠
人力、資
源

了解問
題、解決
問題

建立公司的優良品質文化

建立並承擔保護產品品質及
病人安全責任的環境

管理階層應讓員工了解其職
責對產品品質的重要性

品質文化

管理階層應以身作則，讓所
有人有一致正確的價值觀

管理階層應鼓勵員工自由的
溝通失敗與錯誤，以採取適
當CAPA

建立優良的品質文化以確保各項作業與數據之品質及完整性

持續確保上市藥品之品質

源頭管理 (原料藥GMP)

強化原料藥品質

- 製劑廠使用之原料藥來源
- 外銷專用原料藥實施GMP



製造管理 (製劑GMP)

精進藥品製造品質

- 配合後市場監測結果，強化高風險藥廠之監督管理



運銷管理 (GDP)

落實藥品運銷品質

- 持續推動製劑藥品全面實施GDP
- 推動原料藥實施GDP

