食品藥物研究年報. 8: 309-314 2017
Ann. Rept. Food Drug Res. 8 : 309-314 2017

我國推動原料藥廠實施GMP管理制度之研究

曾國峰　邱文銹　謝綺雯　李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

摘　要

原料藥攸關製劑產品的品質，為確保原料藥的製造品質，落實源頭管理，各國已立法實施原料藥優良製造規範(GMP)，國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)亦於2007年4月5日公告藥品優良製造規範第二部原料藥GMP，我國已參照該組織公告之標準擬訂國內原料藥優良製造規範並於2015年12月31日全面完成實施。本研究探討各國原料藥管理規範與我國推動原料藥GMP之管理措施，健全我國與國際接軌之原料藥GMP管理制度，確保藥品製造品質，維護民眾用藥安全。

關鍵詞：原料藥、優良製造規範

前　言

近年來，由於原料藥問題導致藥品品質不良案例甚至用藥人致死等事件時有所聞(表一)，國際上對原料藥的管理亦日漸加強，多數醫藥先進國家規定，藥品製造許可證之持有人有義務確保其所使用的原料藥符合優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)。

表一、原料藥管理不當相關事件

國家	發生時間	品項	事件描述
中國	2008年	肝素	中國製造的抗凝血藥肝素因受過硫酸化硫酸軟骨素(Over-Sulfated Chondroitin Sulfate, OSCS)污染，在美國造成350名使用患者出現過敏反應，至少導致4人死亡[1]
中國	2007年	甘油	以致癌化學物質二甘醇冒充甘油，在巴拿馬等國造成二百多人死亡[2]

由表一案例可見，事件原因主要是原料藥廠管理不當，導致生產過程遭到污染，或原料被不肖業者摻入有毒之廉價物質，導致用藥人病情加重或死亡，因此，將原料藥製造導入GMP管理是各國重點管理項目。

因此，藥品製造重點之一就是「原料供應商的管理」，也就是如何確保製藥原料的品質，而原料藥優良製造規範係由源頭延續藥品GMP嚴謹的品質管理精神，確保藥品之主成分品質無虞。推動原料藥實施GMP不但可維持藥品之品質，亦可幫助國產原料藥產業提升全球競爭力。

材料與方法

有鑑於原料藥GMP乃藥品品質與國際接軌之重要一環，食品藥物管理署(下稱食藥署)於2012年度起逐步推動我國原料藥GMP管理制度，期間廣泛蒐集原料藥GMP相關管理趨

勢與資訊，擬訂GMP相關政策與推動計畫，辦理業者說明會、教育訓練及實地輔導訪查等，並積極參與國際組織相關活動，了解國際原料藥GMP發展趨勢，以建立更完善、涵蓋藥品生命週期之藥品管理制度。

一、國內推動歷程

㈠各國原料藥管理制度相關資料蒐集與國際交流

我國原料藥GMP管理制度推動之初，首先參考西藥藥品實施GMP之經驗，並從全球原料藥法規要求與管理相關文獻之蒐集與彙整開始，積極派員參加國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)所舉辦的原料藥專家圈會議。

㈡辦理公協會與業者說明會

為順利推動我國實施原料藥GMP制度，食藥署於推動初期，先與各大藥業公協會辦理研商共識會，並陸續舉辦溝通說明會議及專家座談會，持續溝通說明推動原料藥GMP之重要性、 各國實施原料藥GMP之現況及政府推動原料藥GMP政策與未來實施規劃。

㈢辦理業者教育訓練活動

食藥署持續舉辦主題論壇與技術研討會等教育訓練活動，強化業者原料藥GMP之概念，協助業者正確且有效建立相關作業規範與系統。

㈣公布原料藥GMP規範標準

自推動原料藥GMP管理制度以來，食藥署蒐彙國際間原料藥GMP規範或草案內容，如歐盟、國際藥品法規協和會(International Conference on Harmonization, ICH)及PIC/S等，及提專家顧問討論，公布我國相關管理規範草案。

㈤進行業者輔導訪查

為使國內業者進一步了解原料藥GMP之規範內涵及實務作業，食藥署自2014年起辦理原料藥GMP輔導訪查，由原料藥GMP專家參照「西藥藥品優良製造規範」第二部(原料藥)規範，進行實地輔導訪查，協助業者提升其軟硬體及品質管理系統。

二、國際組織參與

㈠積極參與PIC/S組織

食藥署自2013年加入PIC/S以來，即積極參與該組織相關活動，如原料藥專家圈會議，並與各國稽查員討論及交流原料藥GMP相關知識技術與經驗、各國管理現況及國際趨勢等，促進我國與各國原料藥GMP稽查單位的交流溝通與發展合作關係，有助建立我國原料藥GMP管理制度與國際接軌。

㈡積極參與國際合作

食藥署與歐洲理事會藥品品質及衛生保健局(European Directorate for the Quality Medicine & HealthCare, Council of Europe, EDQM)於2015年5月12日簽署「台歐原料藥品質管理資訊交流保密協定」，透過此協定簽署，雙方互相分享原料藥品質與製造相關之非公開與專屬資訊，建立GMP查核合作機制，讓我國原料藥管理更臻完善，並與EDQM稽查員討論原料藥歐洲藥典品質認證制度(Certification of Suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia, CEP)，將可協助國內業者提升原料藥品質及取得CEP認證，讓藥品製造從源頭把關，保護公眾用藥安全；並有助國產原料藥通過國際品質認證，大幅提升國產原料藥之全球競爭力。

結果與討論

一、世界各國原料藥GMP規範比較

綜觀世界各國實施原料藥GMP管理已相當普遍，各國多已建立原料藥管理相關法規，包含原料藥查驗登記及GMP管理(表二)，美國、歐盟、日本及中國等國原料藥GMP管理所依循之規範均為ICH Q7A (Q7) (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients)，另，歐盟原料藥管理亦可透過 CEP 認證來評估，目前澳洲、加拿大承認CEP證書（但需提供相關補充資料）。

PIC/S 委員會於2001年5月22日採用ICH Q7A作為原料藥GMP規範之草案，並於2006年5月29日至30日舉行之PIC/S 委員會決議依ICH Q7作為「西藥藥品優良製造規範」第二部(原料藥)[4]，我國為PIC/S組織會員國，參照該組織於2009年9月1日正式公布之規範(版次PE 009-9)，於2013年5月22日正式公告我國之「西藥藥品優良製造規範」第二部(原料藥)[3]，供業者執行相關作業參考與遵循，逐步推動與國際同步之原料藥GMP查核標準，使我國實施原料藥GMP規範與國際接軌。

「西藥藥品優良製造規範」第二部(原料藥)規範內容分為品質管理、人事、建築物與設施、製程設備、文件製作與紀錄、原物料管理、生產與製程中管制、原料藥及中間產物的包裝與識別標示、儲存與運銷、實驗室管制、確效、變更管制、中間產物及原料藥的拒用與再用、申訴與回收、委/受託製造廠(含實驗室)、代理商/貿易商/經銷商/重分包裝廠及重標示廠、以細胞培養/醱酵製造之原料藥的特定規範、臨床試驗用原料藥等，總計20章，與各國採用之ICH Q7A (Q7)對於原料藥GMP管理均一致，具體規範相關業者於原料藥之原物料接收、生產、分包裝、重分包裝、標示、重標示、品質管制、放行、儲存與運銷以及相關的管制等全部作業。

二、業者說明會及相關教育訓練

原料藥GMP管理制度自2012年起推動，即以委辦計畫方式進行，當年首先與各大藥業公協會辦理2場研商會宣導。另，自2012年至2015年期間共進行6場次業者說明會、2場次教育訓練、2場次與原料藥品質相關之論壇，藉由多方的管道與業者積極溝通，讓業者充分了解原料藥GMP規範及實務作法。

此外，2014年至2015年期間，由原料藥專家進行5場次實地輔導訪查，包含一般化學合成及植物萃取原料藥，讓業者於申請實施原料藥GMP查核前，自行評估現況與標準之落差，更可進一步協助廠商改善並達到與國際一致之標準。

歷年輔導性訪查缺失較多發生在製程設備、文件製作與紀錄、原物料管理等章節，由此可知業者對於硬體設備規劃、倉儲管理、建置文件系統之概念較薄弱，造成品質系統運作未臻完善，為推動原料藥GMP應強化的項目。

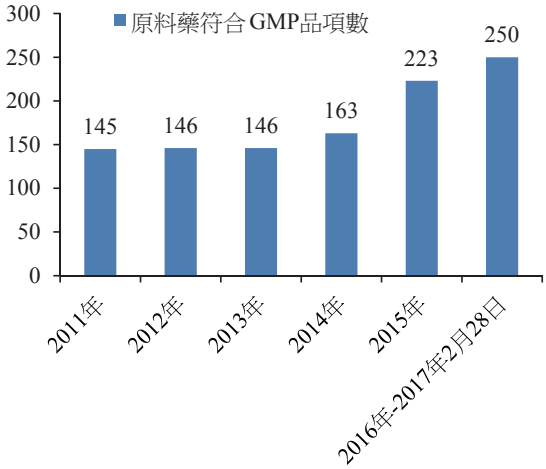
三、歷年原料藥廠查核缺失統計

除以委辦計畫進行輔導外，業者亦依據評估結果主動向食藥署申請GMP評鑑，於2015年12月31日全面完成實施時，共21家原料藥廠及233個品項符合原料藥GMP相關之要求。截至2017年2月28日止，我國符合GMP之原料藥廠共24家，250品項(圖一)。

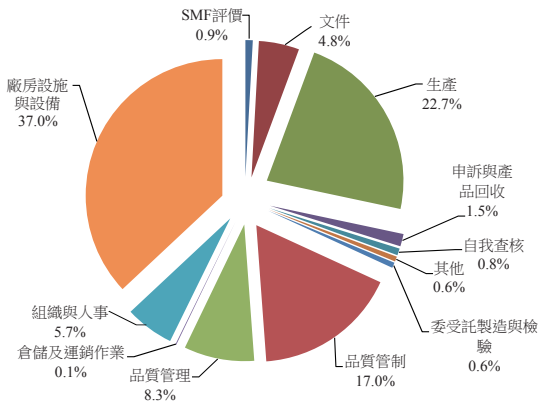
統計食藥署自2011年至2017年2月28日止針對原料藥廠之查核結果，2015年度藥廠因配合實施原料藥GMP政策，主動提出申請查核評鑑(表三)，較2014年度新增11廠次。另，針對正式查核之缺失進行分類，其中廠房設施與設備(37.0%)、生產(22.7%)及品質管制(17.0%)

表二、各國原料藥GMP管理概況

國家	查驗登記現況	原料藥GMP管理概況
美國[5]	得申請DMF (Drug Master File)	⑴依製劑上市許可申請案中，相關原料藥之DMF號碼及授權書進行審查，並赴該原料藥製造廠進行現場GMP符合性檢查 ⑵查核標準為ICH Q7A (Q7) ⑶查核類型包含例行性檢查(Surveillance)和符合性檢查(Compliance) 2大類，例行性檢查為每2年例行的查核，符合性檢查為違反GMP或懷疑違反GMP時所進行之查核，包含For-Cause Inspections ⑷查核採用六大系統檢查法，包括：品質系統、設施與設備系統、原/物料系統、生產系統、包裝及標籤系統、實驗室品管系統。依情況實行全項檢查(Full Inspection)或簡化檢查(Abbreviated Inspection)，全項檢查需查核至少4個系統，簡化檢查僅查核2至3個系統(所有檢查均必須包含品質系統)
日本[6]	得申請DMF	⑴日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)對國內外原料藥製造廠依GMP省令實施GMP 適合性調查，標準為參考ICH Q7 ⑵由都道府縣藥物部門、PMDA分別對國內、國外原料藥製造廠依GMP省令實施GMP適合性調查，分為承認前適合性調查(包含承認時新規調查、變更時調查、輸出用製造時調查)及承認後適合性調查(包含每5年接受定期調查、輸出用定期調查) ⑶GMP適合性調查依產品風險等考量，以管理監督、構造設備、產品原料資材保管等產品原料資材保管等、製造、包裝表示、檢驗檢查等六個子系統來判斷是否實施現場查廠或僅書面審查，缺失依程度分為A、B、C、D四級，D級屬重大缺失須於15日以內改善及提出詳細改善結果報告書 ⑷要求國外原料藥廠商於2010年3月前需申請及進行GMP查核，否則無法輸入至日本
歐盟[7, 8]	得申請ASMF或取得CEP證書(需為藥典有收錄的原料藥)	⑴自2005年10月30日起製劑之製造許可證持有者，有義務保證其使用之原料藥皆按照GMP相關標準所製造 ⑵GMP標準為EU GMP Guide Part II (ICH Q7) ⑶由製劑廠合格人員(QPs)每2至3年對原料藥製造廠進行稽查，亦可委託經認證之公司執行第三方稽查，以提供報告供主管機關備查 ⑷當懷疑違反GMP符合性時，由會員國、歐洲藥品管理局(European Medicines Agency , EMA)或Commission要求進行檢查
澳洲	得申請DMF	承認CEP證書(但需提供相關補充資料)
加拿大	得申請DMF	承認CEP證書(但需提供相關補充資料)
中國	原料藥可以單獨註冊獲得藥品生產批准文號	⑴已要求製劑廠應使用符合GMP的原料藥 ⑵已參照ICH Q7公告「藥品生產質量管理規範」(2010年修訂)，並公告實施時程
印度	-	因應原料藥GMP符合性聲明之要求，將成立Competent Authority執行原料藥GMP符合性確認
WHO	得申請APIMF (Active Pharmaceutical Ingredient Master File)	Prequalification of Medicines Programme (PQP)
台灣	自2013年起分階段實施原料藥主檔案(DMF)制度，預計2019年全面實施完成，目前仍實行原料藥查驗登記制度	⑴2002年公告「藥品優良製造規範-原料藥作業基準(含生物製劑)」及階段性鼓勵措施 ⑵2008年12月15日公告生物藥品查驗登記應符合原料藥優良製造規範 ⑶2013年5月22日正式公告「西藥藥品優良製造規範」第二部(原料藥) ⑷2015年12月31日全面完成實施原料藥GMP



圖一、原料藥符合GMP品項數逐年統計表



圖二、缺失分類及百分比圖

表三、原料藥廠查核結果一覽表

查核年度	廠次	缺失數
2011	10	212
2012	13	233
2013	14	284
2014	13	217
2015	24	560
2016 - 2017.2.28	30	333
總計	106	1,839

所佔之比例為最高(圖二)，顯示國內業者之硬體設備尚未跟上法規要求，分析原因可能為部分原料藥廠因設備較老舊尚未更新所導致。

2016年配合EDQM主動提出交流與合作，完成2場次國內原料藥廠之聯合稽查，除了達到稽查標準與國際一致化外，更可藉由聯合稽查達到國際交流的目的，了解國外原料藥廠的管理制度。

結　論

為促使我國藥品GMP管理制度與國際接軌，食藥署參考國際組織對於原料藥GMP之規範，研擬我國原料藥優良製造規範，並持續辦理原料藥GMP輔導性訪查及相關教育訓練等活動，協助業者正確且有效地建立相關系統。透過多年來努力，已成功建置政府與產業間良好溝通平台，並了解原料藥GMP在實際執行上可能面臨的挑戰與困境，研議適合產業發展的政策，除了落實源頭管制，提升藥品品質，民眾用藥更安心外，也促進原料藥產業進軍國際，提升國產藥品的品質形象。

參考文獻

1. U.S.FDA. 2008. Important Warnings and Instructions for Heparin Sodium Injection (Baxter) - Full Version. [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm078776.htm].
2. U.S.FDA. 2007. FDA Advises Manufacturers to Test Glycerin for Possible Contamination Glycerin Contaminated with Diethylene Glycol (DEG) Remains a Potential Health Hazard to Consumers. [http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108909.htm].
3. PIC/S. 2017. Guide to Good Manufacturing

Practice for Medicinal Products. [https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=978].
4. 行政院衛生署。2013。西藥藥品優良製造規範第二部(原料藥)。2013.05.22署授食字第1021101127號公告。
5. U.S.FDA. 2012. Abbreviated New Drug Application (ANDA) and Prior Approval Supplement (PAS) Fees. [http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/GenericDrugUserFees/ucm319568.htm].
6. 国立医薬品食品衛生研究所。2009。医薬品品質フォーラム第8回シンポジウム(2009.1.26、タワーホール船堀大ホール)。[http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/8thRecord/5saito.pdf] .
7. EU. 2001. Amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_en.pdf].
8. EU. 2001. Directive 2001/83/EC of The European Parliament and of The Council of 6 November 2001. [http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf].

A Study on the Promotion of GMP Guidelines for Active Pharmaceutical Ingredients in Taiwan

KUO-FENG TSENG, WEN-HSIU CHIU, CHI-WEN HSIEH AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

The quality of pharmaceutical products is dependent on the raw materials or active pharmaceutical ingredients (APIs) used. Therefore, many countries have established Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines for APIs. On 5 April 2007, GMP guidelines Part II on APIs for Medicinal Products were published by the Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). The Taiwan FDA had formulated guidelines for local manufactures in accordance with the international standards and implemented them on 31 December 2015. In this study, we discussed the management of APIs in different countries and the implementation process of GMP guidelines for APIs in Taiwan. The Purpose was to ensure that the local guidelines met international standards and pharmaceutical products in Taiwan were of good quality and safe for use.

Key words: active pharmaceutical ingredients (APIs), good manufacturing practice (GMP)