

2021年藥廠GMP說明會

國內西藥廠GMP/GDP管理現況 與未來展望

品質監督管理組

傅淑卿科長

110年11月16、17日



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

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

大綱

01

管理現況

02

法規新訊

03

線上報備變更

04

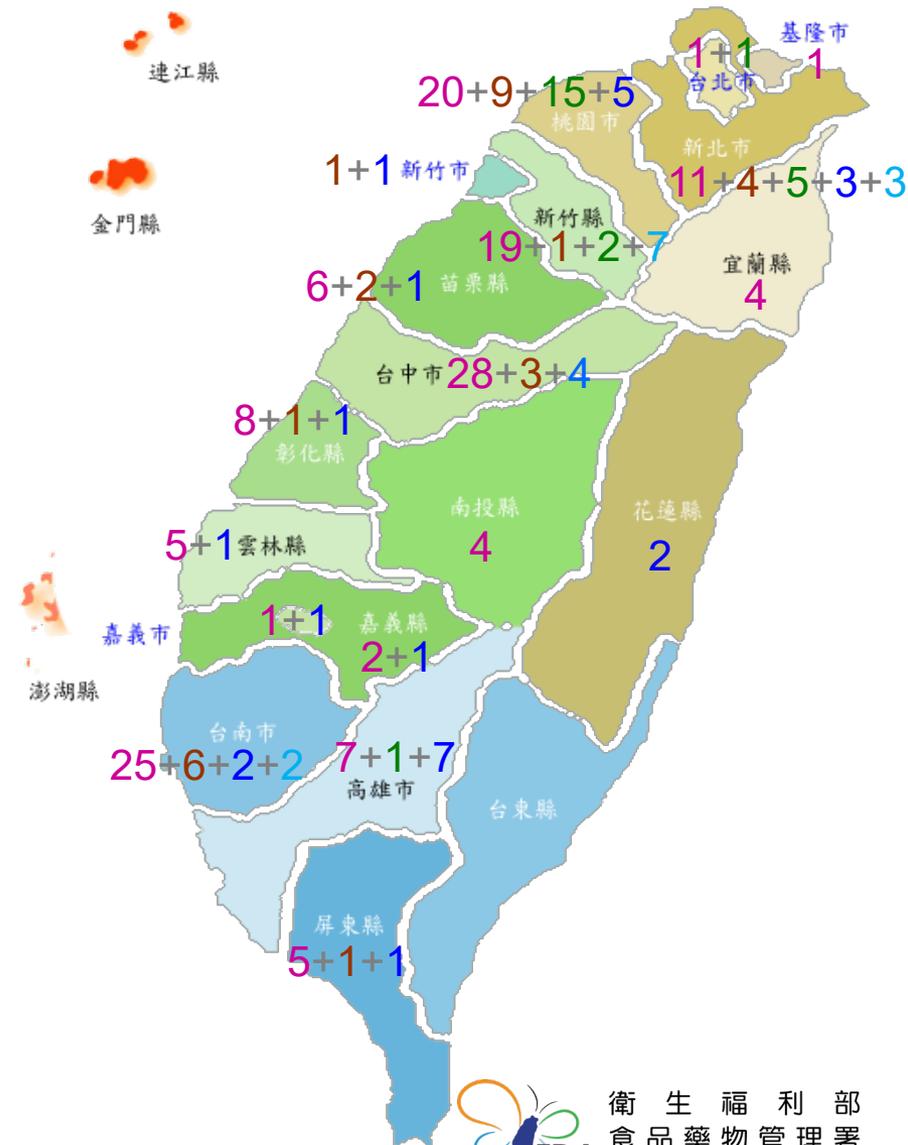
展望未來&結語



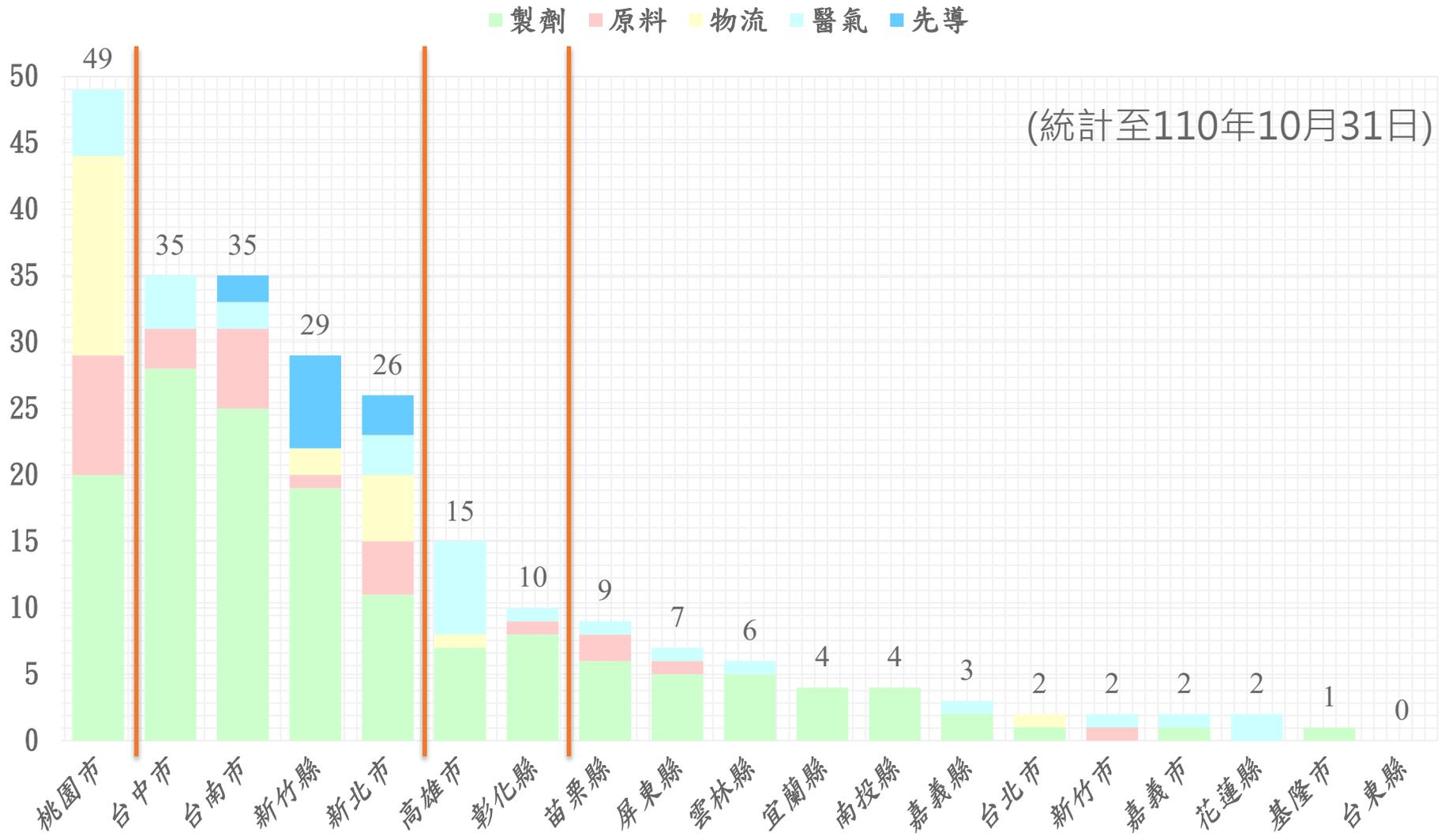
國內各縣市GMP藥廠數分布圖

- GMP西藥製劑廠147家
- GMP物流廠24家
(藥品包裝、標示及倉儲作業)
- 原料藥廠28家
- 醫用氣體製造廠30家
- 先導工廠12家

(統計至110年10月31日)

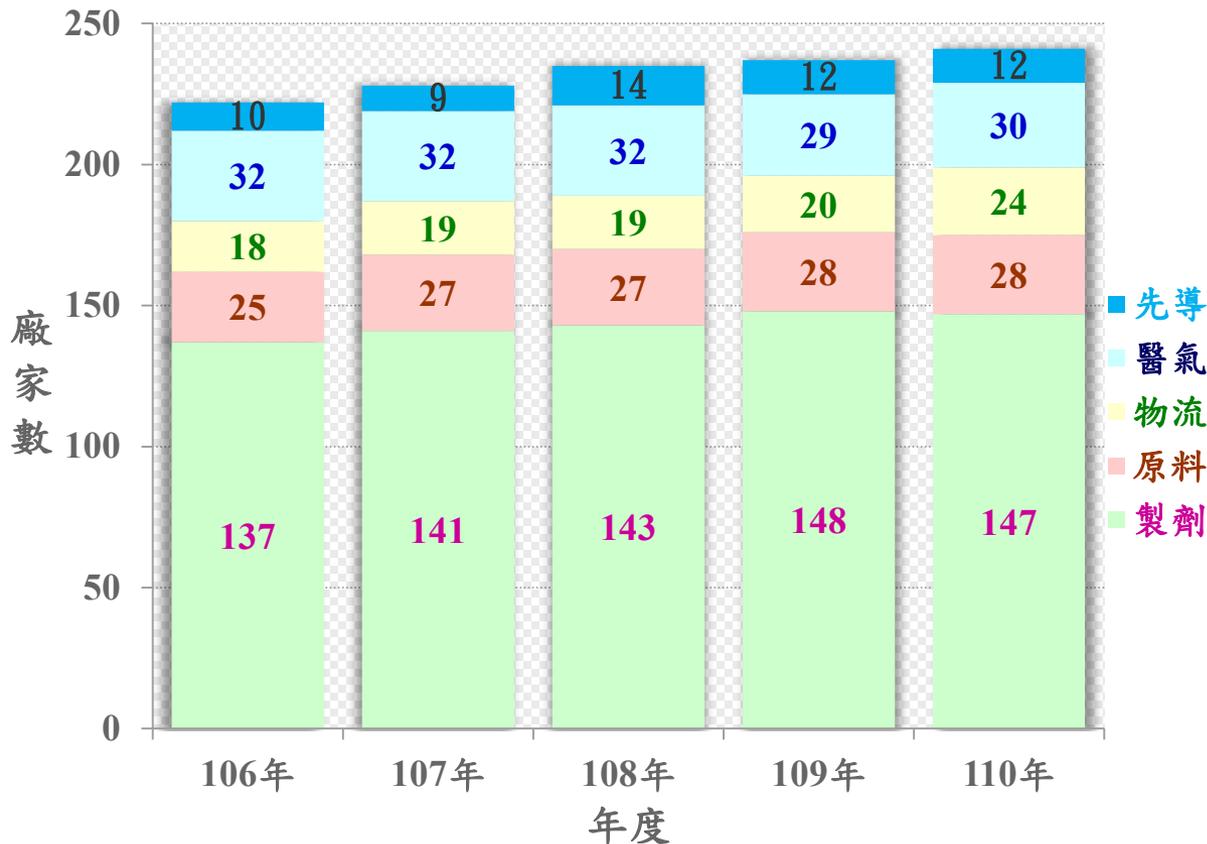


國內各縣市GMP藥廠數統計圖



國內藥品GMP藥廠數變化

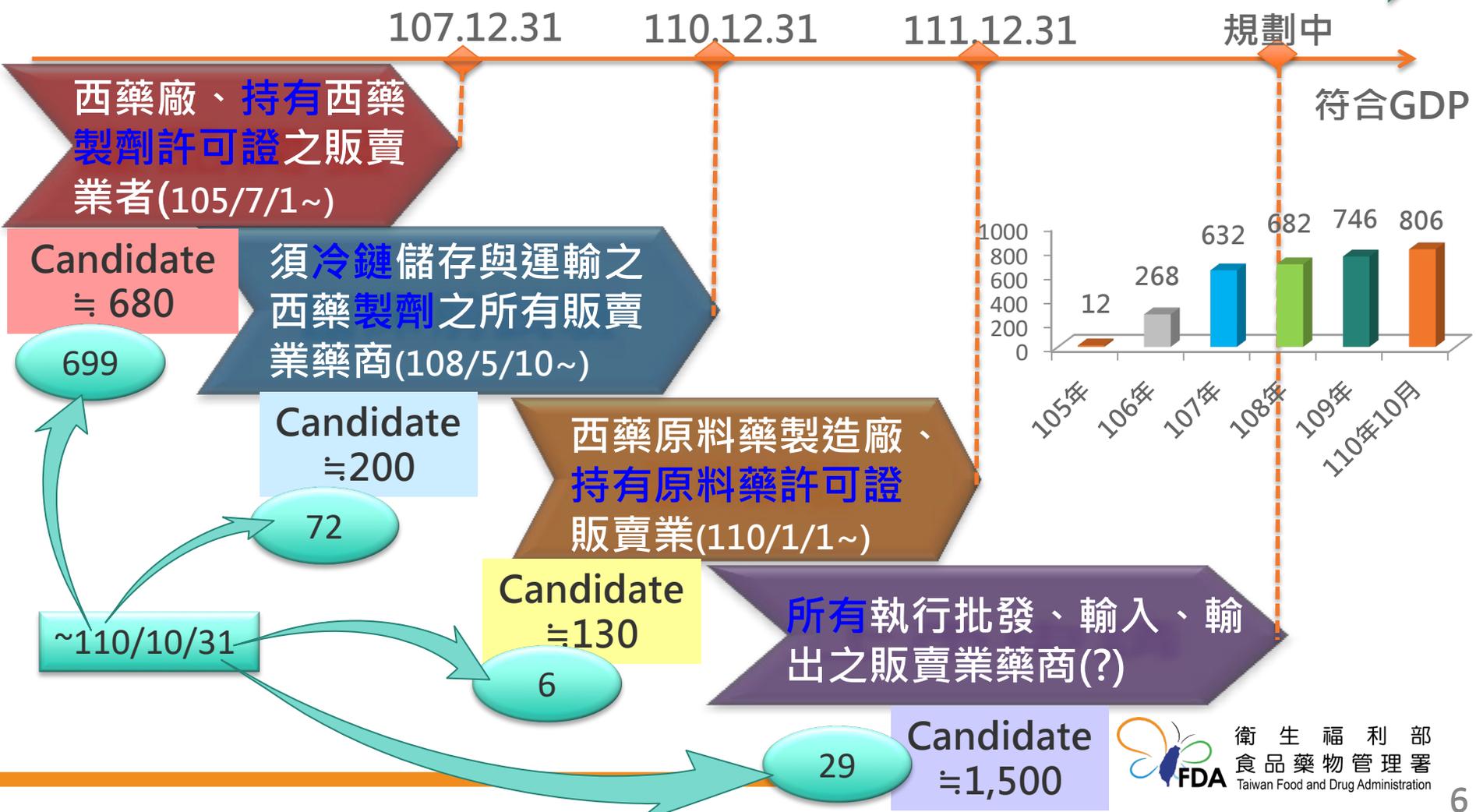
(統計至110年10月31日)



108年國產製藥產業經營概況:營業額855億元。
(參考來源:經濟部工業局2020生技產業白皮書)

藥品GDP管理成果與下一步

自100年起輔導業者，並持續輔導



藥品生命週期之GMP/GDP符合性管理

品質

有效

安全

製造GMP(Good Manufacturing Practices)

運銷GDP(Good Distribution Practices)

GMP稽查作業

- 新廠查核
- 後續檢查 :2-4 年
- 機動性查核
- 主題式查核

以風險為基礎安排後續稽查
頻率、人天數

以風險為基礎安排後續稽查頻
率、人天數及是否實地稽查或
書面審查

GDP稽查作業

- 新廠商查核
- 後續檢查 :3-5 年
- 機動性查核

GMP檢查所見缺失分級與定義

嚴重

- 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**不實陳述或造假行為的任何觀察**。
 - **幾個非嚴重的缺失也可能成為嚴重缺失，系統**失靈**造成已知危害**
- PI 040 PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES

中度

- 已生產出或可能會生產出**不符查驗登記**之產品的缺失
- 無法確保**有效**實施所需的 GMP 控制措施
- 顯示與製造許可條款有**重大**偏離/偏差。
- 顯示批次放行無法執行滿意的程序或被授權人員**未履行**其要求的職責。
- 數個“其他缺失”可能被**整合**成代表一個中度缺失，並應就該中度缺失進行解釋及報告。

其他

- 未能歸類為嚴重或中度缺失，但顯示偏離GMP之缺失。
- 被歸類為其他缺失可能是因為該缺失為輕微，或者是**沒有足夠的資訊**將其歸類為嚴重或中度缺失。

PIC/S指引 - Critical? Major? Other?

?) 是否有重大的設備相關的風險

?) 是否有重大汙染或交叉汙染的風險

?) 是否存在與數據完整性相關的重大風險

?) 是否存在與品質系統相關的重大風險

?) 是否與人員有關的重大風險

?) 是否存在與無菌製造過程相關的重大風險

GDP檢查所見缺失分級與定義

嚴重

- 任何偏離GDP指引之規範導致藥品造成病人或公共健康產生顯著之風險。包含過程中可能增加偽禁藥送達至病人之風險。
- 多數主要缺失結合顯示系統嚴重失效。
- 從未授權(許可)者購買或供應藥品。
- 需冷鏈儲存之產品保存於室溫。
- 於可販售區發現退回或回收之產品。

中度

- 認定為主要偏離GDP之規範。
- 該缺失造成或可能造成與上市許可不相符，特別是在儲存及運輸條件上。
- 該缺失可能偏離運銷許可項目及規定。
- 多個其他缺失結合，也許皆非主要，但多個可能造成主要缺失的產生其他缺失。

其他

- 無法區分為嚴重或主要缺失，但偏離GDP指引之規範。

經檢查判定嚴重違反GMP/GDP之後續處置

- 違反藥事法第57、53-1條，依同法第92條裁處、第80條回收
- 涉及第21條之劣藥，以第90條裁罰



Recall? 舉例...



停止一部或全部之出貨(生產)?舉例...

- 現行作業無法確保生產之產品符合規格
- 產品製程發生異常未經調查即重工
- 產品生產處方與製造流程與規範不符
- 未經核可之場所生產與改包裝
- 關鍵人員大量變更、人力不足、訓練不足
- 無菌產品生產線之操作具品質風險

2021年國外知名藥廠違反GMP

日本小林化工事件://www.youtube.com/watch?v=rq0K5tw2kHQ&t=98s



小林化工（見圖）旗下的500多種藥品，歷史悠久，目前已遭當地政府下達業務停止命令，勒令停業116天，創下最長紀錄。（圖擷取自小林化工官網）

日藥小林化工承認40年藥品品管數據造假竟達8成，社長道歉「太重視生產效率」

2021/02/11 19:45

〔即時新聞 / 綜合報導〕日本

[janus](#) 發表於 2021年2月12日 10:30

入安眠藥，導致200多名曾服用的患者健康出狀況，其中2人甚至死亡，當地監管機關調查時，意外發現小林化工500多種產品，竟高達8成皆有偽造紀錄，造假長達40年！目前小林化工已被當地政府破紀錄勒令停業116天，創下日本對藥廠最長的行政處分天數。

2021年違反GMP/GDP

GMP

109年:3家

| 發布日期 | 事由 |
|----------|--|
| 110/6/9 | 1.廠內未配置適當人力並有效運作製藥品質系統，未適當維護與驗證廠房設施設備，檢驗與記錄作業不符GMP規範。 2.停止廠內生產、檢驗及出貨作業。 |
| 110/3/19 | 1.製造現場發現多袋不明空膠囊。 2.廠內未配置適當人力並有效運作製藥品質系統，亦未適當維護與驗證廠房設施設備。 |
| 110/1/8 | 1.多項原料未開封抽樣卻標示已抽樣。 2.主成分原料未再驗即投產，且成品檢驗結果不具代表性，產品品質有疑慮。 |
| 110/1/8 | 批次製造紀錄填寫不實。 |

GDP

| 發布日期 | 事由 |
|----------|--|
| 110/7/26 | 未留有任何執行GDP作業之相關紀錄，顯示品質系統嚴重失效。 |
| 110/4/6 | 藥品退回品管理不當、未依公司實際情形健全相關SOP，且未留有任何執行GDP之相關紀錄，顯示品質系統嚴重失效。 |
| 110/1/25 | 1.未留有任何執行GDP之相關紀錄，且未能確認藥品於運輸時溫度符合藥品仿單所述條件，無法確保冷鏈藥品於運銷過程中，其品質及完整性不受影響。 2.停止批發作業。 |

Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts | FDA

→ ↻ 🔒 https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts 🏠 🇺🇸 🔍 ⚙️ 🏠 🏠 登入

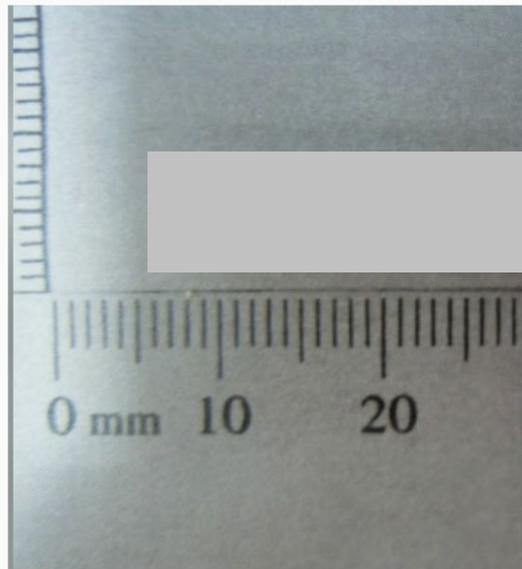
| Date | Name(s) | Product Description | Type | Description | Name | Recall |
|------------|--|---|--|---|---------------------------------|--------|
| 10/14/2021 | Lupin | Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablets USP, 150mg/12.5 mg and 300mg/12.5 mg | Drugs | API batches above the specification limit for the impurity, N-nitrosoirbesartan | Lupin Pharmaceuticals, Inc. | |
| 10/12/2021 | Teligent Pharma, Inc. | Lidocaine Hydrochloride Topical Solution USP 4% (40 mg/mL) | Drugs | Super Potent | Teligent Pharma, Inc. | |
| 10/01/2021 | Lotrimin® AF and Tinactin® | Over the Counter (OTC) antifungal spray products | Drugs | Presence of benzene | Bayer U.S. LLC | |
| 09/30/2021 | Coppertone | Coppertone aerosol sunscreen spray products | Cosmetics, Skin Care Products, Drugs, Skin Care Products | Presence of benzene | Coppertone, owned by Beiersdorf | |
| 09/26/2021 | Lilly | Glucagon Emergency Kit | Drugs | <u>Loss of potency</u> | Eli Lilly and Company | |

↑
Top

2021.1.1~10.11共44筆回收 14筆因為發現主成分/溶離度/pH未能符合規格

§ 6.26~6.36 持續進行之**安定性**計畫 (On-going stability program)

2021-10-06 11:29 聯合報 / 記者楊雅棠 / 台北即時報導



圖/食藥署提供

再爆藥品回收，繼9
收「**0.5%**」，衛福
狀態的「**持**
規格，需回收一批號、共19萬300
成回收作業。

聯合新聞網

2021/04/20

| | |
|--------|---|
| 回收分級 | 第二級 |
| 文號 | 110年3月30日FDA品字第1101102380號、110年4月19日FDA品字第1101102804號。(品質監督管理組) |
| 發布日期 | 2021/04/20 |
| 發文日期 | 2021/04/19 |
| 產品 | " 注射液 |
| 許可證字號 | 衛署藥製字 |
| 批號 | 110/3/31公布：100mL軟袋裝：107D03E~107D37E (效期內全批號)；110/4/20更新：250mL軟袋裝：124E19E~124E53E (共35批)；500mL軟袋裝：239L08E~239L99E及239M00E~239M91E(共184批) |
| 許可證持有者 | 有限公司 |
| 原因 | 案內部分批號產品第11個月安定性試驗之 pH值測定結果未能符合規格 ，廠商主動回收。 |
| 備註 | 一、回收期限：110年5月19日 二、主成分：SODIUM CHLORIDE 三、適應症：大手術或創傷時之急性出血、心臟衰弱、虛脫、解毒、腹膜炎、炎傷、傳染病、大腸炎、尿毒症、中毒及其他病症所引起之失水狀況 |

大綱

01

管理現況

02

法規新訊

03

線上報備變更

04

展望未來&結語

GMP/GDP相關法律、法規命令

法律

藥事法

法規命令

藥事法施行細則

§105

藥物製造工廠設廠標準

§ 57-5

藥物製造業者檢查辦法

§ 71-3

藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法

§ 57-6

西藥運銷許可及證明文件核發管理辦法

§ 53之1-4

藥物委託製造及檢驗作業準則

§ 42-2

110.01.01生效

西藥查驗登記審查費收費標準

§ 104之2-2

藥物回收處理辦法

§ 80-3

§ 57-5 藥物優良製造準則

西藥優良運銷準則 § 53之1-4

Part I

Part II

Annex

Part III

110/9/14公告修訂藥品查驗登記審查準則

附件八：原料藥查驗登記應檢附資料表

| 應檢附資料註3 | 一般原料藥 | 外銷專用原料藥 |
|--------------------------|-------|---------|
| 規費 | ○ | ○ |
| 藥品查驗登記申請書正本、副本 | ○ | ○ |
| 切結書（甲）、切結書（乙） | ○ | ○ |
| 外銷專用切結書 | × | ○ |
| 仿單標籤黏貼表二份 | ○ | ○ |
| 證照黏貼表 | ○ | ○ |
| 近二年內查核原料藥符合藥品優良製造規範之證明影本 | ○ | ○ |
| 委託書（輸入藥品） | ○ | × |
| 技術性資料註1 | ○ | ○ |
| 送驗註2 | × | × |

111/1/1
起施行

PIC/S GMP Guide Documents for Industry

- PE 009-15 (Annexes)
1 May 2021
 - Revision of Annex 2

附則 2 人用生物原料藥及產品的製造 (MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE)

A 部分.一般指引

人員、廠房設施與設備、文件製
作、生產、起始原料、種批與細
胞庫系統、作業原則、品質管制

B 部分.對特定產品類型的專用指引

B1.動物來源的產品

...

B4.疫苗

...

B9. 基因治療產品

B10.體細胞與異體細胞治療產品
及組織工程產品

Annex 2A

(Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use)

Scope

Principle

Part A: General guidance

Supplementary provisions to PIC/S GMP Guide Part I

Chapter 1 Pharmaceutical quality system

Chapter 2 Personnel

Chapter 3 Premises and equipment

Chapter 4 Documentation

Chapter 5 Production

Chapter 6 Quality control

Chapter 7 Outsourced activities

Chapter 8 Complaints and product recall

Part B: Specific guidance on selected product types

Common glossary to Annex 2A and 2B

Annex 2B

(Manufacture of biological medicinal substances and products for human use)

Scope

Principle

Part A: General guidance

Personnel

Premises and equipment

Animals

Documentation

Production

Starting and raw materials

Seed lot and cell bank system

Operating principles

Quality control

Part B: Specific guidance on selected product types

AIDE-MEMOIRE

Documents for Inspectors

- PI 024-3, 1 January 2021
 - INSPECTION OF BIOTECHNOLOGY MANUFACTURES
- PI 028-2, 1 January 2021
 - GMP INSPECTION RELATED TO PACKAGING
- PI 038-2, 1 January 2021
 - ASSESSMENT OF QUALITY RISK MANAGEMENT IMPLEMENTATION
- PI 008-4, 1 June 2021
 - PIC/S AIDE MEMOIRE TO INSPECTIONS OF BLOOD ESTABLISHMENTS (incl. hospital blood banks) AND PLASMA WAREHOUSES

Guidance documents

Documents for Inspectors

- PE 005-4, 1 June 2021
 - PIC/S GOOD PRACTICE GUIDELINES FOR **BLOOD ESTABLISHMENTS AND HOSPITAL BLOOD BANKS**
- PI 041-1, 1 July 2021
 - GOOD PRACTICES FOR **DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS**
- PI 054-1, 2 Appendices 15 July 2021
 - HOW TO EVALUATE AND DEMONSTRATE THE **EFFECTIVENESS OF A PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM** IN RELATION TO RISK-BASED **CHANGE MANAGEMENT**
- PI 055-1, 15 July 2021
 - **COVID-19** RISK ASSESSMENT FOR NATIONAL ROUTINE ON-SITE INSPECTIONS

Annex 1

(Manufacture of Sterile Medicinal Products)

- Joint PIC/S-EMA Working Group on Annex 1 (in partnership with the World Health Organization)
- 2nd Targeted Consultation Document on Revision of Annex 1 (2020.02.20, extended to July 20, 2020)
- Have advanced a version of Annex 1.
- Initiate Step 3 of the PIC/S adoption process. Any significant and substantial comments to this version are welcomed by November 5, 2021.
- 預計2021年底生效

大綱

01

管理現況

02

法規新訊

03

線上報備變更

04

展望未來&結語

GMP變更項目

僅能以書面報備/變更

製造許可變更(規費10000元)

廠名、廠址(不含門牌整編)

核定品項變更

- 藥品許可證編號
- 藥品名稱變更

GDP作業項目

新增/刪除委外成品倉庫

◆ 僅監製藥師變更(規費2500元)

一般事項變更

廠區外新增倉庫(不含成品倉庫)

核定廠區內變更

- 新增二級包裝線
- 級區變更(降級)
- 作業室用途
- 隔間變更

需申請擴建

- ✓ 新增劑型
- ✓ 新增冷鏈作業
- ✓ 級區變更(潔淨區/升級)
- ✓ 廠外新增自有品管實驗室

依民國 109 年 07 月 21 日公告之
「西藥查驗登記審查費收費標準」

GMP變更項目

線上或書面來函報備/變更

本署不另回函

(新增/變更/刪除以下情形)

關鍵主管

- 廠長
- 品保主管
- 品管主管
- 製造主管
- 品質被授權人(AP)

關鍵設備

- 製造設備
- 實驗室設備
- 其他關鍵設備

空調或水系統

需經審查

於原核定廠區內

- 新增倉庫
- 新增品管實驗室

若審查不通過，或是尚有待釐清之事項，可能會請業者轉成書面形式重新報備。

線上報備：食品藥物業者登陸平台
(非登不可)

<https://fadenbook.fda.gov.tw/pub/index.aspx>

食品藥物業者登錄平台-報備流程1

填報人 基本資料 營業項目(食品) 營業項目(藥品、醫材、化粧品) 確認 憑證授權

資料下載 服務聲明

公司/商業登記基本資料

食品業登錄字號：
最後登錄確認日期：
統一編號：
* 公司/商業登記名稱：
英文公司名稱：
* 市招名稱：

1. 確認「工商登記」基本資料

2. 點選營業項目(藥品、醫材、化妝品)

3. 確認「製造業」-「製造廠名稱」、「營業狀態」等資訊後，點選編輯。

4. 確認「工廠/製造場所」基本資料，點選報備變更。

填報人 基本資料 營業項目(食品) 營業項目(藥品、醫材、化粧品) 確認登錄內容 憑證授權

資料下載 服務聲明

【 】公司/商業登記之營業項目(藥品、醫材、化粧品)資料

製造業 販售業 藥局

製造業 販售業 推銷員 許可證 營運必要人員清單

工廠/製造場所資料

* 工廠/製造場所： 8 家

查詢 增加工廠/製造場所 移除工廠/製造場所

| 全選 | 序號 | 製造廠登錄字號 | 製造廠登記編號 | 製造廠名稱 | 製造廠地址 | 營業狀態 | 功能 |
|--------------------------|----|---------|---------|-------|-------|------|----|
| <input type="checkbox"/> | 1 | | | | | 開業 | 編輯 |
| <input type="checkbox"/> | 2 | | | | | | |

填報人 基本資料 營業項目(食品) 營業項目(藥品、醫材、化粧品) 確認登錄內容 憑證授權

資料下載 服務聲明

【 】公司/商業登記之營業項目(藥品、醫材、化粧品)資料

製造業 販售業 藥局

製造業 販售業 推銷員 許可證 營運必要人員清單

基本資料 報備變更

工廠/製造場所基本資料

食品藥物業者登陸平台-報備流程2

報備變更

線上報備系統僅供報備下列5大項，其餘變更仍請參考本署網站->業務專區->製藥工廠管理(GMP/GDP)->Q&A->藥品製造工廠 GMP

1. 關鍵人員變更
2. 新購或變更關鍵設備
3. 新建或改建空調系統或水系統
4. 於原核定廠區內增建倉庫
5. 於原核定廠區內增建品管實驗室

請留意注意事項。

確定

此頁面為公司該項目之變更案件之查詢欄位。

報備變更Q&A連結：

<https://www.fda.gov.tw/TC/faqContent.aspx?scid=396&id=1037>

基本資料 報備變更

製造業之報備變更

關鍵人員變更 新購或變更關鍵設備 新建或改建空調系統或水系統 於原核定廠區內增建倉庫

於原核定廠區內增建品管實驗室

各項變更之頁面

關鍵人員變更

需報備之關鍵人員：生產主管、品質管制主管、品保主管、或為放行為目的所指定的被授權人員。(監製藥師變更請來函申請製造許可變更)。

變更類別：請選擇

變更前人員：

變更後人員：

變更理由：請選擇

變更時間： ~

報備日期：

查詢 清除

新增關鍵人員變更

若要報備該項目之變更，請要點選這個新增。

| 序號 | 變更類別 | 變更人員 | 變更理由 | 報備日期 | 功能 |
|----|------|------------|------|------------|----|
| 1 | 生產主管 | 由AAA變更為BBB | 其他 | 2020/07/28 | 瀏覽 |
| 2 | 生產主管 | 由123變更為456 | 退休 | 2020/07/27 | 瀏覽 |

所有該項目之變更歷程



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

食品藥物業者登陸平台-報備流程3

Ex.關鍵人員變更

關鍵人員變更

新購或變更關鍵設備

新建或改建空調系統或水系統

於原核定廠區內增建倉庫

於原核定廠區內增建品管實驗室

新增關鍵人員變更

需報備之關鍵人員：生產主管、品質管制主管、品保主管、或為放行為目的所指定的被授權人員。(監製藥師變更請來函申請製造許可變更)

案件編號：報備後由系統產生

* 變更類別：請選擇

* 變更人員：由 變更為

* 變更理由：請選擇

* 變更時間： 

* 上傳附件：檔案類別：[新人員學經歷](#)

未選擇任何檔案

附件說明：

僅允許PDF檔，檔案大小不可超過10M

檔案類別：[變更後的西藥製造業者品質被授權人\(Authorized Person, AP\)資料表](#)

未選擇任何檔案

附件說明：

僅允許PDF檔，檔案大小不可超過10M

一次僅能報備一位主管，如同時有多數職位異動，請依職務類別重新報備異動的職務。

附件僅能上傳PDF檔。

大綱

01

管理現況

02

法規新訊

03

線上報備變更

04

展望未來&結語

持續宣導、推動&執行

落實持續安定性試驗

- 依計畫時程
- 延伸至該品項其他批次及其他品項
- 完整的調查以確認根本原因
- CAPA&有效性
- 必要時，先暫停相關藥品之生產及出貨作業

全面推動實施GDP

- 落實供應商與客戶資格之確認
- 落實運銷紀錄記載
- 落實倉庫管理
- 落實各項變更管理

衛生局列入宣導重點
及普查時一併確認

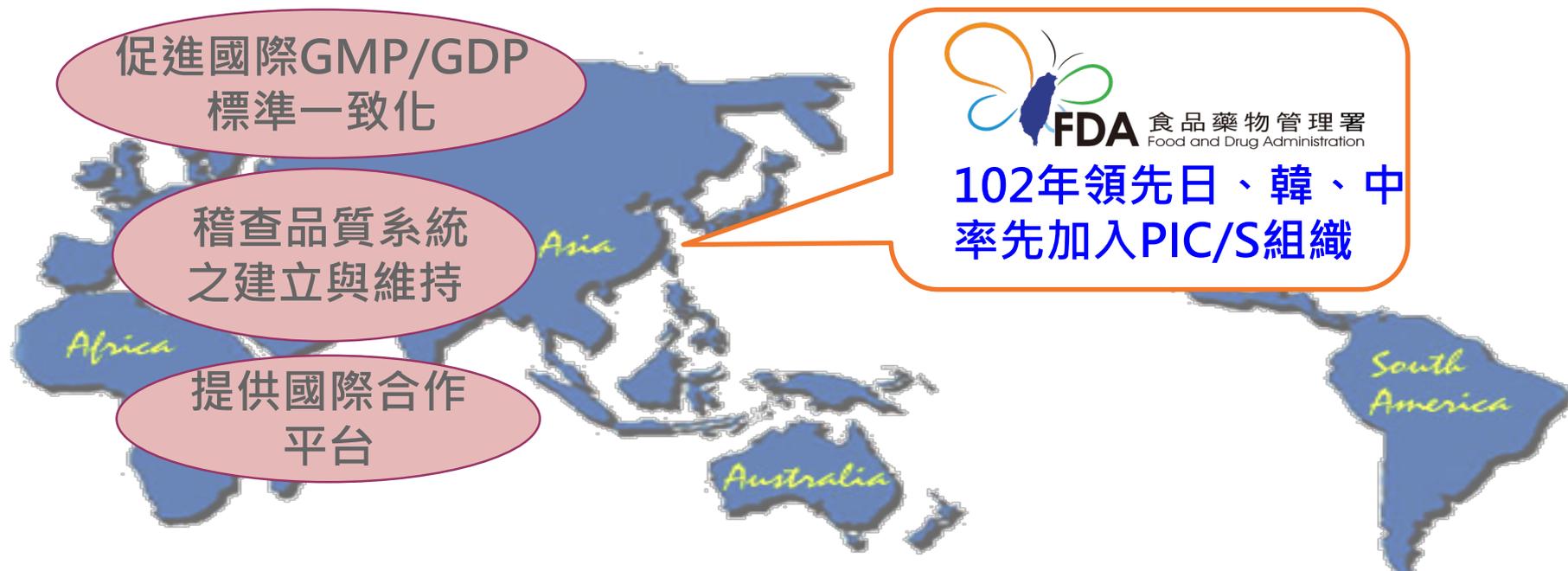
主題式查核

- 現場檢驗
- 抽回檢驗
- DI



更新國際醫藥品稽查協約組織 (PIC/S) 會員狀態

Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme



參與國際GMP標準修訂、國際稽查員培訓、查核標準一致、持續接軌國際

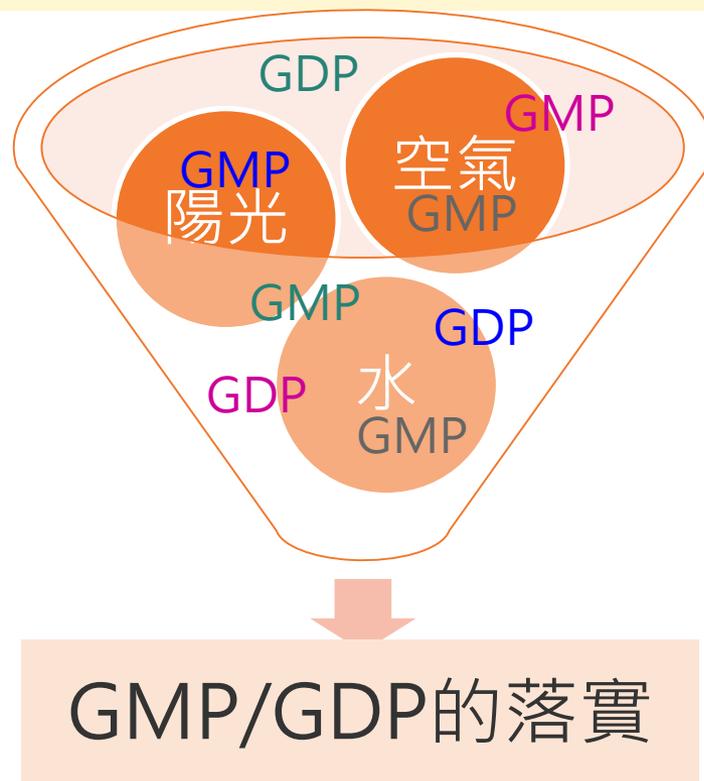


- 會員:50國54個藥品官方GMP稽查機關 (巴西2021.1.1~)
- 夥伴:WHO、ICH、UNICEFF、EDQM
- New applicant: 保加利亞、俄羅斯、約旦、亞美尼亞、沙烏地阿拉伯
- Pre-Accession: 亞塞拜然、中國NMPA(24.09.2021)...

全面教育訓練 - GMP需要全員參與 & 落實

第一章 製藥品質系統 原則

...該品質目標之達成是**高層管理者**的責任，且需要公司內**各部門**及**所有階層**之人員，以及公司之**供應商**與**經銷商**的**參與**和**許諾**。...



強調 - 高層管理者的重要性

第一章 製藥品質系統 1.5&1.6

1.5高層管理者對確保具備**充分資源配置**之**有效的**製藥品質系統，並在整個組織中界定、溝通與執行角色、職責與權力，**具有最終責任**。高層管理者的**領導與主動參與**製藥品質系統是至關重要的，此領導應確保在組織內的所有階層與製藥場所的工作人員對該製藥品質系統的**支持與承諾**。

1.6製藥品質系統之運作應有定期管理審查，並有**高層管理者參與**，以確認對於產品、製程與系統本身的**持續改善**機會。



建立公司的優良品質文化

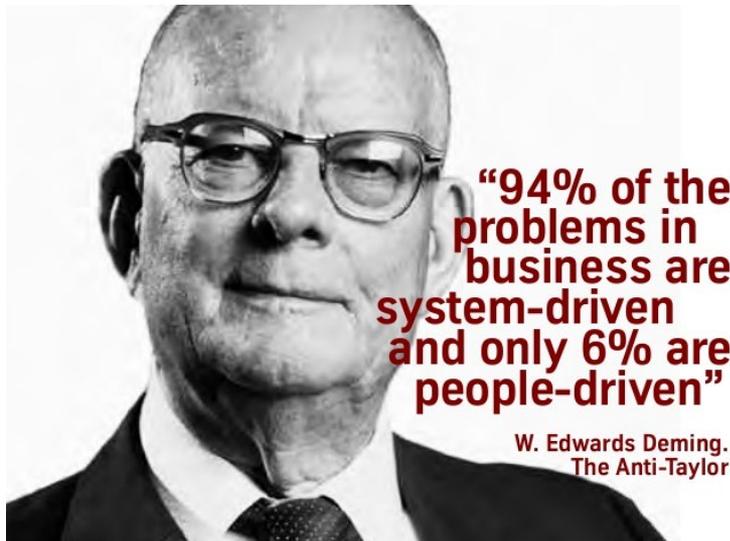
建立並承擔保護產品品質及病人安全責任的環境

管理階層應讓員工了解其職責對產品品質的重要性

品質文化

管理階層應以身作則，讓所有人有一致正確的價值觀

管理階層應鼓勵員工自由的溝通失敗與錯誤，以採取適當CAPA



持續確保上市藥品之品質

源頭管理 (原料藥GMP)

強化原料藥品質

- 製劑廠使用之原料藥來源
- 外銷專用原料藥實施GMP



製造管理 (製劑GMP)

精進藥品製造品質

- 配合後市場監測結果，強化高風險藥廠監督管理



運銷管理 (GDP)

落實藥品運銷品質

- 推動原料藥實施GDP
- 持續推動製劑藥品全面實施GDP



