FDA 食品藥物管理局
Food and Drug Administration

98年 藥廠GMP國際化 說明會

# 國內西藥廠GMP管理現況及未來動向

行政院衛生署食品藥物管理局
黃琴喨 科長

99年10月20-21日

# 大綱

- 國內西藥廠GMP管理現況
- 嚴重缺失分享
- 未來動向
- 結語

食品藥物管理局
Food and Drug Administration

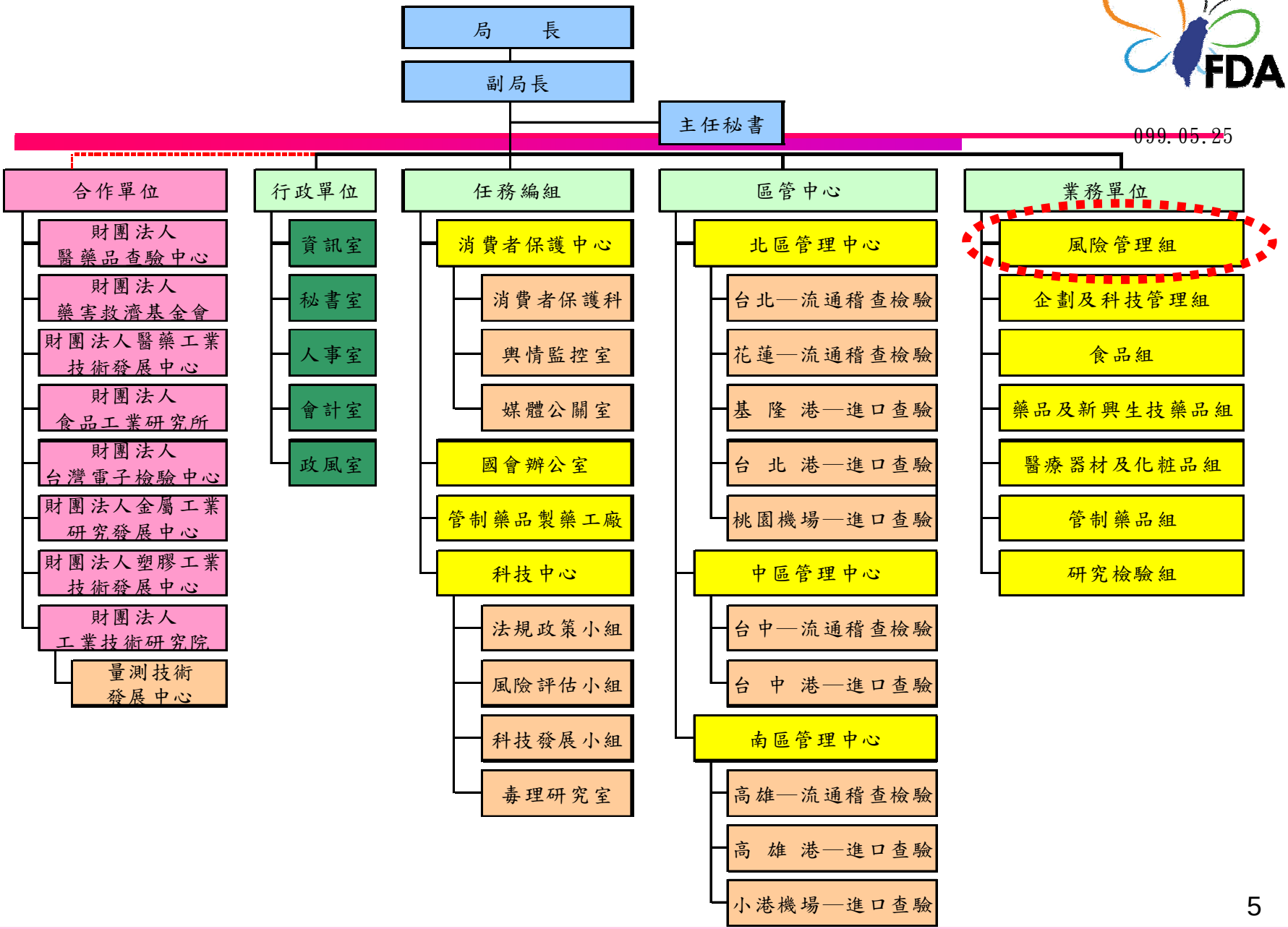
# 國內西藥廠GMP管理現況

- 食品藥物管理局之工廠管理
- GMP西藥廠分布
- GMP查核統計（西藥廠）
- 查核制度調整
- 查廠注意事項

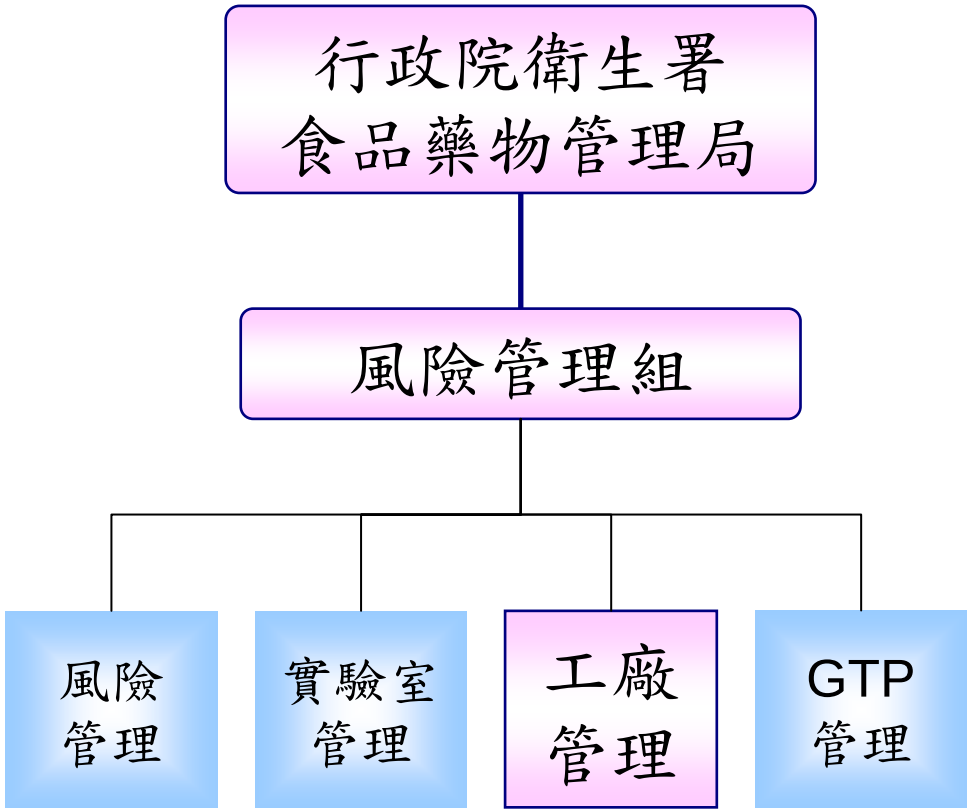
# 99年元月1日
# 衛生署食品藥物管理局正式掛牌成立

捍衛全民健康，邁向食品藥物管理新紀元

# 行政院衛生署食品藥物管理局組織架構圖

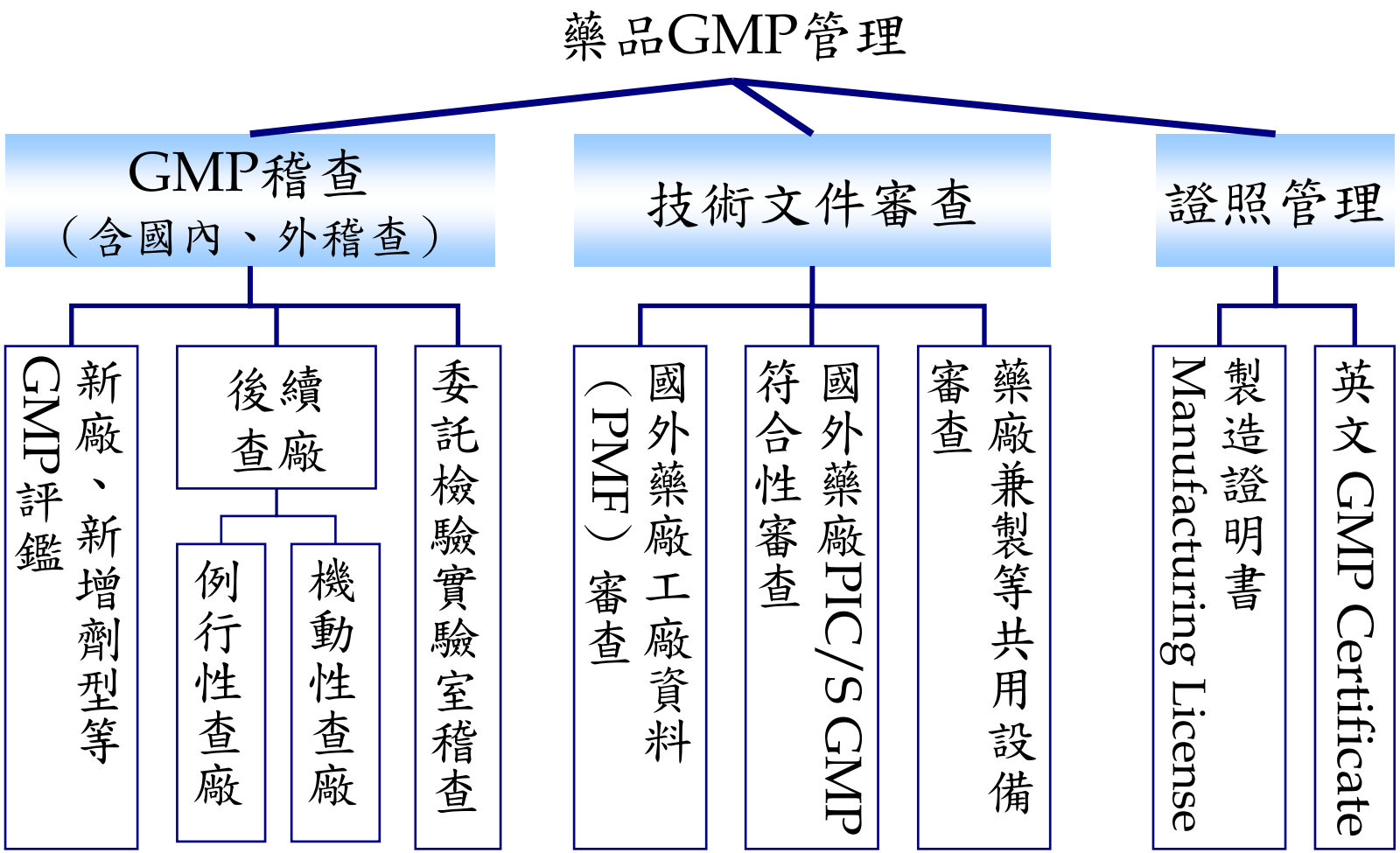


# TFDA 稽查組織




- 建立『藥品優良製造工廠稽查發證系統』(Pharmaceutical GMP Inspection and Licensing System )
- 稽查團隊：
  - 專職稽查員
  - 技術專業人員
- GMP專家諮詢小組

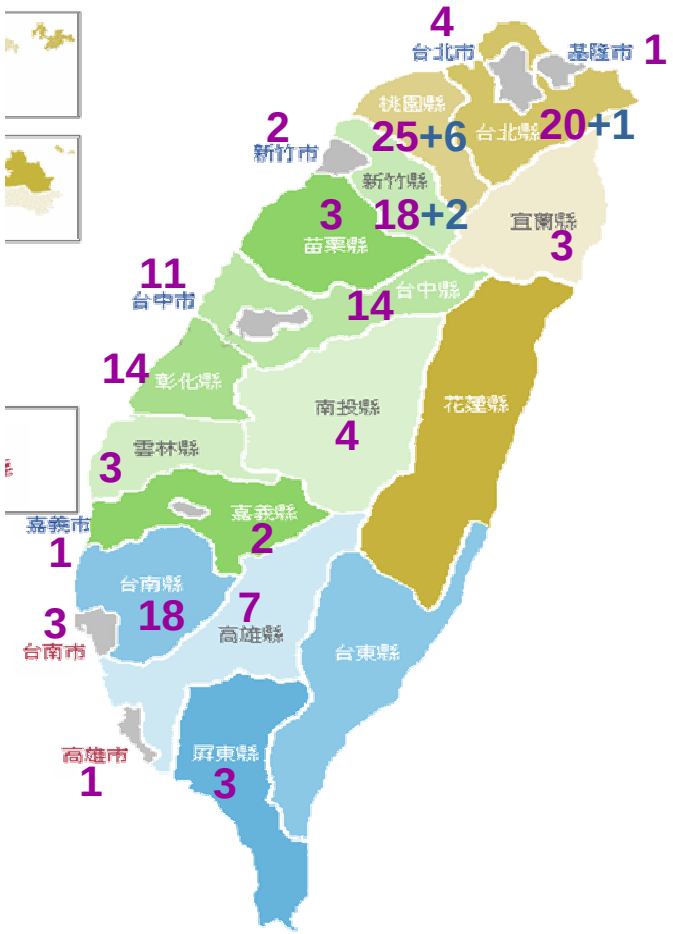
# 藥品GMP管理


藥品GMP管理
GMP稽查
（含國內、外稽查）
技術文件審查
證照管理
新廠、新增劑型等GMP評鑑
後續查廠
例行性查廠
機動性查廠
委託檢驗實驗室稽查
國外藥廠工廠資料（PMF）審查
國外藥廠PIC/S GMP符合性審查
藥廠兼製等共用設備審查
製造證明書 Manufacturing License
英文GMP Certificate

# 國內西藥GMP廠分布

共計166家GMP廠

- 157家
  GMP西藥製劑廠；
- 9 家 GMP物流廠
  （藥品包裝作業）
- 其中，21家全廠通過
  PIC/S GMP符合性評鑑




- 新竹以北 82家
- 新竹以南 83家

# 97年~迄今GMP查核統計（西藥製劑廠）

| 查核類別 | | | 查核廠次 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 97年 | 98年 | 99年 1~9月 |
| GMP評鑑（新設廠、新增劑型、擴建、復業） | | | **10** | **12** | **8** |
| 後續查廠 | 例行查廠 | | **50** | **82** | **2** |
| | 機動查廠 | | **43** | **33** | **28** |
| | | 再查(查核判定為改善後再查) | 14 | 10 | 10 |
| | | 品質監測不合格 | 10 | 2 | 3 |
| | | 複查(判定嚴重違反，改善後複查) | 8 | 10 | 9 |
| | | 不良品通報 | 7 | 5 | 2 |
| | | 其他(查驗登記疑義、檢舉、新聞事件等) | 4 | 6 | 4 |
| PIC/S的GMP評鑑 | | | **0** | **12** | **11** |
| | | 總計 | **103** | **139** | **49*** |

*查核人天數調整

# 西藥製劑廠嚴重違反GMP統計

| 類別 / 年度 | 例行 | 不良品通報 | 查驗登記 | 品監 | 檢舉 | 改善後複查 | 改善後再查 | 新聞事件 | 合計(廠次) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 97年 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 7 |
| 98年 | 10 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | 17 |
| 99年 1-9月 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 6 |

# 查核制度調整(1)

- 與國際接軌：考量風險的GMP查核制度
- 依風險決定稽查人數、天數
- 考量構面

**產品**

- 產品使用上的風險
- 產品本身特性…

**製程**

- 製程的複雜度
- 特殊生產環境之要求…

**藥廠規模**

- 核准劑型、許可證多寡
- 單一產品製造or多類產品製造
- 廠區大小及員工人數

# 查核制度調整(2)

- 藥廠兼製食品、中藥、化妝品、醫療器材，亦或一般商品，皆須函知衛生主管機關（食品藥物管理局），進行報備
  - 依據PIC/S GMP總則3.6：非藥品之生產不得在同一設施為之…
  - 說明藥廠兼製之品項及製造區域。
  - 申請兼製非西藥品者須檢附資料：

| | 獨立廠房 | 共用廠房、專用設備 | 共用廠房及設備 |
|---|---|---|---|
| 工廠登記證 | ○ | ○ | ○ |
| 製造管制標準書 | × | ○ | ○ |
| 工廠平面圖 | ○ | ○ | ○ |
| 清潔SOP | × | ○ | ○ |
| 防止交叉汙染計畫&其確效 | × | ○ | ○ |

# 查廠注意事項(1)

- 查廠前或查廠當日，須提供「GMP藥廠產品清冊一覽表」
  - 自行生產、委託製造及受託製造分別填寫表單(共3份表單)
  - 列出所有生產產品之品項，包含「有生產」與「未生產」之品項，並依「劑型」排列
  - 備註欄：
    - 無菌製劑產品為「無菌製備」或「最終滅菌」
    - 分段製造之階段別

| 編號 | 劑型 | 產品名稱 | 許可證字號 | 青黴素(1)<br>頭孢子菌素(2)<br>女性荷爾蒙(3)<br>細胞毒類(4)<br>一般抗生素(5) | 3批製程確效批號 | 最近三年生產批次 | 備註 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

# 查廠注意事項(2)

- 衛生署99.1.20公告「本署執行GMP藥廠查核時，廠方若未能提供含假麻黃素(Pseudoephedrine)、麻黃素（Ephedrine）或甲基麻黃素（Methylephedrine）成分藥品之運銷紀錄者，將評為嚴重違反GMP規定。」(署授食字第0991100002號)
- 全廠PIC/S GMP符合性評鑑查核之劑型認定原則
  - 若劑型已超過3年未有實際生產事實者，則不予認定，且需請廠方切結不生產。
  - 實施PIC/S GMP後，對於產品規格含溶離度者，所有之前生產的產品，On-going Stability之試驗項目應涵蓋”溶離度試驗”。
- 藥廠針對上市產品發現有疑慮時，應主動通報及回收。例如現在執行on-going stability發現有不合格時，應主動通報及回收。

食品藥物管理局
Food and Drug Administration

# 常見嚴重缺失分享

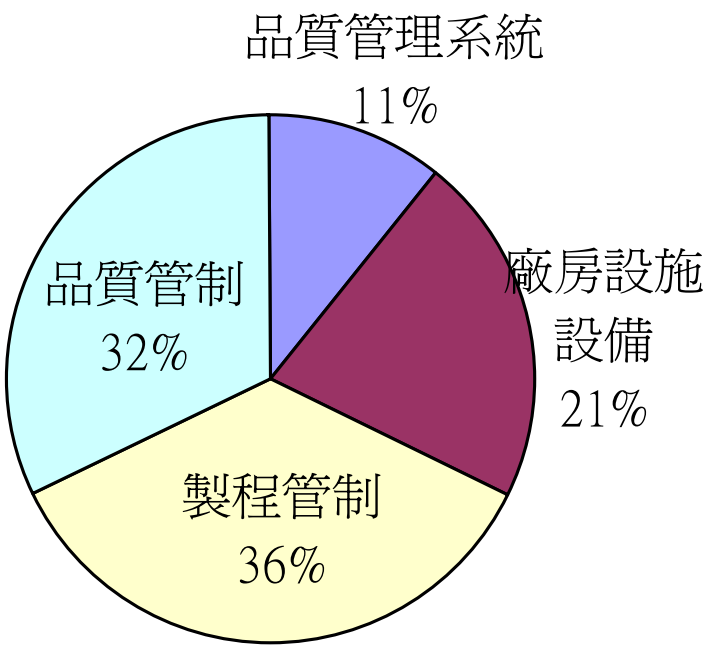
- 嚴重缺失之定義
- 嚴重缺失分類統計
- 常見缺失項目

# 嚴重缺失之定義

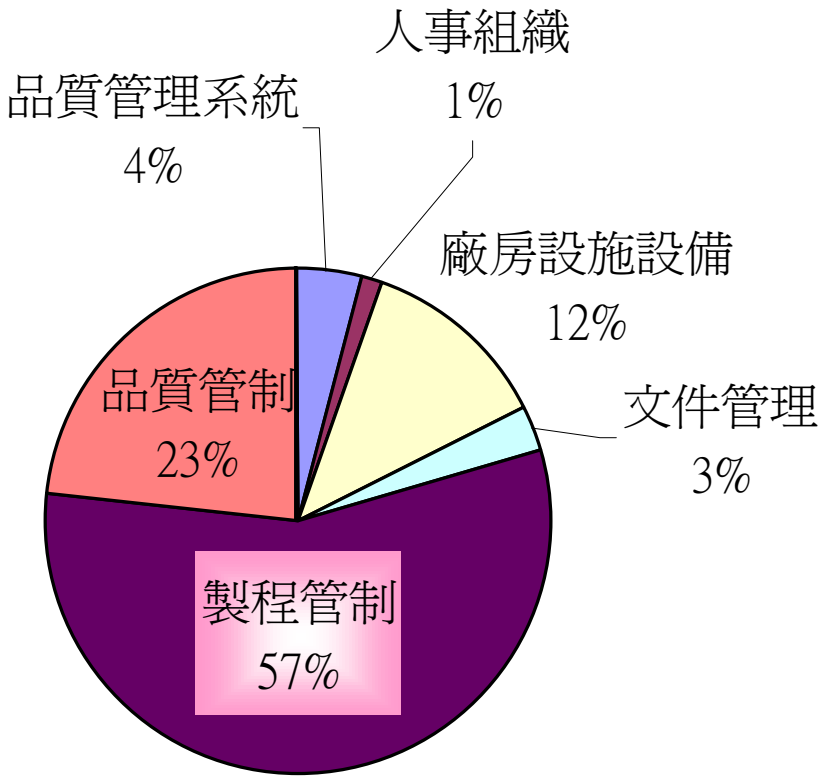
- 已生產出對人體有害之產品或導致具顯著風險會生產出對人體有害之產品的缺失。
- 涉及產品或數據的欺詐、不實陳述或造假行為的任何觀察。

# 嚴重缺失分類統計

- 97年度




- 98年度~迄今



# 嚴重違反GMP缺失項目(1)

- 紀錄造假、記錄不實或未能提供紀錄
  - 操作完成前，事先填寫批次製造紀錄：
    - 尚未完成製造卻已填寫不良品總數。
  - 廠內有多項原物料、半成品或成品未標示，亦無批次製造紀錄而無法辨識及追溯。
  - 產品由品管主管簽章判定放行，惟簽核日期該主管出國。
  - 查核當日品管人員代替監製藥師，簽核**已放行之產品**之批次製造紀錄核對者欄位。
  - 原料實際庫存量與電腦帳卡差距甚大（已超過製劑最大批量5倍），廠方無法提出合理解釋。

# 嚴重違反GMP缺失項目(2)

- 紀錄造假、記錄不實或未能提供紀錄 (續)
  - 大量原料置於食品廠內，未有帳冊，使用情形未有紀錄，無法追溯。
  - 廠區鐵皮屋內發現多項原料、物料、半成品、產品、標籤及仿單等，未有任何相關紀錄（帳卡、批次製造及檢驗紀錄）等供追溯
  - 辦公室內置有一桶錠劑及膠囊，未有任何標示，亦未有任何批次製造紀錄及檢驗紀錄，無法追溯。

# 嚴重違反GMP缺失項目(3)
# 涉及製造偽藥

- 無論於藥品廠房或藥廠內食品廠房，發現涉及"製造偽藥"情事，依藥事法論處，工廠登記證、藥品許可證皆會被廢止。
- 接受別廠委託製造，應特別注意許可證現況及核准內容，以免不慎涉及製造偽藥（未經核准擅自製造）。

# 嚴重違反GMP缺失項目(4)

## 紀錄造假、記錄不實或未能提供紀錄

- 檢驗紀錄造假
  - 原料之含量測定檢驗結果超過規格，仍判定合格。
  - 培養基效能試驗紀錄中，Clostridium之陽性對照結果為(+)，惟場內未有該移植繼代之菌株及繼代紀錄，廠方說明曾購買此菌種1管，但查廠時發現此菌種保存於冰箱中(冷凍乾燥管)，仍未活化使用。
  - 原料依SOP規定應全數執行其鑑別試驗，實際部分原包裝未開封抽樣，卻已有全數檢驗之報告及圖譜。
  - 物料檢驗成績書登載開封抽樣6箱，為實際僅開封1箱。
  - HPLC圖譜數據塗改

# 嚴重違反GMP缺失項目(5)
## 無菌產品製造

- 無菌乾粉充填產品，使用V型混合機將二個無菌原料混合後再執行無菌充填工程，惟，該混合機僅以75%酒精消毒，且該作業場所僅為一萬級區，無法確保其作業場所、設備、器械等是否為無菌。
- 眼藥水調劑室和無菌充填室之Clean Booth 完成調劑室與無菌充填室之隔間作業施工後，未執行設備3Q驗證及環境品質確認，即執行生產作業。
- 注射液（加壓袋）產品未執行滅菌確效。
- WFI儲存桶與連接無菌作業區調配桶之輸送管路仍使用塑膠管，未使用不銹鋼材質。

# 嚴重違反GMP缺失項目(6)

- 現場人員未經更衣任意進入作業區
  - 製造人員未著潔淨區之作業服亦未更鞋，且攜帶飲料、個人皮包進入製造現場內。
  - 包裝人員未經更衣任意由一般區（包裝室）直接進入三級區(分裝室)。
- 廠內生物製劑的生產未有專用且自足圍堵的設施。

食品藥物管理局
Food and Drug Administration

# 未來展望

- 藥廠管理制度與國際接軌
- 健全藥政法規
- 『藥物製造業者檢查辦法』修正草案說明

# 藥廠管理制度與國際接軌

## 依風險分級規劃藥廠例行查核頻率

- 考量構面
  - 產品/製程
    - 產品使用上的風險
    - 產品本身特性…
    - 製程的複雜度
    - 特殊生產環境之要求…
  - 藥廠
    - 歷史紀錄…
- 查核頻率調整
  - 放寬：連續表現優異
  - 加嚴：
    - 產品回收事件
    - 特殊事件如重大品質不良事件、品質監測不合格、查驗登記有疑義、檢舉、新聞事件、再(複)查等案，經查嚴重違反GMP或6條中度缺失以上
    - 前次例行查廠或近5年有2次以上，經查嚴重違反GMP

# 健全藥政法規

- 修訂「藥物製造業者檢查辦法」，落實國內外藥廠後續管理
  - 依風險訂定查核頻率
  - GMP證明文件之有效期限
  - 預計99年底前完成預告
- 修訂「藥事法」，建構符合國際規範之藥政管理制度
  - 製造藥物許可（Manufacturing Authorization）之核發，取代原核備函之證明文件。
  - 嚴重違反GMP之後續強制措施或產品回收。

食品藥物管理局
Food and Drug Administration

# 『藥物製造業者檢查辦法』修正草案說明

# 修正目的

- 落實國內、外藥廠管理一致性
  - 建立國外藥廠之後續追蹤管理機制
- 參考國際藥廠管理模式
  - 核發有效期之合格證明文件
- 有效運用稽查資源
  - 建立以風險評估為基礎之稽查制度

# 國際間風險管理之相關規定

- TGA
  - 1999年公布『風險管理（Risk Management）』
- FDA
  - 2004年公布Risk-Based Method for Prioritizing CGMP Inspections of Pharmaceutical Manufacturing Sites
- ICH
  - 2005年公布「ICH Q9 Quality Risk Management（品質風險管理）」指導文件，將GMP藥廠之稽查方式導入風險管理之新品質概念
- MHRA
  - 2007年公布A RISK-BASED INSPECTION PROGRAMME FOR GOOD PRACTICE INSPECTIONS
- PIC/S
  - 2009年公布GMP Guide (Annexes 20) QUALITY RISK MANAGEMENT

# 『藥物製造業者檢查辦法』- 西藥藥品修正重點

**第八條**

國產西藥藥品製造業者每二年檢查一次，並得視其生產產品之劑型及稽查歷史，延長一至二年，業者應於證明文件有效期間屆滿之六個月前主動提出申請

**第九條**

輸入西藥藥品國外製造業者後續追蹤管理每三年檢查一次，其檢查除書面審查外，並得視其生產產品之劑型及稽查歷史辦理實地查核，業者應於證明文件有效期間屆滿之六個月前主動提出申請。

**第十條**

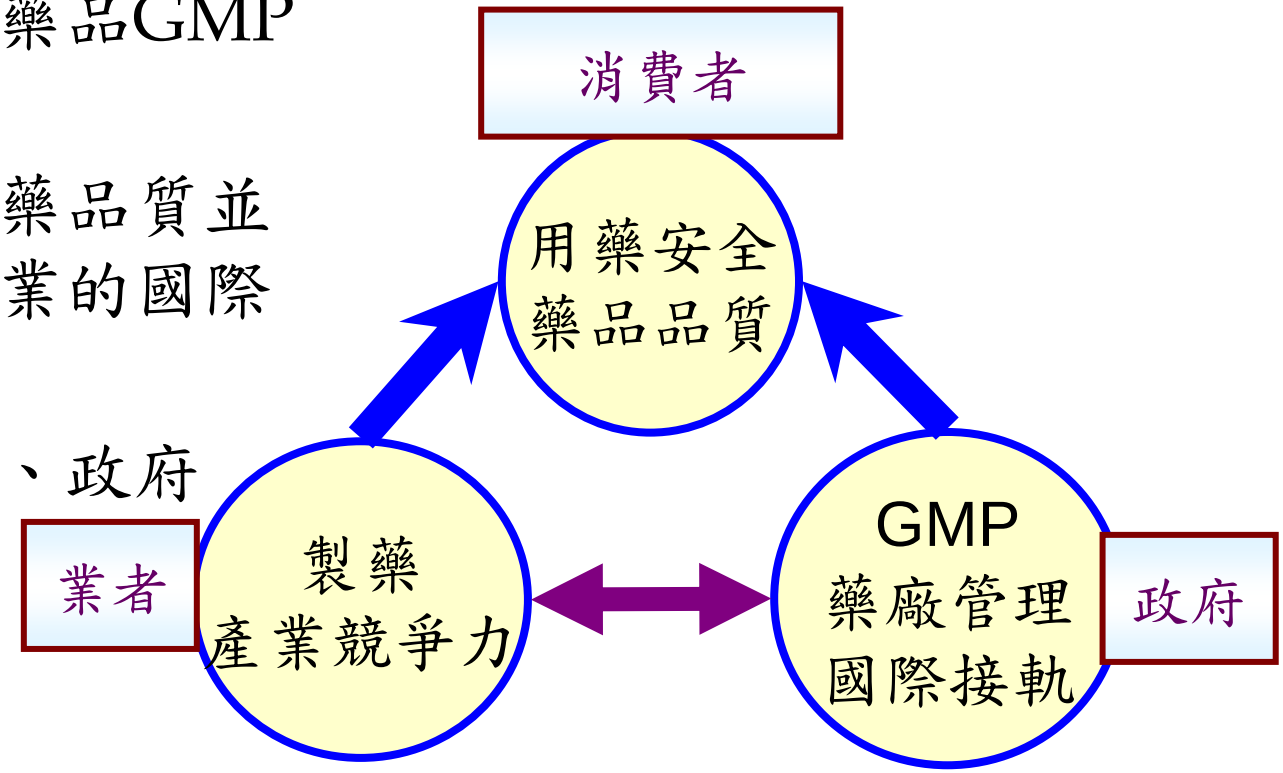
國產西藥藥品製造業者符合優良製造規範之證明文件有效期間，得配合第八條第一項之檢查頻率定之；輸入西藥藥品國外製造業者符合優良製造規範之證明文件有效期間為三年

# 國內、外後續追蹤管理機制

| | 國內製藥廠 | 國外製藥廠 |
|---|---|---|
| 修正前 | □ 後續檢查以每二年檢查一次為原則 | □ 實際僅依風險管理，對於不良品事件必要時執行實地查廠 |
| 修正後 | □ 每二年檢查一次，並得視其生產產品之劑型及稽查歷史，延長一至二年<br>符合GMP之證明文件有效期間配合第八條第一項之檢查頻率定之 | □ 每三年檢查一次，除書面審查外，並得視其生產產品之劑型及稽查歷史辦理實地查核<br>符合GMP之證明文件有效期間為三年 |

# 結語

- 維護國民用藥安全
- 持續建構有效且符合國際潮流的藥品GMP管理制度
- 提昇國內製藥品質並增進製藥產業的國際競爭力
- 民眾、業者、政府三贏



謝謝聆聽

敬請指教