



《國際 GMP 標準專區》

固型製劑製造工廠 GMP 之趨勢 ～ 2007 年 PIC/S 年度研討會 ～

國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S）」成立於 1995 年 11 月，成立的宗旨在於促進國際 GMP 法規標準之協和及 GMP 稽查品質一致化。PIC/S 每年定期舉辦年度研討會，針對特定議題進行討論與交流，會後彙整討論結果提報 PIC/S 委員會，並視需要成立 PIC/S 工作小組，以研修 PIC/S GMP 規範與稽查品質系統等，建立一致化的 GMP 法規標準與稽查品質。

2007 年 11 月 20-22 日於新加坡舉行的 PIC/S 年度研討會主題為「固型製劑製造工廠之 GMP 稽查 (The Inspection of Manufacturers of Solid Dosage Forms)」，這也是該研討會首次於亞洲舉辦；本次藥物食品檢驗局亦派員參與，並攜回國際上有關固型製劑 GMP 藥廠之趨勢與標準，供我國製劑工廠未來管理規劃之參考。

茲將研討會「固型製劑生產與品質管制」之內容摘要如下：

1. 原料管制

有效的運用風險管理，考量風險因素包括：原料種類（主成分或賦型劑）、供應來源（購自原料製造廠或代理商或關係企業、產地）、對供應商的了解（是否向經由 QA 核准之供應商採購原料）、對運送過程的了解、檢驗成績書、到貨包裝的完整性等等，確實執行原料管制以確保其品質。

原料抽樣檢驗方面，進貨原料所有容器皆應 100% 抽樣，所抽樣之檢體皆應執行鑑別試驗，除非對原料供應商進行確效評估，確保原料於分裝與貼標作業不會發生錯誤，才可適度予以減免（確效相關作業需求詳見 PIC/S GMP 指導手冊附則 8 第 3 條規定）；其它檢驗項目則可將檢體混合檢驗、或以採輪動方式執行各檢驗項目。另，原料的有效期限或再驗日期不得超過供應商之有效期限。

2. 製程管制及包裝管制

執行製程管制（In process control，簡稱 IPC）之 GMP 基本要求包括：需有書面 SOP 描述監控項目、取樣方法、抽取檢體量、監控頻率、使用設備、規格（視需要設定警戒值與行動值），IPC 不合格時應進行調查，執行 IPC 人員須經過訓練與核准，使用的設備應定期確效或校

正，部分設備則於每日使用前或每批使用前須進行功能確認，若有使用電腦系統也應執行確效。

此外，PIC/S GMP 雖未明確規範固型製劑之生產環境清淨度，仍應每天或定期執行環境監控，溫度、溼度、空氣流向監控並留紀錄，每半年或一年定期執行空調系統再確效（包括浮游微粒、微生物、空氣流向監控等等）。

3. 非專用生產設備之清潔確效

清潔確效對於非專用生產設備、生產多產品廠房（multi-product facility）尤其重要。另，用於生產研究用藥品（Investigational Medicinal Products；例如：臨床試驗用藥、試製批等）的設備，因考量批量小、多半用人工清潔、其他使用該設備的研發產品不定，所以可以不用執行清潔確效，但清潔後仍應確認清潔的有效性。

4. 製程分析技術（Process Analytical Technology；PAT）之 GMP 觀點

PAT 為透過生產線上即時量測製程中關鍵指標的品質或狀況，來設計、分析與管控制製程的系統，藉以確保製造之產品品質的一致性。PAT 可作為製程分析、製程管制與品質持續改善的工具，甚至可應用 PAT 技術進行即時管控（Real Time Control）或線上放行（Real Time Release）。

《法規公告》

行政院衛生署 97 年 4 月 24 日署授食字第 0971400458 號函

主旨：檢送本署 96 年 12 月 19 日署授食字第 0961401849 號公告「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準（PIC/S GMP）之時程」之執行配套措施 1 份（如附件），請轉知所屬會員知照。

說明：本署藥物食品檢驗局為推動輸入藥品之製造廠符合國際 GMP 標準，業已多次於各式會議中說明，茲將該等內容彙整為執行配套措施（如附件）並摘述如下：

- 一、輸入藥品西藥製劑製造工廠 GMP 作業之新申請案，自公告日（96.12.19）起實施。
- 二、已領有輸入藥品許可證之藥商應檢送西藥製劑製造工廠符合國際 GMP 標準（PIC/S GMP）相關資料申請審查。
- 三、前開說明二之資料如於緩衝期（96.12.19~98.12.31）內檢送者，藥品許可證之申請與展延於 101 年 12 月 31 日前不受影響，惟未能於緩衝期內檢送者，該資料須經審查通過始得展延及領證。102 年 1 月 1 日起，輸入藥品西藥製劑製造工廠未經審查通過符合 PIC/S GMP 相關資料者、或未檢附委託製造證明文件、或未切結不輸入，則廢止該輸入藥品許可證。

附件：「推動輸入藥品之製造工廠符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)」執行配套措施

一、新申請案：

自正式公告日起之新申請案件，應符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)，包括新工廠資料 (含新增劑型) PMF 審查、國外查廠、及輸入藥品查驗登記相關審查等。

二、已領有輸入藥品許可證者之應送審資料

(一) 輸入產品清冊一覽表：說明輸入藥品之品名、劑型、許可證字號、藥商等資訊。

(二) 製造與管制作業相關資料：

1、輸入藥品為『無菌製劑』者：

- (1) 說明產品採『最終滅菌』或『無菌操作』作業。
- (2) 列屬無菌操作產品者，需檢送『潔淨室清淨度分級』相關資料，如清淨度分級圖示 (並標明充填操作區位置)、充填製程之操作規範等。

2、廠內是否生產『高致敏性製劑』、『生物藥品』等產品之相關說明，包括：

- (1) 高致敏性製劑現階段係指青黴素類、頭孢子菌素類等類藥品。另細胞毒性、高生理活性及荷爾蒙類藥品則以個案認定。
- (2) 廠內有生產『高致敏性製劑』、『生物藥品』等產品者，不論輸入藥品是否為高致敏性製劑或生物藥品等產品，均應檢送廠內生產產品清冊一覽表 (並標明主成分名稱及藥理活性分類) 及關於高致敏性製劑或生物藥品等產品之『防止交叉污染之設施與作業管制』相關資料，包括：
 - A、輸入藥品與高致敏性製劑、生物藥品等產品之作業場所區隔與管制。
 - B、輸入藥品與高致敏性製劑、生物藥品等產品之生產區空調系統配置圖 (並標明各空氣處理單元之包含範圍)。
 - C、輸入藥品與高致敏性製劑、生物藥品等產品之生產設備清冊一覽表。
 - D、人物流動線管制。
- (3) 廠內未生產『高致敏性製劑』、『生物藥品』等產品者，應檢送廠內生產產品清冊一覽表 (並標明主成分名稱及藥理活性分類) 及原廠之聲明。

(三) 未能提供上述二、(二) 項製造與管制作業相關資料者，參照三階段確效作業之審查模式，得以檢附 PIC/S 會員國、十大先進國家或 EMEA 組織出具之官方證明文件、製造與管制作業摘要說明及原廠說明函申請審查。

- 1、官方證明文件（如 GMP 證明、產品製售證明、查廠報告）應於 2 年有效期限內且包含輸入產品之劑型。
- 2、製造與管制作業摘要說明應簡要說明該廠無菌製劑之作業係採無菌操作或最終滅菌，以及高致敏性製劑、生物藥品等產品之製造與管制作業。
- 3、原廠說明函應說明該廠已符合 PIC/S GMP 標準，並認知衛生署有查廠之完全權利。
- 4、列屬 PIC/S 會員國或十大先進國家境內之製藥工廠，或歐盟境內之製藥工廠且取得 EMEA 核發之證明文件者，依輸入藥品之『製造工廠』個別檢附證明文件。
- 5、非屬 PIC/S 會員國或非屬十大先進國家境內之製藥工廠，或非歐盟境內之製藥工廠但取得 EMEA 核發之證明文件，則依輸入藥品之『劑型』個別檢附證明文件。

三、輸入藥品許可證之管理方式：

已領有輸入藥品許可證之藥商需於 98 年 12 月 31 日前檢附符合國際 GMP 標準（PIC/S GMP）相關資料送審，且須於 101 年 12 月 31 日經審查通過。有關藥品許可證之展延、廢止及新查驗登記（衛生署已核備之劑型）申請案之管理如下表：

| 案件類別 \ 時程 行政處理 | 96.12.19 至 98.12.31 (緩衝期) | 99.1.1 至 101.12.31 | | 102.1.1 後 |
|---------------------------------|---------------------------------|--|--|---|
| | | 98.12.31 前藥 廠已檢送符合 PIC/S GMP 相 關資料審查者 | 98.12.31 前藥 廠未檢送符合 PIC/S GMP 相 關資料審查者 | |
| 許可證展延 案 | 可展延 | 可展延 | 藥廠應檢送符合 PIC/S GMP 相關資料且經審查通過者，始得展延。 | 藥廠未經審查通過符合 PIC/S GMP 相關資料者，或未檢附委託製造之證明文件、或未切結不輸入，則廢止該輸入藥品許可證。 |
| 新查驗登記 案（該劑型 業經衛生署 核備）* | 可領證 | 可領證 | 藥廠應檢送符合 PIC/S GMP 相關資料且經審查通過者，始得領證。 | 藥廠未審查通過符合 PIC/S GMP 相關資料者，不得領證。 |

* 劑型未經衛生署核備之新查驗登記案，應待新廠、新增劑型之 PMF 案審查通過後（符合 PIC/S GMP），新查驗登記案始得領證。

（檔案下載 http://www.nlfd.gov.tw/doc_click.aspx?mtab=GMPRULE&id=21303）

《業者交流》

97 年 1 月 31 日「輸入西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 說明會」Q&A

Q1：PIC/S GMP 資料對許可證展延及申請新許可證有許多障礙，造成業者極大衝擊。

A：目前配套措施規劃鼓勵業者提早送件（98 年 12 月 31 日前），以便廠商有充分時間與原廠溝通、補件或進行申覆。

Q2：「廠內生產產品清冊」若屬原廠機密文件時應如何處理？

A：可請原廠直接寄至行政院衛生署藥物食品檢驗局。

Q3：高致敏性製劑定義容易衍生困擾，建議正面表列為佳。

A：考量新成分、新製藥技術及單位劑量中含量高低等因素，各國 GMP 法規均僅說明原則，未清楚界定成分，藥廠應秉持自主管理的精神，自行評估管理。

Q4：無菌製劑於工廠登記時已檢送操作區位置等相關平面圖，是否可免附此文件？

A：「潔淨室清淨度分級」為 PIC/S GMP 與現行標準之主要差異，且藥廠隨時間亦可能有變更情形（如生產產品、廠房設計等），需再重新檢附，規劃檢送 PIC/S GMP 資料時，已考量實務面之衝擊，均要求最關鍵性的資料（僅主要差異），如無法檢送全套資料文件，也可朝簡化方式辦理。

《徵才公告》

本局科技發展中心徵求**專職稽查員 1 名**，意者請於 6 月 30 日前將履歷表、學經歷證件影本及自傳寄至本局科技發展中心梁玉君小姐（TEL: 02-26531012）收，相關學經歷要求及其他徵才細節可查詢本局網站、人事行政局網站、104 或 1111 人力銀行網站。

GMP 電子報 第 4 期 中華民國 97 年 6 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局 電話：(02)26531318

11513 台北市南港區昆陽街 161-2 號 網址：<http://www.nlfd.gov.tw>

發行人：陳樹功

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉（依姓氏筆劃排序）

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@nlfd.gov.tw