藥品品質把關

王德原副署長
衛生福利部食品藥物管理署

113.3.19

衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration
http://www.fda.gov.tw/

大綱

- 上市前藥品品質把關機制
  - 腸病毒疫苗開發至上市
- 上市後藥品品質監控機制
  - 胃藥(ranitidine)含有不純物事件
- 精進作為
- 未來展望

藥品品質

透過風險管控，完善藥品生命週期的品質管理系統

產品開發 → 臨床前試驗 → 臨床試驗 → 上市申請 → 量產 → 上市

上市前審查

上市後監控

優良實驗室操作規範(GLP)

臨床試驗查核(GCP)

臨床試驗計畫審查(TFDA/IRB)

查驗登記(Approval)

上市後變更(Post Marketing Change Control)

生產源頭管理

製造廠品質系統稽查(GMP)/人體細胞組織優良操作規範(GTP)

產品風險管理

風險管理計畫(REMS/RMP)

一般/專案諮詢 輔導

- 不良品/不良反應通報(ADR)
- 藥品優良安全監視規範(GPvP)
- 流通管理規範 (GDP)
- 藥品追溯或追蹤申報及管理辦法
- 優良藥事執業規範(GPP)
- 藥事照護服務/用藥安全宣導

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

上市前藥品品質把關機制

確認製造廠能力、確保產品製造品質一致性

確認產品品質管制標準
(CMC管理)

- 審查藥品管制標準，如檢驗規格方法、確效、安定性試驗
- 藥品上市後變更規範
- 源頭管理，掌握藥品原物料資訊
- 推動原料藥來源登錄制度

確認製造廠製造及品管能力
(GMP稽查)

涵蓋生產、人事、廠房設施與設備、文件（規格、操作指令、SOP、紀錄）、品質管制、申訴和產品回收、委/受託製造與委/受託檢驗等。

上市前審查-新藥&學名藥

審查要項	新藥	學名藥
安全性 有效性	• 藥理/毒理試驗 • 藥動(PK/PD/BA/BE) • 臨床試驗	• 以生體相等性試驗 (bioequivalence, BE) 取代非臨床及臨床試驗
品質	• 化學製造管制（Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC） • GLP, GCP, PIC/S GMP	
仿單	• Labeling（direction of use）	

以腸病毒疫苗為例

- 我國於1998年首度發生腸病毒71型大流行，導致多名兒童死亡，重症致死率達19.3%.....

產品開發 → 臨床前試驗 → 臨床試驗 → 上市審查 → 上市

國衛院承接前行政院衛生署疫苗自製計畫，及前疾管局腸病毒71型疫苗開發計畫，著手開發疫苗。

申請臨床試驗前，必須先完成臨床前毒理試驗。確認疫苗是否有毒性。

當時因腸病毒疫苗為新型疫苗，本署基於保障民眾安全，多次邀請學者開會討論，並核可第一期人體臨床試驗。

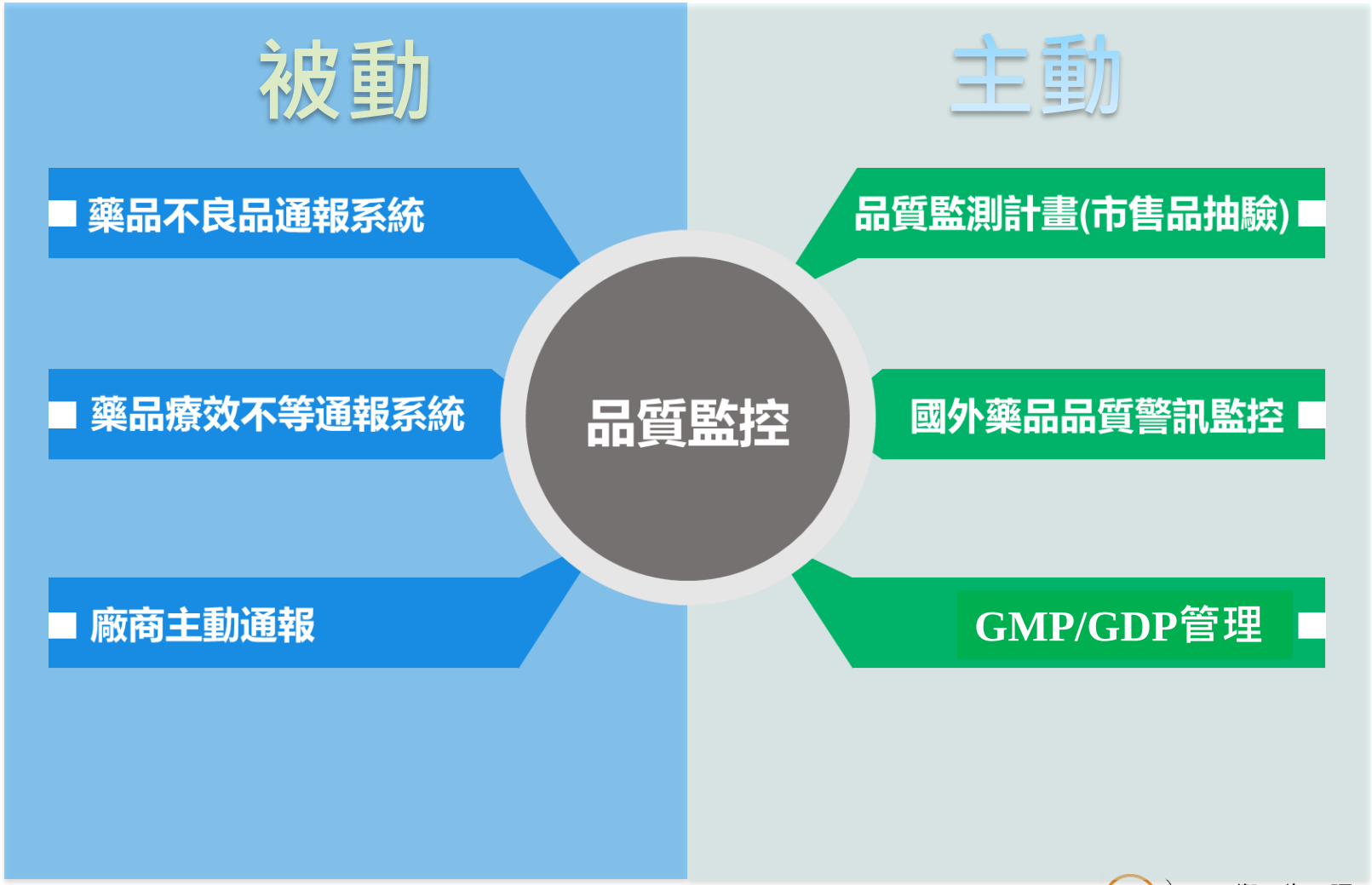
第二期臨床試驗
第三期臨床試驗

2023年，高端疫苗與安特羅的腸病毒71型疫苗分別取得藥證在臺上市

食藥署定期向2家藥廠追蹤疫苗研發進度及諮詢議題，並於2021年下半年向本署申請藥品查驗登記

食藥署皆針對其製程管控、藥毒理試驗及臨床試驗結果進行嚴謹審查，確認其品質、安全及有效性後，始核准上市

上市後藥品品質監控機制



藥品不良品及療效不等通報系統

不良品

- 醫療人員、藥商、民眾發現藥品不良品後可進行通報，食藥署依據通報類型及事證進行分級處置。

療效不等

- 醫療人員及民眾發現於更換其他廠牌藥品時，倘疑似出現療效不等或不良反應，可透過該系統進行通報。

藥品不良品通報評估

逐案評估機制 → 依風險評估處理機制

- ✓ 高風險、高關注及高通報案件：立即調查處理，掌握時效，以保障民眾用藥安全。
- ✓ 一般案件：廠商須依PIC/S GMP規定調查處理，惟相關資料留廠備查，於本署查廠時抽檢其調查情形。

主動調查

藥品後市場品質監測

選定監測目標

運用風險管理原則選定

抽樣

地方衛生局

檢驗分析

國家實驗室檢驗

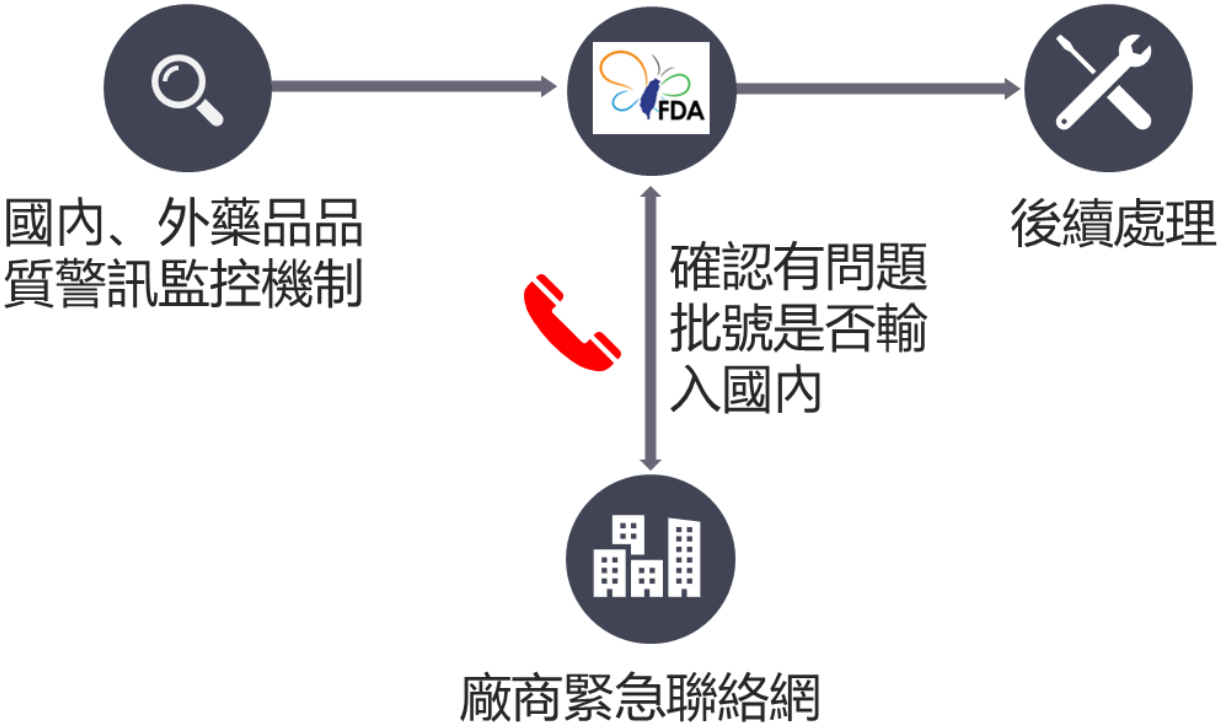
後續追蹤處置

地方衛生局

不合格產品專區

檢驗**不合格產品均即時函送原抽樣衛生局進行查辦，並同時副知署內相關管理單位**，亦將不合格產品公布於署網不合格產品專區或發布新聞稿，防範劣質產品流入市面危害民眾健康。

國外藥品品質警訊監控



Ranitidine成分胃藥事件處理

合格藥品恢復上架；對於不合格的品項及批號，考量臨床用藥及病人最大權益、缺藥風險，與醫療人員及病人進行風險溝通。

2019.9.18
同成分藥品停止銷售

2019.9.16-9.17
新加坡/日本/加拿大/
瑞士/德國發佈警訊

2019.9.13
美國FDA/EMA發佈警訊

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

因應藥品中含有亞硝胺類不純物事件

- ✓ 建立檢驗方法並予以公告。
- ✓ 加強後市場監測計畫，抽驗可能含有亞硝胺類不純物之藥品。
- ✓ 將亞硝胺類不純物檢驗項目，增訂於中華藥典沙坦類（Sartan）原料藥個論中。
- ✓ 持續進行亞硝胺不純物風險評估，可能產生亞硝胺之高風險藥品，未來將提前予以管制。

精進作為

- 強化藥品製造及運銷管理
- 審查標準與國際協和
- 加強原料藥品質及來源管控

強化藥品製造及運銷管理

源頭管理

105年起
原料藥全面符合
GMP

製造管理

- 104年起製劑全面符合GMP
- 配合後市場監測結果，加強高風險藥廠監督管理

運銷管理

分階段實施GDP

至115年底全面完成

風險管理

採用全球公認之PIC/S GMP/GDP標準
確保藥品品質

拓展國際 藥向全球

102年入會

持續參與會務及官方委員會擔任次委員會主席及幹部

辦理及參與 PIC/S Seminar及專家圈

共辦理1次研討會及4次專家圈
102年 血液/組織/細胞及ATMPs專家圈
104年 GDP專家圈
106年 QC實驗室查核研討會
107年 品質風險管理專家圈
108年 共用廠房交叉汙染管制專家圈

台灣成功列入輸歐原料藥第三國名單

◆歐盟規定原料藥輸入歐盟，須檢附衛生主管機關出具之證明，保證其生產符合歐盟GMP標準

◆通過歐盟評鑑，列入輸歐原料藥第三國名單國家之效益：

1. 無須檢附證明，加速外銷時程
2. 免除歐盟官方重複查廠
3. 台灣原料藥管理制度與歐盟相當，獲國際認可
4. 台灣原料藥可直接外銷歐盟，產品通行全球

European Commission

輸歐原料藥第三國名單
Importation of active substances - Listing of third countries

國家	列入日期
台灣	2023年
加拿大	2023年
南韓	2019年
巴西	2015年
以色列	2015年
美國	2013年
日本	2013年
澳洲	2013年
瑞士	2012年

國內外藥廠之GMP/GDP符合性現況

國內核准之GMP藥廠

核准239家藥廠

- 144家GMP西藥製劑廠
- 29家 GMP原料藥廠
- 31 家醫用氣體製造廠
- 9家先導工廠(含1家再生醫療製劑廠)
- 26家 GMP貼標物流廠(藥品包裝、標示及倉儲作業)

國內核准之GDP藥商

1021家藥商符合GDP

我國核准之國外GMP藥廠

963家(53國)國外藥廠(含生物製劑之原料藥)取得核准

- 94%(900廠)位於PIC/S會員國境內
- 28%(273廠)經海外實地查廠

889家(47國)領有輸入原料藥許可證之原料藥廠取得核准(中國36%、印度30%、義日西德等佔25%)

與國際一致的藥品品質-國際醫藥法規協和會ICH

ICH
harmonisation for better health

ICH

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，簡稱ICH，是於1990年由歐盟、日本及美國藥政管理單位及藥品產業組織共同成立之國際組織，旨為透過全球各區域共同討論，制定可被各國接受之藥品法規指引，為全球公認之藥品審查標準。

食藥署

食藥署於107年成為ICH藥政法規單位會員，並積極參與ICH各項活動，至今已超過10年，除出席大會、派員參與20餘專家工作組共同訂定全球藥品技術指引，並舉辦相關訓練協助國內藥品產業落實執行ICH相關規範。

與國際一致的藥品品質-2
CMC的審查標準與國際協和

- ICH Q8: 藥品研發
  - *Pharmaceutical development*
- ICH Q6A: 新原料藥與新藥製劑之測試與允收標準
  - *Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances*
- ICH Q3A: 新原料藥中的不純物
  - *Impurities in new drug substances*
- ICH Q3C: 殘餘溶劑不純物
  - *Impurities: guideline for residual solvents*
- ICH Q3D: 元素不純物
  - *Guideline for elemental impurities*
- ICH M7: 評估和管控藥品中DNA 反應性(致突變性) 不純物以限制潛在的致癌風險
  - *Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk*
- **藥品安定性試驗基準 (參照ICH Q1A、Q5C)**

與國際一致的藥品品質-3
以新成分新藥為例

化學、製造、管制 (CMC)

原料藥

1. 物料來源與管制
2. 原料藥之製程與管制
3. 製程確效
4. 特徵及結構鑑定
5. 規格
6. 批次分析
7. 分析方法確效
8. 規格合理性
9. 容器封蓋系統
10. 安定性

參照中華藥典或EP/USP/JP

製劑成品

1. 賦形劑來源與管制
2. 成品之製程與管制
3. 製程確效
4. 規格
5. 批次分析
6. 分析方法確效
7. 規格合理性
8. 容器封蓋系統
9. 安定性

參照中華藥典或EP/USP/JP

與ICH國際標準一致

加強原料藥品質及來源管控-1

原料藥來源

國產製劑許可證

輸入製劑許可證

自用原料藥

國產原料藥許可證

輸入原料藥許可證

國外原料藥

第1階段

自特定地區輸入自用原料藥應檢附品質證明文件

1995年起要求檢送DMF資料

2013起要求檢送DMF資料

原料藥來自特定地區者，應檢附品質證明文件

第2階段

2016.1.1原料藥許可證全面符合GMP

GMP來源登錄：2016.1.1起製劑產品(含國產及輸入)全面使用GMP原料藥並登錄來源，輸入自用原料藥應檢附原料藥GMP證明文件。

查驗登記(準則)：2017年7月1日新查驗登記案，新增/變更原料藥來源應檢附原料藥DMF。原料藥上市後變更審查管理。

加強原料藥品質及來源管控-2

- 2015年7月31日部授食字第1041401254號公告製劑使用符合藥品優良製造規範之原料藥，並全面登錄來源。
- 2016年4月6日修訂藥品查驗登記審查準則，許可證展延、新增變更原料藥來源時應檢附原料藥GMP證明文件。
- 排除已切結不製造、不輸入及特殊管理(血液製劑、醫用氣體、核醫藥物等)之藥品，未登錄者廢止許可證，登錄比例達100%。
- 未登錄者，依藥事法第48條廢證。

至2018年12月31日止，完成登錄之有效藥品許可證約16,562張。

未來展望

藥商／藥廠

政府

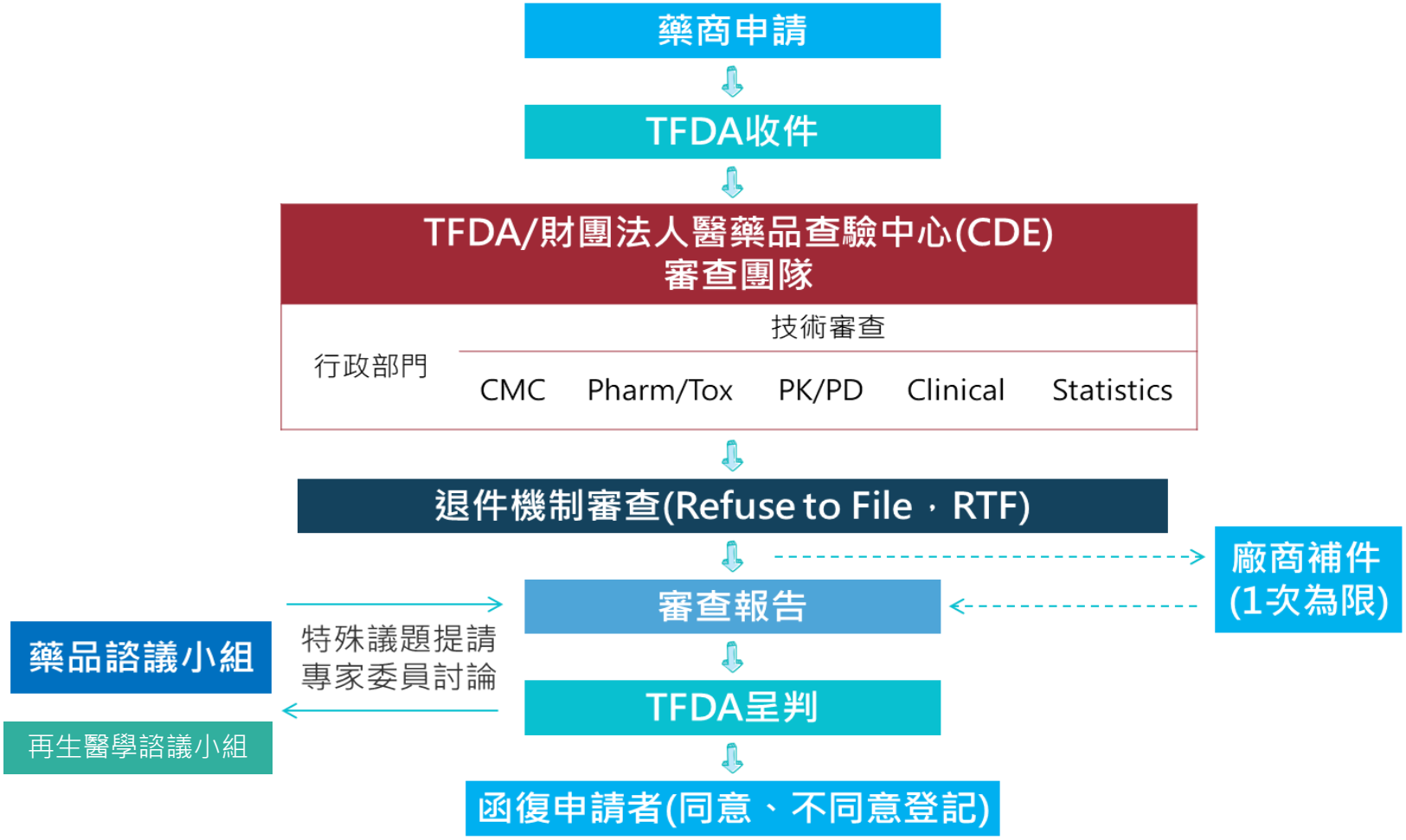
民眾

醫療機構、藥局

謝謝各位

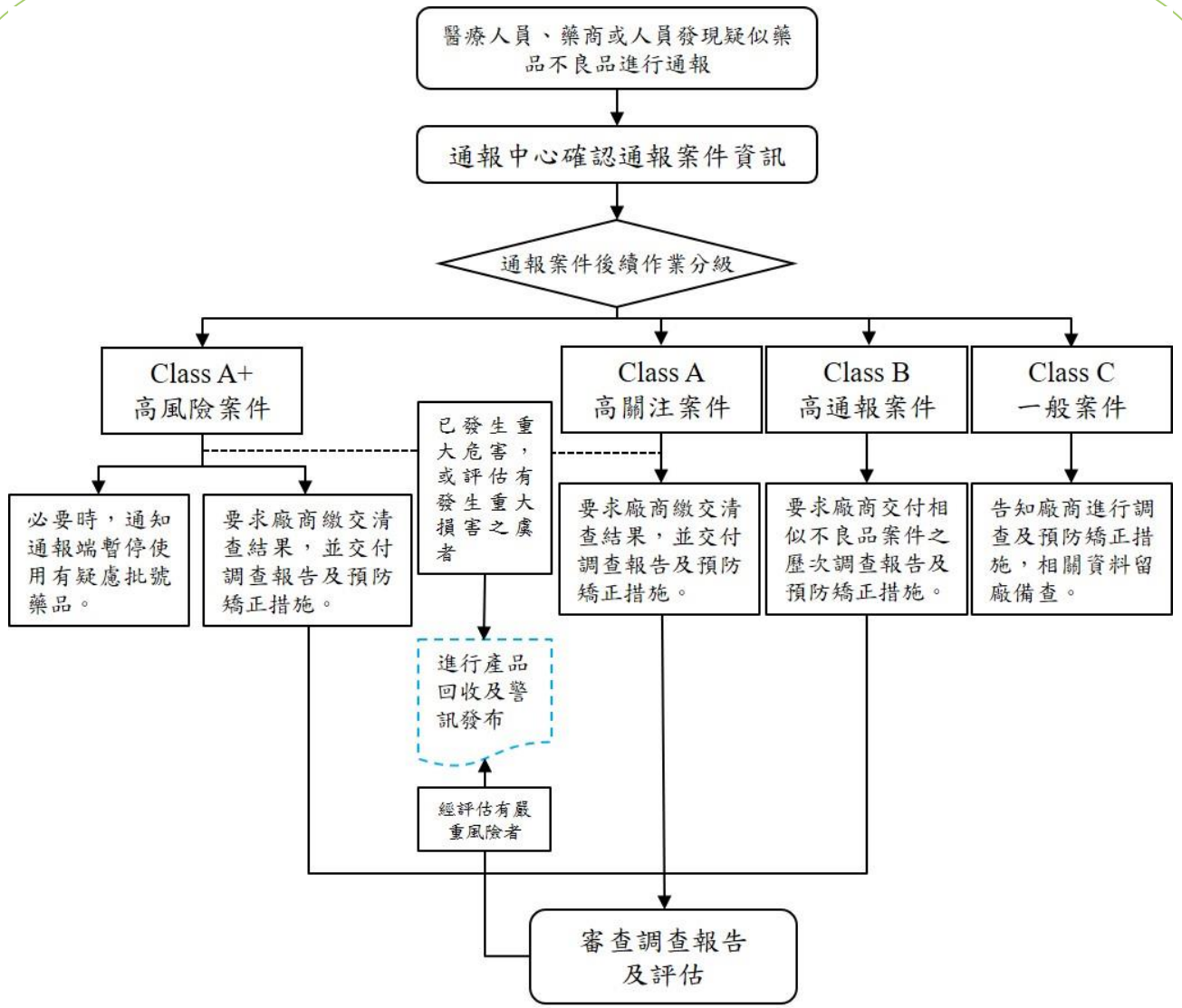
參考資料

新藥查驗登記審查流程


藥商申請
TFDA收件
TFDA/財團法人醫藥品查驗中心(CDE)
審查團隊
技術審查
行政部門
CMC
Pharm/Tox
PK/PD
Clinical
Statistics
退件機制審查(Refuse to File，RTF)
廠商補件
(1次為限)
審查報告
藥品諮議小組
特殊議題提請
專家委員討論
TFDA呈判
再生醫學諮議小組
函復申請者(同意、不同意登記)

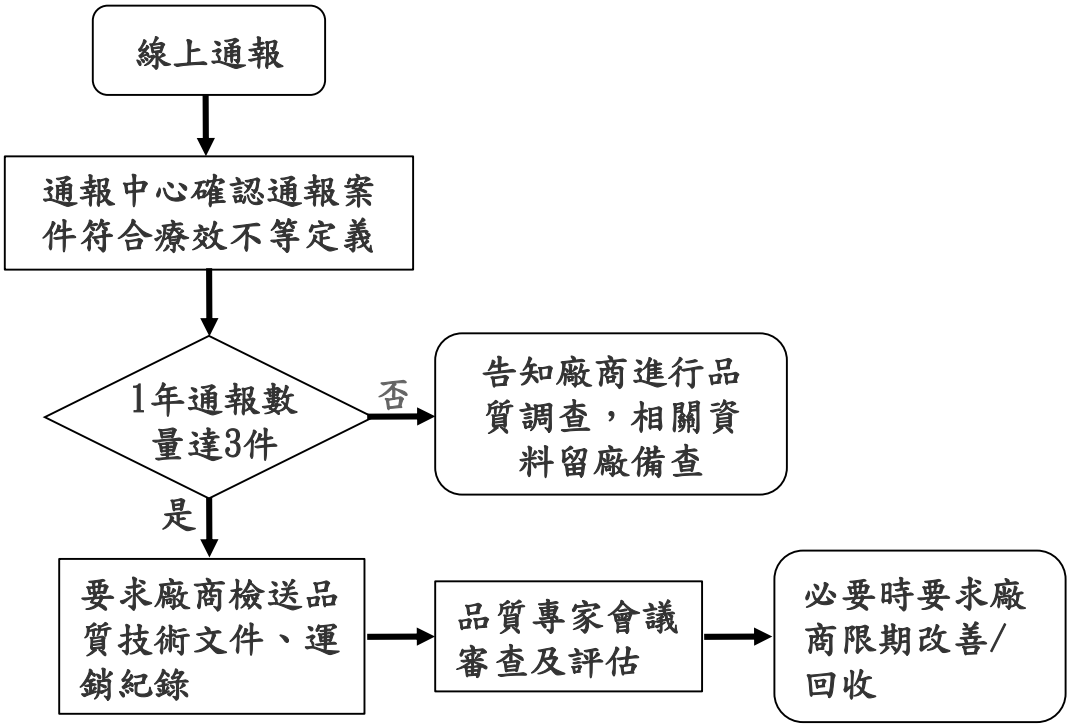
藥品不良品通報系統

不良品通報案件處理流程



藥品療效不等通報系統

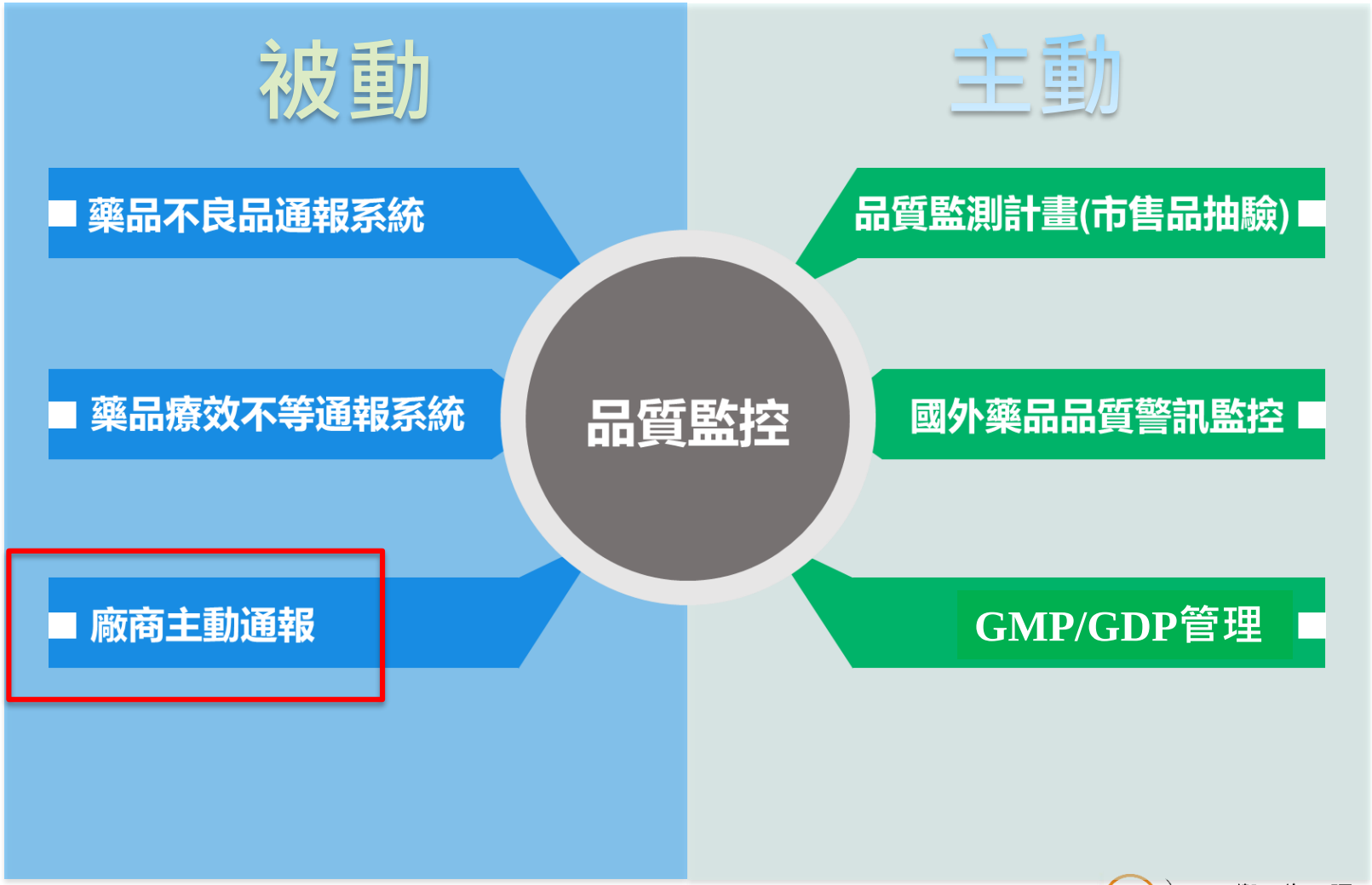
藥品療效不等通報案件處理流程



藥品療效不等通報系統

- 98年建置。
- 建置目的：供醫療人員及民眾發現於更換其他廠牌藥品時，倘疑似出現療效不等或不良反應，透過該系統進行通報，以利衛生主管機關進行後續處理。
- 療效不等定義：成分、劑型、劑量皆相同之藥品於更換其他廠牌藥品後，疑似有療效不一致或不良反應情形。

藥品品質監測計畫

- 目的：主動監控上市後產品之品質。
- 評估方式：自71年起每年透過風險評估機制選擇特定品項。
- 抽驗方式：經由各醫院、診所或社區之藥局、藥房等藥品通路，亦或廠商之留樣品或庫存品，進行市售產品之品質抽檢。
- 抽驗結果：產品倘經抽驗不合格，則：
  - 要求廠商回收，並全面調查其他批號藥品是否有不合格之情形。
  - 要求廠商調查不合格之原因並執行改善措施，未改善前不得製造或放行。

上市後藥品品質監控機制