

101-103年輸入藥品製造廠GMP符合性之追蹤調查

夏蓉蓉 陳濬鬱 林育靜 陳映樺 陳瑜絢 李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

摘要

藥品質攸關國民健康，為確保製藥品質及民眾用藥安全，並掌握國外藥廠之動態，衛生福利部食品藥物管理署(前行政院衛生署食品藥物管理局，以下簡稱TFDA)，自101年起開始辦理輸入藥品製造廠後續管理之定期GMP檢查，凡取得我國PIC/S GMP核備之輸入藥品國外製造廠均納入定期檢查對象，檢查方式採書面審查或實地查廠之方式雙軌並行，以確認其是否持續符合GMP規範。101年至103年，TFDA共辦理908案之輸入藥品國外製造廠後續GMP定期檢查-書面審查，及21廠次後續GMP定期檢查-實地查廠案。統計分析前述案件之檢查結果、常見缺失及註銷原GMP核備樣態，並探討輸入藥品國外製造廠之持續GMP符合性，檢查結果共註銷153張GMP核備函，且查獲1家國外藥廠有嚴重違反GMP之情事，連結相關產品限制通關與許可證處理等作業，可有效達到確認輸入藥品國外製造廠持續GMP符合性之目的。TFDA將持續追蹤輸入藥品國外製造廠之GMP符合性，並精進對於輸入藥品國外製造廠之管理制度，以期提升管理效能，確保民眾用藥安全及品質。

關鍵詞：藥品優良製造規範、PIC/S GMP、後續檢查、定期檢查、國外藥廠

前 言

藥品質攸關國民健康，為確保製藥品質及民眾用藥安全，我國於71年開始推動實施藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)，並隨國際脈動不斷提升GMP標準，於88年起推動cGMP分三階段實施全面確效作業，並依96年12月19日公告「西藥製劑製造工廠應實施國際GMP標準(PIC/S GMP)之時程」⁽¹⁾，開始推動實施國際通行之GMP標準-「國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，以下簡稱為PIC/S)之藥品優良製造導引(PIC/S : Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products)」⁽²⁾。

我國輸入藥品製造廠管理沿革

我國對於輸入藥品製造廠之管理，因應加入WTO後藥品市場開放，為避免劣質藥品輸入國內，影響國人用藥安全，因此積極推動輸入藥品製造工廠GMP管理制度。於60年代初期僅要求廠商於產品查驗登記時檢送藥廠基本資料供審；自77年起，配合我國實施GMP，開始要求輸入藥品的製造廠必須檢附詳細工廠資料(Plant Master File, PMF)，包括廠房與設施、設備、組織與人事、原料、成品、容器及封蓋之管制情形、製程管制、包裝與標示材料之管制、安定性試驗實施狀況、品質管制用儀器與管制情形等GMP相關資料供審核，並經前行政院衛生署准予備查後，方可取得藥品許可證。91年6月開始推動cGMP分三階段

實施確效作業，除要求廠商檢送確效書面資料供審核外，亦得以實地查廠方式替代。自此，我國對於國外藥廠管理採「書面審查」與「實地查廠」雙軌執行。依96年12月19日公告之實施PIC/S GMP時程，輸入藥品西藥製劑工廠之GMP查核新申請案自公告日起實施。另，已領有輸入藥品許可證之藥商應於98年12月31日前檢送符合PIC/S GMP標準相關資料申請審查，且該資料應於101年12月31日前經審查通過，以認定工廠之PIC/S GMP符合性；後為使國產與輸入藥品西藥製劑廠之管理一致，檢送資料應審查通過期限修正並延後至103年12月31。隨著PIC/S GMP實施，對於非PIC/S會員國境內之藥廠，考量其GMP法規標準之差異，自101年起，對於其輸入藥品製造廠GMP符合性之新申請案(包括PMF新廠、新增劑型或生物藥品、新增品項等相關檢查)，原則上，一律採國外實地查廠方式辦理。

我國輸入藥品製造廠GMP符合性之追蹤管理

97年12月31日前行政院衛生署主辦之「藥品政策全國會議」，作成應落實國內外藥廠管理一致之結論，在有限人力資源下，前衛生署參考國際作法，導入風險管理精神，著手規劃輸入藥品製造廠之後續管理制度，並於100年7月6日公告修正「藥物製造業者檢查辦法」⁽³⁾，納入國外藥物製造業者之後續追蹤管理相關規定，使國內外藥廠管理趨於一致。

依「藥物製造業者檢查辦法」第9條規定⁽³⁾，及100年11月1日(署授食字第1001101667號函)⁽⁴⁾及101年3月14日(署授食字第1011100231號函)⁽⁵⁾函知業者有關輸入藥品國外製造業者後續追蹤管理之申請定期檢查應檢送之資料、注意事項及執行配套措施，輸入藥品代理商應於核備函有效期限屆滿前6個月，依規定主動向中央衛生主管機關申請檢查；後續定期檢查之頻率比照國際慣例，以每2年檢查1次為原則，並得視當地國之藥品製造管理制度及標準延長1年至2年。TFDA並於101年起開辦輸入藥

品製造廠之GMP定期檢查，其檢查方式亦採書面審查或實地查廠方式雙軌並行。

輸入藥品製造業者後續GMP定期檢查之結果，將作為繼續認可其GMP符合性狀態之依據，是以，業者若依時程辦理原GMP核備之定期檢查申請或未通過定期檢查者，所屬國外藥廠無法認定持續符合規定，則原GMP核備事項將予以註銷並上網公告。GMP核備函註銷後，依TFDA 102年3月25日FDA藥字第1011408117號函⁽⁶⁾規定，相關許可證將限制藥品輸入通關，直至核准委託製造或重新取得GMP核備函為止。倘若許可證到期前無法完成委託製造變更或重新取得GMP核備函，則不同意該許可證展延。

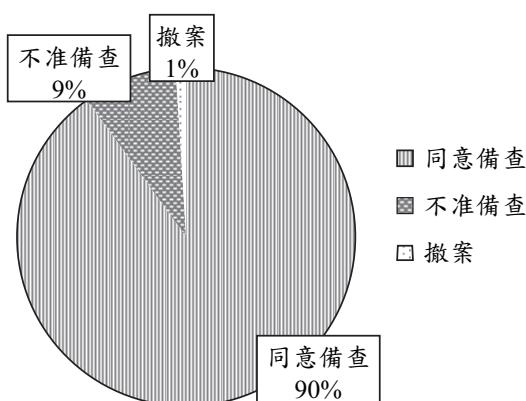
材料與方法

凡取得我國PIC/S GMP核備(包括PIC/S GMP符合性審查、PMF審查及實地查廠)之輸入藥品國外製造廠均納入定期檢查，以確認其是否持續符合GMP規範。除依規定代理商應於原GMP核備函有效期限屆滿前6個月，主動申請檢查外，鑑於100年以前核發之GMP核備函未核定有效期限，該等國外藥廠首次應接受定期檢查之時程，由TFDA依檢查歷史進行規劃，於100-102年，以廠為單位分3年，以批次方式個別發文通知持有GMP核備函之代理商，依通知應辦理之時程(101-103年)申請定期檢查。另，對於需辦理後續實地檢查者，TFDA亦於預訂查廠時程之前一年度個別發文通知持有GMP核備函之代理商應配合辦理海外查廠申請。

依據「定期檢查實施細節與作業程序」⁽⁴⁾之規定，國外藥廠後續檢查應檢附申請表，其中應填寫代理商基本資料、廠名、廠址、已取得之GMP核備內容、輸入產品許可證資訊及最近5年內輸入批號等，一併檢送工廠基本資料(Site Master File, SMF)電子檔、輸台產品之品質檢討報告，含最近2年內重大變更(如廠房、設施、設備、製程或關鍵人員等)、最近2年內當地衛生主管機關核發之定期稽查報告

(中文或英文)及後續改善結果(亦可加送最近2年內PIC/S會員國之查廠報告，以加強說明藥廠製造管理現況)，以及廠內防止交叉污染的措施及其有效性之定期評估報告(如廠內生產青黴素類、頭孢子菌素類、生物性製劑、細胞毒素類、性荷爾蒙類、非人用藥物等特殊產品時)供審核；除書面審查外，TFDA並導入風險評估，視其輸入產品劑型、作業內容、歷次檢查紀錄及當地國藥品製造管理制度及標準等，要求採實地查核方式辦理。

101年至103年間，共計有829家通過我國PIC/S GMP核備(含依前述PMF審查、PIC/S GMP符合性審查及實地查核等方式通過核備者)之輸入藥品國外製造廠應向TFDA提出定期檢查申請。由於同一國外藥廠得有多個代理商各自持有GMP核備函，故單一國外藥廠可能有一至多件定期檢查之申請案件，自101年至103年底，TFDA辦理之輸入藥品國外製造廠後續GMP定期檢查—書面審查案件，共計908案；另，辦理後續GMP定期檢查—實地查廠案，共計21廠次。本研究係統計分析上述案件之檢查結果、常見缺失及註銷原GMP核備樣態(統計至104年5月20日)，探討輸入藥品國外製造廠之持續GMP符合性，及未來精進輸入藥品國外製造廠GMP管理之建議。



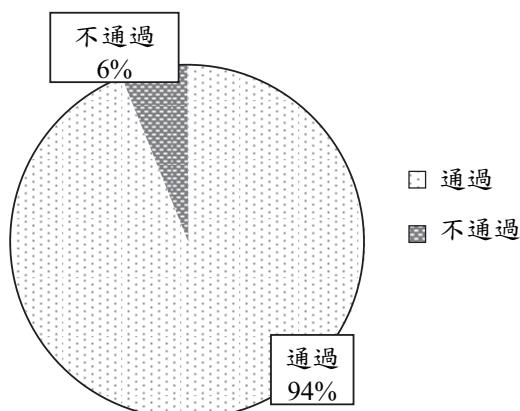
圖一、後續GMP定期檢查—書面審查已完成案件結果統計

結果與討論

一、101-103年輸入藥品國外製造工廠 GMP定期檢查結果

統計分析101-103年辦理908案國外藥廠後續GMP定期檢查-書面審查案件之結果，扣除尚未辦結案件(部分103年申請案仍等待廠商補件或TFDA審查中)計64案(7%)，844件已完成審查，其中757件通過審查，符合率達90%(通過案件數/完成審查案件數)(圖一)，通過檢查者，TFDA據以核發2-3年效期之GMP核備函(原則上，PIC/S會員國境內藥廠核定3年效期，非PIC/S會員國境內藥廠核定2年)；未通過檢查者，佔9%，其原GMP核備則一併註銷，相關藥品許可證限制通關輸入。另，由廠商主動申請撤案之案件佔1%。

另，統計分析101-103年辦理21廠次國外藥廠後續GMP定期檢查-實地查廠案件之結果(圖二)，扣除尚未辦結案件(部分103年查廠案仍等待廠商補缺失改善報告或改善報告TFDA審查中)計3案(14%)，18件已結案，大部分廠商完成缺失改善後，TFDA據以核發3年效期之GMP核備函；僅其中1廠，因查獲嚴重違反GMP之情事，故未通過檢查，相關藥品許可證限制通關輸入，原GMP核備函亦已註銷。



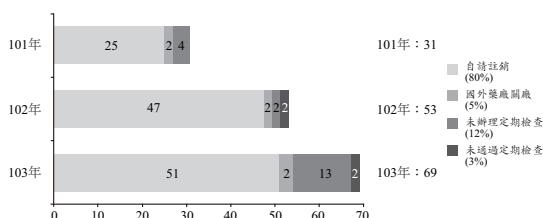
圖二、後續GMP定期檢查—實地查廠已完成案件結果統計

另，查核中亦發現5家藥廠、計10項藥品，廠內未依據原藥品許可證核定之處方進行生產，相關資訊亦轉至許可證權責單位進行後續處置。

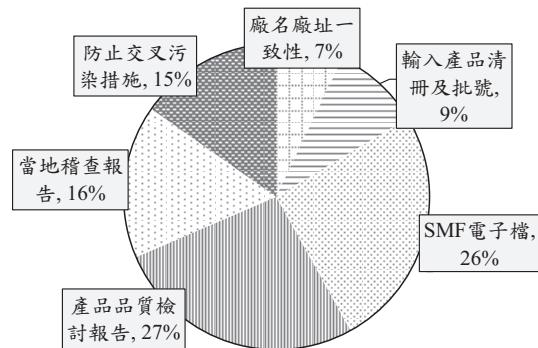
二、註銷原GMP核備函之樣態分析

除前述未通過後續GMP定期檢查者，其GMP核備函予以註銷外，未依規定於時程內辦理GMP定期檢查者，其原GMP核備函亦將予以註銷或核備函逾效期即失效；另，代理商若因國外藥廠關廠、藥品許可證製造廠變更或不再進口相關藥品等因素，代理商亦可自請註銷相關GMP核備函。自101年開始辦理輸入藥品國外製造廠之GMP定期檢查，截至103年底共註銷153張GMP核備函，分析註銷之樣態(圖三)，其中80%為代理商自請註銷，佔大宗；因未通過/未辦理GMP定期檢查致使原GMP核備函被註銷者，佔約15%。TFDA定期於網站公告註銷核備函之資訊，並副知TFDA許可證權責單位及中央健康保險署，以限制原核備函相關產品輸入通關或藥價給付。

另，因GMP係依藥品劑型/特定作業內容進行核定，上述註銷案件中，部分國外藥廠僅部分劑型/作業內容之GMP核備被註銷；或某一代商持有之核備函雖經註銷，但仍有其他代理商持有該國外藥廠之GMP核備函。調查經註銷原GMP核備之國外藥廠，其中計有108家國外藥廠於GMP核備函註銷後，不再持有符合我國PIC/S GMP標準之核備函。廠商若仍欲輸入該廠產品，應重新以工廠資料(PMF)審查或海外查廠方式申請GMP核備。



圖三、GMP核備函註銷情形



圖四、各類缺失樣態統計

三、GMP定期檢查—書面審查常見缺失樣態分析

TFDA評估GMP符合性過程中，大部分廠商因送審資料不齊全或資料內容經審核尚有疑慮，故TFDA提列缺失請廠商再補送資料供核。調查自101年至103年之書面審查案中，挑選補件缺失項數最多之240件、計985條缺失，進一步統計分析常見之缺失樣態。分析結果，被提列缺失的類別，以「產品品質檢討報告」(佔27%)及「SMF(電子檔)」(佔26%)之內容未臻完善或有疑慮，最為常見(圖四)，上述各缺失類別中常見之缺失樣態詳見表一。

結 論

一、持續追蹤輸入藥品國外製造廠之GMP符合性，確保國人用藥安全

本研究顯示101-103年透過「輸入藥品製造業者後續GMP定期檢查」，共註銷153張GMP核備函，並查獲一家國外藥廠有嚴重違反GMP之情事，連結相關產品限制通關與許可證處理等作業，可有效達到持續繼續確認輸入藥品國外製造廠持續GMP符合性之目的。TFDA將持續追蹤輸入藥品國外製造廠之GMP符合性，對於未曾接受GMP實地查廠之非PIC/S會員國境內藥廠，將納入優先執行後續實地查廠之對象，以確保國人用藥安全。

表一、定期檢查書面審查各缺失類別中常見缺失樣態

缺失類別	缺失樣態
「申請表_廠名廠址一致性」	所檢附申請表、工廠資料、原產國官方文件及許可證間，發現有登載之廠名廠址有不一致情形，例如書寫形式順序或原廠已變更廠名或門牌整編未向TFDA申請變更等
「申請表_輸入產品清冊及批號完整度」	未提供5年內產品輸台批號、許可證清單不完整、未說明產品於廠內分段製造之製程階段及所列許可證劑型與原GMP核定劑型不一致等
「SMF電子檔」	SMF未含依前行政院衛生署100年5月2日署授食字第1001100562號函「SMF製備說明」之規定(PIC/S GMP規範)(7)之相關資訊及所有附件、僅提供SMF紙本未提供其電子檔、SMF日期逾2年以上。另，依所檢附平面圖，無法確認廠房設計是否符合PIC/S GMP 3.31之規定(例如：依平面圖所示有廁所與生產區或儲存區直接相通之可能)
「產品品質檢討報告(含最近2年重大變更說明)」	僅針對個別產品說明相關重大變更而未提供全廠性之重大變更事項、報告內容未涵蓋PIC/S GMP規範第一章1.4所要求之12項內容(常見為敘述產品上市後持續進行之安定性試驗計畫)及未檢附所有輸台產品之品質檢討報告等
「2年內當地衛生主管機關稽查報告」	以提供「英文摘要說明查廠報告重點」及其內容正確性之原廠聲明函代替全文翻譯當地衛生主管機關稽查報告時，未依規定併檢附完整之原文查廠報告、檢附「英文摘要說明查廠報告重點」非正本文件、未檢附當地衛生主管機關稽查缺失之後續改善結果及所提供之稽查報告遮蓋過多重要內容等
「定期檢查防止交叉污染的措施及其有效性之評估報告」	生產特殊類別產品未檢附交叉汙染防止措施及其有效性之定期評估報告、未明確說明下列事項：廠內兼製醫療器材、化粧品、動物藥品或食品是否與人用藥品共用生產線、兼製動物藥品使用原料等級及是否與人用藥品共用廠房設施設備及所檢附資料未說明廠內是否生產特殊類別產品等

二、精進輸入藥品國外製造廠之管理制度，整合國際資源，提升管理效能

輸入藥品與國產藥品已同步於104年1月1日全面完成實施國際PIC/S GMP，通過PIC/S GMP核備之輸入藥品國外製造廠計867廠，其中94%位於PIC/S會員國境內。TFDA自101年開辦輸入藥品製造廠之GMP定期檢查，3年來通過率達90%，顯示代理商已熟悉相關管理制度與措施。另，截至103年底已註銷153張核備函，註銷內容包含108家藥廠之所有劑型及其他藥廠之部份劑型；藉持續更新持有核備函藥廠名單，免於再維持已關廠或藥品已不再輸入之國外藥廠，可更為妥善運用人力物力，並減少行政資源之浪費。TFDA將持續精進輸入藥品國外製造廠之相關管理制度，例如：對於3年未持有產品許可證或5年產品未輸台者，規劃相關定期檢查配套作業以簡化行政作業程序；針對最低風險者，研擬並評估於適當時程調整後續定期檢查之頻率至4年；利用PIC/S平台，共享國際間藥品安全資訊等，以期有效運

用資源，有效降低不良藥品潛在風險，提升管理效能。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2007。西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準(PIC/S GMP)之時程。96.12.19署授食字第0981401363號函。
2. 行政院衛生署。2011。國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引(PIC/S)。100.01.13署授食字第0991104248號公告。
3. 行政院衛生署。2011。藥物製造業者檢查辦法部分條文修正條文。100.07.06署授食字第1001100780號令。
4. 行政院衛生署。2011。定期檢查實施細節與作業程序。100.11.01署授食字第1001101667號函。
5. 行政院衛生署。2012。輸入藥品國外製造業者後續追蹤管理之定期檢查執行配套措施。101.03.14署授食字第1011100231號函。

6. 行政院衛生署食品藥物管理局。2013。GMP核備函註銷後相關許可證處理原則。
102.03.25 FDA藥字第1011408117號函。
7. 行政院衛生署。2011。製藥工廠基本資料Site Master File (SMF)製備說明資料。
100.05.02署授食字第1001100562號函。

Report on GMP Compliance of Overseas Manufacturers of Imported Medicinal Products from 2012 to 2014

JUNG-JUNG HSIA, JUNG-HUNG CHEN, YU-CHING LIN,
YING-HUA CHEN, YU-HSUAN CHEN AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

Since 2012, the Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) has enforced routine GMP assessment of overseas pharmaceutical manufacturers with PIC/S GMP approval letter issued by Ministry of Health and Welfare either by desktop review or on-site inspection to verify its continuous GMP conformance. From 2012 to 2014, 908 desktop reviews and 21 on-site inspections were performed by TFDA. The results, including frequently found deficiencies and the GMP conformance were analyzed and discussed in this report. 153 GMP approval letters has been withdrawn, and one overseas manufacturer was found non-compliance by on-site inspection. It highlights the objective of routine GMP assessment was achieved by banning the importation and followed action to its product licenses of those medicinal products without the manufacturer's GMP compliance. TFDA will continue routine GMP assessment and elaborate the effective management of the overseas pharmaceutical manufacturers to oversight the manufacturing and quality controls thus provide continuous confidence to the public of the manufacturer's compliance with PIC/S GMP standards.

Key words: Good Manufacturing Practice, PIC/S GMP, routine GMP Assessment, overseas foreign pharmaceutical manufacturer