

106年度國外藥廠管理與檢查實務研討會

藥品國際警訊之後續處理

風險管理組
蘇子婷
106.4.14



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

大綱



法源依據

藥事法

藥物回收處理辦法

- 第57條第4項

輸入藥物之國外製造廠，應符合GMP...

- 第80條

藥物製造工廠經檢查發現其藥物有害使用者之虞，依規定限期回收市售品，連同庫存品一併依本法有關規定辦理...

- 第92條

違反第57條第4項規定者，改善期間得停止一部或全部輸入...

情節重大者，並得廢止其一部或全部之藥物製造許可(GMP核備文件)...

國際警訊來源

PIC/S 藥品警訊系統 (PIC/S Rapid Alert System)

- **PIC/S 藥品警訊系統 (PIC/S Rapid Alert System)**

- PIC/S會員間、EU、EEA、與PIC/S簽署MRA夥伴間不良品警訊通報



- **歐洲理事會 EDQM**

- 原料藥歐洲藥典品質認證CEP (Certificates of Suitability) 相關之註銷、凍結及申請不准

- **美國FDA Warning Letter**

- 每日監控FDA官網定期發布Warning Letter



- 查廠結果不符EU GMP或拒絕查廠

製劑警訊處理原則

.....



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

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

製劑涉及國際藥品警訊系統通報之後續處理原則

實質
審查

依105年溝通會議決議

高 ← 風險 → 低

	經廢止製造許可 或停工	涉違反GMP，或經美國 FDA發布Warning Letter	未涉違反GMP之不良品 &回收通報
國外藥廠 GMP管理	- 一律函請代理商說明案情及提供資料 (缺失 & CAPAs等)* - 本署視情節風險判定是否廢止GMP核備函或不予展延 - 未如期補件，廢止原GMP核備函		- 納入評估後續實地查廠之參考 - 必要時函請代理商說明案情及提供資料
產品輸入	限制輸入**	視情節風險判定 是否限制輸入**	NA
產品回收	警訊涉及批號啟動回收，其餘視情節評估是否回收		

* 會提供補件機會

** 原則上重新取得GMP核備後恢復輸入

** 運送中或貨到海關之產品，視個案情節處理

涉及違反GMP國際警訊之後續處理原則

領有GMP核備函之國外製劑廠

函請廠商
限期
檢送資料
供核

- 應檢送資料：
 - － 查核缺失、矯正與預防措施(CAPA)、改善情形等
 - － 受影響之輸台產品是否啟動回收之原廠評估報告
- 若該廠正辦理定期檢查者，將併案辦理。

判定
後續處置

- 綜合考量「廠商提供資料」、「國外官方後續處置」，並權衡民眾用藥權益；
- 依風險情節判定：
 - － GMP核備函是否廢止或不予展延？
 - － 是否啟動回收？
 - － 情節重大者，限制相關許可證之輸入。

原料藥警訊處理原則

.....



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

原料藥涉及國際藥品警訊系統通報之後續處理原則

依105年溝通會議決議

高 ← 風險 → 低

	經廢止製造許可或停工	涉違反GMP，或經美國FDA發布Warning Letter	未涉違反GMP之不良品&回收通報
輸入原料藥許可證之GMP管理	- 一律函請代理商說明案情及提供資料 (缺失, CAPAs, 回收評估等)* - 本署視情節風險判定是否廢止GMP備查函； - 未如期補件，廢止原GMP備查函		必要時函請代理商說明案情及提供資料
產品輸入	限制輸入**	限制輸入**	NA
產品回收	- 警訊涉及批號之原料藥啟動回收，其餘視情節評估 - 使用該原料藥之製劑產品：函知相關公會轉知業者，應釐清相關品質疑慮，必要時暫停使用or回收製劑產品		警訊涉及批號之原料藥啟動回收，其餘視情節評估

* 會提供補件機會

** 原則上重新取得GMP備查後恢復輸入

** 運送中或貨到海關之產品，視個案情節處理



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

涉及違反GMP國際警訊之後續處理原則

領有GMP備查函之國外原料藥廠

依風險情節，予以不同處置

- 評估民眾用藥安全風險
 - 缺失內容、GMP符合狀態及國外官方建議後續處置(如限制出貨、啟動回收及Import Alert等)
- 判定風險等級，進行處置

高

缺失涉及系統性造假或嚴重交叉污染等

- 原則上限制輸入，庫存不得出貨。
- 如有缺藥疑慮再行個案判定

中

缺失未涉及民眾立即性用藥安全

- 不限制輸入
- 限制出貨
 - ✓ 要求執行全項檢驗(含庫存品)，
 - ✓ 檢驗結果符合藥典或查登規格，成績書送署備查後，始得出貨
 - ✓ 每半年檢送相關運銷紀錄至本署備查

低

限PIC/S會員國境內原料藥廠，且所在國官方核發之GMP證明文件仍持續有效者

- 原則上不限制輸入及出貨

涉及違反GMP國際警訊之後續處理原則

領有GMP備查函之國外原料藥廠 (續)

發函原料藥許可證持有者
告知後續處置，
及限期檢送資料供核

判定後續處置
(備查函、回收)

- 應檢送資料：
 - 查核缺失、矯正與預防措施(CAPA)、改善情形等
 - 受影響原料藥產品是否啟動回收之原廠評估報告。
- 依風險情節判定：
 - GMP備查函是否廢止
 - 是否啟動原料藥回收？
- 解除輸入/出貨限制：
 - 重新取得原判定違反GMP之官方稽查單位、其他PIC/S會員國或本署認可官方機構查核通過核發之GMP證明文件，
 - 函請本署解除相關輸入/出貨限制。

涉及違反GMP國際警訊之後續處理原則

輸入製劑使用涉及違反GMP原料藥之後續處理

發函輸入代理商
相關公協會

函請廠商限期
檢送資料供核

判定
後續處置

- 將警訊轉知其所屬會員，以利廠商及早檢視輸入產品是否受影響。
- 經本署資料庫查詢輸入製劑使用受影響原料藥者；
- 函知許可證持有者，應檢送資料：
 - － 原廠相關後續處置：加強該原料藥管理、更換受影響原料藥供應商、變更管制及矯正與預防措施等
 - － 相關輸台產品是否啟動回收之原廠評估報告
- 經審視廠商提供資料，參酌國外官方之後續處置，納入國外藥廠後續管理；
- 倘若涉及變更原料藥供應商者，許可證持有者應持續追蹤及辦理製劑使用GMP原料藥登錄之後續事宜

105年度案件統計及案例分享

.....



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

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

105年度案件統計



- 105年度接獲通報案件計**174案**，**20案**產品輸台*

案件類別	製劑	原料藥	其他**
總案件數(輸台)	115(9)	47(11)	12
違反GMP(輸台)	30(2)	40(10)	

105年度案件
統計結果

*輸台：持有GMP核備函/備查函

**其他：食品、中藥、醫材及動物用藥等

105年度違反GMP警訊之後續處理

製劑廠

2

來源	製劑廠	後續處置
USFDA WL	義大利 C藥廠	- 原義大利官方GMP certificate未註銷 - 函請代理商檢送相關CAPA資料，經核尚可； - 列後續實地查廠建議名單
USFDA WL	英國 S藥廠	- 原GMP certificate英國官方未註銷； - 原廠商說明未涉及輸台產品的製造區； - 併海外查廠案辦理。

原料藥廠

10

通報來源	原料藥廠	後續處置(現況)
EDQM	中國 J廠	經國外官方再查，已恢復。
USFDA	印度 I廠	已取得其他PIC/S國家GMP，已恢復。
EDQM	印度 J廠	限制輸入，經檢附印度輸歐證明文件，已恢復。
USFDA	印度 M廠	限制輸入，通過澳洲TGA及加HC聯合稽查，已恢復。
EDQM	中國 Z廠 (3個廠區)	輸台產品製造廠區未涉嚴重缺失，已恢復輸入，限制出貨中。
USFDA	印度 U廠	未限制輸入，限制出貨中。
USFDA	中國 Z廠	未限制輸入，限制出貨中。
USFDA	日本 S廠	未限制輸入，限制出貨中。
USFDA	西班牙 I廠	無輸入/出貨限制。
USFDA	印度W廠	未限制輸入，限制出貨中。

案例分享

國外製劑廠

製造許可凍
結及停工

經美國FDA發布
Warning Letter

國外原料藥廠

高風險

中風險

低風險

國外原料藥廠

輸入製劑使
用警訊受影
響原料藥

一、國外製劑廠製造許可凍結及停工

法國製劑廠

PIC/S RAPID ALERT SYSTEM接獲警訊

法國ANSM通報勒令停工

- 工廠疑似遭惡意操作導致產品有混淆之風險
- 法國ANSM凍結(Suspend)其製造許可及GMP證明書

本組窗口電郵法國ANSM詢問

確認案件情形及進度

- 工廠及警方持續調查原因，且司法程序亦進行中

已輸台庫存品是否出貨

- 召開品質專家會議
- 決議庫存不得販售

輸入限制

2張輸入製劑許可證

發文GMP核備函持有者

2家代理商

- 原核定劑型無法持續認定符合GMP規定，暫停製造期間，原GMP核備函到期不得辦理定期檢查，且逾期失效
- 如欲重新取得辦理工廠GMP定期檢查之資格及輸入相關產品，須檢齊下列資料：
 - 通過法國ANSM之GMP查核後重新核發之GMP證明書
 - 說明調查及相關矯正預防措施之原廠說明函

一、國外製劑廠製造許可凍結及停工(續)

法國製劑廠

GMP核備函持有者檢附相關資料

- 來函說明該廠業經法國ANSM複查通過，並檢附重新核發之GMP證明文件
- 法國ANSM查廠報告及廠內CAPA

法國ANSM通知恢復GMP

法國ANSM電郵本署說明已再查案內工廠，判定符合EU GMP並重新核發GMP證明書

本署解除輸入限制

- 藥證系統解除限制

發文GMP核備函持有者

- 解除輸入限制
- 恢復定期檢查資格

二、國外製劑廠經美國FDA發布Warning Letter

義大利
製劑廠

發文GMP核備函持有者

- 檢送美國FDA查核缺失、廠內CAPA及改善情形
- 受影響產品是否啟動回收之原廠評估報告

GMP核備函持有者補件

- 美國FDA查核缺失、廠內CAPA及改善情形
- 原廠自我評估產品無須啟動回收

美國FDA發布Warning Letter

- 6張輸入製劑許可證
- 1家GMP核備函持有者

義大利官方核發之MIA及GMP Certificate仍屬有效

- 歐盟資料庫 EudraGMDP

本署審核補件

- 本案列入本署「不良品資料庫」
- 擬列入後續實地查廠對象



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

三、國外原料藥廠警訊判定高風險

中國原料藥廠

西班牙官方通報違反GMP

- 嚴重缺失內容涉及造假、文件管制與物料管理不足等，**判定高風險**
- 該廠持有有效之輸入原料藥許可證及GMP備查函
- 西班牙官方建議之後續處置：
 - 嚴重違反GMP狀態尚未解除前，原料藥應暫停出貨。
 - 廠內庫存之原料藥及最終產品，執行全項檢驗

缺藥評估

使用相關原料藥品項之國產製劑許可證，尚有數個具有GMP證明文件之原料藥來源

發文輸入製劑許可證持有者

- 已使用受影響原料藥之製劑產品，原廠是否啟動回收之評估結果與報告
- 國外藥廠相關資料及預防矯正措施報告

發文輸入藥品相關公協會

將警訊轉知其所屬會員

- 及早檢視輸入產品是否受影響

發文國產製藥公協會

將警訊轉知其所屬會員

發文輸入原料藥許可證持有者

- 限制原料藥輸入
- 庫存品應逐批執行全項檢驗（含不純物、殘留溶劑及微生物限量），確定檢驗結果符合藥典或查登規格，並將檢驗成績書檢送本署備查後，始得出貨
- 檢送原查核缺失、CAPA及改善情形
- 受影響原料藥產品是否啟動回收之原廠評估報告
- 回報原料藥庫存之批號與數量到署備查
- 副知地方衛生局協助實地查核
- 涉及藥品短缺之情事，應立即通報本署



三、國外原料藥廠警訊判定高風險(續)

中國原料藥廠

輸入原料藥許可證持有者 檢附相關資料

- 回報無庫存，並與地方衛生局實地查核情況符合
- 西班牙**完整**查核缺失及廠內CAPA
- 不啟動回收，原廠說明依據歐盟NCR之建議，未針對旨揭藥廠生產之原料藥、中間製品及最終製劑產品啟動回收

本署窗口詢問加拿大官方

確認實地查核之結果

- 加拿大官方提供查核品項及Exit Notice
- 未涵蓋所有輸台品項（僅涵蓋1項）

改採限制出貨：

輸入後應逐批執行全項檢驗（含不純物、殘留溶劑及微生物限量），確定檢驗結果符合藥典或查登規格，並將檢驗成績書檢送本署備查後，始得出貨。

輸入原料藥許可證持有者 提出解除輸入限制申請

提供加拿大官方實地查核通過文件

- 「NOTICE OF COMPLIANT-RATED INSPECTION」信件
- **惟文件未列原料藥品項**，原廠亦未提供查廠報告或其他文件佐證查核品項

重新判定風險等級

因輸台產品製造區未涉嚴重缺失（Critical Deficiencies）

- 改判**中風險並解除輸入限制（加拿大查核涵蓋品項除外）**



四、國外原料藥廠警訊判定中風險

印度原料藥廠

美國FDA發布Warning Letter

經美國FDA判定違反CGMP

- 該廠持有有效之輸入原料藥許可證及GMP備查函

發文輸入原料藥許可證持有者

後續處理

- 主要為OOS未調查等品質系統方面缺失，未有交叉污染之虞，**判定中風險**
- 不限制原料藥輸入
- **新輸入/庫存品應逐批執行全項檢驗（含不純物、殘留溶劑及微生物限量），確定檢驗結果符合藥典或查登規格，並將檢驗成績書檢送本署備查後，始得出貨**
- 檢送原查核缺失、CAPA及改善情形
- 受影響原料藥產品是否啟動回收之原廠評估報告
- 回報原料藥庫存之批號與數量到署備查
- 副知地方衛生局協助實地查核
- **涉及藥品短缺之情事，應立即通報本署**

發文輸入藥品相關公協會

將警訊轉知其所屬會員

- 及早檢視輸入產品是否受影響

發文國產製藥公協會

四、國外原料藥廠警訊判定中風險(續)

印度原料藥廠

輸入原料藥許可證持有者 檢附相關資料

- 回報庫存批號及數量，並與地方衛生局實地查核情況符合
- 美國FDA稽查缺失及廠內CAPA
- 不啟動回收，原廠說明因美國未發布回收通知，產品持續輸往美國。
- **新輸入及庫存品之全項檢驗報告書**

後續如何解除出貨限制

- 得於取得美國FDA或其他PIC/S會員國查核通過核發之GMP證明文件
- 查核範圍涵蓋擬申請之原料藥品項
- 來文申請解除出貨限制

※ 無輸入製劑許可證使用受影響原料藥，不發文

發文輸入原料藥許可證持有者

- 同意報備之庫存品放行販售
- 相關出貨紀錄留公司備查，並於每半年回報原料藥庫存之批號、數量與運銷紀錄到署備查直至全數出貨完畢
- 提醒購買該原料藥之國內製劑廠，務必落實原料藥檢驗與放行作業，以共同維護民眾用藥品質與安全

五、國外原料藥廠警訊判定低風險

西班牙原料藥廠

美國FDA發布Warning Letter

經美國FDA判定違反CGMP

- 該廠持有有效之輸入原料藥許可證及GMP備查函

發文輸入原料藥許可證持有者

後續處理

- 西班牙官方有效GMP證明文件尚屬有效
- 不限制原料藥輸入
- 無全項檢驗之出貨限制
- 檢送原查核缺失、CAPA及改善情形
- 受影響原料藥產品是否啟動回收之原廠評估報告

發文輸入藥品相關公協會

將警訊轉知其所屬會員

- 及早檢視輸入產品是否受影響

發文輸入製劑許可證持有者

後續處理

- 已使用受影響原料藥之製劑產品，原廠是否啟動回收之評估結果與報告
- 國外藥廠相關資料及預防矯正措施報告

六、輸入製劑使用警訊受影響原料藥

中國
原料藥廠

查詢本署製劑使用原料藥登錄資料

- 11張輸入製劑許可證使用受影響原料藥

輸入製劑許可證持有者補件

- 產品是否回收
 - 說明輸台產品是否確實有使用到受影響原料藥
 - 不啟動回收 - 原廠提供使用受影響原料藥之製劑產品評估報告
- 是否暫停使用原料藥
 - 持續使用：原料藥使用前執行全項檢驗 / 供應商實地稽核
 - 停止使用：變更原料藥供應商
- 廠內CAPA

美國FDA發布Warning Letter

- 無輸入原料藥許可證

發文輸入製劑許可證持有者

- 已使用旨揭藥廠原料藥之製劑產品，原廠是否啟動回收之評估結果與報告。
- 說明原廠是否暫停使用旨揭藥廠原料藥
- 提供供應商評估、相關變更管制及矯正與預防措施 (CAPA) 等資料

審核後再發文輸入製劑許可證持有者

- 補件資料符合GMP管理
- 請持續追蹤原廠落實相關作業



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

Thank you for your attention

.....



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

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