

最後一哩路 ~GDP與品質管理

GDP與品質管理研討會

2015/08/15

台北市進出口商業同業公會

國立陽明大學衛生福利研研所

黃文鴻教授

潛在利益衝突之揭露

- ✓ 本演講內容主要依據本人參與TFDA委託學名藥協會執行有關GDP計畫之經驗，演講內容僅代表個人見解，不代表TFDA或任何衛生官署意見。
- ✓ 有關GDP法制化與實施時程以TFDA公告之正式規定為依據。

最後一哩路?!?!

- ✓ 品質是動態(dynamic)的概念，不是靜態(static)的狀態管理，品質管理更是企業界必須與時俱進具備的管理理念。
- ✓ 藥品品質三十年來的演變~GMP → cGMP → Validation GMP → PIC/S GMP
- ✓ 原料藥GMP與DMF的規範
- ✓ 碳酸鎂/碳酸鈣等非典型化學品原料的事件
- ✓ 藥品許可證領證後，製程或原料來源異動等主要變更引起的BE學名藥品的品質爭議

碳酸鎂/碳酸鈣事件

- ✓ 在例行GMP查廠時，隨機抽樣稽核，抽到此類產品的機率可能不高。一旦有跡可循時，必然列為查核的重點。
- ✓ 在碳酸鎂/碳酸鈣事件之前的例行GMP稽核，曾否發現類似化學品充當製劑原料的事件，衛福部應督促TFDA據實檢討。
- ✓ 製劑原料的源頭管理，是GMP的精髓，源頭原料不符規定，不能以產品檢驗替代，事件後的產品檢驗，只是未確認對消費者沒有立即明顯的危害，並不表示該等產品可以流通。

BE學名藥品的品質爭議

- ✓ 藥品查驗登記隨著科技進步與法規更新，衛生主管機關以往對於藥品取得許可證以後之變更(如主成分原料來源、製程更新或改善、非主成分項目如賦形劑等)，並未嚴格要求必須申請變更、核備。
- ✓ 美國FDA對於1972年以前核准藥品，並未要求須做BA/BE之規定，USFDA出版之橘皮書(Orange Book)，則逐項說明所列藥品是否為符合療效相等性之品項。我國雖未有如美國之橘皮書，除主管機關公告規定須重新檢附BA/BE試驗的情況，與美國對於早期核准藥品之規定尚稱一致。

Aseptic Filling Process (Media Fill) Validation Protocol for Sterile Products

The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply:

- When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected.
- When filling 5,000 to 10,000 units:
 - a) One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill;
 - b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

Aseptic Filling Process (Media Fill) Validation Protocol for Sterile Products

- When filling more than 10,000 units:
 - a) One (1) contaminated unit should result in an investigation;
 - b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

Sources:

PIC/S PI 007-6 1 January 2011

Recommendation for the Validation of Aseptic Processes

Content Uniformity of Oral Contraceptives

- ✓ If an oral contraceptive contains ethinyl estradiol 15-30 μg /tablet.
- ✓ 1mg(1000 μg) API could be made into 50 tablets for 20 μg /tab, 1gm could be made for $20 \times 1000 = 20,000$ tablets. 50gm could be made 1,000,000 tablets.
- ✓ What's the quantity of 50gm ethinyl estradiol? A handful amount of powder!
- ✓ Are we able to see the color of a red ink drop into a barrel?

藥品品質判定之依據

➤ 上市後藥品品質之稽查與抽驗的判定程序

1. 根據當時藥物食品檢驗局的常用檢驗方法(部分有公告或出版，部分為內部檢驗作業方法)，先行檢驗，根據檢驗結果，認定其品質是否符合規定。
2. 檢驗結果如有不符合品質規定時，再依相關藥典(如中華藥典、美國藥典、日本藥局方或其他國家典籍)規格與方法檢驗，確認其是否符合相關藥典品質規範。
3. 如前述檢驗仍有不符規格時，始從該藥品許可證原查驗登記檔案規格與方法，進行檢驗，做最後依法判定或懲處之依據。

藥品品質判定之依據

4. 隨者科技之進步與藥典版數之更新(先進國家藥典原則上五年更新一版，並有逐年增補的情況)，廠商取得藥品許可證後，在產品上市銷售的過程中(短則三、五年長則三、四十年)，不乏根據新版藥典規格、檢驗方法以及檢驗儀器更新的作業，在主管機關未嚴格執行查驗登記變更事項之備查前，通常以最新近的品質規格與檢驗方法確認其品質，但往往忽略其原始查驗登記檔案所記載之規格或檢驗方法。
5. 我國中華藥典雖陸續有新版發布施行(目前已發布實施第十版)，但一直未有中華藥典標準品之供應，因此，廠商申請藥品查驗登記時通常以「廠規」為主，只有外銷到歐、美、日等先進國家時，始根據該輸入國家之藥典規格。至於輸入我國之藥品，則根據其來源，或依該國藥典或依該廠廠規。

藥品品質判定之依據

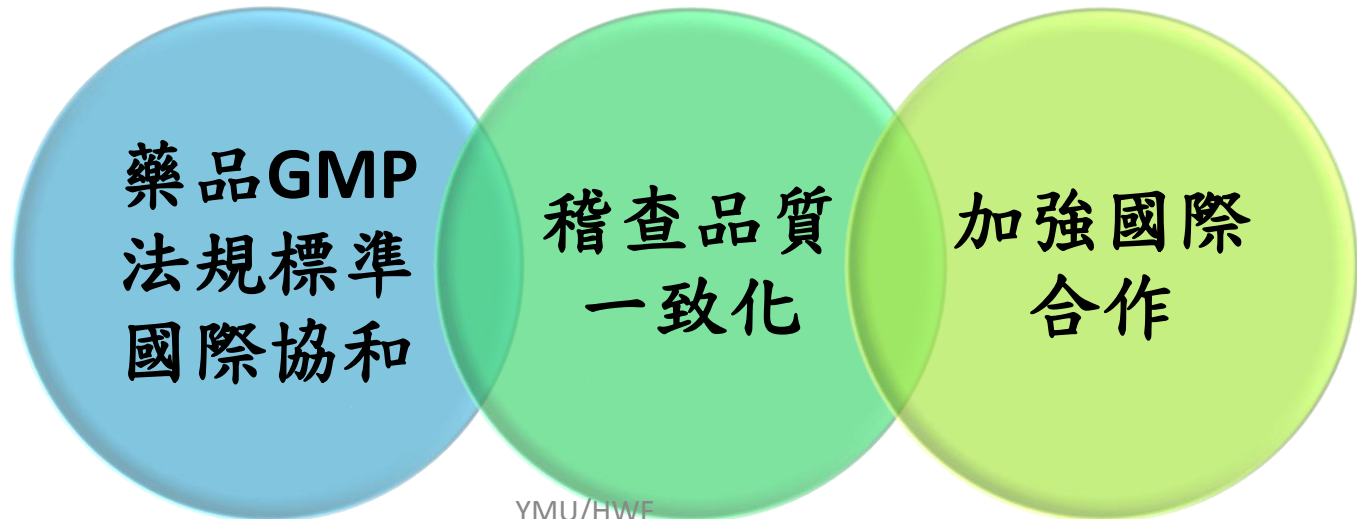
6. 無論國產或輸入藥品，廠商取得許可證後，製造廠進行主要變更事項的可能性都存在，除非進口藥品係來自已經嚴格執行變更事項必須申請核備之製藥先進國家，輸入藥品仍有可能有與國產藥品類似的情形。
7. 無論輸入或國產藥品，衛生主管官署開始注意藥品許可證核發後的變更可能影響藥品品質是最近幾年的事，並陸續公告有應申請變更核備之規定，其實際執行情形，建議請食品藥物管理署具體說明。

西藥代理商對代理的藥品品質知多少？

- ✓ 輸入來源國家核准上市(marketing authorization)、符合優良藥品製造規範(GMP)(Manufacture Authorization)、符合優良藥品運銷規範(GDP, Good Distribution Practice)
- ✓ 原廠預期代理商履行確保輸入藥品品質的承諾與符合政府主管官署的規定。
- ✓ 配合TFDA加入PIC/S GMP藥事法修法增列 Manufacture Authorization(第五十七條第二項)
- ✓ 藥事法GDP法制化的時程

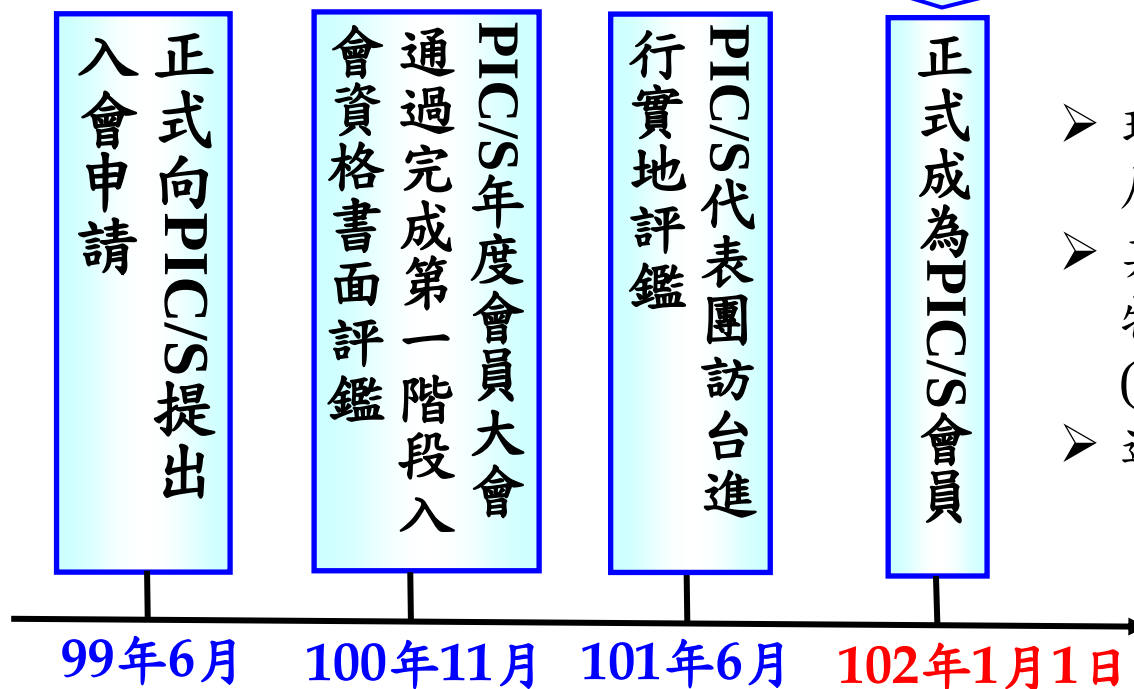
PIC/S組織

- 國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱**PIC/S**）
 - 由各國官方藥品優良製造規範（**GMP**）稽查權責機關組成之國際組織。
 - 宗旨：



PIC/S組織

衛生福利部食品藥物管理署(Taiwan FDA)為PIC/S第43個會員



- 現有46個會員分屬43個國家
- 其中3個會員為動物用藥主管機關(英、法、捷克)
- 遍佈5大洲

PIC/S GDP與PIC/S GMP章節比較

□ PIC/S GDP (PE 011-1, 2014.6.1)

□ PIC/S GMP (PE 009-10, part I,

章節	章名
1	品質管理
2	人事
3	作業場所及設備
4	文件管理
5	作業
6	申訴、退回、偽/禁藥及藥品回收
7	委外作業
8	自我查核
9	運輸

章節	章名
1	品質管理
2	組織與人事
3	廠房設施與設備
4	文件
5	生產
6	品質管制
7	委受託製造與檢驗
8	申訴與產品回收
9	自我查核

實施藥品優良運銷規範的目的

藥品品質之維持

有效處理
緊急藥品回收事件

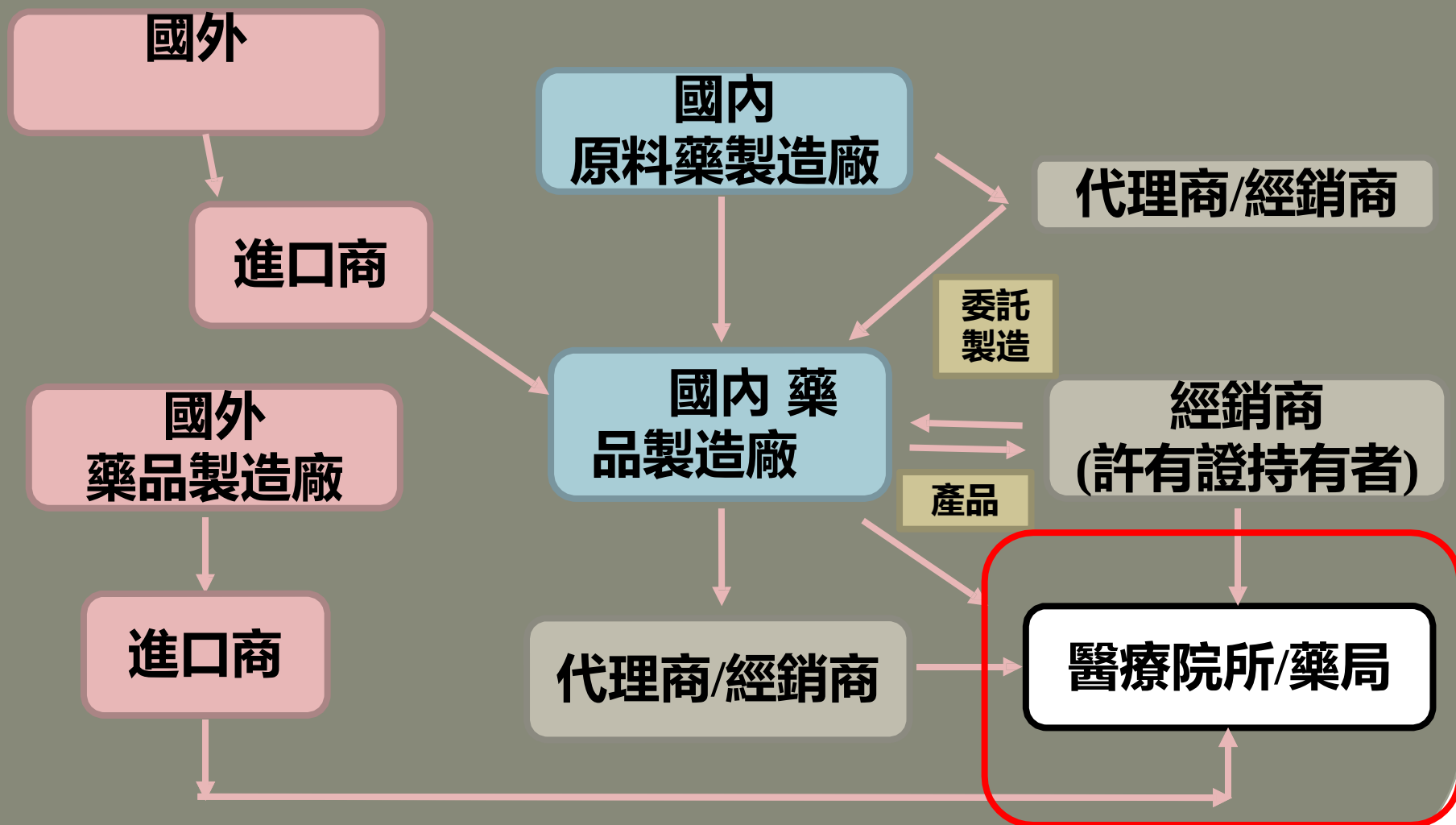
民眾用藥安全

在合理的時間內
正確運送給顧客

防止偽藥
進入藥品供應鏈

藥品優良運銷規範(Good Distribution Practice, GDP)藥品品質管理涵蓋整個藥品生命週期，要確保藥品在儲存、運輸與配送的過程中，品質及包裝完整性得以維持

涵蓋藥品生命週期之完整供應鏈



藥品GDP不良案例(1)

《不良品通報》針劑產品顏色異常

- 產品包裝為Amp
 - 10 Amp/波浪盒盛裝
 - 100 Amp/彩盒
- 產品對光線敏感
- 研判**儲存及使用過程中，受光線照射使藥液變色**
 - 仿單標籤已刊載保存方式
 - 將與醫療院所溝通，使用前取出，避免光照，使用後存放於原包裝並於陰涼處存放

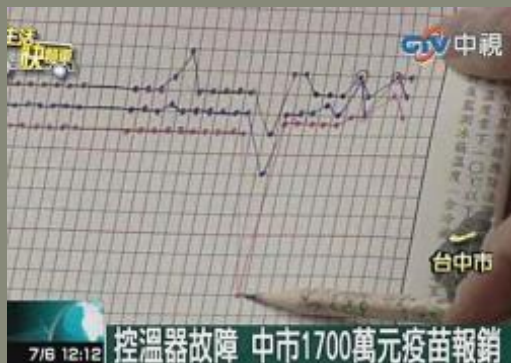
藥品GDP不良案例(2)

《不良品通報》錠劑產品外觀異常

- **產品受潮碎裂**
- 該產品主成分為極易吸濕結晶體，水溶性極佳
- 須於25°C以下密閉容器儲存，以免吸濕變軟

藥品GDP不良案例(3)

- 遲報致千萬疫苗報銷，台中市衛生局擬向保全求償
 - 台中市衛生局發生**疫苗冷藏櫃溫度感控器當機，導致溫度急速下降，5萬多瓶的疫苗毀損報銷。**
 - 疫苗冷藏櫃曾出現低於攝氏2度甚至下降到零下5度，因保全遲報20分鐘導致疫苗不及搶救，櫃內保存給幼兒施打的常規疫苗共5萬瓶，通通因此報銷，故向保全公司求償總價1千7百萬。



(2011年7月6日 黃巧雯報導)

藥品GDP不良案例(5)

瑞士衛生單位回收Janssen一批栓劑

- 瑞士衛生單位於2010年12月13日發布訊息－Janssen-Cilag AG回收1批Tylenol Kinder Suppositorien 200 mg栓劑（Acetaminophen），批號：10FQ095
- 回收原因為**該批號藥品因運送過程中溫度變化而導致栓劑變形**，故予以回收。



藥品GDP不良案例(6)

報社接獲讀者投訴指出，讀者因胃食道逆流(俗稱「火燒心」)長期服用耐適恩錠，上月初藥局一度缺貨，後短暫恢復供貨，但本月再度缺貨，北市許多藥局「有錢也買不到」。

- 生產該藥的阿斯特捷利康藥廠證實，之前國外製藥電腦程式錯誤，而產量不足，修復後已正常供貨；但近期進口一批約**上百萬顆耐適恩錠，因常溫運送過程溫度過高，恐影響藥效，須全部銷毀**，導致國內再度缺貨。預計下月八日及十四日將各進口約兩個月用量的藥物，下月中旬後可改善藥局缺貨情況。

2012年09月18日蘋果日報

藥品GDP不良案例(7)

台南市議員買到在有效期限內就變質發黑的胃藥，台南市衛生局派人到藥局查扣剩下的三盒，發現也有部分藥錠變黑。

- 製藥公司品保部經理表示，**藥錠的鋁箔包可能在運輸過程中出現微小孔隙，導致藥錠接觸空氣水分受潮變質。**
- 保存期限兩年，台南市衛生局查扣的是今年11月到期的藥品，市面所剩不多，藥廠已在台南、台北等地回收十八盒同一批號藥錠，目前仍持續回收，並檢討改進缺失。

2006/08/24聯合報

2015年3月24日至26日
台灣「第3屆PIC/S藥品優良運
銷規範(GDP)專家圈會議」

風險管理組
鍾 綺
104年3月



PIC/S 專家圈

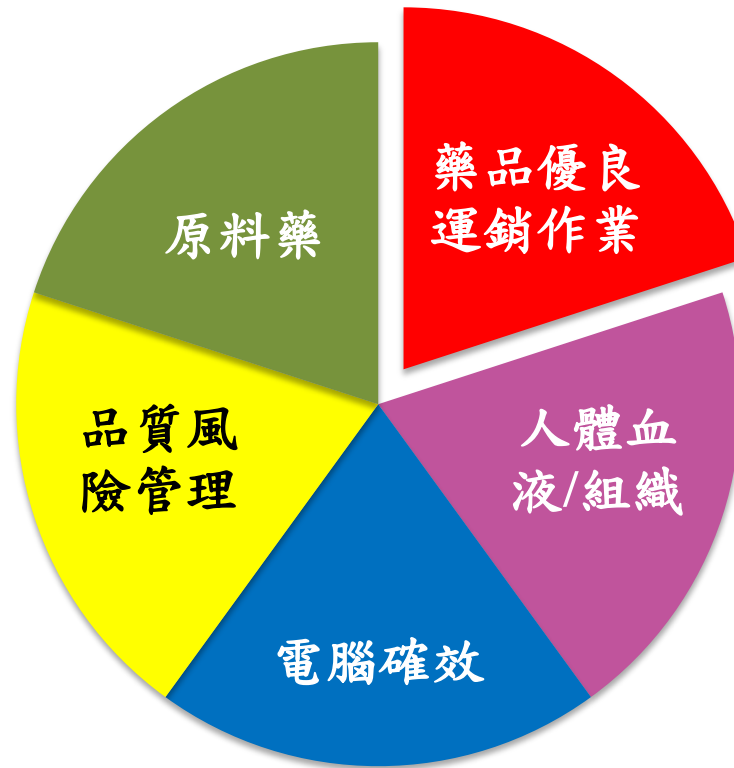
- Expert circle

- 依不同主題或專業領域設立
- 研修PIC/S Guide、稽查備忘錄、建議文件、稽查品質系統及稽查員訓練等
- 提供各國稽查員討論及交流GMP相關知識技術之經驗與意見、各國管理現況及國際趨勢

→ 達一致化的GMP法規標準與稽查品質的平台

PIC/S 專家圈

- 現已設立之專家圈：



歷屆GDP專家圈比較

	第一屆	第二屆	第三屆
日期	2013年6月10-13日	2014年3月25-27日	2015年3月24-26日
承辦單位	芬蘭Fimea (Finnish Medicines Agency)	波蘭MPI (Main Pharmaceutical Inspector of Poland)	台灣TFDA (Food and Drug Administration)
地點	芬蘭赫爾辛基	波蘭華沙	台灣台北
會議重點	草擬PIC/S GDP Guide (Draft 1)	討論PIC/S GDP Guide (Draft 2)	研擬PIC/S GDP Q&A文件

本次專家圈報名現況

	國家	人數
PIC/S 會員國	17	23
非PIC/S 會員國	9	15
總計	26	38

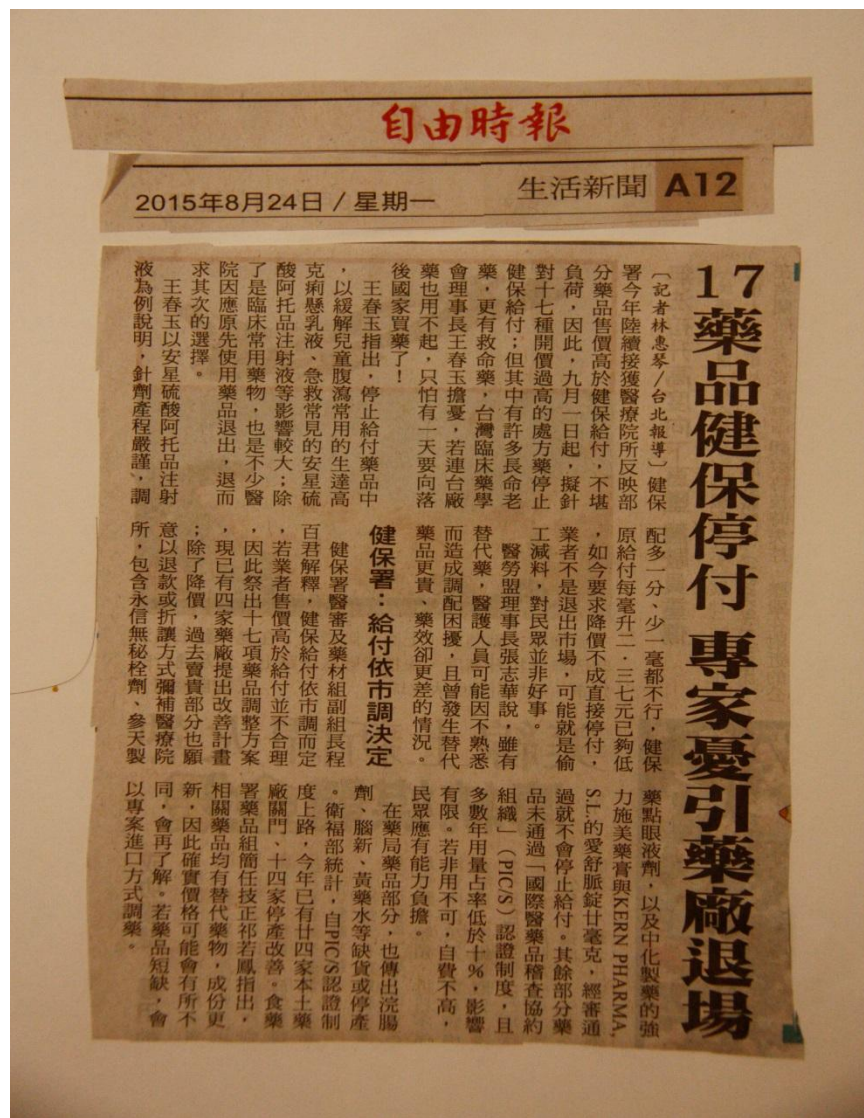
*統計之國家與人數不包含TFDA

- 與會國家：英國、愛爾蘭、瑞典、挪威、瑞士、西班牙、荷蘭、希臘、加拿大、阿根廷、巴西、墨西哥、日本、韓國、香港、新加坡、馬來西亞、印尼、菲律賓、孟加拉、俄羅斯、烏克蘭、沙烏地阿拉伯、伊朗、南非及肯亞

本次專家圈會議主題

- 品質風險管理(QRM) *
- 西班牙法規 - 邊境管制之GDP要求
- 運輸過程之儲存條件維持*
- 法規更新
- 研擬PIC/S GDP Q & A文件*
- 瑞士與阿根廷之稽查程序比較
- 稽查技巧
- 電腦化系統及資料完整性-稽查要點

*包含有小組討論



西藥代理商落實GDP法制化的議題

- ✓ 從西藥代理原廠的角度思考:原廠對於輸出國家GDP的規範，涉及其藥品品質形象與實務，不可能坐視不管輸入國家的法規。
- ✓ 從西藥代理商的角度思考:在健保與市場競爭者(國際大廠、國內藥廠)的夾縫中競爭，能有多少餘力配合。
- ✓ 從西藥終端使用者的角度思考:醫療機構是否接受不符GDP規範的藥品，信任代理商的品質保證。
- ✓ GDP不適用B to C的流通型態，但是現階段的B to B流通型態，是否都受GDP的規範?供應社區藥局的調劑中心型態、藥品不留置過夜的西藥轉運站等等。

本演講投影片 13,14, 24-28 引自 TFDA
風險管理組提供之資料，15-23 引自學
名藥協會 103/11/09 辦理之說明會，謹此
敘明及致謝。

感謝聆聽，敬請指教

huang@ym.edu.tw