

編號：CCMP94-RD-106

大仁中草藥商機總報告一 中藥 GMP 製造流程及管理法規研究

陳瑞龍

大仁科技大學

摘 要

中藥 GMP 自民國 94 年 3 月起全面實施 GMP。然其所依的是現行藥品優良製造規範及其他相關法規，此等規範及法規對中藥之適用性之檢討，為本案之主要目的。

本研究採用文獻考察、問卷調查、從業人員訪談、藥廠訪視、藥廠輔導及座談會等之方式達成上述之目的。

經由上述之手法發現 GMP 條文中，有關硬體之部分規範需作修訂，並在試驗結果偏離規格、變更管制、製程回顧等方面，必須加以更改，另對諸如藥廠稽查方式、藥品廣告管理及藥品抽驗方式等法規之修訂原則亦作出建議。

關鍵詞：藥品優良製造規範、中藥、西藥

Number : CCMP94-RD-106

A Tajen Project on Market Opportunity of Chinese Herbs-Studies on the GMP Issues and Regulatory Manipulations

Rhei-Long Chen

Tajen University

ABSTRACT

Since March, 2005 the Traditional Chinese Medicine (TCM) Manufactures were implemented the GMP. However, the guidance followed was current GMP and other regulations. In this study, we would like to research the suitability of these guidance and regulations are for the TCM manufactures.

In this study, we use literature research, questionnaire, technical staff interview, plant visiting, manufacture consulting, and conference to accomplish above tasks.

Using the methodology above in this study, we conclude that the some content in the GMP guidance and other regulations need to be modified to be implement in TCM management, such as follow:

1. The manufacturing equipment requirement need to be modify,
2. Change control part,
3. Process review,
4. The audit regulations,
5. Drug product commercial regulations,
6. Over the counter Sampling/audit practice.

Keywords : Good manufacturing practices, Chinese medicine, Western medicine

壹、前言

民國 91 年 5 月 16 日世界衛生組織 (WHO) 首次正式對全世界發表「2002 年至 2005 年世界衛生組織傳統醫藥及替代醫藥全球策略」(WHO TRADITIONAL MEDICINE STRATEGY 2002-2005)，在文中即提及全球醫藥品市場年銷售額高達 600 億美元，且每年不斷地增加。最新研究發現，傳統醫藥不僅對慢性疾病之療效值得肯定，而且對治療感染性疾病呈現獨特的療效。在非洲、北美及歐洲，四分之三的 HIV/AIDS 患者/感染者採用傳統醫藥或替代醫藥治療各種併發症狀。從傳統中藥青蒿中提取的青蒿素被發現能有效地對付頑固性瘧疾，這將給每年死於嚴重瘧疾感染的八十萬兒童提供新的希望，故建請各國政府將傳統醫學發展納入現有醫療政策。世界衛生組織希望藉其策略的實施能達到如下目的¹⁾：

- 一、鼓勵各國政府開展對傳統醫藥/替代醫藥的規範化管理並將其納入本國的國家衛生保健系統
- 二、促進傳統醫藥/替代醫藥的安全性、有效性及質量標準研究
- 三、保證民衆對傳統醫藥/替代醫藥的可獲得性及費用的可承受性
- 四、促進傳統醫藥/替代醫藥的合理使用

又，世界衛生組織西太平洋地區也定有 2001 至 2010 年間七個策略目標，包括：

- 一、為傳統醫學制定國家政策
- 二、提高公眾對傳統醫學的認識和瞭解
- 三、評估傳統醫學的潛在經濟點
- 四、建立適當的傳統醫學標準
- 五、鼓勵和加強傳統醫學基礎科學的研究
- 六、尊重傳統醫學文化的整體性
- 七、制定保護和保存健康資源的政策

上述世界衛生組織之策略顯示，傳統醫藥仍將守護人類健康。中醫藥是我中華民族的傳統醫學，同時也是一項重要文化資產，至今歷千年而不衰，目前仍被廣泛使用，但中醫藥至今為何仍未被世界醫學主流完全認同，主要是在中醫藥的療效雖在經驗傳承中流傳，但仍缺少現代化臨床療效證據來解釋其作用；同時中藥的製造乃至於品質管制問題亦一直為人所質疑。因此，

加強中醫藥的現代化、科學化研究發展，方能為我中醫藥再創新紀元。現代化科技雖可證實乃至於發揚中藥療效，但若要是能博得現代人之信賴，則有賴中藥藥品優良製造規範(GMP)²⁾之全面實施。

中藥為我國之傳統藥物，種類繁多，在組成方面，大部分以複方為主，在劑型方面，除煎劑之外外，尚有各種傳統丸、散、膏、丹及近年來發展之濃縮製劑、顆粒及散等劑型。目前中藥產業可分為原料(即所謂中藥材)與製劑二種³⁾。國內中藥材本地產的不多，大部份仰賴進口，自大陸進口的數量佔了近 70%。近年來受貿易自由化及兩岸開放的影響，中藥材逐步開放進口，大部份關稅降為零，僅有少部份保育類中藥限制進口，自由貿易競爭的結果，藥材價格大幅滑落。依海關進出口統計資料顯示，2000 年國內前十大重要中藥材進口值達 17.4 億元，出口值 3.8 億元²⁾。在製劑方面，上市前須經衛生署審核及檢驗，上市後仍需接受衛生署監督管制。國內中藥製劑之市場規模，近 5 年(1996~2000 年)來變化不大，2000 年產值為 44.6 億元，進口值為 0.24 億元，出口值為 1.79 億元，國內市場需求達 43.05 億元，出口佔生產比例為 4.01%³⁾。

在中藥廠商方面，濃縮製劑及中藥之西藥劑型(如錠、膠囊、內服液等)之生產，目前規定應實施藥品優良製造規範(GMP)，加強製造過程之品管；至於中藥傳統劑型藥廠，自民國八十年七月起也開始實施 GMP，對未實施者僅得製造原持有許可證之產品，不得擴充增加新劑型或產品，對新廠之設立則被要求實施 GMP。

關於中藥 GMP，自民國七十一年公布藥品優良製造標準(GMP)後，西藥製藥廠及濃縮中藥廠取得 GMP 核准與認可後，GMP 已成為藥廠生存的必要條件。實施 GMP 之主要目的，狹意而言(就產品)：(1) 將人為的錯誤降至最低、(2) 防止藥品的污染與品質低劣、(3) 建立均一、再現性的高品質管理制度、(4) 技術性阻擋進口藥物。廣義而言(就世界觀)：為順應世界潮流及趨勢，提昇中藥製造廠環境，提供良好藥品品質，維護民眾用藥安全；亦因應加入 WTO 後產業將面臨之衝擊，提昇產業競爭力⁴⁾。

政府相關單位為順利推動全面中藥 GMP 制度，除了作為法源依據的藥事法之外，歷年來亦隨著外在環境之需要，陸續公告相關規定以為補充。同時亦推出各項相關輔導措施，即，自八十九年五月二日公告全面實施中藥 GMP 至今已將近五年，而於 94 年 3 月 1 日屆滿。

自 94 年 3 月 1 日起我國全面實施中藥 GMP，國內中醫藥將隨著新制的啟動而邁向「品質保證」的新里程碑，意即中藥 GMP 之實施範圍除了原有

之西藥劑型及濃縮中藥之外，將擴及我國中藥傳統製劑。在 94 年 3 月 1 日屆滿之時，國內仍有部分有意願實施 GMP 者未能 GMP 藥廠之建構，中醫藥委員會有條件同意其 GMP 中藥廠之查驗登記延自 94 年 9 月 30 日⁵⁾。

目前我國並無專屬的中藥 GMP 法規，而以實施中藥 GMP 的是是現行藥品優良製造規範(cGMP)，無可諱言的，現行藥品優良製造規範主要是因西藥而定的，但兩種不同屬性之藥品共用同一 GMP 制度，難免出現滯礙難行之處，進而影響業者實施 GMP，因此有必要考量產官學界之意見，參酌國外文獻與制度，建構一套符合中藥屬性之中藥屬性之藥 GMP 制度。

另一方面，藥廠稽核制度、中藥藥品上市後管理及廣告規範等中藥管理法規之落實，可進一步保障國人免於劣質藥品之威脅。又，藥品之查驗登記流程之合理簡便化，更可帶動中藥藥品之開發，因此在建構中藥藥品 GMP 制度及推行確效作業之同時，亦需全面性檢討諸如藥廠稽核制度、查驗登記流程、市後管理及廣告規範等管理制度，並落實之。

基於上述體認，本工作團隊本著『提昇中藥製藥品質並保障業者之合理利潤』之認知，藉本未之執行，結合產官學各界之意見及國外法令與制度，分兩年進行下列工作。

- 一、在製造方面，符合中藥屬性之『中藥藥品優良製造規範』之制定原則建議書，以作為將來相關單位，修訂現行 GMP 或訂定中藥 GMP 制度之用。
- 二、在管理方面，完成『中藥藥品查驗登記流程』、『中藥廠稽查』、『中藥藥品之上市後管理原則』及『中藥廣告規範』等管理法規制／修訂原則建議書，作為相關單位修訂制度之用。

本研究之第一年工作重點在於調查現行相關法規(藥品優良製造規範、藥品查驗登記流程、藥廠稽查)對中藥之適用性，並輔導一家中藥廠建立 GMP 體制。在執行第一年計畫期間，國內發生幾起中藥製劑遭其他藥物污染，同時由於國人普遍存有中藥藥性溫和的觀念，因此中藥常被當作保健食品使用。由於食品之使用，不似藥品是在醫護人員指導之下使用，因此為維護消費者之安全，除生產時之品管之外，上市後管理是不可或缺的。因此在第二年計畫中，除持續第一年的工作之外，將重點放在如何避免藥物在生產途中受到污染，如何強化諸如產品抽驗等上市後管理。

貳、材料與方法

本案實施兩年來主要以參訪、藥廠輔導、研討會、文獻考查、問卷調查及座談會等方式，達成設定之目標。

第一年度計畫之主要研究手法包括：1.藥廠訪視、2.文獻考查、3.問卷調查及 4.中藥從業人員訪談，及藥廠輔導等為主要手段。在藥廠訪視方面，首先藉問卷調查及透過熟識藥廠的校友接洽，擇定訪視對象，並定訂視日期，而其內容以現行 GMP 規定之適用性，藥品查驗登記之流暢性及藥廠稽查之合理性等為主要訪視重點。

在文獻考查方面，以慣用之中藥藥物之中國大陸及日本為主要考查對象，在內容上，除媒體報導之外，主要以官方法規為主，而手段上，則是以電腦網路搜尋為主。

在問卷調查方面，本研究實施三次問卷調查，第一次調查探詢中藥廠對實施中藥 GMP 制度之看法現行 GMP 條文之適用性，第二次調查以中藥藥品查驗登流程是否需變更，其中送驗藥品之必要性為主要的調查重點，而第三次調查則以中藥廠稽查為題，稽查頻率及方式為調查重點。

中藥從業人員訪談方面，訪談對象以本校畢業之中藥從業人員為訪談對象，訪談內容以中藥廠是否排斥 GMP 之實施，現行 GMP 規定對中藥製造業是否有不合理之處，藥品查驗登記方式是否適當以及藥廠稽查方式等為主。

第二年計畫，在製造方面，利用藥廠輔導及配合 GMP 傳統劑型廠持續教育計畫(CCMP94-CP-004)進行訪視時，和藥廠方面進行意見交換，藉以了解現行 GMP 條文，對中藥製造業造成滯礙之處，及其改善之道，此等結果將再與第一年度之研究所得結合，訂定將現行 GMP 條文修訂成適用於中藥製造業者之原則。另一方面，對於生產時之污染問題，除藉藥廠訪視之機會，和從業人員交換見之外，另選定合作藥廠，就生產時，藥品遭污染之可能原因，進行分析，並找出可能之改善之道，並藉以訂定中藥藥品生產前後清潔原則。在管理方面，藉訪視藥廠之機會，探討有關藥品上市後管理之相關制度與法令，並結合第一年計畫之結論，訂定中藥藥品之上市後管理原則，包括新藥登記及藥廠稽查方式之改善之處。

為求周延，上述原則正式提出之前，先與中醫藥委員會充分溝通，並補充不足及刪除不適，並取得中醫藥委員會之認可之後，再向相關單位提出建言。

參、結果

本研究計畫，希望能協助台灣之中藥製造業，建立起可和國際接軌的中藥的管理法規。主要工作重點在於調查現行相關法規(藥品優良製造規範、藥品查驗登記流程、藥廠稽查等)對中藥之適用性，並輔導中藥廠建立 GMP 體制，綜其成果如下述：

一、在文獻調查方面

文獻調查對象共計 28 編，包括台灣 9 編，日本 8 編，中國大陸 7 編，其他 4 編，所查閱之文獻資料中，以下列 3 篇對本研究影響最深，茲將其重點簡述如下：

(一) 日本漢方製劑協會技術委員會制定之『醫療用漢方工キス製劑の製造管理及び品質管理に關する基準』

本基準共分成八章，除總則之外，包含原料用生藥之品質確保、中藥萃取液製造工程之製造管理及品質管理、中藥萃取液製造程記錄、中藥萃取液製造業者和最終製劑製造業之處理事項、製劑化工程之製造管理及品質管理、最終製劑之檢驗項目及怨訴理等。這些章節顯示本基準涵蓋中藥材、作為製造中藥濃縮製劑之中藥萃取濃縮液和中藥濃縮製劑，但對於丸、散、膏、丹傳統製劑之規範則未納入。又本基準在各類中藥產品，均包涵製造管理、品質管制等。總則對管理者之資格和責任作了規範，指出管理者必需具生藥專門知識及品質鑑定能力，或因事務經驗而熟知生藥處理能力。

(二) 中國大陸之『藥品生產質量管理規範』(1998 年修訂版) 及其附錄

即所謂之中國中陸的中藥 GMP，其內容大致與我們的 GMP 相似，但在附錄中，另闢專章節概要性地規範了中藥(藥材、飲片、傳統製劑等)之生產管理，包括製造場所，倉儲等之硬體設備原則，但對於品管則只提及交叉污染及批之劃分等，內容不多。

(三) 中國大陸之『中藥材生產質量管理規範(試行)』(2002 年 6 月 1 日起施行)

主要內容在於規範中藥材之生產管理，包括產地生態環境、種質和繁殖材料、栽培與養殖管理、採收與初加工、包裝運輸與貯藏、品質管制、人員和設備、文件管理、附則等，內容詳盡，極具參考價值，我國修訂 GMP 修文時，有關原料方面之問題，是一項值得參考的文獻。

二、藥廠訪視

藥廠訪視對象，第一年度主要透過大仁科大之畢業校友介紹，而第二年度則和 GMP 傳統劑型廠持續教育計畫(CCMP94-CP-004)結合，進行兩階段訪視，第一階段主要是透過中醫藥委員會之介紹，以建構中之中藥廠為主要對象，由中醫藥委員會林宜信主任委員和本計畫主持人大仁科技大學陳瑞龍校長領軍，訪視對象包括北、中、南共計 28 家藥廠，第二階段之訪視對象之產生，只要是由製藥廠主動表達意願，共計 6 家廠商，訪視人員主要為大仁科技大學老師。本兩年計畫之主要訪視主要內容包括：1.中藥藥品優良製造規範、2.中藥藥品查驗登記流程及 3.中藥廠稽查等三方面之問題：

(一) 中藥藥品優良製造規範

我國之 GMP 制度自民國 71 年，針對西藥製造業界實施起，至今已有 20 多年之經驗，因此依現有之基礎發展中藥 GMP 應是事半功倍的。我國之『藥物優良製造規範』包含總則、環境衛生、廠房與設施、設備、組織與人事、原料·產品容器及封蓋之管制、製程管制、包裝與標示管制、儲存及運銷、品質管制、紀錄與報告、怨訴與退回產品之處理、附則等，共計 13 章。

綜合受訪者的意見，認為若以民國 88 年修正之『藥物優良製造規範』為藍本，訂定中藥專屬『藥物優良製造規範』時，建議應作如下之修訂：

1.廠房與設施方面

- (1) 宜另設條文，專章規範炮製室及蜂蜜煉製場所。

- (2) 宜另設條文，專門規範藥材打碎、研粉等之場所，因該工程會產生很多粉塵。
- (3) 製程本身會影響作業場所之溫、濕度者(例如膏藥煉製室)，不宜有溫濕度及清淨度之管制。
- (4) 有關青黴素類藥物之製造等之條文，宜刪除。
- (5) 各類中藥基本製劑(例如丸、散、膏、丹等統製劑及錠劑、膠安等濃縮製劑)之調製生產場所之環境，宜設專章規範之。

2.組織與人事方面

宜設專章規範各類中藥製造從人員的資格、訓練等事宜。

(二) 中藥藥品查驗登記流程

基本上受訪者均肯定相關單位為提高查驗登記效率之努力，對查驗登記流程之流程、及所需文件均無太多意見，由於目前中藥製造業已全面實施 GMP，在製造及檢驗方面，均會留有追溯之記錄(批次記錄、化驗室實驗記錄及檢驗報告等)，因此只要提出製造記錄和檢驗報告，同時加強上市後藥品管理機制，則即使無送驗藥品之動作，仍可保障藥品之品質，同時也節省政府檢驗單位之檢驗人力，又整個查驗登記時間也會因少了檢驗時間而大幅縮減，可為業者提供更商機，可謂是多贏策略。

(三) 中藥廠稽查

基本上受訪者均不但不排斥接受稽查，更希望藥廠稽查之落實，以期發現缺點，進而提昇製藥品質，但希望藥廠稽查，應以不造成藥廠方面過度負擔為宜。在受稽查頻率、方式等方面，宜以定期稽查(2年1次)為主，不定期稽查為輔，實施稽查時，宜設定主題，並提前以書面通知受稽查單位，又稽查時間不宜過長，以一日為宜。

三、問卷調查

本計畫於第一年度共執行三次問卷調查，回收率不高，雖不易歸

納成共同意見，但配合從業人員訪談，仍顯示出一定的傾向，茲說明如下：

(一) 第一次問卷調查

本次問卷調查概略性地詢問中藥廠對實習中藥 GMP 制度之看法及現行 GMP 條文是否有不合適中藥製品之處，共發出 210 封問卷，其中 32 封(15%)因地址錯誤遭退回，無法寄達，而回收者僅 30 封(17%)，均對中藥造業實施 GMP 持肯定態度，且願配合政府政策實施 GMP，並均認為現行之 GMP 條文宜作調節，但對需協助之項目及範圍，回答者只有四廠(佔回應者的 13%)，但均未陳述內容，此一現象顯示中藥廠從業人員對 GMP 可能未深入了解。

(二) 第二次問卷調查

以中藥藥品查驗登記為主，以查驗登記時是否需『送驗藥品』為調查重點。本次發出問卷之前，再次確認藥廠地址，去除地址不明者之後，共發出 195 封問卷，其中有 3 封(1.5%)因地址錯誤遭退回，無法寄達，而回收者僅 25 封(13%)，其中只有一廠(佔回應者的 4%)認為流程需再簡化，但未表明如何簡化。另一方面，對「送驗藥品」之看法，則有 20 廠(佔回應者的 80%)表示意見，其中 5 廠(佔回應者的 20%)認為不需要，且不需增加其他措施，12 廠(佔回應者的 48%)認為若有完整配套措施，不需送驗藥品。

(三) 第三次問卷調查

以中藥廠稽查為主，以中藥廠稽查頻率、方式等為調查重點。本次發出問卷 195 封，回收達 42 封(22%)，對於稽查頻率，有 30 廠(佔回應者的 71%)認為宜以 2 年 1 次為最多；有 32 廠(佔回應者的 76%)認為實施方式為定期與不定期並行實施，10 廠(佔回應者的 24%)認為只需定期即可，但只有 1 廠(佔回應者的 2.4%)認為應不定期實施，通知方式方面，絕大多數認為書通知為宜(39 廠 佔回應者的 93%)，其中以傳真配合正式公文者最多(31 廠佔回應者的 74%)，通知時期則集中在 3 天(18 廠 佔回應

者的 43%)和 5 天(20 廠佔回應者的 48%)，稽核時間認為 1 天者有 32 廠(佔回應者的 76%)，半天者有 5 廠(佔回應者的 12%)，但 2 天者只有 1 廠(佔回應者的 2.3%)，而認為應設主題者佔絕大多數(37 廠佔回應者的 88%)，另一方，絕大多數的廠商願意參加藥廠缺失及其對策研討會，共 40 廠(佔回應者的 95%)，反應大多數廠商有實施 GMP 的意願。

四、研討會

本計畫案共計舉辦兩次研討會，第一年度，於 93 年 11 月 15 日，假大仁技術學院國際會議廳，以『中藥用藥安全—中藥 GMP 製造及經營管理』為題舉辦研討會，內容包括：1.中藥 GMP 政策說明、2 中藥產業實施 GMP 後之經營及管理、3.中藥藥品查驗登記之品質管制、4.現代中草藥製造與品質管制、5.傳統中藥廠所面臨危機與轉機、6. GMP 基本觀與中藥廠實施 GMP 策略，分別由中醫藥委員會 林宜信主任委員、經濟部工業局 杜高閔技正、藥物食品檢驗局 黃成禹科長、勝昌製藥股份有限公司 李威著博士、台灣區中藥工業同業公會 王松鎰理事長及大仁技術學院 陳瑞龍校長擔任主講人。本次研討會參加人數共計約 200 人。

第二年度之研討會於 94 年 5 月 27 日假高雄市立科學工藝博物館，以『如何做好 GMP 製造』為題，以中藥廠從業人員為主要對象，舉辦研討會，主要議題有中藥 GMP 政策說明、GMP 條文導讀(分兩階段進行)、GMP 查廠缺失說明等三項，分別邀請中醫藥委員會主任委員(由王鵬豪技正代表)、大仁科技大學陳瑞龍校長及瑞安大製藥廠廠長、藥物食品檢驗局黃成禹科長任主講人。本次研討會參加人數總計超 200 人。

五、藥廠輔導

本案選定漢聖製藥為輔導對象，該藥廠位於屏東工業區，近本校，易於輔導，且該廠為新建之藥廠，硬體方面大多符合 GMP 藥廠之要求，但在軟體方面，則一切由零開始建立。在開始輔之初由 GMP 條文導讀開始，為該公司訓練種子教師，其次協助製造人員完成各項製品之標準程序書，並依綜合管理、品質管理、製造衛生管理、製造管理等四大類，協助種子教師帶領該公司相關人員建立所需之各相關標

準程序書及相關表格，細項如下所述：

(一) 綜合管理

1. 人事組織：人事組織架構及職掌
2. 教育訓練：教育訓練重點，對象及頻率
3. 廠房設施設備設置標準：各工作處所之工作內容及具械配備等

(二) 品質管理

1. 原材料之品質管制：原材料檢驗標準操作程序書
2. 產品製程中之品質管理：中間製程管制標準操作程序書
3. 成品之品質管制：成品檢驗標準操作程序書
4. 檢驗室管理：檢驗室管理標準操作程序書(含實驗室管理辦法)
5. 儀器校驗及管理：儀器管理辦法及校驗方法與頻率
6. 附件附表：前述 5 項之空白表單

(三) 製造衛生管理

1. 衛生管理組織：衛生管理之組織架構及職掌
2. 從業人員之管理：廠內各項工作之工作人員應遵守之工作手則
3. 清潔及消毒用品之管理：清潔及消毒用品保管、使用等辦法
4. 設備與用具之衛生管理：設備與用具之一般清潔原則
5. 廢棄物之管理：廢棄物處理原則
6. 廠房設施之管理：廠房設施之清潔保養及安全維護原則
7. 廠區環境之管理：廠區環境之行生清潔及安全維護原則

(四) 製造管理

1. 原料管理：原料之領退料及銷毀之標準操作程序書

2. 包裝材料管理：包裝材料之領退料及之標準操作程序書
3. 製程管理：產品製造之一般原則
4. 倉儲與運輸管理：半成品、成品之儲存原則，及運輸管理原則
5. 申訴與成品回收管理：客戶申訴與成品回收之標準操作程序書
6. 設備與器具管理：設備與器具之清潔、保管、保養等之標準操作程序書
7. 標示管理：標纖等標示材之領退料及銷毀之標準操作程序書

第二年度之輔導點在於，檢討依現行藥品優良製造規範，藥廠所需之 SOP 是否有不足之處，並輔導補足之。另依據現行藥品優良製造規範之原則及藥廠本身之狀況制訂『GMP 手冊』，作為藥廠行事之主要依據，包含下列三項：

(一) 緒論

1. 引言

- (1) 公司正歷史介紹
- (2) 公司成就
- (3) 生產情形
- (4) 術語解釋
- (5) 本手冊機密等級，限閱到何種人
- (6) 閱讀本手冊須知

2. 目的

- (1) 使明瞭公司之政策與 GMP 及 QC 之相關性
- (2) 描述(文件化)這些政策如何經由公司之操作來執行

(二) 政策、組織及人事

1. 公司 GMP 政策

2. 組織與職責之指派

3.員工政策與資格

(三) GMP 實務與管理

- 1.設計覆核
- 2.工廠設備與設施之管制
- 3.供應商管理與進料管制
- 4.生產與製程管制
- 5.標示及包裝管制
- 6.成品測試
- 7.保存抽樣
- 8.記錄
- 9.運銷管制
- 10.運銷後管制

除上述之外，並就實驗記錄簿管理辦法、變更管制程序、年度回顧程序及試驗結果偏離規格(Out of specification OOS)等四項提昇製品質重要事項，建立相關表格。

又，如何防止交叉染亦是第二年度的一項重點工作。

六、座談會

於 94 年 11 月 21 日 14 時~16 時 30 分，假大仁科技學院達文西大樓舉行，由陳瑞龍 校長(大仁科技大學)主持，與會貴真有陳昭蓉 技士 (中醫藥委員會)、張朝霖 副理事長 (台灣區中藥工業同業工會) 及尹台澎 秘書長 (中華中草藥協會)，會中有關 GMP 條文之修訂、及其他相關規定的訂定並無涉及，但有關如何擴展商機方面，有不少建言。

肆、討論

中醫藥為我國固有傳統醫療文化之精髓，具有獨特價值之醫療資源，歷久彌新值得我們詳加研究，除在台灣和中國大陸地區，亞洲各國也極為盛行，更逐漸在全球蔚為風潮。另一方面，隨著中醫藥受到各國的重視，中藥產品之品質亦隨之受到各界重視，為保障並提昇藥品品質，必需技術與法規相輔相成，在法規面方面，GMP (Good Manufacturing Practice) 為首要的手段，中國大陸之藥廠已於 93 年 6 月 30 日全面實施 GMP，而能與國際接軌。不論是為保障國人使用中藥之安全性，抑或為了和中國大陸在中藥市場上的就爭，實施 GMP 是刻不容緩的。

藥品優良製造規範(Good manufacturing Practice GMP)之實施就產品本身而言，(1)可將人為的錯誤降至最低、(2)防止藥品的污染與品質低劣、(3)建立均一、再現性的高品質管理制度、(4)技術性阻擋進口藥物，簡言之，就是持續地維持藥物品質之穩定。另一方面，產品之機能或功能能符合使用者之需求者謂之『品質』，品質是做出來的，而非檢驗出來的，同時使用者對品質之要求更是與日俱增的。對藥品而言，其品質管理的主要依據即所謂的 GMP，因此就 GMP 本身而言，至今亦是經過一連串的修改，即民國 71 年政府相關單位首度公佈『優良藥品製造標準』，隨後於民國 79 年進行首度修正，再於 88 年加入確效之觀念，並修訂成為『藥品優良製造規範』，即目前大家所說的『cGMP』。我國之中藥 GMP 制度也已於今年(94 年)3 月 1 日起全面實施，為我中藥界提供了國際競爭力的基礎。

藥品製造之目的在於研製高品質的藥品，除了必需有效之外，尚需講究安全與方便性，即藥品研製人員在研發階段必需確實測藥品之有效性、副作用、毒性、安定性，儲存條件，同時也需為將來量產時之製程提出種種製程參數，而在量產階段，則在同一批產品間必需講究藥品之均一性，在不同批之間則必需講究一致性，為達此一要求，從藥廠廠房硬體建設、週邊支援統的建構、原物料之入庫檢查及其儲存、到產品之製造方法及其管控和及儲存方法等，均需遵循一定之原則—『藥品優良製造規範 GMP』及如下之相關之基準與手冊。

- 一、藥品優良製造確效作業基準
- 二、滅菌過程確效作業指導手冊
- 三、分析方法確效作業指導手冊
- 四、製程確效作業指導手冊

五、水系統確效作業指導手冊

六、電腦化系統確效作業指導手冊

七、空調系統確效作業指導手冊

八、藥物工廠設廠標準

無可諱言的，上述之規範、基準、手冊和標準之制定，主要是為西藥製造而定的，是否可完全移植至中藥界，值得討論，特別是作為藥物品質管理的主要依據的『藥品優良製造規範』，是我們首先要檢討的。

我國之『藥品優良製造規範』共分 13 章，除第 1 章總則和第 13 章附則之外，包括環境衛生，廠房與設施，設備，組織與人事，原料、產品容器及封蓋之管制，製造管制，包裝與標示管制，儲存及運銷，品質管制，紀錄與報告，怨訴與退回產品之處理，對維護製藥品質之基本原則已做了完整規範。

對中藥製造業而言，GMP 需增刪修訂及加強之處，界由文獻考查，藥廠訪視和藥廠輔導之所導，發現基於中藥之特性，而易生粉塵、產生高濕及熱的場所，其管制宜異於西藥界之要求，但必需加強生產處所之清潔工作，以保障產品不受異物或異成分污染。

依今年藥廠輔導之經驗，藥廠訪視時與從業人員經驗交流等，發現下列問題點，對藥業從業人員而言，必需特別人員，且此等問題之規範應列入 GMP 條文或相關文件之中，以為遵循的原則。

一、實驗記錄簿之重要性及其使用的基則

(一) 分析實驗室應備有之書面文件

為了符合法律規定事項、證明藥品之品質及安全性、及當藥品有回收事件或法庭訴訟事件時之證據等，藥廠至少應備有下列有關品管之文件：

1. 標準實驗室規範(Standard laboratory practice, SLP)或基本操作規範 (basic operating practice, BOP)。
2. 標準試驗法 (Standard test method, STM)。
3. 藥品成分規格、試驗法、及檢品控制之書面資料。
4. 藥品製劑之安定性控制及有關之書面資料。

5. 各種技術性工作之計畫書及報告(Scientific protocol and report)。
6. 製造過程控制法。
7. 設備操作規範(Equipment operating practice, EOP)。
8. 實驗室筆記本。
9. 設備校正及維護日誌簿，等。

(二) 書面文件中記入資料之通則

1. 簽名

- (1) 將全名或名之縮寫和姓以簽字字體記上，不要刻意工整的寫上姓名。僅當工作單位有採用姓名縮寫檔，不然不要用縮寫。簽名及日期應為易於辨讀者。
- (2) 所有記入之資料均應該由另一位受過訓練之人員查核之，以證明資料及計算之正確性。查核人員於完成查核後，應在日誌簿上簽名並簽註日期。

2. 資料之記入

- (1) 用筆將所有資料記入，以黑色筆為佳，不得用紅色筆。
- (2) 應清晰的書寫。
- (3) 避免用縮寫。
- (4) 按“月-日-年”之順序記下書寫記錄之日期。
- (5) 記入工作中須用之所有資料—檢品及標準品批號、試驗方法名稱及方法之編號、檢品重量、所用之天平之編號、儀器之財產項目號碼/校正序號、HPLC 管柱編號及序號等。
- (6) 切勿載入他人所作的工作，除非是承辦實驗室所執行者。每當完成一項工作時，就將資料立即記入；切勿留待稍後再補登。對於多步驟之工作，可分別用不同頁記錄之。
- (7) 記錄有錯時，修改之方法：
 - A. 劃一連續之直線貫穿錯誤之資料，原資料須維持清

晰。

B.以作記錄之人員作修改為準，如該人已不在職所，則由監督者行之，而改變之事實應經證實。

C.所有的修改事項均應填註修改理由。

D.將正確的資料記入，以儘量靠近原資料處為準。

E.簽名並押日期。

(8) 不得將原資料擦去、回溯日期、塗掉、使用修正液、或重疊書寫等。

(9) 當資料遺失時。

A.如資料為已知者，則補登並簽名及押日期。

B.如資料為不能確知者，寫上說明事項、簽名、押日期，然後知會監督人，並提出偏差報告。

(10) 當一段或一整頁為不適用時，於該頁或該段處以 N/A 標示之。

(11) 所有的度量或測量均應附加適當之因次或單位，如 psi、mg 或 g 重等。

(12) 記入之數字資料，其有效數字位數應取與規格有效數字同位之最低數位，如規格效價為 90.0%-110.0%時，檢品之含量標示至小數點以下一位。

3.圖示 (Charts)

(1) 機械式記錄圖 – 記入該設備之辨識號碼 (財產編號)、指標，再簽名並押日期。

(2) 電子計算機製作之圖，如層析圖 – 記入該設備之辨識號碼(財產編號)、指標，再簽名並押日期。

(3) 製圖記錄器有異常時，應將其登錄於該當作圖紙上，附加說明，然後簽名並押日期。

4.數字之四捨五入(Rounding off the numbers)

(1) 一數位作四捨五入時，隨其後之數字為四或小於四時，該數位不變，如 21.4 為 21，21.1 為 21，36.74 為 36.7。

- (2) 作四捨五入之數位，若其隨後之數字為五或大於五，則該數位之值加一，如 21.6 為 22，79.95 為 80.0。

二、教育訓練實務

- (一) 製藥廠之教育訓練應包含新進人員之教育訓練和員工之在職訓練，相同之教育訓練內容，員工可多次接受。
- (二) 教育訓練之方式可採外訓(公司外之單位所辦之訓練活動)及內訓(公司內部或單位內自行辦理之訓練活動)，內訓之講師可以是外聘的老師，也可以是內部員工自己擔任講師。
- (三) 教育訓練之內容可以是技術性的，也可以是法規面的。
- (四) 每位員工需設有教育訓練記錄卡，員工接受訓練後，必需將訓練時間、地點及其主題(含簡要內容)等記於教育訓練記錄卡，並送相關單位核備。

三、變更管制

對於生產設備和方法、檢驗儀器和方法、清潔方法等之變更，必需有科學性之數據證明不會影響產品品質，同時需有權責相符者簽核。

四、年度回顧之重要性及其手法

相對於西藥，中藥成分顯得極為複雜，同時易受季節及產地等因素影響，因此製程穩定與否，不易查覺，因此製程之回顧更顯重要，進行製程回顧時，約生產 20 批左右時，或以一年之生產批作為回顧之目標，進行製程回顧時， 3σ 是最常見的方法，即以『平均值 $\pm 3\sigma$ 』之範圍為上下管制界線(Upper control limit (UCL)，Lower control limit (LCL))，建立管制圖，若有結果落在上下管制界線外者，或未落於界線外，但卻出現某種趨勢時，則必需追究發生原因。

進行製程回顧時，利用目前經常為人使用之 Microsoft 之 Excel 軟體即可，而用於製程回顧之數據，則需於作業完成之後立即輸入至電腦內，再於年度結束時一併計算，得到所需之結果。

五、Out of specification(試驗結果偏離規格)

當發生 OOS 時，應執行相關之調查措施；調查之目的在於尋出發生 OOS 之原因。即使只有一批次因 OOS 而廢棄，仍應調查該事件是否有可能會危及其他批同種製劑或其他製劑。批次之廢棄不能免除執行 OOS 調查。調查之行動應以文件表現之，內容包括調查結果之結論及因應之措施。為使調查工作具有實質意義，調查工作本身應該完善、適時、不偏倚、文件處理良好，而且基於充分之科學背景。調查之第一個階段應包括對實驗室數據準確度之調查，並儘可能於原使用之各種溶液丟棄前，即調查工作，如此可利用原溶液調查實驗室誤差或儀器性能異常。如由第一階段調查發現 OOS 不是來自實驗室過程，則應執行完整的失敗事件調查。

六、分析人員之責任

執行分析工作之人員，其首要責任就是要能執行準確的實驗室檢測。分析人員應詳知實驗過程可能發生的問題，並應小心注意可能引起 OOS 之事項。分析人員應確實只使用符合既訂規格之儀器，而所有的儀器均經適當校正過。若干儀器有系統適合性之規定，不能符合系統適合性之儀器，不應使用之。例如層析法，可在執行之全程中定時將標準品溶液注入，供檢測基線飄移、雜訊及可重覆性等。如由標準品得到的回應表現出儀器之功能不適當，則在功能不正常時段內所得之試驗結果應予以識別並不得採用之。於決定是否要採用在功能不正常時段之前所得之數據，應將不正常之原因加以認定並予以矯正。在丟棄檢品溶液或標準品溶液之前，分析人員應查驗數據是否合乎規格。當發現有非預期的結果，而且沒有適當的理由可以解釋這種現象時，分析人員應立即將其記載於文件中，檢品溶液應加以保存，並應知會主管人員，然後隨即針對試驗結果之準確性展開調查。如果有明確的現象可能造成偏差，如檢品溶液濺失或移注不完全等，分析人員應立刻將所發生的事件記載在文件中。在已知發生了可能導致分析結果不適當之事件後，分析人員不應繼續執行分析。接受委託執行分析之實驗室，其分析人員亦應本此責任比照處理。

七、主管人員之責任

一旦確定有 OOS 事件，主管人員應適時並具體的進行管制；對於 OOS 的發生原因不應有預期性之假設；應儘快處理之，以確定原因究竟是來自實驗室本身或製造過程。儘快處理之過程可包括將各種原用之溶液重驗、檢查各試驗單元，及用於起始量取用之玻璃器皿等，藉此確認實驗誤差之可能性。主管人員應採行下列步驟作為確認判斷之部份措施。

- (一) 與分析人員討論試驗方法，確認分析人員對正確之操作方法之知識及操作能力。
- (二) 檢查分析人員所得之原始數據，包括層析圖及光譜，找出異常或值得存疑之事項。
- (三) 確認儀器之性能。
- (四) 確認所使用之標準品、溶劑、試藥、及其他溶液均適當，並均符合其品管規格標準。
- (五) 評估所採用之試驗方法之性能，確認其仍符合該分析方法確效時所建立之標準。
- (六) 將判斷過程、證據及結果記載於文件中。

如能將保留下來的檢品溶液儘快加以分析，則十分有助於找出造成 OOS 之原因。有關造成 OOS 之推測，如稀釋錯誤、儀器不正常等，可用試驗證明。對保留下來的溶液加以檢測，可作為實驗室調查之一部份。例：

1. 如只發生短時間之儀器不正常，則各溶液可重新注入重行分析。短時間的異常有如檢品注入層析系統時導入氣泡，重驗時應可得正常之結果。直接證明偏差的原因是容易的，但重驗時如能得到正常的結果，則可表現偏差係來自儀器，而不是檢品或檢體之製備過程。
2. 對於若干特殊劑型之釋出速率試驗中，如有可能，檢查試驗過之劑型單位，觀察是否有受損而影響釋出性能之情況。有受損之狀況可為造成發生 OOS 之原因之一，須再重新執行試驗。
3. 將保留下來的劑型單位檢品進一步抽提，來確定在原試驗中是否有將標的物自劑型中充分抽提出來。不完全的抽提可引起試驗結果之

偏差，是以應予以驗證。

檢討過程之每一步驟均應予以記載在文件中，此項措施至為重要。主管人員不但要確定每一個分析數據之可靠性，也要確知此等 OOS 結果在整個品質確保措施中之重要性。主管人員應積極開展趨勢研究。實驗室誤差應該不常發生，高頻度之發生率代表分析人員之專業訓練不適當、儀器之維護不良或校正不適當或工作不用心。一旦有實驗室誤差，藥廠應找出發生此種誤差之緣由並予以矯正，以確保不再發生。藥廠應對上列矯正行動以適當的文件登錄之。

總括而言，當有明確的證據顯示實驗室誤差時，原試驗結果直接加註列為失效即可。如尚無明確的證據顯示實驗室誤差，則應執行「失敗事件之調查」，以便找出發生非預期性結果之原因；如沒有調查行動及相關文件之表現，則不應將此等結果歸因於實驗室誤差。開始階段的實驗室推判及後續的失敗事件調查，均應充分以文件表現。

一般而言，中藥成分較西藥複雜，而且所使用之原料大多來自植物，因而採收後之理處，採收季節等因素，均會對產品產生重大影響，因此在維護產品之高品質，必需下更大的努力。

在製程上，除 In-process control 之外，必需重視年度回顧，以及時修正程中之不當之處，在檢驗分析方面，必需重視 OOS 之問題，而在產品在製造時即已受污染問題，亦是一項不能不重視的問題，對此問題，分析其原因分可能有以下：

1. 與藥品直接接觸之設備不潔。
2. 生產環境不潔。
3. 來自於原料之雜質。
4. 原料中摻雜著他種原料。

為避免上述問題所至之污染，基本上必需徹底清潔所用之設備和生產環境，在這一方面，首先必需認生產設備和環境之何處為最不易清潔之處，以此作為監控點，並探研究生產區中之主要污染源和其成分，藉以構建監控機制，而在清洗方面，除非必要以不使用清潔劑和有機溶媒為原則。

污染來自原料之問題方面，必需加強原料抽驗工作，檢驗項目必需包括基原鑑定，又中藥材之儲存處和生產區必需有度的緩衝區，以防蟲鼠等入侵生產區，影響生產品質，同時藥材進入生產區之前，必

需徹底清洗，以免藥材所夾之泥砂、雜草等可能之污染物進入生產區域，對產品造成不良影響。

由於一般人對於中藥，普遍存在著無毒、無副作用之不正確觀念，因而在用藥方面，經常流於輕忽，因此為了保障用藥者之用藥安全，除了在製造和檢驗分析方面，必需有一定之機制，以維持一定的品質，另外，對於上市後之藥品管理也是不可忽略之一環，包括藥廠稽查、藥品之抽驗及廣告方面的管理等，另外如何改善新品審查流程，以縮短新產品上市時間，進而增加業者的獲利，也是提昇業者落實 GMP 制度的重要手法。

在藥廠稽查方面，基本上查廠之目的，就消極面而言，是為管理製藥廠能落實 GMP 制度，以確保藥品品質；而就積極面而言，可謂是政府協助業者落實製藥品質的作為，製藥業者本身應都能接受查廠制度之設計，然而無可諱言的，對藥廠而言，接受政府相關單位的稽查是一項相當耗人力的工作，因為必需撥出人力，對稽查人員解說等，又藥廠為生產單位，若各部門均派員待命，將會嚴重影響藥廠的正常運作，這實非查廠之本意，因此在稽查作業之設計上，宜事先設定稽查重點，並事先通知受稽查之藥廠，同時稽查時間應不宜超過一天，如此應可達到有效管制藥廠之製藥品質，同時對製藥廠而言，亦可視作一次教育訓練工作，實是一舉數得之舉。

在藥品抽樣方面，抽驗單位於年度之初，必需制訂年度抽驗計畫，而於抽樣時，必需會同被抽驗藥品之廠商共同採樣，以昭公信，另抽驗單位視實際需要，例如市售產品出現瑕疵而對使用者造成不良影響時，可臨時通知廠商，共同採樣，以便檢驗方析確認其品質。

在廣告方面，目前政府相關法令之規定，業者大多能理解和接受，但如同座談會時業者所之建議一般，對於包裝、標示需採更為彈性的作法，以利產品之推廣。

在新藥審查流方面，目前我國之新藥審查流程及所需之文件，相較於他國，已相當簡化，業者大多能接受，但在縮短審查時間方面，仍有努力的空間，例如免除『送驗藥品』項，應是一項值得嘗試的，因為目前我國已全面施行 GMP 制度，因不論是在藥品生產階段或檢驗分析段，先事均以必有標準操作程序書，事先也多留有詳細記錄，包括生產批次記錄、試驗記錄簿和檢驗報告等，不但足於證明所生產的確是高品質的製品，同時具足夠的文件資料，於必要時，追溯製造

及檢驗過程。

在本計畫結束之前，就業者之需求，舉辦一次座討會，業者對政府相關單位有如下之建議：

一、中藥製劑之包裝(含仿單、標籤、外盒)品名等，毋需至衛生署報備，僅需留廠(商)備查

- (一) 僅標、仿、外盒圖樣或色澤之變更(惟不得有涉及猥褻、有傷風化及誤導效能之圖樣)。
- (二) 因包裝大小之不同，依比例縮小或放大原核准之圖文，或更改原核准圖文之位置(即版面移動)。
- (三) 原核准文字之字體更改(惟品名字體英文不得大於中文)。
- (四) 企業識別 CIS 之加印或更改。
- (五) 由標籤黏貼改為外盒印刷或增加外盒者(惟其文字、圖樣之設計應與原核准標籤相同)。
- (六) 同一產品不同色裝圖樣或品名可不受限制，惟其核准文字內容以不變者為限。

二、爭取國外市場，提昇競爭優勢

- (一) 外銷專用色裝所涉之文字，色裝圖樣，應更放寬。
- (二) 外銷專用品名更為彈性。
- (三) 外銷專用處方依據，應更放寬。
- (四) 企業識別 CIS 之加印或更改。
- (五) 外銷案件應隨到隨辦，且簡化資料以爭取時效性(7 天內完成)可先發證後再補件之彈性作法。

三、請政府重視中藥炮製

優好之炮製對效乃至於安全性有很大影響，需以價位保障優良廠商。

伍、結論與建議

藥品 GMP 制度在台灣實施已有 20 多年的歷史，在民眾心中，已代表著高品質的象徵，因此中藥 GMP 之實施，也代表著我國統傳中藥之品質之再提昇，但為落實 GMP 制度，不論是軟硬體或是人員方面，均需投入大量資金，這是藥廠最大的顧慮之一，因此在硬體方面，能依西藥廠實施 GMP 的經驗，再考慮中藥之特性，作更周詳的規劃，以免日後形成投資浪費，則是業者所企盼的。也是產官學界需再投注心力之處。例如合理地將眾多中藥劑型作分類，詳細檢討其硬體設施必備條件，是急需完成的工作。在軟體方面，從業人員之安定化及人員能力之提昇，則是降低 GMP 廠成本之利器之一，因此中藥從業人員之證照制度應是吾人努力的方向之一。

在 GMP 內容方面，由於中藥之特性，不同於西藥，其組成比西藥更為複雜，因此對於部分內容有必要放寬，或作更明確的規範，以符合實際需求，避免管理人員之更迭，而有不同之要求，造成業界之困擾。在硬體方面，對於藥材打碎和研粉、炮製、蜂蜜煉製及其他製程本身會產生大量粉塵或會影響作業處之溫度、濕度的工作場所，各類中藥基本製劑，例如丸、散、膏、丹等傳統製劑及錠劑、膠囊等濃縮製劑之調製生產場所及設備，以及成品倉儲處所等，需內別於一段之西藥業。另一方面，在組織與人事方面，宜集合產官學界，訂定專章規範各類中藥製造從人員的資格、訓練等事宜，從而建立中藥從業人員之證照制度。另外尚需再加強教育訓練、實驗記錄簿之使用、變更管制、污染防止及試驗結果偏離規格時之處理等之規範。

所謂時間就是金錢，簡化審查作業，可使業者早日將新藥品上市，將可增加業者之獲利，政府相關單位在這一方面的努力，得到業者之肯定，現行之審查流程及必備之文件資料和鄰近國家相比，更顯便民，在全面實施 GMP 之後，若再從免除『送驗藥品』方面著手，將可更大幅度縮短新藥上市時間，造福有心從事研發工作的優良業者。另一方面對於外銷產品之審核方面，在包裝、標示及用法上，宜採更具彈性的作法。

另一方面，為確保藥廠確實依 GMP 規定執行業務，實施藥廠稽查是必要的，但稽查之實施勢必影響藥廠之日常作業，因此宜事先設定稽查重點，並事先通知受稽查之藥廠，同時稽查時間應以不超過一天為宜。

在藥品抽驗方面，除臨時發生之重大變故，相關單位宜事先制訂抽驗計畫，採樣時通知業者，陪同採樣是業者所企盼的。

在藥品廣告方面，對於包裝、標示宜採更為彈性的作法，以利產品之推廣。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP94-RD-106 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. 林宜信，行政院衛生署中醫藥委員會 90 年度中醫藥研究成果發表會論文要集，91 年。
2. 行政院衛生署，藥品優良製造規範，88 年 5 月。
3. 巫文玲，製藥產業綜觀，主要國家產經政策動態季刊，90 年 12 月，第四期。
4. 行政院衛生署中醫藥委員會，建構臺灣中藥用藥安全環境，92 年 12 月。
5. 行政院衛生署中醫藥委員會，中醫藥管理法規彙編，94 年 10 月。

