

100年 藥廠GMP國際化 說明會

國內西藥廠GMP管理現況 及未來展望

行政院衛生署食品藥物管理局

黃琴曉 科長

100年10月24、27、28日

大綱

- 國內西藥廠GMP管理現況
 - 國內GMP西藥廠分布及查核統計
 - 藥廠管理注意事項
 - 自用原料管理
- 藥廠嚴重違反GMP之管理
- 法規新訊
- 未來展望

國內西藥廠GMP管理現況

- GMP西藥廠分布及查核統計
- 藥廠管理注意事項
- 自用原料管理

國內西藥廠GMP管理現況

GMP西藥廠分布及查核統計

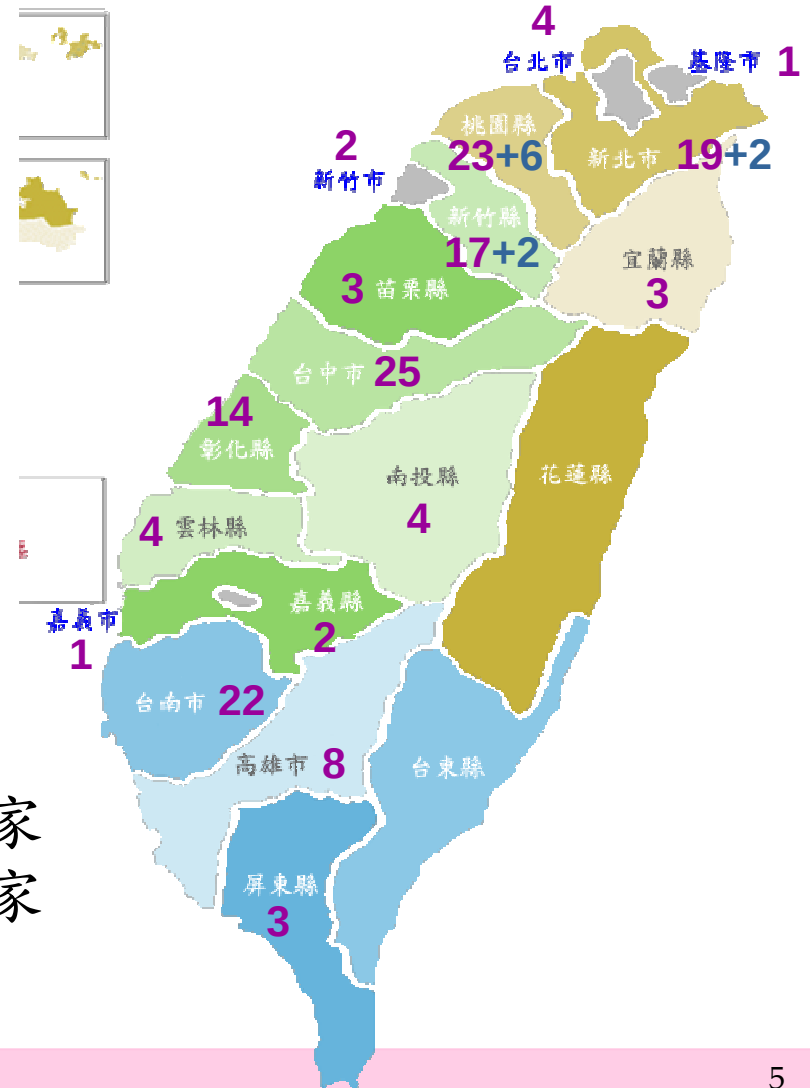
國內西藥GMP廠分布



共計165家GMP廠

- 152家GMP西藥製劑廠
(其中31家全廠通過
PIC/S GMP符合性評鑑)
- 3家先導工廠
- 10家GMP物流廠
(藥品包裝作業)

- 新竹以北 79家
- 新竹以南 86家



99年~迄今GMP查核統計（西藥製劑廠）



查廠人天數調整

查核類別		查核廠次	
		99年	100年 1~8月
GMP評鑑（新設廠、新增劑型、擴建、復業）		13	7
後續查廠	例行查廠	2	20
	機動查廠	46	32
	再查(查核判定為改善後再查)	15	11
	品質監測不合格	4	4
	複查(判定嚴重違反，改善後複查)	14	10
	不良品通報	3	0
	其他(查驗登記疑義、檢舉、新聞事件等)	10	7
PIC/S的GMP評鑑		14	5
總計		75	64

國內西藥廠GMP管理現況

藥廠管理注意事項

查廠作業

□ 規避查廠者：

- 依違反藥事法第71條以第92條論處
- 必要時洽請檢調單位協助了解是否有不法情事。

□ 查廠缺失改善報告檢送次數

- 未於期限內(含補件時間及次數)改善完成之藥廠，本局將執行機動性查核。

變更報備(1)

- 廠房擴建、硬體改建、整建、新增關鍵設備：
 - 來文敘明**變更範圍**及預定實施及完成**時程**。
 - 必要時本局將赴廠確認。
- **原核定廠區外，另設倉庫**儲存原物料及最終產品，應依規定主動向相關主管機關**申請變更登記**，經**實地查核**通過後，始准於從事GMP相關作業：
 - 100.7.20署授食字第1001101204號函。
 - 藥物製造工廠設廠標準第4條第1項第4款規定，設置原料、物料、半製品及最終產品等**倉庫**，屬於藥物製造工廠所應具備之基本條件及共同設備。
 - 依據PIC/S GMP第三章規定，有關原物料、半製品及最終產品之儲存區域，**無論於廠內或於廠外另設倉庫儲存**，皆應符合**GMP**之規定。

變更報備(2)

- 變更處方、檢驗規格及分析方法：
 - 100.5.9署授食字第1001100768號函。
 - 廠內若未經核准擅自變更原登記事項，除依違反藥事法第46條規定「經核准製造、輸入之藥物，非經中央衛生主管機關之核准，不得變更原登記事項。」論處
 - 涉及影響產品品質及安全者，將評為嚴重GMP規定，並依規定限期回收其市售產品。
- 關鍵主管人員變更：
 - 如生產主管、品質管制主管、放行目的所指定的被授權人員、品保主管及監製藥師等。
- 上市產品發現有疑慮時，應主動通報及回收：
 - 如執行on-going stability發現有不合格時，應主動通報及回收。

劑型/品項核定注意事宜

- 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，且仍持有該劑型之產品許可證者，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，其On-going Stability之試驗項目應涵蓋“溶離度試驗”。
- 原料藥GMP之品項認定原則：
 - 針對原料藥3年未生產之GMP品項，因該品項未能於後續查核時確認其符合GMP規範之狀態，故暫不核發GMP Certificate
 - 廠商需要GMP Certificate時，則至少須實際生產一批產品並經本局查核通過後核發。
 - 5年未生產之GMP品項，將廢止該品項原GMP核備函。

兼製維生素食品(1)



- 低劑量維生素類藥品轉列食品管理
 - 99.9.9署授食字第0991301731號公告「國產維生素類錠狀、膠囊狀食品應辦理查驗登基及其作業注意事項，並自100.1.1實施」
 - 國產維生素類錠狀、膠囊狀食品，其任一維生素之每日攝取量大於「國人膳食營養素參考攝取量」150%、小於「食品添加物使用範圍及限量暨標規格標準」者。
 - 100年1月1日起受理查驗登記，並應於101年4月30日完成查驗登記取得許可。
- 兼製原屬藥品管理之低劑量維生素，需同時符合食品相關規定及PIC/S GMP要求。

兼製維生素食品(2)



- 藥廠兼製維生素類錠狀、膠囊狀食品與藥品共用廠房設施與設備者(新增維生素類產品、變更處方、轉列為食品前未曾生產)：
- 依衛生署79.2.8衛署藥字第857252號公告之「GMP藥廠利用原有設備兼製類似藥品劑型之食品、化粧品、一般商品辦理程序」辦理：
 - GMP藥廠利用原有設備兼製，不得任意增添設備，產品之劑型須與原產製藥品相同或接近。
 - 資料從嚴審查。
- 所有生產作業需符合PIC/S GMP要求。
- 進行相關之風險評估。

兼製維生素食品(3)



- 藥廠兼製維生素類錠狀、膠囊狀食品移至食品廠或利用原有設施設備生產者(目前已有生產且完成防止交叉汙染計畫及確效者)：
- 僅需來文報備
- 以品項申請

因應塑化劑事件加強原料品質管理

藥廠應加強之管理考量

- 加強原物料供應商之管理
- 加強包裝材料之管理：
 - 避免因儲存不當造成毒性化學物質釋出之情形。
- 清查所用之輔料受塑化劑汙染情形並主動通報。
- 使用之香料、香精、矯味劑等輔料：
 - 請供應商提供塑化劑free之證明。
 - 應確認相關品質，並加強輔料中塑化劑之檢驗。

已函知申請使用毒性化學物質之國內藥廠，請提供使用目的、出入庫紀錄及成品帳卡紀錄（包括藥品、食品、化粧品等），若發現書面紀錄或資料有異常情形者，本局將機動性赴廠查核。

國內西藥廠GMP管理現況

自用原料管理

開放自用原料使用緣由



背景

- 71.5.26 公告西藥製劑廠實施GMP

緣由

- 國內西藥製劑廠因部份原料使用量少，取得國外原料藥廠代理權不易，申請原料藥輸入許可證有實質上困難。
 - 促進國內製藥業發展
 - 持續推動GMP
 - 鼓勵藥品之研究與開發

措施

- 開放自用原料進口
- 73.4.16簡化製藥工廠申請自用原料輸入辦法。

自用原料管理法規



藥事法 第 16 條 第 2 項

輸入自用原料：

- ❑ 每次進口前向中央衛生主管機關申請核准。
- ❑ 非經核准，不得轉售或轉讓。

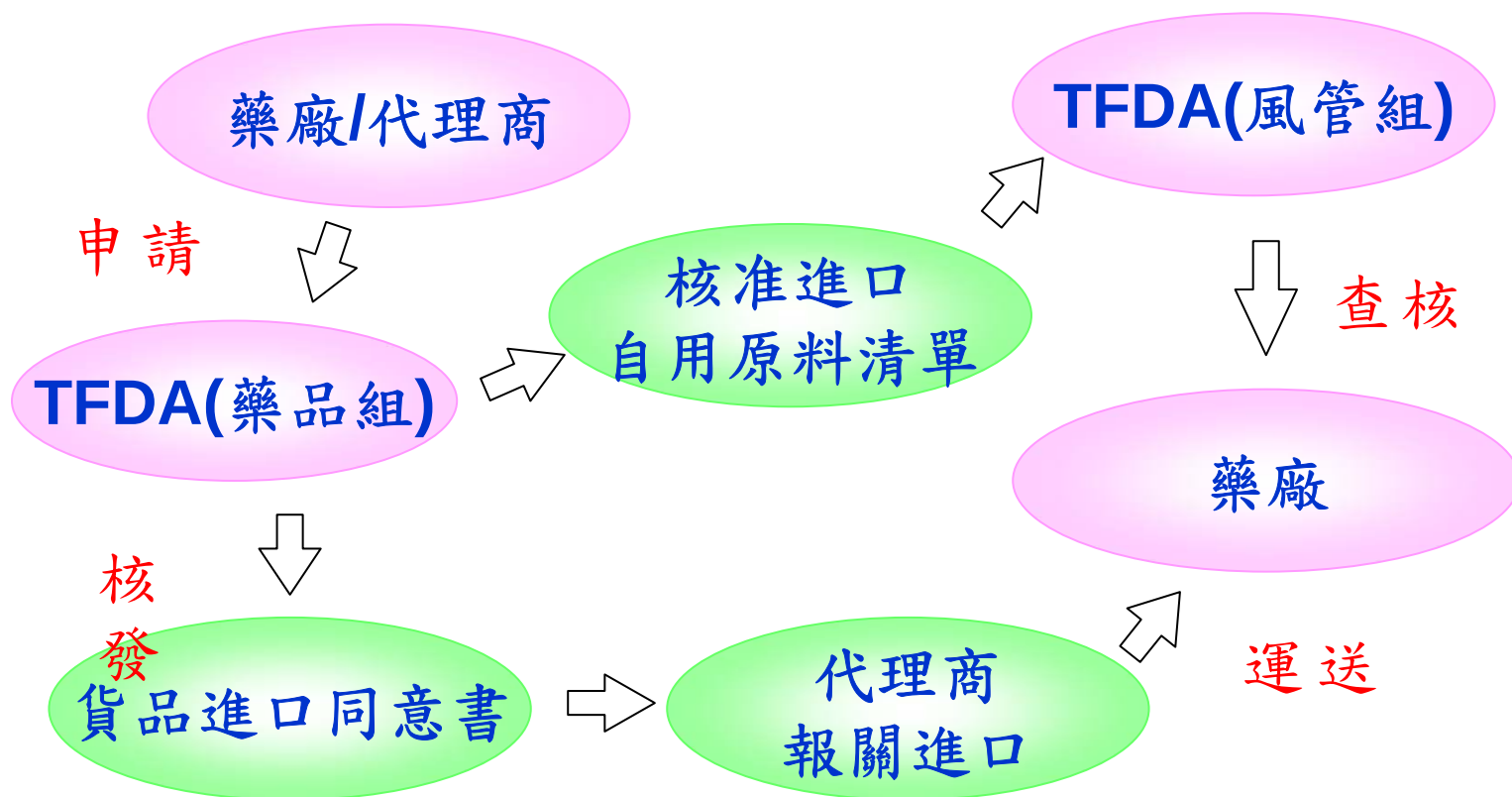
藥事法 第 93 條

- ❑ 處新台幣三~十五萬元罰鍰
- ❑ 衛生主管機關並得停止其營業

自用原料使用情形查核(1)



- 99年11月開始，配合打擊不法藥物專案加強查核自用原料使用情形。



自用原料使用情形查核(2) (99~100.8)



□ 查核常見缺失：

- 未(全數)入庫(共152項 51.4%)
- 挪用其他藥廠原料(共74項 25.0%)
- 未全數交付受託製造廠(共27項 9.1%)
- 實際進口之製造廠、國別與申請核准者不符(共12項 4.1%)
- 無入庫紀錄(共21項 7.1%)
- 無報關單(共10項 3.3%)

	品項		製劑廠數	
年度	99年	100年1、2季	99年	100年1、2季
已查核	1235項	235項	44家	19家
有缺失	262項 (21.2%)	34項 (14.5%)	33家 (75.0%)	12家 (63.2%)

自用原料查核後續處理



- 自用原料之使用應確實遵循下列處理原則：
 - 申請之自用原料應全數入庫，不得暫存於代理商處；
 - 申請數量應與入庫數量一致；
 - 實際進口之原料製造廠、國別應與原核准者相同；
 - 委託製造時，由許可證持有者確認所購之自用原料無誤後，併同核准同意書及報關單影本轉交受託廠，並全數入庫。
- 凡經查獲自用原料**使用異常者**，將依違反**藥事法第16條第2項**規定論處，且製造廠若無法提出合理之使用說明者，將**依嚴重違反GMP相關規定處辦** (100.7.4 FDA風字第100110836號函)。

藥廠嚴重違反GMP之管理

涉及嚴重違反GMP規定之 相關公告及函(99~100年)



- 衛生署99.11.30函知製藥公會「本署執行藥廠GMP查核時，若發現廠內作業或數據涉及系統性造假者，除依藥事法相關規定論處外，其中涉及刑事責任者，將移送司法機關辦理。」(署授食字第0991104045號)
- 系統性造假行為，係指藥廠就藥物製造之相關文件、數據或其他文書資料為重大隱匿或不實之記載。
- 可能涉及刑法第214條意圖使公務員登載不實罪或第215條業務上登載不實罪等。
- 涉及造假行為者，列屬嚴重違反GMP規定，得依違反藥事法第57條之規定，以第92條論處。

涉及嚴重違反GMP規定之 相關公告及函(99~100年)



- ❑ 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)
- ❑ 本局100.7.4函「查獲自用原料**使用異常者**，且無法提出合理之使用說明者，將依**嚴重違反GMP相關規定處辦**」(FDA風字第100110836號函)

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	其他	合計(廠次)
99年	0	0	0	1	1	4	4	1	1	12
100年 1-8月	1	0	0	1	2	5	4	1	0	14

嚴重違反GMP缺失項目



年度 排序	98年	99年	100年
1	造假或批次製造記錄不確實		
2	設備或產品未完成確效即販售	未能提供批次製造紀錄	未能提供批次製造紀錄或原料紀錄與庫存差異甚大
3	紀錄未能追溯或產品品質有疑慮	紀錄未能追溯或產品品質有疑慮	作業環境不符合GMP(或在非GMP廠所生產)

嚴重違反GMP規定之後續處理原則



經調查藥物確有損害使用者生命、身體或健康之事實，或有損害之虞者應予以回收

系統性造假涉及刑法之偽造文書，依藥事法第97條及101條規範，若有受刑法規定者，需移送司法機關

複查並缺失改善核備後，其後連續二次例行性查核將以不通知之方式進行。

法規新訊

- ❑ 新版「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引」(100.1.13公告)
- ❑ 藥物製造業者檢查辦法(100.7.6發布)



FDA 食品藥物管理局
Food and Drug Administration

法規新訊

**「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造
指引（PIC/S：Guide to Good Manufacturing
Practice for Medicinal Products）」**

(100.1.13公告)

「國際醫藥品稽查協約組織之 藥品優良製造指引」



□ 主要為修訂總則第一章及附則1、3、6、20

- 總則第一章增加關於品質風險管理的條文
- 修訂附則1「無菌藥品的製造」：
 - 潔淨室及潔淨空氣裝置分級與監測(分級改與EN ISO 14644-1一致)。
 - 修訂Media Fill之規格要求。
 - 新增vial 瓶上膠塞及鋁蓋捲縮之相關規範(116~122條)，如「116.經部分封塞之冷凍乾燥小瓶應一直維持在A級條件下，直到橡皮塞完全塞入為止。」
- 修訂附則3「放射性藥品的製造」
- 修訂附則6「醫用氣體的製造」原則取代舊版前言及範圍
- 新增附則20「品質風險管理」

法規新訊

藥物製造業者檢查辦法
(100.7.6 發布)
西藥廠管理修法重點說明

藥物製造業者檢查辦法

第8條修法重點



- 建立國內藥廠以風險評估為基礎之稽查制度
- 國內藥廠後續管理流程
 - 每二年檢查一次，並得視其生產產品之劑型、作業內容及歷次檢查紀錄，延長一年至二年。
 - 證明文件有效期間屆滿之六個月前，繳納費用主動提出申請。
 - 必要時或發現藥物有重大危害之情事者，得另實施不定期檢查。

已納入風險精神~
依據作業風險高低及產品特性
實施不同之稽查週期管理

藥物製造業者檢查辦法

第9條修正重點



- 建立國外藥廠之後續追蹤管理機制
- 落實國內、外藥廠管理一致性
- 輸入藥品國外製造業者後續管理流程
 - 每二年檢查一次，並得視當地國藥品製造管理制度及標準延長一年至二年。
 - 檢查除書面審查外，得視其輸入產品之劑型、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辦理實地查核。
 - 證明文件有效期間屆滿之六個月前，繳納費用主動提出申請。
 - 必要時或發現藥物有重大危害之情事者，得另實施不定期檢查。

藥物製造業者檢查辦法

第10條修法重點



- 加強後續管理機制
- 核發有效期之證明文件
 - 經檢查符合GMP者，由中央衛生主管機關就檢查合格之項目，核發符合藥品優良製造規範或醫療器材優良製造規範之證明文件。
 - 證明文件有效期間，得配合第八條第一項及第九條第一項之檢查頻率定之。
 - 違反GMP未於期限內改善，或經發現有重大危害或違規情節重大，或登記事項變更而未依規定申請變更或未獲核准變更者，中央衛生主管機關得廢止該證明文件。

未來展望

藥廠管理制度與國際接軌



- 持續推動全面完成實施PIC/S GMP標準
- 逐步推動原料藥全面實施GMP
- 推動藥品優良運銷作業(GDP)
- 加強國際合作

健全藥政法規-修訂藥事法



□ 落實消費者保護

- 嚴重違反GMP之後續強制措施或必要時之產品回收。

□ 促進新興生技產業之發展

- 放寬免除工廠登記範圍（如現行物流業者無法取得工廠登記）。

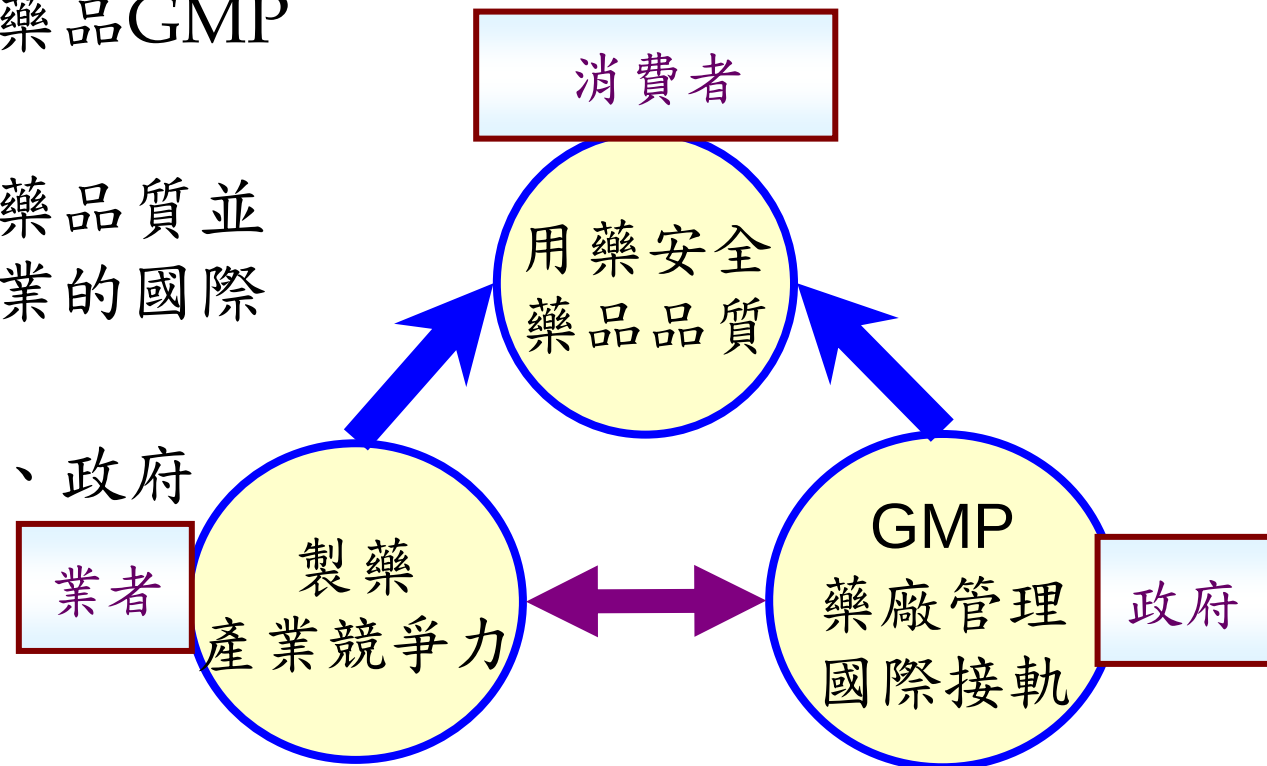
□ 建構符合國際規範之藥品管理制度

- 製造藥物許可（Manufacturing Authorization）之核發，取代原核備函之證明文件。

□ 建置主管機關得將抽查及檢驗業務委外辦理及認證之法源

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