

2022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

2022年11月18日(台北)、25日(台南)



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

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

大綱



GMP/GDP之檢查與管理



GMP/GDP藥商之稽查結果



GMP/GDP相關法規新訊、未來推動重點



結語

大綱



GMP/GDP之檢查與管理



GMP/GDP藥商之稽查結果

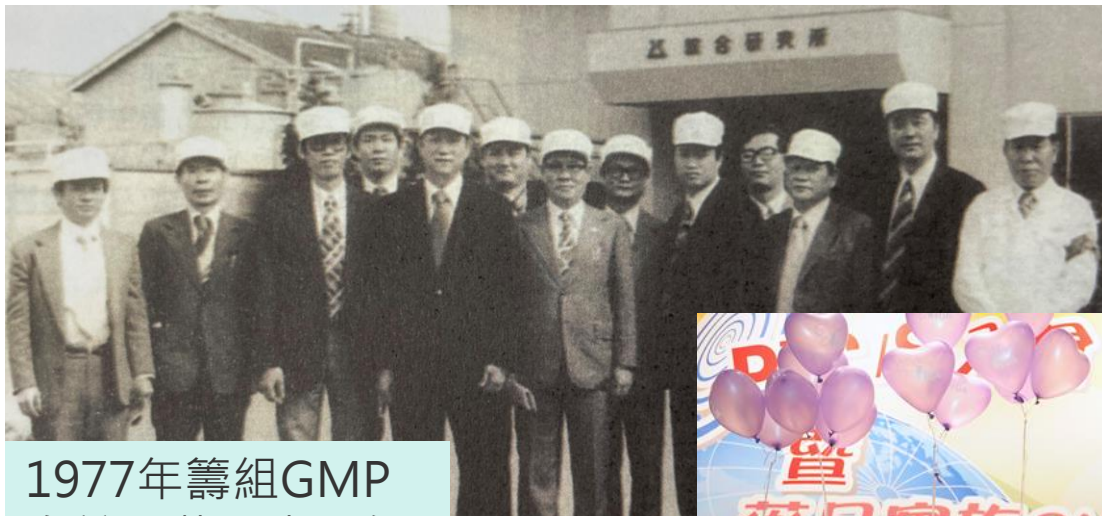


GMP/GDP相關法規新訊、未來推動重點



結語

2022年是40週年也是10週年



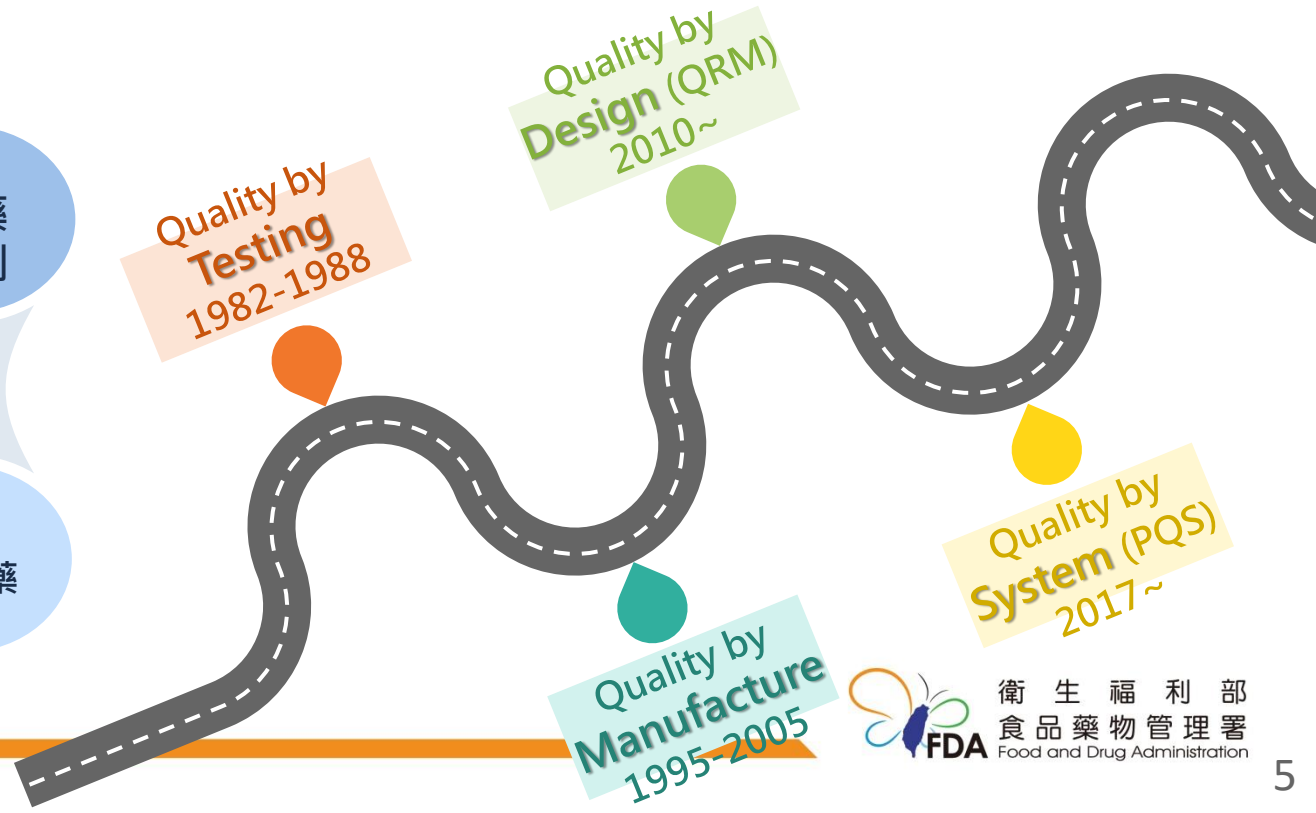
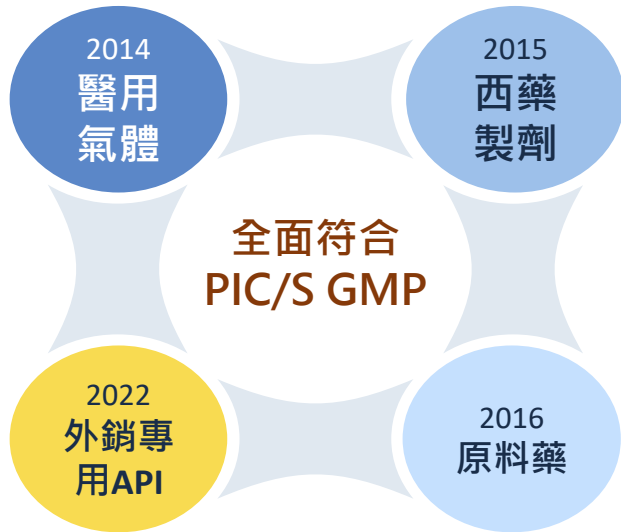
1977年籌組GMP
參訪團赴日本取經



陳揆出席「『醫藥品稽查協約組織』入會暨藥品
實施GMP 30週年研討會」日期：2012-12-18

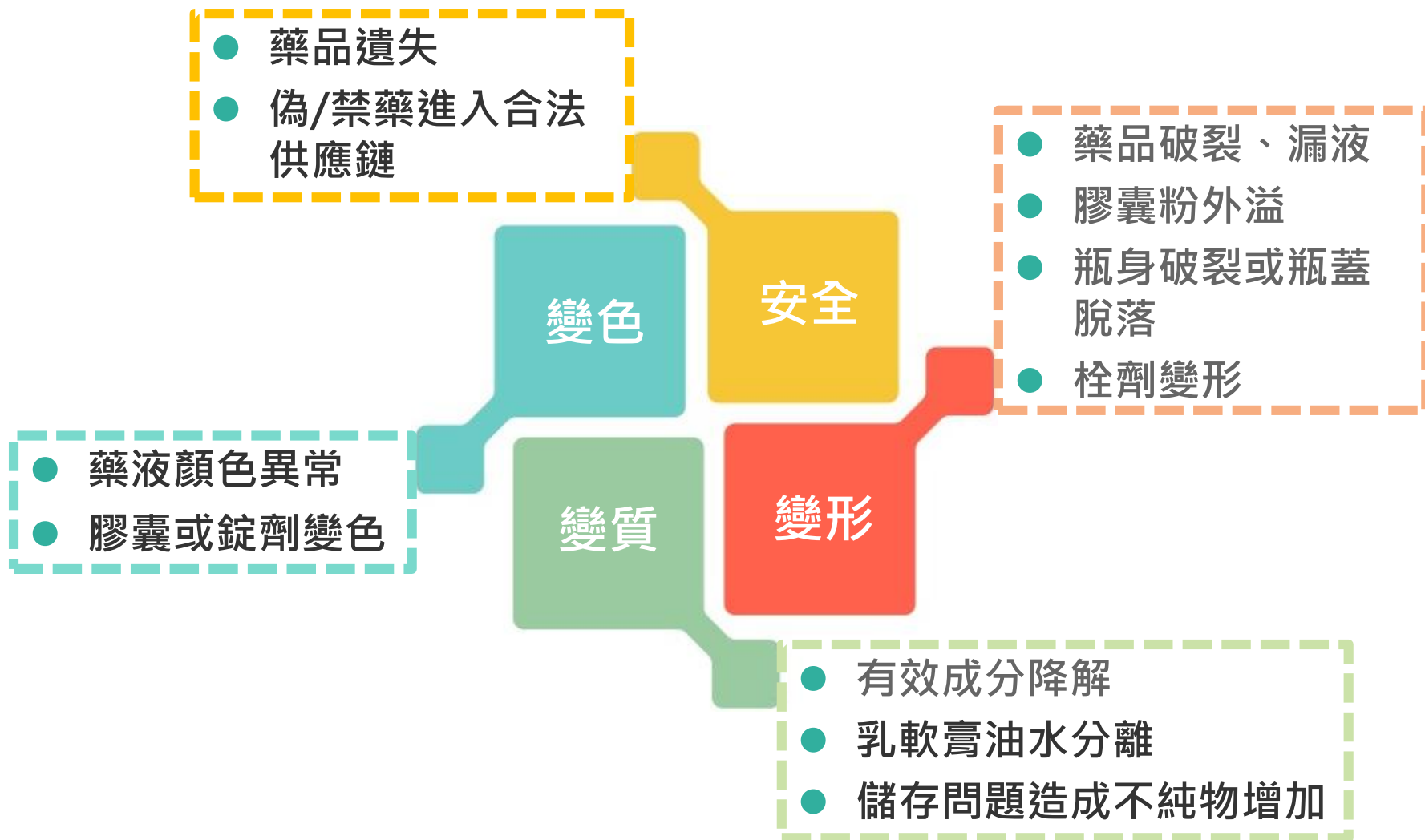
1982年5月26日
發布GMP標準

我國製藥GMP演進歷程

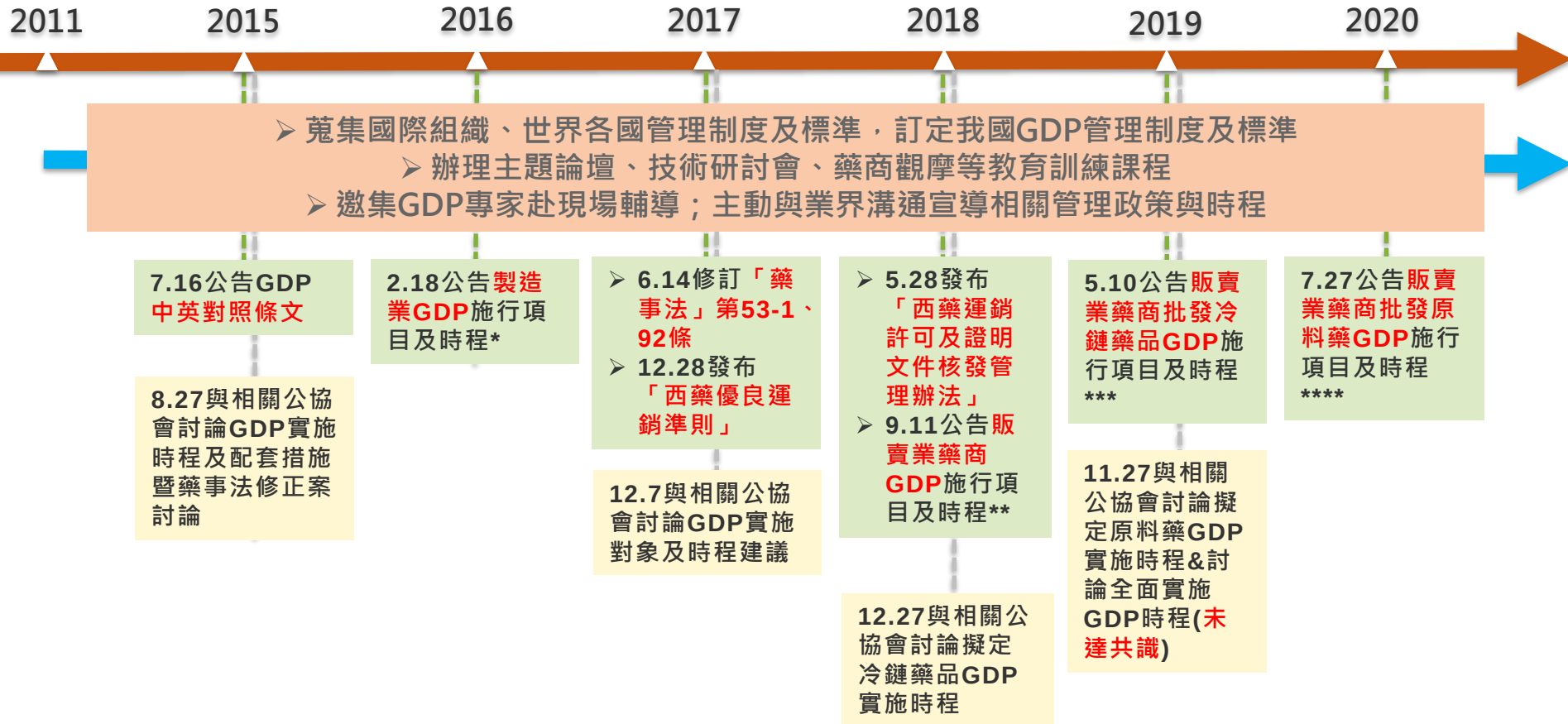


衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

因儲存與運送問題造成之常見不良品



藥品Good Distribution Practice(GDP)推動歷程



*公告「西藥藥品優良製造規範(第三部:運銷)之施行項目及時程」

**公告「西藥優良運銷準則之施行項目及時程」

***公告「販賣業藥商實施西藥優良運銷準則之藥品與藥商種類、事項、方式及時程 - 須冷鏈儲存與運輸之西藥製劑」

****公告「販賣業藥商實施西藥優良運銷準則之藥品與藥商種類、事項、方式及時程 - 原料藥」

GDP適用範圍

藥品品質管理涵蓋整個藥品供應鏈，確保藥品在儲存及運輸的過程中，品質及包裝完整性得以維持

Distribution

應符合GDP

藥品製造業者

國內
製劑廠
醫用氣體廠
物流業者
(標示包裝)

國外

藥品販賣業者

國產藥品許可
證持有者

經銷商

代理商

輸入藥品許可證
持有者

運輸
業者及其
轉運
站

Good
Dispensing
Practice(GDP)

應依GDP

醫療
機構

藥局

中央主管機關GDP評鑑/查核

業者確認委外作業依GDP規
範執行

製造
(GMP)

GMP/GDP符合性之檢查與管理

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

藥物製造業
者檢查辦法
§8 屆滿6個月
前主動申請

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

西藥運銷許可
與證明文件核
發管理辦法§4
屆滿6個月前
主動申請

GMP稽查缺失之分級

PI 040 PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES

Critical

- 1.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
- 2.涉及產品或數據的**不實**陳述或**造假**行為的任何觀察。
- 3.**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

- 1.已生產出或可能會生產出**不符查驗登記**之產品的缺失
- 2.無法確保**有效**實施所需的 GMP 控制措施
- 3.顯示與製造許可條款有**重大**偏離/偏差。
- 4.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。
- 5.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。

Major

- 1.未能歸類為嚴重或中度缺失，但顯示**偏離GMP**之缺失。
- 2.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。

Other

PIC/S指引 - Critical? Major? Other?

? 是否有重大的設備相關的風險

? 是否有重大污染或交叉污染的風險

? 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。

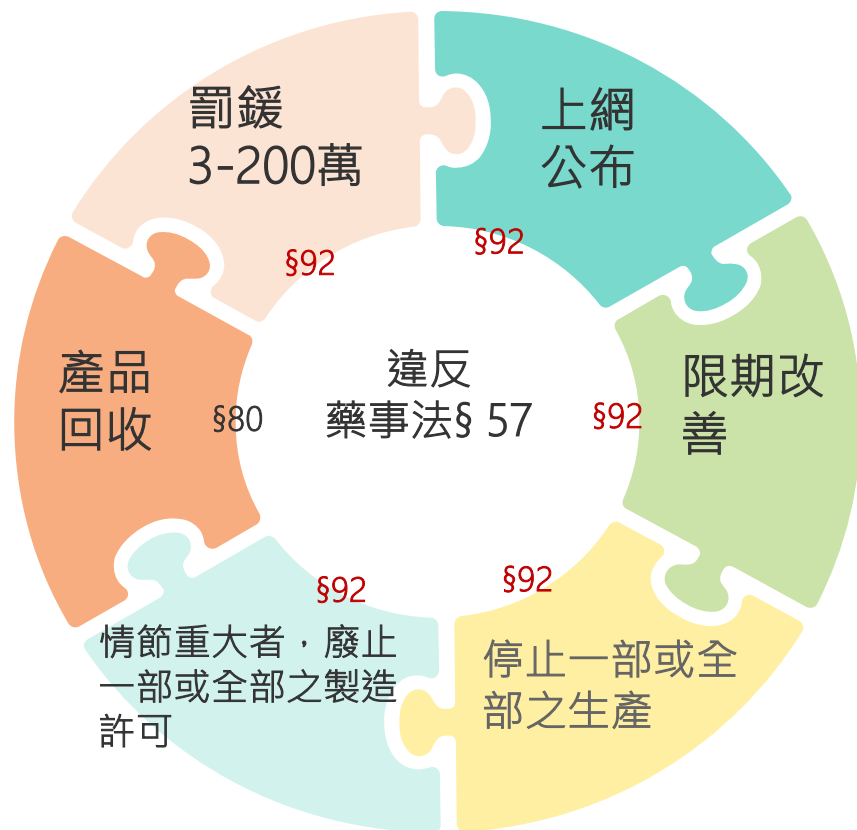
中度

- 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。

檢查結果嚴重違反GMP/GDP之後續處置



衛生局依藥事法§27#1、§49、§53-1裁處

- 分設營業處未依規定辦理藥商登記
- 買賣來源不明藥品
- **客戶未經評估**

涉§21之劣藥

擅自添加非法定著色劑、防腐劑...

所含有效成分之質、量或強度，
與核准不者

藥品中一部或全部含有污
穢或異物者

有顯明變色、混濁、
沈澱、潮解...

主治效能與核准
不符者

超過有效期...

以§90裁罰

- 製造或輸入，10-5000萬
- 販賣...劣藥，3-2000萬
- 犯前二項規定之一者，其藥物管理人、
監製人，亦處以各該項之罰鍰

大綱



GMP/GDP之檢查與管理



GMP/GDP藥商之稽查結果



GMP/GDP相關法規新訊、未來推動重點

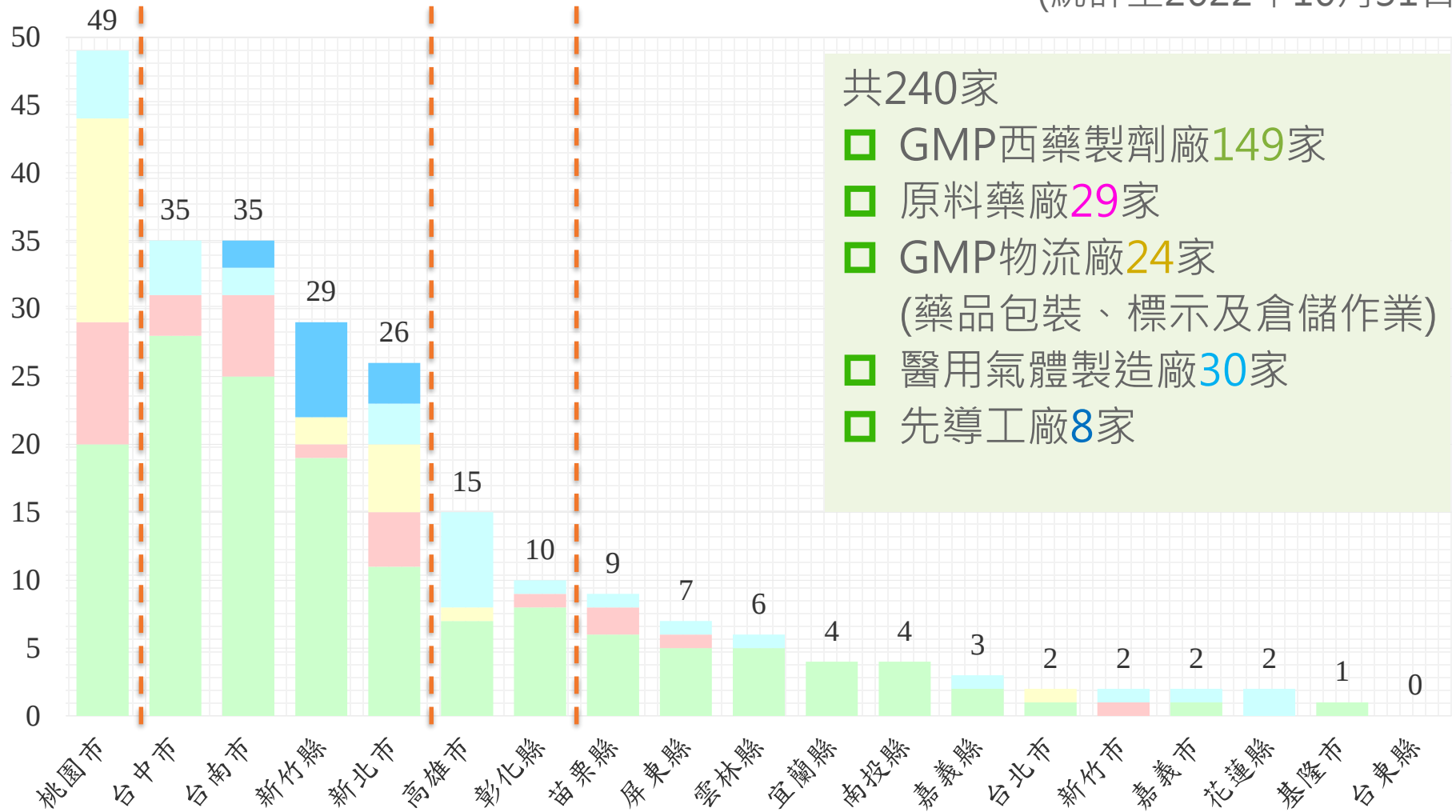


結語

國內各縣市GMP藥廠數統計圖

製劑 原料 物流 醫氣 先導

(統計至2022年10月31日)



共240家

□ GMP西藥製劑廠149家

□ 原料藥廠29家

□ GMP物流廠24家

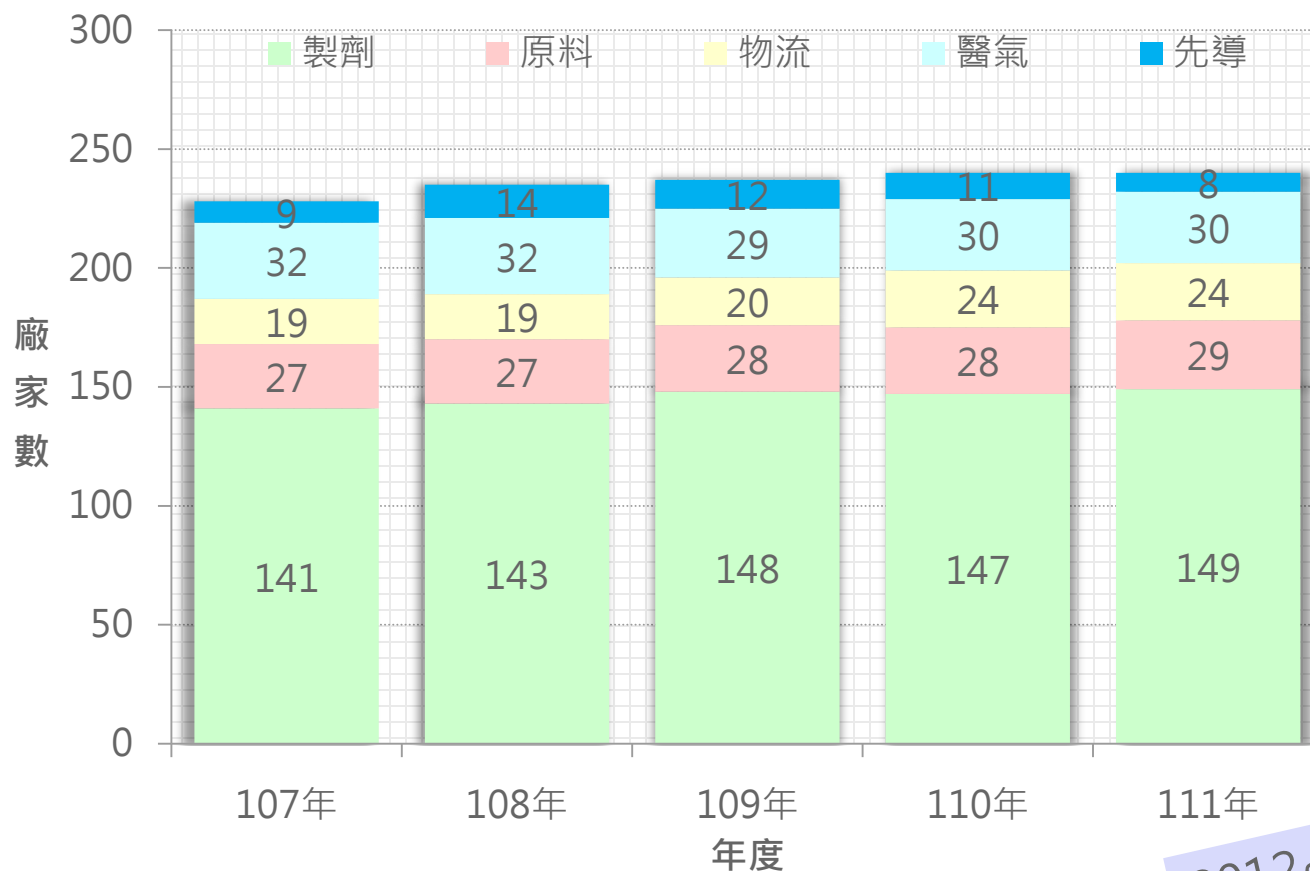
(藥品包裝、標示及倉儲作業)

□ 醫用氣體製造廠30家

□ 先導工廠8家

國內藥品GMP藥廠數變化

(統計至2022年10月31日)



2021年國產製藥產業營業額917億元
(來源:經濟部工業局2022生技產業白皮書)

2012~2021
複合年成長率 1.5%

經濟A09

醫藥品製造業產值 衝千億元

挑戰連八年成長

疫情爆發後，2020、2021年均站上900億元大關，今年上半年已達534億元...

經濟A09

出口金額屢創佳績 去年逾14億美元...

記者
新穎
。據
學品
元，

據經濟
廠水準提
保健需求
用化學製
2012年
為677億元

產值
1,000
800
600
400
200
0
(年)

藥廠拚外銷 征戰國際盃

【記者鍾泓良／台北報導】過往台灣藥廠主打本土內需市場，近年受惠於藥廠積極拓展外銷市場，帶動藥品及醫用化學製品製造業出口金額屢創佳績，2021年達14.2億美元，年增9.5%，已由內需市場轉型打「國際盃」。

台灣藥品過往都是以代工藥及內需市場為主，專門供應給國內健保市場。近年來受到國內藥廠技術成熟，開始積極拓展外銷市場，也帶動藥品及醫用化學製品製造業出口金額屢創佳績；2016年

出口值首度突破10億美元後，去年則達到14.2億美元，年增9.5%。

工業局指出，台灣生技業出口最多產品為銷往歐美的原料藥，以及出口至日本的學名藥。

工業局說明，全球前兩大原料藥出口國為中國大陸及印度，台灣廠商則選擇專攻難度較高的原料藥，成功做出差異化。學名藥崛起則是受日本希望提高學名藥比率，再加上台灣生產成本比較便宜，吸引許多日本學名藥廠來台投資。

此外，國內廠商在疫苗方面，如國光生技的流感疫苗也積極拓展海外市場；而統計處補充，近年台灣政府有將本土廠商生產的新冠肺炎疫苗捐贈給友邦，同步帶動出口值。

進口方面，隨著台灣邁入高齡社會、國人健康意識抬頭，也讓醫療藥品需求日益升高，加上近兩年新冠肺炎疫苗陸續到貨，致藥品及醫用化學製品製造業進口金額由2011年28.3億美元，升至2021年61.4億美元，成長116%，創歷年

藥品及醫用化學品製造業出口表現

年	出口金額 (億美元)	年增率 (%)
2018	11.3	5.6
2019	11.5	1.9
2020	13.0	12.9
2021	14.2	9.5
2022 (1-7月)	8.9	17.0

資料來源：財政部

新高。

而今年累計前七個月的出口金額及進口金額分別年增17%及63.2%，預計今年進出口金額都有機會再創新高。

註：2022年為上半年數據

資料來源：經濟部統計處

經濟日報

發提供助力。

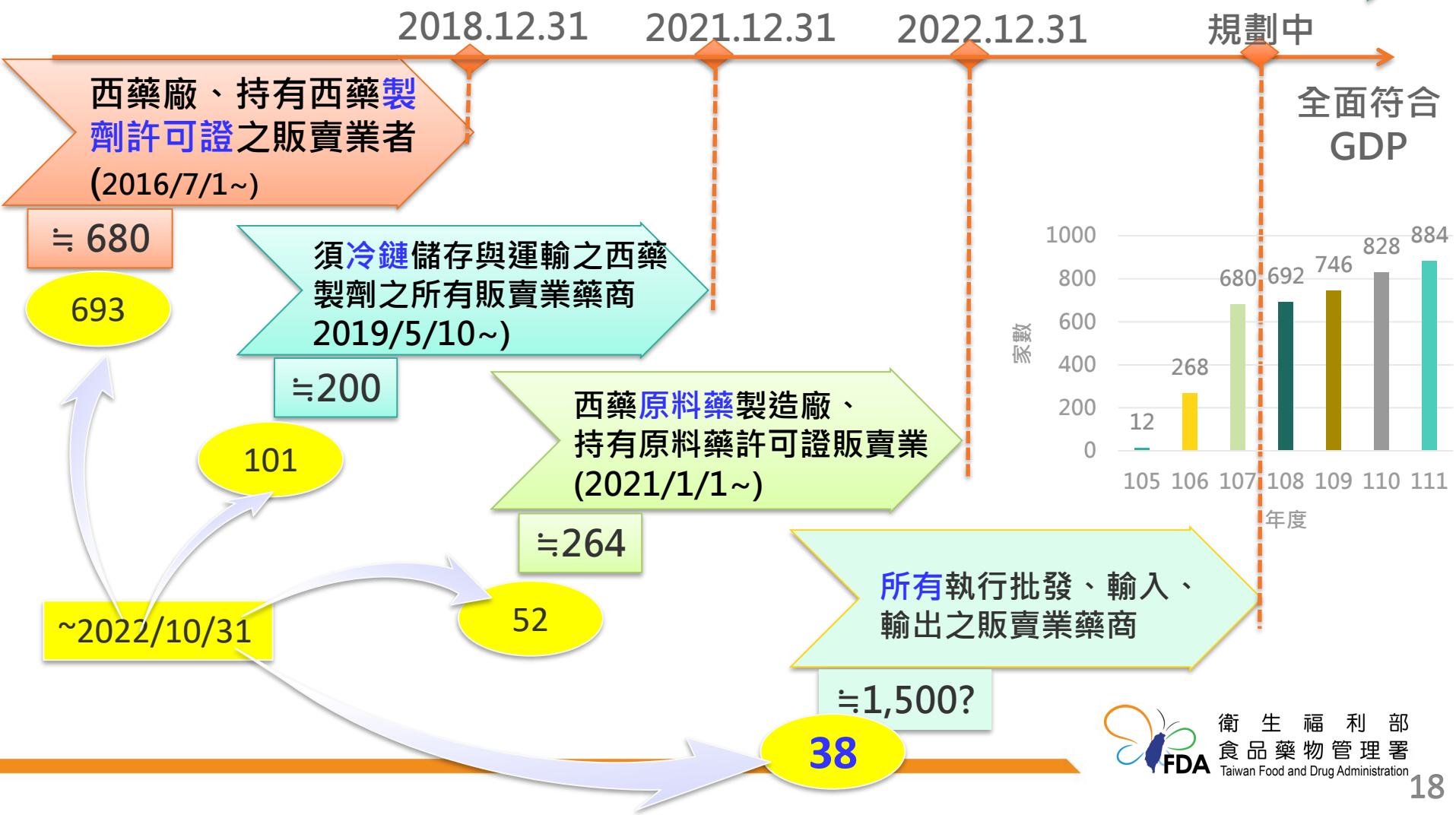


衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

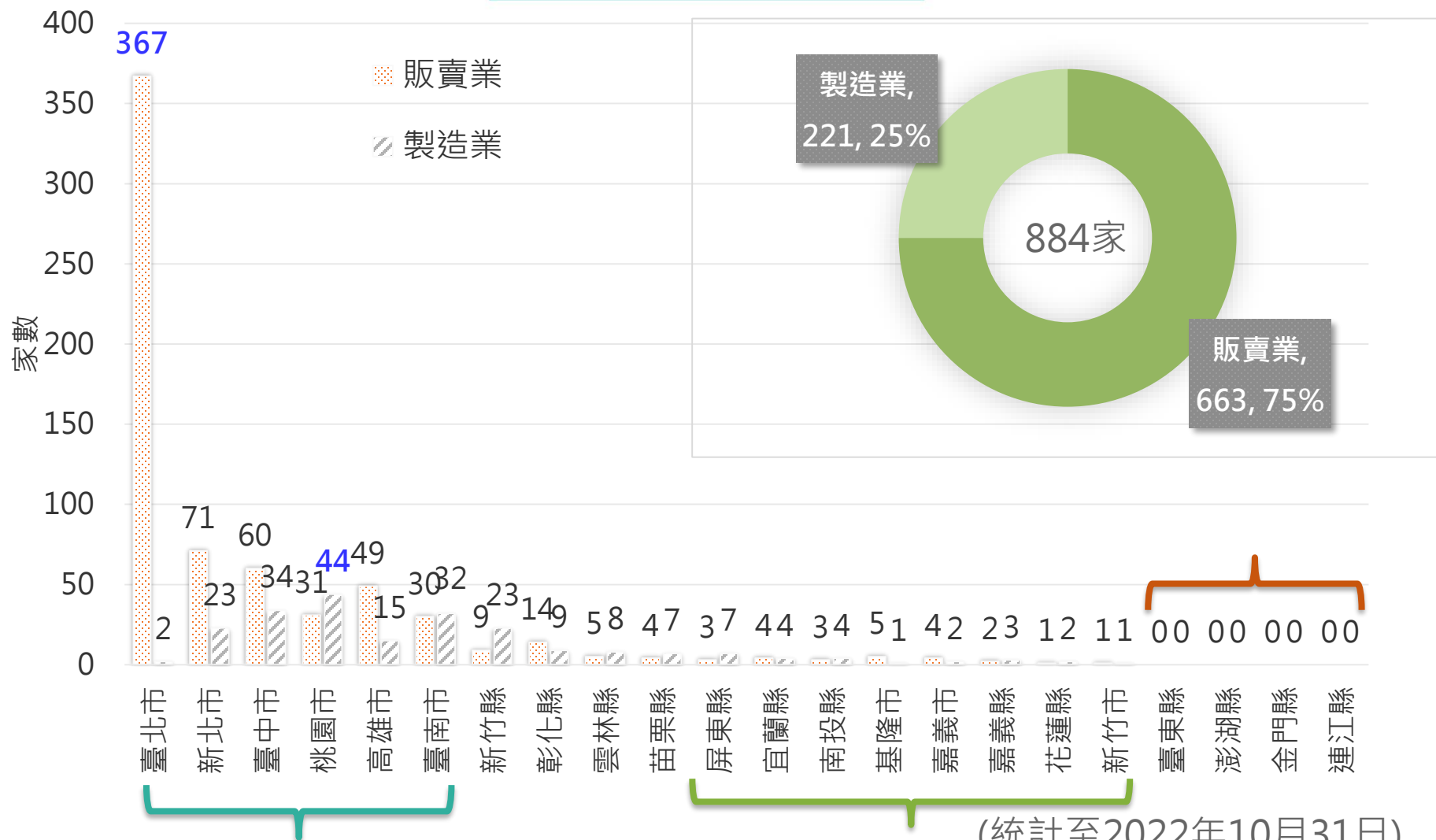
藥品GDP管理成果與下一步

(統計至2022年10月31日)

自2011年起輔導業者，並持續輔導



國內各縣市取得GDP許可藥商數統計圖



大綱



GMP/GDP之檢查與管理



GMP/GDP藥商之稽查結果



GMP/GDP相關法規新訊、未來推動重點



結語

藥品實施GMP 40週年暨PIC/S入會10週年 2022/9/12舉辦論壇

臺灣製藥GMP之回顧及展望-吳秀梅署長
談臺灣製藥產業的發展政策-林全董事長
40風華迭代創新-胡幼圃教授
外國的月亮沒有比較圓-褚柏顯主任
打造臺灣生技業的台積電 CDMO的契機與挑戰-鄭瑞園副總
505(b)2新藥開發及製藥技術合作-蔡孟霖執行長

簡報與錄影

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=334&id=41691>



藥品實施GMP40週年暨PIC/S入會10週年 紀念影片



<https://www.youtube.com/watch?v=avdbiC1G4mY>



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

法規新訊

- PIC/S GMP (PE 009-**15**) 1 May 2021 Entry into force
 - ➡ 附則**2A**、2B完成中文化
 - 2022年7月27日衛授食字第1111103654號
 - **增訂**「附則2A：人用再生醫療製劑的製造」及**修訂**「附則2B：人用生物原料藥及產品的製造」
- 藥品優良製造規範-**空調**系統作業指引(二)
 - 2022年7月29日FDA品字第1111104689號
 - 依據WHO公布之技術文件「WHO Technical Report Series, No. 1019, 2019-Annex 2 Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products Part 2: Interpretation of Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products」制定，供製藥業者執行相關GMP作業之參考

「附則 2A人用再生醫療製劑的製造」摘要說明

附則 2A內容提供再生醫療製劑(ATMP)製造特定指引，
本附則應與GMP指引及其附則合併應用

- 提供6種ATMP產品案例之各製造階段，說明適用本附則之製造範圍
- 說明那些特定情況依國家法規規定

適用範圍

PART A:
一般指引

對於GMP指引第一部
之補充或替代規定

8大章節:

1. 製藥品質系統
2. 人員
3. 廠房設施與設備
4. 文件
5. 生產
6. 品質管制
7. 委外活動
8. 申訴及產品回收

- 提供Annex 2A及Annex 2B之名詞定義

術語彙編

PART B:
對特定產品
類型的專用
指引

三大類型產品:

- B1.動物來源產品
- B2.基因治療製劑
- B3.人類體細胞與異種細胞治療製劑及組織工程製劑以及複合ATMPs

一些早期製造步驟納入本附則的範圍內，並非意謂該等步驟將例行地接受主管機關的檢查。

依產品製程步驟之適用範圍

淺灰 應用本附則之原則
深灰 應用本附則/*經公告僅適用本附則之原則

表1. 對於在附則2A範圍內之製造活動的說明性指引

範例產品	本附則之應用			
基因治療：mRNA	線性DNA模板之製備	體外無細胞轉錄	mRNA之純化	配方調製、充填
基因治療：體內病毒載體	質體之製造	MCB、WCB之建立	載體之製造與純化	配方調製、充填
基因治療：體內非病毒載體（裸露DNA、脂複合體、聚複合體等）	質體之製造	MCB、WCB之建立	醱酵與純化	配方調製、充填
基因治療：體外基因修飾細胞	起始組織/細胞之捐贈、採集與測試	質體之製造	活體外細胞之基因修飾	配方調製、充填
		載體之製造*		
體細胞治療	起始組織/細胞之捐贈、採集與測試	MCB、WCB或初代細胞批或細胞池之建立	細胞分離、培養物純化、與非細胞組成物合併	配方調製、合併充填
組織工程製劑	起始組織/細胞之捐贈、採集與測試	起始處理、分離與純化，建立MCB、WCB、初代細胞批或細胞池	細胞分離、培養物純化、與非細胞組成物合併	配方調製、合併充填

使用人類組織細胞

再生醫療相關法規(草案)

2022年1月13日預告

- 訂定**發展政策**並設置**諮議會**
- 確保**經費**符合推行政策
- 健全人力規劃及培育**人才**
- 設立**基金**推動產業發展
- 提供產業發展配套給予**獎勵**

衛生福利部

再生醫療發展法

再生醫療:指利用基因、細胞及其衍生物，用以治療、修復或替換人體細胞、組織及器官之**製劑**或**技術** (2022.4.18研商版)

- 藥事法特別法
- 再生醫療製劑之販賣業者及製造業者(**藥商**)
- 查驗登記/**有附款**許可
- 來源合適與製造販賣
- 上市後管理

食藥署

再生醫療製劑管理條例

醫事司

再生醫療施行管理條例

- **醫療機構**施行再生醫療(製劑/技術)
- 組織細胞管理
- 人體試驗及研究
- 監督及預防

首次露面:
2017年7月26日預告細胞及基因治療產品管理法草案

*目前**細胞治療技術**係以特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理**辦法**(2018.9.6首次露面)管理

PIC/S GMP (PE 009-**16**)

February 2022 Entry into force

- Revision of Annex 13
 - Manufacture of investigational medicinal products
- New Annex 16
 - Authorised person and batch release
 - However, each PIC/S Participating Authority **may decide** whether guidance expressed in this annex should become a legally-binding standard in relation to imported medicinal products

已完成中文化，預告作業中

附則一更新

PIC/S + EC + EMA + WHO 聯合修訂



- 9 September 2022，ANNEX 1 (MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS) TO GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS
- 納入ICH Q9品質風險管理、ICH Q10製藥品質系統及創新製藥領域技術之概念，修訂重點包括：
 - － 導入「品質風險管理 (QRM) 」及「污染管制策略 (CCS) 」
 - － 「屏障技術-限制進入屏障系統(RABS)與隔離裝置(Isotator)」之詳細規定，包含背景環境、手套與去污染方法
 - － Form-Fill-Seal (FFS) 與Blow-Fill-Seal (BFS) 之詳細規範
- 修訂後之附則1，將於**2023年8月25日**正式生效
- 其中第8.123點 (有關凍乾設備裝卸載方式及其滅菌頻率) 之實施緩衝期則至**2024年8月25日**

線上報備變更啟用 - 多多利用

2022年3月9日啟用「食品藥物業者登錄平台」(非登不可)

國內西藥製造廠之「報備變更」線上登錄功能

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



(新增/變更/刪除)

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



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

持續推動 - 品質被授權人(AP)管理規定

- ◆ 108年4月24日請公協會轉知西藥製造業者設置AP人員管理規定：
 - 依據藥事法第57條、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)。
 - PIC/S GMP第一部2.5節規定，業者應指定至少一名被授權人，負責藥品批次放行之品質認可；第一部2.6節規定，被授權人須符合法規的資格要求。
 - **被授權人管理規定**如下：
 - (1) **學經歷**：公立或私立大專院校(含國外大專院校) 之藥學、醫學、化學、化工、食品或生物科技等或醫藥相關科系畢業，且有3年以上從事人用藥品製造、品質管理實務經驗，具有必要專業倫理知識者。
 - (2) **特殊產品其他要求**：從事人用生物藥品製造業者應有相關劑型藥品製造、品質管理5年以上實務經驗；從事人用無菌藥品製造業者應有相關劑型藥品製造、品質管理3年以上實務經驗。
 - (3) **持續教育訓練**：被授權人從業期間，每年應接受中央衛生主管機關或主管機關委託藥品相關機構辦理之GMP相關持續教育訓練至少24小時。
 - (4) **工作內容**：履行我國西藥藥品優良製造規範規定之工作內容，確保每一批次藥品已遵循我國相關法規及依照上市許可之要求進行製造、檢查與放行。
- 自**109年1月1日起**，本署執行GMP檢查時，會將AP落實情形納入查核項目(查核時如有未符合以上規定時，列為缺失請廠商改善)。
- 被授權人若有**異動**時，應比照關鍵人員主動**向本署報備變更**。

AP職責



推動 - Subject Matter Experts (SME)

- SME 是在特定領域或主題中積累了豐富知識的人，可從學位、執照和/或擁有該主題的多年專業經驗來佐證
- 以製藥和生物技術領域為例
 - 可以有空調系統、水系統、設備、製程、品管、包裝、儲存、運銷和供應鏈管理等方面
 - QRM、TT技術移轉、PQS、DI數據完整性、CSV電腦系統確效...
- 中高階幹部
 - 承上啟下 - 領導與教育屬下
 - 解決問題 - 包括技術面與管理面，還要考量有形/無形成本
 - 決策建議 - 提供重要資訊，影響決策方向
 - 貢獻所學 - 業界諮詢顧問，一起成長
 - 持續學習 - 新法規、新技術，拓展主題

ICH Q10

PIC/S GMP第一章原則

推動 - 製藥品質系統

(PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM)

藥

- 適合其預定用途
- 符合上市/臨床試驗許可的要求
- 不會因安全性、品質或有效性的不足而使病人陷於危險

品質目標

- 高層管理者的責任
- 各部門及所有階層之人員的參與和許諾
- 供應商與經銷商的參與和許諾

全員參與

全面設計&正確實施的製藥品質系統

品質系統

- 4 elements
- 製程性能及產品品質監控系統
 - CAPA -變更管理 -管理檢討

GMP

QRM

Q9

文件化

有效性

人

硬體

生命週期：藥品研發 ~ 技術移轉 ~ 商業製造 ~ 產品終止

Q12

Q8

建立
與
維持

關鍵決策者的責任

“ the keys to quality are in management’s hands ”

94% of quality problems are **system-driven** (due to common causes and are management's responsibility) and only 6% are **people-driven** (due to special causes)”

~ W. Edwards Deming
1900-1993



PIC/S GMP Guide 第一章(1.5-1.6)

高層管理者(senior management)

- 須充分配置資源，確保製藥品質系統(PQS)有效運作
- 其領導與主動參與製藥品質系統(PQS) 至關重要

- 參與PQS運作的“定期管理審查”
- 透過產品、製程、系統監控，發現Deviation/OOS/OOT，持續改善。



2022年GDP相關的函 (3-1)

- 2022年2月17日FDA品字第1111100921號
重申藥商從事西藥批發運銷活動時，應符合西藥優良運銷準則(GDP)之相關規定
 - ☹ 未留有紀錄
 - ☹ 運送溫度未符藥品許可證所載
 - ☹ 送貨對象已歇業、非藥商地址
 - ☹ 退回品未經評估即上架
- 2022年4月18日FDA品字第1111102054號
重申國內西藥原料藥製造業者及批發、輸入與輸出西藥原料藥 之販賣業者，應於**2022年12月31日**前符合西藥優良運銷規範(GDP)
 - 持有製造業藥商許可執照之原料藥製造業藥商(含外銷專用)
 - 持有原料藥藥品許可證之販賣業藥商
 - 接受輸入原料藥許可證持有者授權執行原料藥輸入作業之藥商
 - 申請自用原料輸入之販賣業藥商
 - 其餘執行原料藥批發、輸入及輸出之販賣業藥商(含西藥製劑許可證持有者從事原料藥販售作業)



2022年GDP相關的函 (3-2)

- 2022年6月9日FDA品字第1111103359號
為確保採購西藥原料藥之品質無虞，請貴廠(公司)將原料藥供應商之運銷作業情形納入供應商評估項目

你的供應商取得API GDP了嗎？

- 2022年8月1日衛授食字第1111104831號
為配合全面實施西藥優良運銷準則（GDP）事宜，請衛生局將細項目納入西藥藥商登記事項並註記於醫事管理系統

☒批發 ☐零售 ☒批發及零售

- 2022年8月2日FDA品字第1111104792號
持續推動西藥藥品全面實施優良運銷準則(GDP)事宜
 - － 有販售依藥事法第6條之1公告應建立追溯或追蹤系統與依管制藥品管理條例列管之藥品，應及早建立GDP作業程序及保存紀錄
 - － 檢視藥商許可執照原登記營業項目，向所轄衛生主管機關據實辦理藥商許可執照「西藥細項目」登記

2022年GDP相關的函 (3-3)

- 2022年11月3日 FDA品字第1111106920號
轉知所屬醫療機構，將藥商符合GDP納入醫院藥品採購作業之參考...取得GDP許可之藥商884家，可於官網查詢...
部立醫院、軍醫局、退輔會、大學附設醫院、市立醫院...
- 2022年11月9日 FDA品字第1111106995號
轉知所屬會員從事藥品運銷作業時，應確保藥品之採購、儲存及供應作業於供應鏈中符合GDP規範
 - ✓ 製造、輸入及持有藥品許可證之藥商具確保藥品品質之責任，應監督藥品供應鏈中各級銷售之藥商在批發藥品至終端藥局或醫療院所前，均須落實執行客戶評估，並保存銷售藥品之完整運銷紀錄(內容應包含產品之名稱、含量、劑量、批號，受貨者之名稱、地址、出貨日期及數量)，以符合藥事法及相關規定
 - ✓ 亦應協助藥品供應鏈中各級銷售之批發藥商，及早建立各項GDP相關作業系統，並督促其向本署申請GDP檢查以取得西藥運銷許可，前述事宜本署將列為GDP後續檢查重點



大綱



GMP/GDP之檢查與管理



GMP/GDP藥商之稽查結果



GMP/GDP相關法規新訊、未來推動重點



結語

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**。...



高層管理者
(原則、1.5、1.6、2.1、2.4、2.5)



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**



~ Strong Together ~

食品藥物國家級實驗大樓暨
行政及訓練大樓興建工程

2022年5月14日



Management



Key Differences



REGULATIONS
STANDARDS ↓ POLICIES
COMPLIANCE
RULES ← LAWS
REQUIREMENTS



夥伴

幫手

推手

THANK YOU



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