

99-100年度我國西藥製劑廠執行PIC/S GMP之調查研究

陳惠玲 陳映樺 黃琴曉 李明鑫 陳惠芳

食品藥物管理局風險管理組

摘要

為提升我國製藥產業之國際化，衛生署於96年12月19日公告「西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準(PIC/S GMP)之時程，規定於99年1月1日正式實施，並訂於104年1月1日起全面完成實施」。本研究係採問卷調查方式，分別於99及100年針對國內藥廠執行PIC/S GMP狀況及預計全面符合時程進行調查，以了解國內藥廠99至100年度執行PIC/S GMP之情形，並提供政策執行成效評估之參考。

99年調查結果，近9成以上業者願意配合實施PIC/S GMP之時程，進行相關改善作業，已有27家藥廠提出PIC/S GMP符合性評鑑申請。100年調查結果，預定於103年底前提出PIC/S GMP符合性查核之藥廠佔88%，其餘12%藥廠將不提出PIC/S GMP符合性評鑑申請，改採委託製造或停止生產部分產品，已有47家藥廠提出PIC/S GMP符合性評鑑申請。由調查結果顯示在政府與業者持續合作下，國內大部分藥廠皆已配合公告時程規劃與執行PIC/S GMP，將可順利全面完成實施國際GMP，即早符合國際GMP標準，確立我國生產之藥品品質與國際水準同步。

關鍵詞：藥品優良製造規範、PIC/S GMP、西藥製劑藥廠

前言

隨著製藥科技的發展，國際間藥品品質管理不斷更新，GMP從品質管制、製造管制等，擴展到完整生命週期之品質管理系統，在全球化的趨勢下，國際間GMP標準及法規亦趨於一致化。PIC/S GMP為「國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)，簡稱PIC/S」所公布的GMP標準，PIC/S為各國藥品稽查主管機關所組成之官方國際組織，成立的宗旨在於促進全球GMP法規標準與稽查品質之一致化，以及稽查資訊交流與合作，現有39個會員(分屬37個國家)，會員遍佈全球五大洲，美國FDA亦於2011年1月正式成為PIC/S會員。此外，PIC/S GMP亦與世界衛生組織(WHO)及歐盟公告

之GMP標準相同，不但為所有PIC/S會員國所採用之標準，並為我國鄰近之東協10國公告採用，可說是目前世界公認之國際GMP標準。

為強化我國藥品之品質管理，衛生署於93年即以專案規劃推動實施國際GMP規範(PIC/S GMP)，歷經多年之法規宣導說明與赴廠輔導，於96年12月19日正式公告「西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準(PIC/S GMP)之時程」，預計於103年底全面完成實施，並於99年2月26日公告修訂「藥物製造工廠設廠標準」第三編第一章西藥藥品優良製造，第34條中規範「西藥藥品之製造、加工、分裝或包裝，依國際醫藥品稽查協約組織有關藥品優良製造指引(PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products)之規定…」，促使我國藥品GMP管理，從品質管制、品質保證邁向以科學評估、風險管理為基礎之品

質管理。

我國除了積極推動GMP管理法規與國際接軌外，並透過參與PIC/S組織活動、教育訓練合作計畫等，使我國之GMP稽查制度達到國際協和與一致化之稽查品質，期望能達到加入PIC/S組織，建立GMP國際相互認證、分享GMP稽查報告、產品不良事件國際通報機制等，以增加國際間資訊的分享，不必要的重複GMP查核作業。依據衛生署96年12月19日公告之PIC/S GMP實施時程，規定西藥製劑廠於99年1月1日正式開始實施，預計於104年1月1日全面完成實施。為鼓勵業者即早完成實施PIC/S GMP，前藥物食品檢驗局於98年6月5日發函鼓勵業者主動申請全廠PIC/S GMP符合性評鑑。本研究為進一步瞭解國內藥廠預定完成實施PIC/S GMP進度，分別於99及100年針對國內藥廠預計提出PIC/S GMP符合性查核之時程進行調查，相關資訊可作為規劃查廠人力及排程、研擬GMP政策推動之參考，以期順利全面完成實施PIC/S GMP，將我國GMP管理推向新的里程碑。

材料與方法

本研究採用問卷調查方式進行，調查對象為我國西藥製劑GMP藥廠。將經設計之問卷分別以99年度「國內藥廠執行PIC/S GMP時程與訓練輔導需求調查表」及100年度「國內藥廠全面符合PIC/S GMP時程與無菌原料使用情形調查表」寄送GMP西藥廠，由廠商自行評估與填寫後寄回，調查內容說明如下：

一、99年度「國內藥廠執行PIC/S GMP時程與訓練輔導需求調查表」，有兩項主題：

(一)PIC/S GMP符合度之整體性評估

依廠內之硬、軟體進行整廠PIC/S GMP符合性調查，自行評估是否已符合PIC/S GMP標準，提出預計申請PIC/S GMP符合性查核之時程。

(二)GMP訓練課程需求

廠內在品質管理/品保系統、廠房設施設備、確效作業、品質管制/品管實驗室、持續性安

定性計畫、製程管制及無菌製劑生產管理等方面，須強化訓練之需求，以做為未來培訓課程設計之參考。

二、100年度「國內藥廠全面符合PIC/S GMP時程與無菌原料使用情形調查表」有兩項主題：

(一)PIC/S GMP符合度之整體性評估

調查內容項目包括廠內之硬、軟體進行整廠PIC/S GMP符合性調查，自行評估是否已符合PIC/S GMP標準，提出預計申請PIC/S GMP符合性評鑑之時程。

(二)無菌原料使用情形

廠內所使用無菌原料之來源包括領有藥品許可證之國產原料、進口原料以及申請進口之自用原料、原料製造廠符合GMP情形、原料供應商實地查核等項進行調查。

結果與討論

一、99年度「國內藥廠執行PIC/S GMP時程與訓練輔導需求調查表」問卷調查對象為99年9月當時國內157家GMP西藥製劑廠，扣除1家即將辦理歇業之藥廠，回收問卷共計156份，問卷回收率達100%。

(一)PIC/S GMP符合度之整體性評估

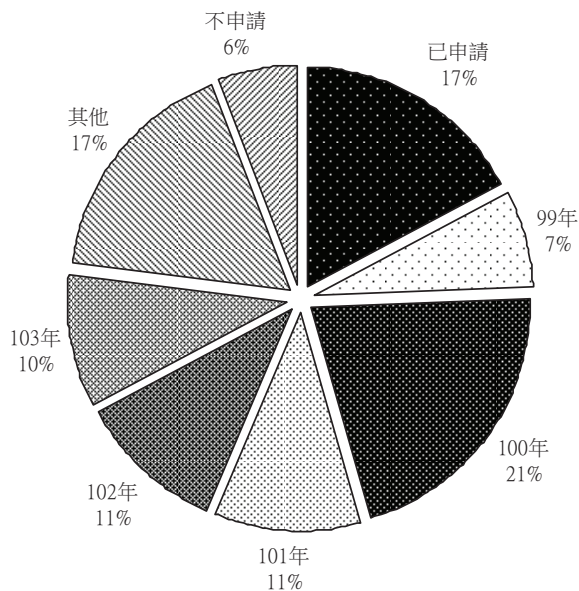
藥廠自評符合PIC/S GMP規範，並預計提出PIC/S GMP符合性查核之時程(表一)，調查結果預計於103年底前提出PIC/S GMP符合性查核之藥廠(包含已提出申請者)共計148家(95%)，8家藥廠表示擬不提出PIC/S GMP符合性查核，主要原因包括：5家藥廠擬停業或改採委託製造、2家設置新廠規劃中、1家藥廠表示將轉型為生產臨床前樣品製備。可見9成以上業者願意配合實施PIC/S GMP之時程，進行相關改善作業，更有71家藥廠(45%)可提前於100年底提出PIC/S GMP評鑑(圖一)。

表一、每季預計提出PIC/S GMP符合性查核之家數統計

(調查時間99年9月)

年度	預定時程 家數	第一 季	第二 季	第三 季	第四 季	合計
99		-	-	-	11	11
100		9	10	7	7	33
101		4	3	1	9	17
102		3	7	2	5	17
103		2	2	3	8	15
已申請						27
擬不提出申請其他						8
其他*						28

*藥廠僅表示會提出申請，未有確實時間



圖一、99年調查預計提出PIC/S GMP符合性評鑑時程統計

其中生產無菌產品之藥廠，因為PIC/S GMP針對生產無菌藥品時應遵守之GMP要求，訂定附則一來詳細界定無菌藥品之生產廠房設計、環境監控、人員資格與訓練、衛生條件、滅菌作業規範、品質管制的GMP規範。依據調查結果，46家無菌製劑藥廠中(包含已

提出申請者)，預計99年底前提出申請者有4家，100年底前提出申請者有9家，101及102年底前均會有4家提出申請，103年底前提出申請者有2家，依公告時程提出申請者有7家，另有1家藥廠因另建新藥廠，建廠過度期間將採委託製造。

(二)GMP訓練課程需求

PIC/S GMP規範較衛生署93年公告之GMP規範更為嚴謹，例如PIC/S GMP第一部對於品質管理與品質保證系統之設置、防止交叉污染措施及定期確認其有效性、關鍵性製程再確效、建立與管理核可供應商清單、對照樣品與留存樣品(Reference Samples and Retention Sample)、產品年度品質檢討、適當的程序或措施來確保每個原料容器之內容物的一致性、藥品上市後之持續性安定性、新廠房設施設備之設計驗證作業、製造設備在使用與清潔間(dirty holding time)，以及在清潔與再使用間(clean holding time)之確效作業等，以及對無菌藥品生產區之潔淨度要求、人員資格與訓練、衛生條件、更衣程序、製程模擬試驗、環境監控包括微粒子之動/靜態監控及微生物監控、空氣流向、滅菌作業規範、品質管制的GMP規範等。

本研究調查廠商因應PIC/S GMP相關規範，認為GMP訓練課程有加強之需求性，其中以品質管理/品保系統占多數(67%)，其次為廠房設施設備(55%)、確效作業(48%)、品質管制/品管實驗室(42%)、持續性安定性計畫(39%)、製程管制(34%)、無菌製劑生產管理(20%)等。

二、100年度「國內藥廠全面符合PIC/S GMP時程與無菌原料使用情形調查表」，100年9月問卷調查對象為當時國內152家西藥製劑廠(原156家，有4家藥廠歇業中)，回收問卷共計152份，問卷回收率達100%。

(一)PIC/S GMP符合度之整體性評估

表二、每季預計提出PIC/S GMP符合性查核之家數統計

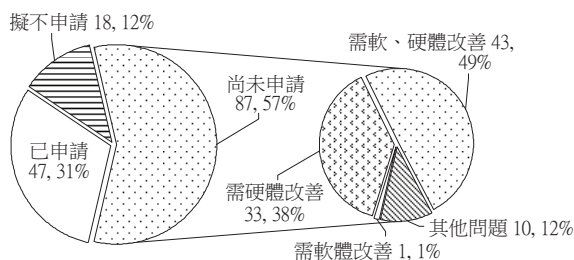
(調查時間100年9月)

年度	預定時程 家數	預定時程				合計
		第一季	第二季	第三季	第四季	
	100					9
	101	1	10	8	18	37
	102	2	3	7	6	18
	103					23
	已申請					47
	擬不提出申請					18

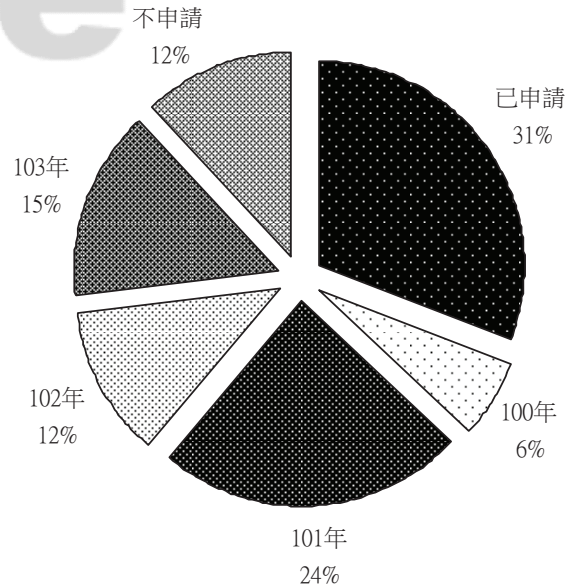
藥廠預計提出PIC/S GMP符合性查核之時程，整理如表二。調查結果顯示，預訂於103年底前提出PIC/S GMP符合性查核之藥廠(含已提出申請者)共計134家(88%)，另尚有18家藥廠擬不提出PIC/S GMP符合性查核，主要原因包括：9家藥廠擬停業或改採委託製造(轉為藥品販賣業)、7家將設置新廠、1家藥廠表示部分產品之製造設備無法符合將不進行改善、1家藥廠目前已經關廠歇業。可見近9成以上業者願意配合實施PIC/S GMP之時程，進行相關改善作業，更有93家藥廠(61%)可提前於101年底提出PIC/S GMP評鑑(圖二)，目前尚未提出申請的原因詳見圖三。

(二)無菌原料使用情形

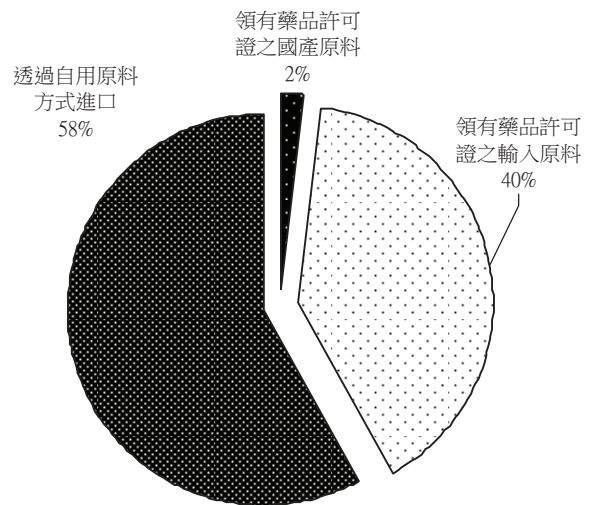
調查結果顯示，152家藥廠中僅27家藥廠(18%)有使用無菌原料於藥品製造，其無菌原料之來源主要為透過自用原料進口方式，且大部分來自中國(圖四及五)。



圖三、100年調查廠商自評結果及尚未提出PIC/S符合度申請的原因分析



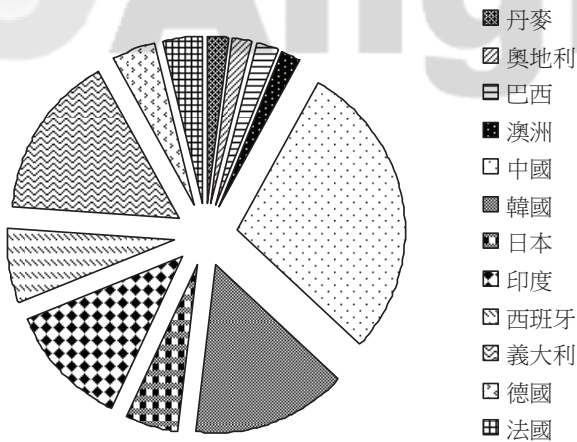
圖二、100年調查預訂提出PIC/S GMP符合性評鑑時程統計



圖四、藥廠使用無菌原料之來源

有關藥廠是否針對無菌原料製造廠/供應商進行實地查核，27家藥廠有使用無菌原料的藥廠中，僅9家藥廠(33%)有實地查核，未能執行無菌原料製造廠/供應商實地查核的主要原因為礙於經費、人力與時間之限制。

自98年6月鼓勵業者主動申請PIC/S GMP符合性評鑑查核，至99年12月止共有33家藥廠提



圖五、無菌自用原料進口國家分佈



圖六、PIC/S GMP 藥廠頒獎典禮之總統賀電

出PIC/S GMP符合性評鑑(問卷調查預計於99年底前提出申請之藥廠數有38家)。另至100年12月底止，已有57家藥廠陸續提出申請，相較於問卷調查結果預計於100年底前提出申請之藥廠數(56家)多1家，提出PIC/S GMP

符合性評鑑之藥廠，至100年底已全廠通過PIC/S GMP符合性評鑑之藥廠共計34家，已查核缺失尚在改善者有11家，未通過評鑑者有2家，等待查核者有10家。後續將持續鼓勵已自評符合國際GMP標準之業者儘早提出評鑑申請，以期早日全面完成實施國際PIC/S GMP。

結 論

綜合99及100年國內藥廠執行PIC/S GMP之調查結果：

- 一、在政府多年的努力推動下，國內藥廠面對PIC/S GMP標準之實施，已開始規劃與執行軟硬體之提升，同時在健保藥價鼓勵之政策下，業者及早完成實施PIC/S GMP之意願也大為提升，國內藥廠正積極配合政府政策提升GMP管理，由問卷調查結果得知，99年原本僅有2家藥廠規劃設置新廠，到100年已增加至7家，可見國內藥廠面對PIC/S GMP之實施，已不再如推動初期的排斥或觀望態度，反而轉為戮力尋求資源的積極作為，逐步向符合國際GMP標準的目標邁進。
- 二、100年12月政府舉辦「製藥品質升級—PIC/S GMP藥廠表揚典禮」，表揚國內32家已全廠符合國際PIC/S GMP之西藥製劑廠，對其長期致力提升我國藥品安全及製藥品質上的努力與優秀成果的藥廠，表達高度敬意與肯定。馬總統亦特電祝賀(圖六)，除向所有得獎者表達誠摯賀忱與嘉勉，並盼其秉持精益求精理念，共同為增進國人健康與福祉貢獻心力。接受表揚的藥廠中，不乏經美國FDA或歐盟國家認可之業者，足見國內製藥水準已與歐美先進國家並駕齊驅，相信在政府與業者持續合作下，我國GMP管理將邁向新的里程碑。
- 三、本次調查所獲得之資料，將做為政府研擬相關政策的重要參考依據。例如對於部分廠商自評符合PIC/S GMP規範偏低而不提出申請者，將作為推動實施PIC/S GMP之輔導重點，協助業者進行藥物委託製造。另外，依

GMP訓練課程需求調查結果發現，國內藥廠在諸多方面包含軟、硬體尚需訓練與輔導，並將提供作為規劃業者GMP訓練課程之參考，包括辦理藥廠GMP研習營、論壇、赴廠輔導等活動，提供業者GMP技術面協助，推動國內西藥廠於103年底前全面完成實施國際PIC/S GMP，使業者即早符合國際GMP標準，進一步確保藥品品質之一致性、有效性及穩定性，並確立國產藥品品質達國際水準，建構堅實的國際化基礎。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2012。修正藥物製造工廠設廠標準第34條。101.03.06署授食字第1011100086號令、經濟部經工字第10102602480號令會銜修正發布。
2. 行政院衛生署。2011。國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)藥品優良製造指引。100.01.13署授食字第0991104248號公告。

Survey on the Compliance of PIC/S GMP in Domestic Western Pharmaceutical Manufacturers

HUI-LING CHEN, YING-HUA CHEN, CHYN-LIANG HUANG,
MING-SHIN LEE AND HWEI-FANG CHENG

Division of Risk Management, FDA

ABSTRACT

To safeguard the quality of pharmaceutical manufacturing plays an important role in drug management systems. It also is a key issue for western pharmaceuticals manufacturers to secure and guarantee their own quality systems. While the campaign of quality systems and standards is harmonized under the frameworks, regulations and requirements of international good manufacturing guidance, it is the critical timing for Taiwan to step out to meet, adopt and adapt global Good Manufacturing Practice (GMP) standards in pharmaceutical sector. The implementing timeframe of the international GMP standards in Taiwan was announced at December 19th, 2007 by Department of Health, Taiwan. The Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, published by the Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) was used as the basis for inspections since January 1st, 2010, and all western pharmaceuticals manufacturers should be inspected to comply with the international GMP by the end of 2014.

In order to be acquainted with the implementing conditions of PIC/S GMP in domestic western pharmaceuticals manufacturers, the surveys were carried out both in 2010 and 2011 using the questionnaires by inquiring into the compliance status and timetable for complete compliance with PIC/S GMP. The survey result of PIC/S GMP compliance status in 2010 showed that 27 western pharmaceuticals manufacturers have applied the assessment/inspection of PIC/S GMP. Around 90% of western pharmaceuticals manufacturers were willing to follow the announced timeframe to upgrade their facilities and systems. The result in 2011 showed that 47 western pharmaceuticals manufacturers have applied the assessment/inspection of PIC/S GMP. Almost 88% of western pharmaceuticals manufacturers indicated they were going to apply the assessment/inspection of PIC/S GMP compliance by the end of 2013. The other 12% of western pharmaceuticals manufacturers, who considered themselves not compliant with PIC/S GMP, were planning to contract manufacturing or stop production of certain products.

The survey results showed that most of domestic pharmaceutical manufacturers have followed the announced timeframe to implement the PIC/S GMP. The cooperation of industry and regulator shall accelerate to completely comply with international GMP, reach a new milestone of pharmaceutical manufacturing authorization system, and achieve the win-win status of consumer, pharmaceutical industry and government.

Key words: Good Manufacturing Practice, PIC/S GMP, western pharmaceuticals manufacturers