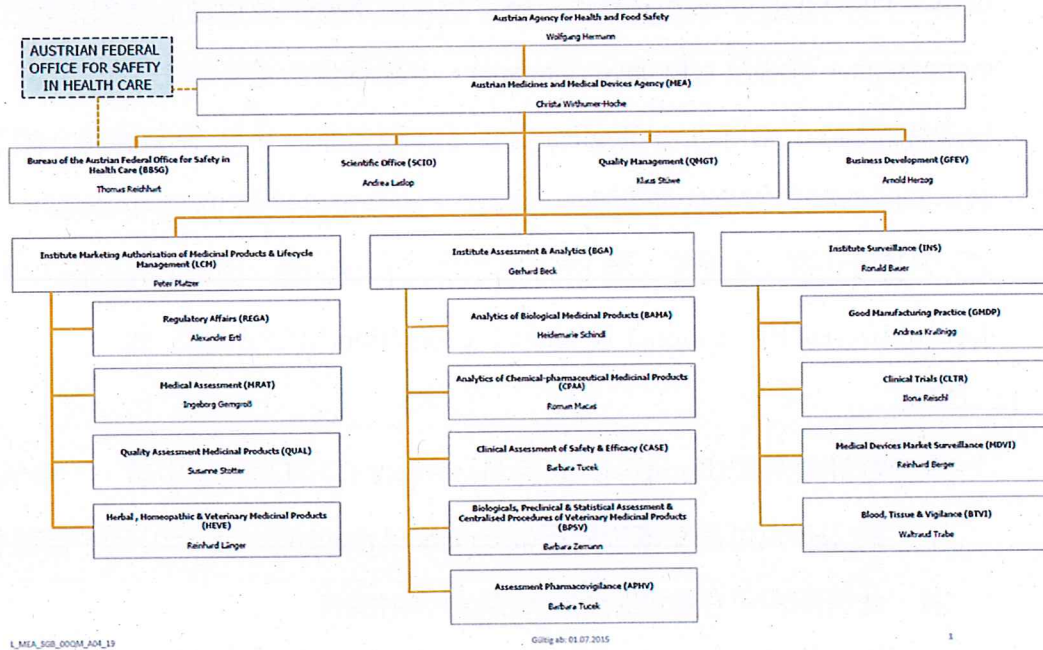


104 年 10 月 6 日

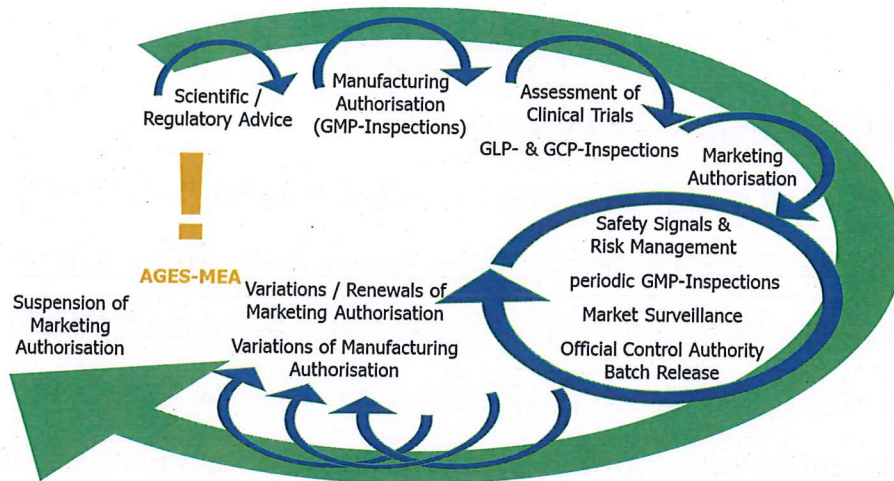
### AGES 藥品及醫療器材局(AGES-MEA)

一、奧地利藥品和醫療器材上市前及上市後管理由 BASG 及 AGES 藥品及醫療器材局(Medicines and Medical Devices Agency, AGES-MEA)共同負責，在 AGES-MEA 完成必要的技術文件審查後，再由具有公權力的 BASG 發證及公告，下分三個單位，分別是 Institute of Assessment & Analysis(BGA)、Institute of Surveillance(INS)、Institute of Marketing Authorisation of Medicinal Products & Lifecycle Management(LCM)，其組織架構圖及分工如下圖及下表，約 260 名全職員工。



圖：AGES-MEA 架構圖

二、奧地利藥品採全生命周期管理，從上市前的法規及科學諮詢、經過 GMP、GCL、GLP 查核，確保藥品品質與安全後，核發上市許可。藥品上市後，持續進行監風險監控、啟動定期查廠機制、針對生物藥品採批次放行制度等，有一套完善的安全管理體系。



圖：藥品全生命週期管理

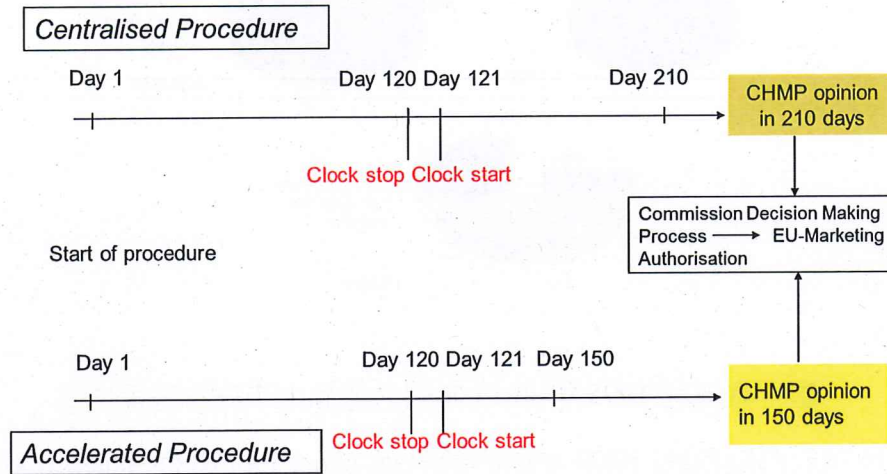
三、AGES-MEA有兩個OMCL,分別為OMCL-chem-pharm及OMCL-biological, OMCL-chem-pharm 主要負責偽劣藥分析及歐洲藥典及奧地利藥典編修(含 monograph、方法及 reference standard)、中草藥分析【詳細工作於10月7日課程介紹】；OMCL-biological 負責【詳細工作於9月29日課程介紹】

四、奧地利的新藥審查係依據歐盟系統規定,該規定除歐盟28個成員國外,挪威、列茲敦士登、冰島等3個EEA國家亦採行此系統,採取centralize(CP)、decentralize(DCP)、national及mutual recognition(MRP)四種模式：

1. CP：

- 須向歐洲藥品局(European Medicines Agency, EMA)提出申請,一般情況下,約210天可得知審查結果(accelerated procedure 為150天),若經核准,此藥品即可在歐盟所有的成員國自由銷售。
- 除了生物製劑、罕藥、新活性成分用以治療糖尿病、癌症、HIV、神經退化疾病、自體免疫及免疫相關疾病、病毒性疾病的藥品必須按照CP申請外,其餘大多數藥品可由業者自行選擇。

## Marketing Authorisation EU Licensing Procedures - Time Lines

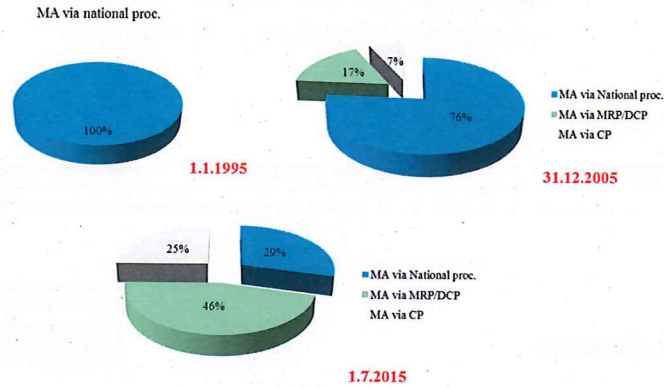


圖：Centralize Procedure 審查時間

2. DCP：業者將藥品註冊資料同時交由某一成員國及其他歐盟成員國審查，第一個國家需於 120 天內完成評估報告(assessment report)、產品概述、標籤和受試者手冊等資料審查後，其他成員國要在 90 天內完成相關審核，若無異議，其他成員國會在一個月內與第一個審核藥品的國家授與申請廠商上市許可。
3. MRP 模式：此模式是建立在成員國各別審批程序上，申請者(MA)向某一成員國(RMS)提出申請的同時，一併向其它成員國(CMS)提出相互認可申請，當 RMS 批准後，需在 90 天內將評估報告、SPC、標籤及包裝說明書(PL)送給 CMS，CMS 原則上也要同樣給予上市許可的批准。以奧地利為例，奧地利的依據為奧地利藥品管理法(Austrian Medicinal Products Act)，提出申請後由 BASG/AGES-MEA 專家審查其有效性、風險性與品質，確保 benefit-risk-profile 後，方可獲得上市許可。藥證的效期為 5 年，在藥證到期前必須提出展延申請。

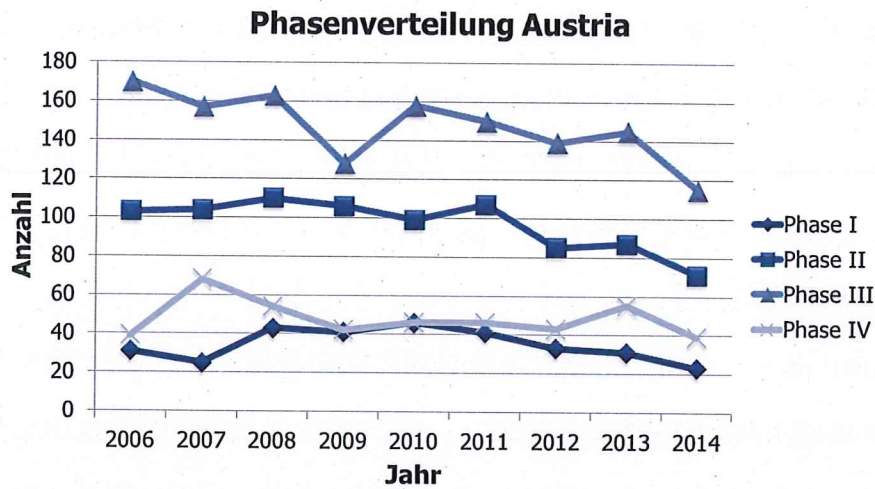
五、奧地利自 1995 年加入歐盟開始，採 national 模式申請藥品查驗登記的比例由原先的 100%逐漸下降，至 2015 年已降至 29%。

Situation in AT: MPs authorised via national/MRP&DCP/CP over the years



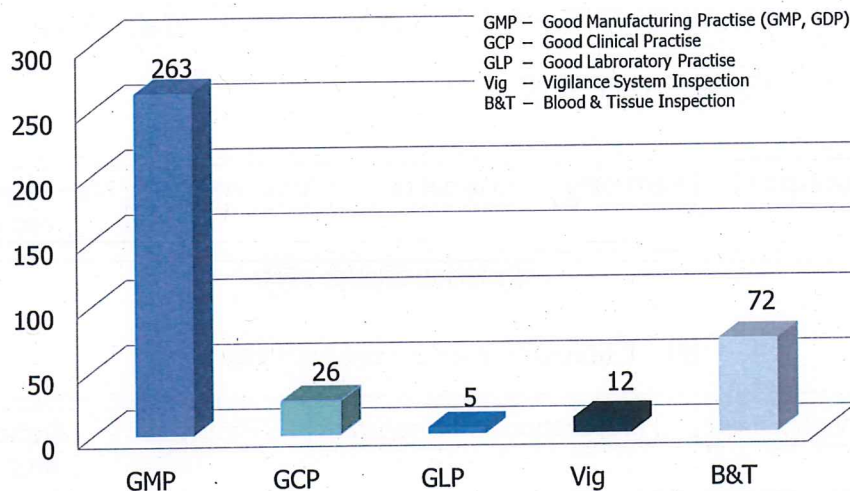
圖：奧地利 1995 年-2015 年間之藥品上市許可取得方式

六、2014 年於奧地利執行臨床試驗的情況為：phase I 約 20 件、phase II 約 70 件、phase III 約 110 件(大部分是 MRCT)、phase IV 約 40 件。



圖：奧地利各期臨床試驗執行案件數

七、2014 年於奧地利執行查核情形為：GMP inspection 263 件、GCP inspection 26 件、GLP inspection 5 件、Vigilance System Inspection 12 件、B&T inspection 72 件。



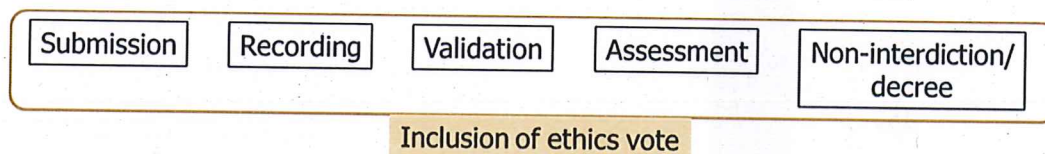
圖：奧地利藥品查核執行案件數

八、利害關係人參與：針對各種利害關係人(包括病人、申請人、國會、衛生部、歐盟相關單位、大專院校、公協會團體等)需明確掌握其所需的服務及未來可再努力的空間，並透過掌握藥品市場脈動、評估各種衝擊及利基等，發展出相應的管理規範與溝通模式。

九、AGES-MEA 下的 Institute of Surveillance(INS)設有四個單位，分別是 Good Manufacturing Practice (GMDP)、Clinical Trials (CLTR)、Medical Devices Market Surveillance (MDVI) 及 Blood, Tissue & Vigilance (BTVI)，本日與 GMDP、CLTR、MDVI 單位人員進行交流，各單位工作內容說明如下：

1. Good Manufacturing Practice(GMDP) 依據 歐盟 DIR 2001/83/EC 及 EU-GMP-Guideline，轉化為國內法 AMG/AMBO 2009 (Medicinal Products Act)，並參照 ISPE, ICH, WHO, PIC/S 等國際組織標準，執行 GMP inspections / GSG-Certificates，依據 AMG 第 63、65、67 條規定，藥廠查核頻率至少每三年一次：製造、運送及保存血液製劑者至少每二年一次、其他則為每五年一次，並將不合格資訊上網公告，自 2005 年 11 月起，GMP-Certificate 格式已與歐盟調和一致。除 GMP 查核外，該部門亦參與 Narcotics control、Product defects, RAS, drug shortages, non-compliance reports 等事項。

2. Clinical Trials (CLTR)部門下在分為 3 個 unit，分別負責藥品臨床試驗、醫療器材臨床試驗及 GCP 查核，



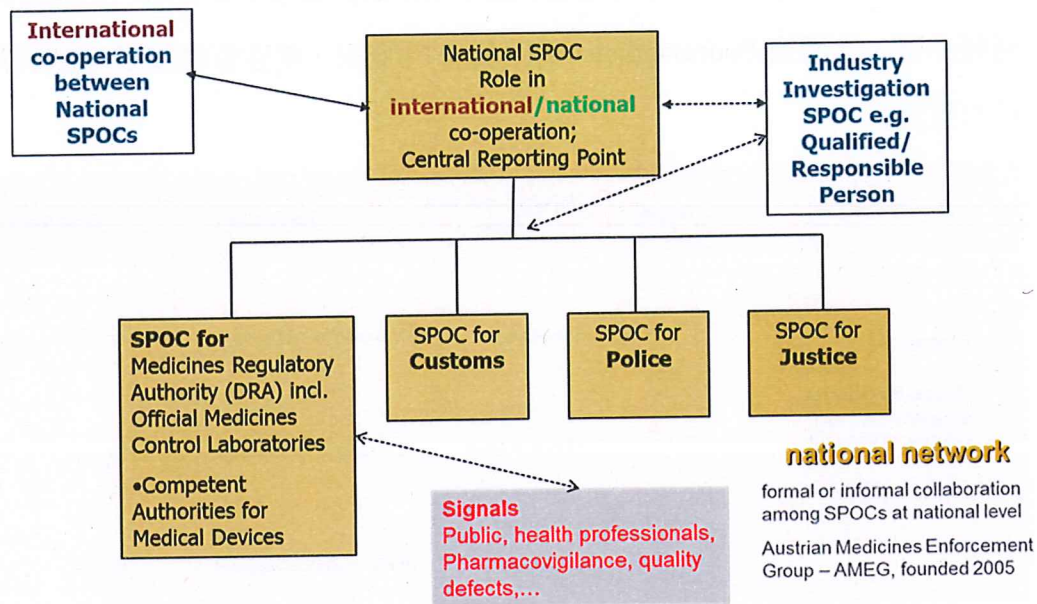
圖：Clinical trial assessment 流程圖



圖：Inspection 流程圖

3. 2014 年 Institute of Surveillance(INS)執行查核工作總計為：
- Manufacturers, Distributers-nationally, globally:263 件(GMP, GDP)
  - Clinical Trials: 26 件(GCP)
  - Preclinical facilities: 5 件(GLP)
  - Vigilance Systems: 12 件
  - Blood and Tissue establishments: 72 件

十、長期以來，因為沒有國際立法，無法威嚇制裁偽藥相關犯罪行為與其跨境運作，歐洲理事會(The Council of Europe) 於 2010 年通過了第一個具有約束力的國際公約(MEDICRIME CONVENTION)，為刑事定罪、保護受害者權利，促進國家和國際合作提供了一個法規框架，奧地利為公約簽署國之一(歐盟亦有 Falsified Medicine Directive 2011/62 EU 規範)。MEDICRIME CONVENTION 主要規範對象為製造、提供、運輸、偽造文件、擅自製造或供應未符合要求之藥品等相關行為(含人用藥品、動物用藥、醫療器材等)。簽署公約者，國內必須採取必要的立法措施，以確保在衛生、海關，警察及其他主管機關之間的訊息交流和合作，針對國際間的聯繫，則透過 Single Point of Contact(SPOC)網絡進行跨界合作。



圖：SPOC System

十一、 另，偽藥的全球網絡販售也一直是國際關注議題，除 MEDICRIME convention 中特別規定了利用網路進行相關情事者應提高制裁外，歐盟國家 (例如：德國) 近年也逐漸發展出標籤辨識系統，以利民眾辨識合格的網路藥商。奧地利係於 2015 年 6 月剛發布經過奧地利批准且符合 GMP 規範的非處方藥得以網路販售，並設計安全標誌供民眾辨識，透過點選安全標誌，民眾可立即查找經 BASG 核可的網路藥店名單。



圖：合格藥商標誌

十二、 EMA 於 2015 年 6 月 29 日出版 EMA/411742/2015 Rev. 9 《個案病例安全報告實施指南》(Individual Case Safety Report, ICSR)，該指南是用以提高藥品疑似不良反應報告的通報程序與品質，指南中明確規定電子傳輸流程、

格式和內容、報告驗證的商業規則以及分類和數據質量的原則等。透過提高通報品質，亦增強 Eudravigilance Database 的資訊，使監管機構更迅速地發現和應對。

MAH Procedure	Origin	Adverse reaction type	Destination	Time frame
<ul style="list-style-type: none"> <li>Centralised</li> <li>Mutual recognition, decentralised or subject to referral</li> <li>purely national</li> </ul>	EU	All serious	Eudravigilance Database	15 days
		All non serious	Eudravigilance Database	90 days
	Non EU	All serious	Eudravigilance Database	15 days

圖: EU Reporting Requirements (final arrangements)

MAH Procedure	Origin	Adverse reaction type	Destination	Time frame
<ul style="list-style-type: none"> <li>Centralised</li> <li>Mutual recognition, decentralised or subject to referral</li> <li>purely national</li> </ul>	EU	All serious	Member States, where the suspected adverse reaction occurred	15 days
		All non serious*	Member States, where the suspected adverse reaction occurred, if requested (AT ✓)	90 days
	Non EU	All serious	Eudravigilance Database	15 days

圖: EU Reporting Requirements (interim arrangements)

十三、 Healthcare Professionals (HCPs，包含醫師、牙醫師、獸醫師、藥師、助產士)必須將疑似不良反應立即通報 BASG/AGES。

十四、 藥物安全訊號的出現並不表示該藥物已經引起不良事件，該不良事件亦可能為另一種疾病的症狀或另一種藥物引起。透過 EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 進行分析、prioritisation 和評估後，產出建議，該建議可能包含 suspension、nonrenewal、revocation、variation、submission/modification of an Risk Management Plan、post-authorisation safety



study、review in each Periodic Safety Update Report、inspection、referral、urgent safety restriction、intensive monitoring 等，再由 MAH 或 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)去執行。透過 EMA 就可建立是否有因果關係的醫藥和報告之間的不良事件。

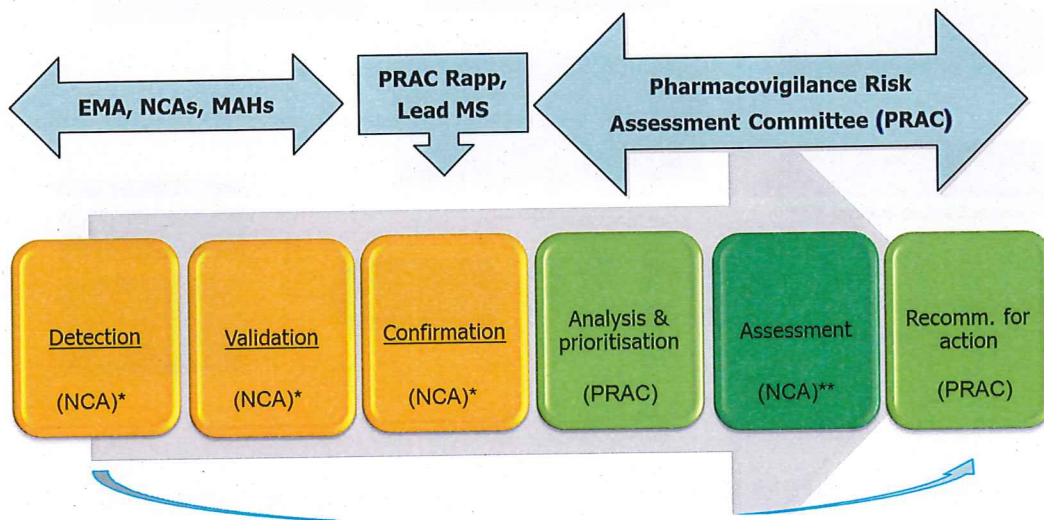


圖: Signal management in the EU

十五、 當原料藥品項有收錄於歐洲藥典，生產廠商可向 EDQM 申請 CEP 證書，經 EDQM 審查送審文件，並視需要進行實地查核後，若評估該產品的品質符合歐洲藥典的標準，即可授予 CEP 證書。其中申請的方式分為 simple certificate、certificate for chemical purity and sterility、double certificate(chemical+TSE)及 double certificate(chemical+TSE) covering also sterility 四種。

## How it works

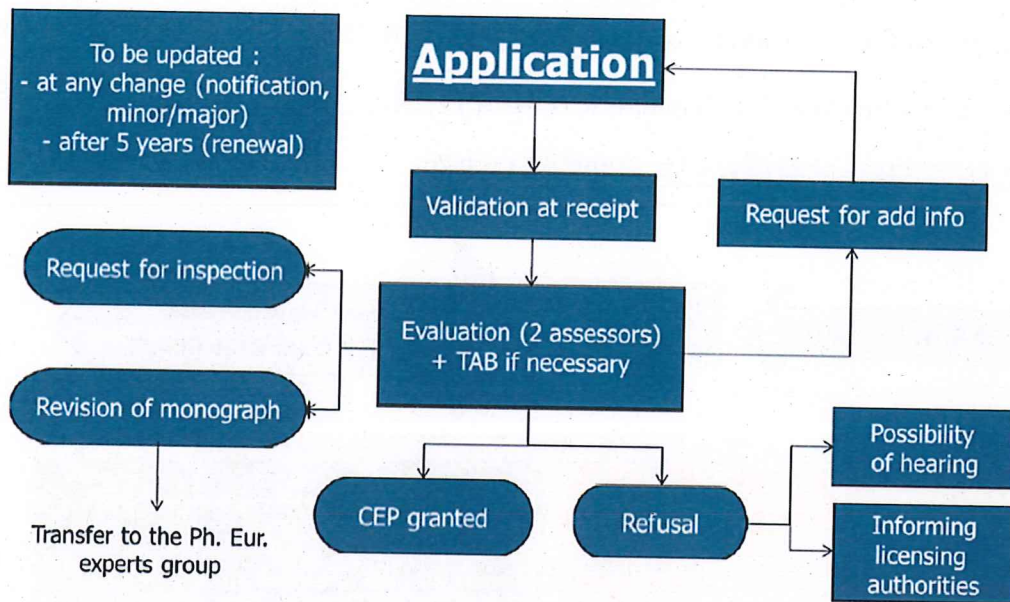
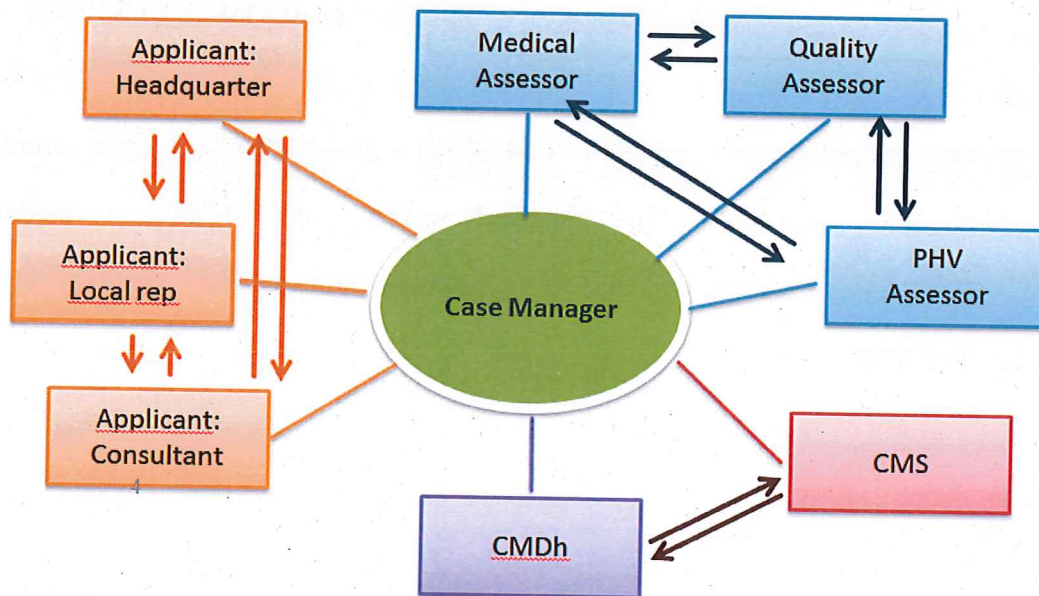


圖: CEP 申請流程

- 十六、 在奧地利申請藥品上市許可的過程，AGES-MEA 會有專人(Case Manager)作為申請者與審查單位間的溝通橋樑，Case Manager 必須熟知相關法規要求，並嚴格控管審查時效、簡化行政流程。



圖：Case Manager 作為申請人與審查單位間最重要的溝通橋樑

- 十七、 奧地利的醫療器材管理亦遵循歐盟法規，在產品上市前製造商必須依據

其風險等級，完成符合性試驗後取得 CE-mark，代表產品符合歐盟的法令要求。

十八、 依據奧地利醫療器材法規定，產品涉及嚴重事故或接近事故時，醫療器材製造商、經銷商必須向 BASG 報告，BASG/AGES-MEA 擔任醫療器材上市後的監督與調查角色，並將有關資訊上傳至 European Database of Medical Devices (EUDAMED)。

104年10月7日

### 奧地利官方藥品監管實驗室 (OMCL) -Chemical

- 一、 奧地利官方藥品監管實驗室 (OMCL) 主要任務如下：
  - (一) 市場監測(合法供應鏈)是依據奧地利藥品法及藥局法，官方藥品監管實驗室網絡(歐洲醫藥品品質管理審查會(EDQM))專案，支持 AGES 各部門、機構及相關當局。例如有一個 Generic Diclofenac Retard Tablet 緩釋錠，因為主成分的釋放活性差，結果該藥品從市場上退出。
  - (二) 從品質質量缺陷報告來看分析產品。抗凝血劑，因為劑量錯誤的危險，導致產品批次回收。
  - (三) 分析和評估非法藥物及未知的可疑藥品，依 BASG 執行法律規範，同時也是歐洲醫藥品品質管理審查會(EDQM)的專案。例如有一個藥物 Perfex Men 「草本性功能增強劑 herbal sexual enhancer」，其因含有 Hydroxyacetildenafil 成分，導致服用後有大量副作用。
  - (四) 歐洲藥典和奧地利藥典個論、方法、製備的闡述和分析。例如不同劑型的 sirupes，在奧地利市場有特殊配方。
  - (五) 分析和監測囤積藥品(stockpiled medicines)，在有效期限過後仍可延長期限而使用。例如碘化鉀製劑:在核反應意外發生時的使用。
- 二、 2014 年市場監測樣本結構，來自合法供應鏈約 450 件、非法供應鏈約 300 件、藥典發展研究約 50 件。監測結果來自合法供應鏈符合規定的比例為 83%、待問題確定的比例為 4%、超出規定的比例為 11%、有嚴重發現的比例為 83%。來自非法供應鏈定符合規定的比例為 47%、待問題確定的比例為 9%、超出規定的比例為 2%、有嚴重發現的比例為 42%。
- 三、 藥典研究發展的工作:歐洲藥典對於會員國有強制力，藥典的角色有：收集藥用物質 (Substances for pharmaceutical use) 的品質要求；統一品質要求並建立共同的標準；為醫藥品於法律、政治實體內自由流通的基本依據。奧地利藥典係針對國內市場。
- 四、 參與委員會的活動：

- (一) 在奧地利國內有 OAB、Austria medicines enforcement Group(AMEG)、Early warning system(EWS)。
- (二) 在歐盟有 EDQM、OMCL 網絡、HMA(Heads of medicines Agencies)等委員會活動。
  1. OMCL 網絡是歐盟執行委員會 (EU Commission) 和歐洲理事會 (Council of Europe)。官方藥品監管實驗室 (OMCL) 負責支援法規主管單位進行藥物品質管制工作，OMCL 必須是獨立於藥廠的公共機構，且在藥物品質管制領域被國家明確賦予責任，除了早期存在一個國家具有 2 個官方藥品監管實驗室的情形，目前僅同意一個國家存在 1 個官方藥品監管實驗室。
  2. EDQM 擔任 OMCL 網絡秘書處，負責協調網絡的活動與組織安排不同的聯合方案。
  3. OMCL 網絡的一般性活動，例如：品質保證方案 (Quality Assurance programme)、能力試驗計畫 (Proficiency Testing Scheme)、市場監測計畫 (General Market Surveillance Scheme)、教育訓練及應用分析研究和標準化發展。
  4. 來自歐盟和歐洲經濟區的 OMCL 特別活動，例如：針對集中審查核准產品 (Centrally authorized products, CAP) 共同合作執行的抽驗計畫 (Sampling and Testing programme)、互相承認程序 (Mutual Recognition Procedure, MRP) 和分散式審查程序 (Decentralized Procedure, DCP) 核准產品的上市後監測計畫、人用生物藥品的官方逐批放行制度 (Official Control Authority Batch Release, OCABR)、免疫類動物用藥的官方逐批放行制度 (Official Control Authority Batch Release, OCABR) 及官方逐批審查制度 (Official Batch Protocol Review, OBPR) 等。

### 國際關係和 CAPP 活動

- 一、 Stakeholders 包含歐洲醫藥品品質管理審查會 (European Directorate for the

Quality of Medicines & HealthCare, EDQM)、醫藥行業、病人、官方藥品監管實驗室(OMCL)。

(一) 醫藥品品質管理審查會(EDQM):為歐洲理事會下設機構,是由1964年成立之歐洲藥典委員會秘書處為基礎而衍生成立的機構,所以其主要角色除了負責歐洲藥典編修及藥典委員會相關事務外,並透過原料藥品質驗證及協調OMCL網絡等工作來建立標準、製備標準品與監測市售藥品,進而確保醫藥品品質。

(二) 官方藥品監管實驗室(OMCL):相關的活動有OMCL網絡協調、主辦OMCL專家小組、維護資料庫、發布歐洲藥典的英文和法文版本、歐洲藥典標準品和材料的分配。

二、 主要的任務,合法市場:藥典活動、市場監測。非法市場:防制非法活動。

(一) EDQM專家組:

1、 致力於歐洲藥典的制定、維持、修訂藥典個論、文本(文字錯誤)、功能性問題、科學知識的最新狀態。兼顧內容的彈性與確保品質。使歐洲藥典得以確保高標準的品質,對製藥界而言亦具有可預測性,同時也能確保用於官方藥品監管實驗室(OMCLs)之試驗方法的有效性。

2、 維持並提高藥品的質量和安全。

(二) 致力於打擊與非法藥物犯罪

1、 偽藥與不法藥物工作組(在2011年11月成立):與偽藥檢測方法相關的科學討論與資訊交換、確認OMCLs在不法藥物檢測領域所需的教育訓練與建立共同市售監測調查研究計畫(MSSIP)。

2、 Market Surveillance Studies on Suspected Illegal Products (MSSIP):針對疑似不法藥物的市售監測調查研究。

3、 KnowX database;自2014年3月開始採用KnowX database,連結OMCLs與海關、檢警調及衛生主管機關等單位,相關單位皆可利用權限進入該系統。該系統並建置有檢體圖片。

4、 Suspicious Unknown Products (SUP) programme: SUP計畫是一種針對未

知檢體的類似能力試驗的研究計畫，與典型能力試驗不同的是，實驗室可以使用自行選擇的方法來鑑定甚至於定量檢體中的活性藥物成分（active pharmaceutical ingredient, 原料藥）。

(三) 後市場監測研究的共同合作

- 1、 市售監測計畫（Market Surveillance Scheme, MSS）：由OMCL建立，再由參與的OMCL各實驗室由各自國家的市場上抽樣，以所建立的方法連同EDQM提供的共同試驗檢體（Common testing sample）一起檢驗，由EDQM與OMCL一起彙整結果與報告。
- 2、 集中審查核准藥品（Centrally authorized products, CAP）：由歐洲藥物管理局（European Medicine Agency, EMA）提供經費及選擇抽驗產品，EDQM負責協調執行檢驗的官方藥品監管實驗室（OMCL）與出具結果報告。
- 3、 互相承認程序（Mutual Recognition Procedure, MRP）和分散式審查程序（Decentralized Procedure, DCP）：MRP 與DCP 核准藥品雖然不是在歐盟各國均有上市，但也不是只在一個成員國上市，基於工作與檢驗結果共享的原則，MCLs 可自由參加此項計畫，以避免重複檢驗。

### 打擊偽藥

- 一、 奧地利收費規定：BASG VO 在 2013 年 11 月 1 日對於實驗室執行相關當局樣品檢驗收費規定如下
  - (一) 定性及定量分析 1.900,00 歐元
  - (二) 定性分析 760,00 EURO 歐元
  - (三) 在來自同一申請人同時提交的定性相同的樣品：第一個樣本收費一樣，另外一個收費 40%。
- 二、 實驗室認證情形
  - (一) 國家認證機構 NATIONAL ACCREDITATION BODY
  - (二) 認證依據：OVE/ÖNORMEN ISO/ IEC 17025：2007
  - (三) 認證的起始日期：2002 年 11 月 12 日

- (四) 關於認證範圍，包含 Liquid chromatography (Det.: UV/DAD, RI, Fluorescence, MS-Q-TOF)等
- 三、 非法藥物相關會員組織
- (一) EDQM：醫藥品品質管理審查會在 OMCL 網絡中負責有一個偽藥與不法藥物檢測相關事務的工作小組。
- (二) ILFCM：國際實驗室偽藥論壇，是全球 9 個頂尖 OMCLs 組成非正式小組，AGES 是其中一個。
- (三) AMEG（奧地利藥品執法小組）：這是一個奧地利跨部會小組，包含奧地利衛生部、警察、海關、AGES MEA (Austrian medicines agency)以及 NADA（國家反禁藥機構）。
- 四、 打擊不法藥物的國內合作機構有衛生部、警察、海關查驗、檢察官、食品安全主管部門、專家證人、學校、其他公共機關、BASG -奧地利聯邦衛生保健安全辦公室。
- 五、 打擊不法藥物的國際合作情形
- (一) 其他的官方藥品監管實驗室（OMCL）
- (二) OMCL 偽藥檢驗訓練課程
- (三) 疑似不法藥物的市售監測調查研究(Market Surveillance Studies on Suspected Illegal Products (MSSIP) within the Network)
- 1、 Market Surveillance of Suspected Illegal Products MSSIP001: Slimming Dietary Supplements：2012 年針對膳食補充劑宣稱減肥（MSSIP001）。
- 2、 Market surveillance of Dietary Supplements advertised as Sexual Potency Enhancers (MSSIP002)：2013 年針對廣告宣稱增強性能力之膳食補充劑（MSSIP002）。
- 3、 Market Surveillance of Suspected Illegal Products, focused on Illegal Anabolics (MSSIP003): 2014 年針對非法蛋白同化激素檢測(MSSIP003)。
- (四) 偽藥與不法藥物檢測結果資訊收集與交換資料庫(Know X Database)。偽造原廠藥叫做偽藥(COUNTERFEITS)，其他非法藥稱不法藥物(Illegal



medicines)。

(五) 未知檢體能力試驗研究計畫 (SUP)

六、 不法藥物範圍包含醫藥產品 (MEDICINAL PRODUCTS)、偽藥 (COUNTERFEITS)、麻醉藥品與影響精神藥品及其前驅物 (NARCOTICS, PSYCHOTROPICS, DRUG PRECURSORS)、運動禁藥 (DOPING SUBSTANCES)、化粧品、膳食補充劑等 (COSMETICS, DIETARY SUPPLEMENTS)...。例如馬兜鈴酸，重金屬，在草藥產品生物鹼。

七、 不法藥物及醫藥產品的法律依據

(一) Illegal medicines / Medicinal product 醫藥產品：歐洲議會及理事會在 2001 年 11 月 6 日發布 DIRECTIVE 2001/83/EC 對於會員國供人類使用藥物的相關規定。

(二) Illegal medicines / Counterfeits 偽藥：The Medicrime Convention (藥物犯罪公約)、奧地利藥品法 Austrian Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz, AMG)、美國藥典、英國藥典、BASG -奧地利聯邦衛生保健安全辦公室。

(三) Illegal medicines / Narcotics...( 麻醉藥品與影響精神藥品及其前驅物)：Federal law on narcotic drugs, psychotropic substances and precursors (Narcotic Substances Act – SMG 麻醉物質法)、Federal Act on the Protection against health hazards in connection with new Psychoactive Substances (New Psychoactive Substances Act – NPSG 新精神活性物質法)。

(四) Illegal medicines / Doping (運動禁藥)：Anti-Doping Konvention、Anti-Doping-Grenzmengenverordnung 2015 – ADGMV。

(五) Illegal medicines / Cosmetics,...(化粧品、膳食補充劑等)：奧地利藥品法 Austrian Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz, AMG)、歐洲議會及理事會在 2001 年 11 月 6 日發布 DIRECTIVE 2001/83/EC 對於會員國供人類使用藥物的相關規定、BASG -奧地利聯邦衛生保健安全辦公室、其他化粧品及膳食補充劑相關法規。

## Legal supply chain

- 一、 在藥品的後市場監測中，Stakeholders 包含奧地利人口約 850 萬人、歐盟人口約 5 億以及歐盟理事會會員國及其人口。還有衛生部、藥品查驗、授權部門、MAH、國家衛生部門(公共衛生官員)、EDQM(醫藥品品質管理審查會)、EMA(歐洲藥物管理局)。
- 二、 授權類型有國家程序(National procedure)、互相承認程序 (Mutual Recognition Procedure, MRP) 和分散式審查程序 (Decentralized Procedure, DCP)、集中審查程序(Centralised procedure、未被授權的產品(“Not authorised” products)。
- 三、 國家程序(National procedure)：藥品上市許可申請，是向會員國提出申請在那個特定國家有意獨家銷售。在奧地利的法律依據：奧地利藥品法案 (Austrian Medicinal Products Act)。
- 四、 MRP procedure(互相承認程序):在一個國家得到上市許可後((RMS, Reference member state，即第一個授予市場權限的國家))，這個上市許可持有人可以申請其他歐盟會員國相互承認該上市許可(CMS, Concerned Member State)。RMS 提供資料給 CMS。即如果在歐盟某一國的申請獲得許可，便可根據該國與其他國家的相互承認程序將產品銷售至其他歐盟國家。
- 五、 DCP (decentralised procedure)(分散式審查程序):分散式程序保留了參考成員國(RMS, Reference member state，即第一個授予市場權限的國家)的概念，但歐盟所有成員國均有發表意見的權利，減小壟斷的風險。在分散式程序下，申請者要在同一天將資料提交給 RMS 及其他所有歐盟成員國(CMS, Concerned Member State)，然後參考成員國須在 120 天內完成審評報告、產品概述、標籤和受試者手冊等的準備。一旦參考成員國完成了上述工作，歐盟成員國就要在 90 天內完成審評報告和其他文件的審核，若無異議，就和參考成員國一起在 30 天內授與申請廠商在本國的市場權。
- 六、 Centralised procedure(集中審查程序)：即向總部設在倫敦的 EMA 遞交藥

品註冊資料，一經核准，便可在歐盟所有成員國銷售。由 EMA 交給 EMA 專家小組執行科學評估。奧地利當局也有代表在這個專家小組中。生物技術相關衍生產品只能選擇集中程序。

- 七、“Not authorised”products：符合其他法律依據，例如藥典。不要在申請註冊號碼(例如原料藥、有些草藥、在藥局給個別病人依據醫師處方箋準備的藥物)。
- 八、國家層級監測計畫:是由國家主管機關發動的，就國內樣品，以風險為基礎去抽樣檢驗產品及特定種類(原料藥及成品製劑)、進行品質缺陷報告的緊急檢測，還包括 MRP procedure(互相承認程序)、DCP (decentralised procedure)(分散式審查程序)、Centralised procedure(集中審查程序)。採樣規劃是由 OMCL 專家去做的。
- 九、 歐盟層級監測計畫：
  - 一、 由歐盟主管當局發動， CAP (Centrally authorized products, CAP) 集中審查核准藥品的檢驗，如新興的藥品及生物技術相關衍生產品之審查只能選擇集中程序。
  - 二、 針對集中審查核准藥品 (Centrally authorized products, CAP) 共同合作執行的抽驗計畫 (Sampling and Testing programme)，由 EMA 提供經費及選擇抽驗產品，EDQM 負責協調執行檢驗的官方藥品監管實驗室(OMCL) 與出具結果報告，由 3 個不同國家的查驗體系自市面上抽樣檢體，每年約抽驗 40 種 CAP 產品。CAP 網絡並由 6 個 OMCLs 代表及 1 位 EMA 代表組成諮詢小組。
  - 三、 OMCL 的檢驗操作應基於 ISO17025 的品質體系，以保證結果的可信度。OMCL 進行檢測後將報告提交給 EDQM，EDQM 收集各 OMCL 檢測結果後製作一份報告後再提交給 EMA。
  - 四、 集中審查核准藥品 (Centrally authorized products, CAP) 檢驗的里程碑
    - 1. 2007 年：該計劃的合作夥伴一致認為要將產品的固定數量 (40 件) 列入各年度計劃。

2. 2011 年：第一個 CAP Generics programme 被推出，是檢測抗凝血類的產品 Clopidogrel-based products。
  3. 2014 年：工作計畫內容包括 30 個供人類使用醫藥產品，8 個動物用藥和 5 個原料藥。
  4. 由 EDQM 執行 CAP 及相關抽驗計畫的協調工作，成功地進行 ISO9001 重新認證。
- 五、 MRP procedure(互相承認程序)、DCP (decentralised procedure)(分散式審查程序)的里程碑
- 1、 2000 年：建立了一個包含學名藥(generic medicines)MRP 產品的後市場監測研究計畫新的檢測試辦方案。
  - 2、 2005 年 5 月：開始了常規的檢測計畫及成果分享。來自 12-15 個會員國的 20 個 OMCLs，建立 MRP/DCP 資料庫，避免重複檢驗。該數據庫截至 2014 年 12 月有來自 33 個 OMCLs，共約 6200 筆 MRP- and DCP 產品資料。
- 六、 上市產品監測調查 Market Surveillance Studies：如果有一個 OMCL 檢測到一個問題，該實驗室可以在每年的 OMCL 年會期間提出建議。在年會以投票方式決定該項是否要啟動一項專案。檢測方案執行係採自願性的參與方式，由 EDQM 負責協調，並完成最終報告，這些檢測包含終產品、原料藥、草藥及其藥品。
- 七、 MSS testing (General Market Surveillance Scheme, MSS) 2014 年一般市售品監測計畫：
- 5、 2013 年敲定 2 項 MSS 計畫，低分子量 Heparin 原料藥和成品、眼藥水和鼻用製劑註冊為醫療器材的上市後監測計畫，
  - 6、 2 項 MSS 計畫陸續啟動 Telmisartan 製劑及原料藥、Pramipexole 製劑及原料藥。
  - 7、 平均有 13 個 OMCLs 參與這些研究
- 八、 檢驗結果會有四種情形
- 1、 All results comply：所有檢驗結果符合規定，沒有問題

- 2、 Issues identified：待確認問題，還要提送給許可證持有者、專家、專家確認
- 3、 Out of specification results：檢驗結果不符合規格標準，但對於病人的健康不會造成風險
- 4、 Serious findings：嚴重的發現有強力的證據及風險會危害到病人。
- 5、 2014 年檢驗監測研究計畫統計結果

檢驗監測研究計畫	樣本數	結果							
		A		I		O		S	
		樣本數	%	樣本數	%	樣本數	%	樣本數	%
CAP	11	11	100,0		0,0	0	0,0	0	0,0
MRP/DCP	94	88	93,6	2	2,1	4	4,3	0	0,0
MSS	14	14	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
QK (Quality control)	263	220	83,7	9	3,4	33	12,5	1	0,4
QMM (Quality management)	58	36	62,1	6	10,3	11	19,0	5	8,6
AM-Marktüberwachung: Qualitätskontrollen	440	369	83,9	17	3,9	48	10,9	6	1,4

## 中草藥

- 一、 在奧地利，Herbal Drugs 有 3500 種植物，民俗療法有在使用為 600 種。各品種相關資料可在 Austrian medical product index 查詢。可以從分類查詢傳統草藥產品 (Traditional herbal medicinal products) 或植物 (Phytological)。
- 二、 對於草藥的品質管制，規範在歐洲藥典及奧地利藥典，有草藥和草藥製劑製備的個論。
- 三、 在 2010 到 2014 之間，有檢驗 21 種、119 批次的草藥。檢驗結果符合規格的有 48%、符合規格的有 52%。最主要不符合規定的多是異物、夾雜

物(Foreign matter)、精油含量(Essential oil content)、總灰分(Total ash)、溶脹指數(Swelling index)。

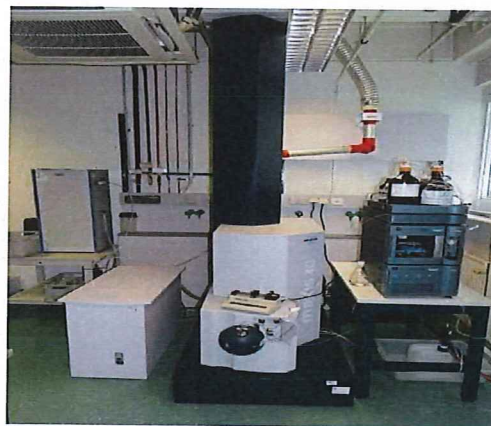
- 四、 草藥是依據歐洲及奧地利藥典規定，進行顯微鏡檢測異物及植物型態，並沒有檢測農藥殘留量。以顯微鏡檢測含有異物(Foreign matter)的草藥：  
Malvae folium(錦葵葉)含有雜草、小石頭；Zingiberis rhizoma(大黃)長霉；  
Matricariae flos(母菊花)含有昆蟲幼蟲及糞便(Bug larvae and bug faeces)。  
將檢測出的雜質等異物挑出稱重，不管是含有死掉的小蛇、沙子、石頭、雜草、小塑膠繩等，只要比例佔草藥整體重量 2%以下，是符合規定。
- 五、 草本藥物的特殊風險，自我給藥、高劑量、長期使用、兒童屬於一個重要易受傷害的群體、對於污染物影響未知(真菌，其他植物物種...)。因此草藥的品質管制相當重要。

## 實驗室參觀

### --不法藥物



不法藥物檢驗儀器 GC/MSD Agilent



不法藥物檢驗儀器

UPLC/Q-TOF-MS Bruker maxis 4G



不法藥物檢驗儀器 UPLC/PDA Waters



藥物溶離度檢驗儀器

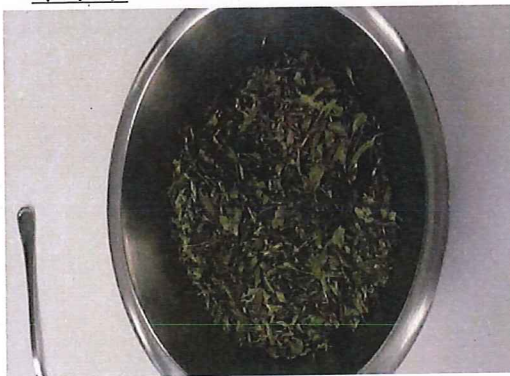


不法藥物-Atropine Autoinjection



不法藥物-膳食補充劑內含減肥藥成分

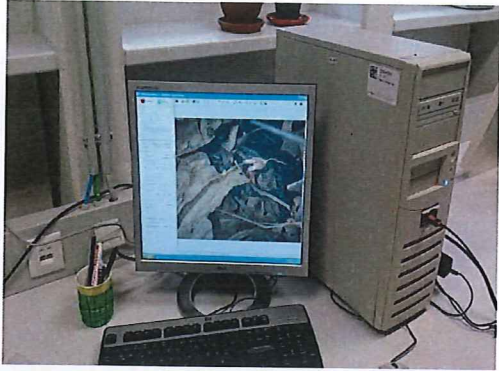
--中草藥



待驗草藥已開封檢體



檢驗人員以光學顯微鏡檢驗草藥含有  
異物(Foreign matter)



光學顯微鏡連接電腦螢幕顯示檢驗草藥情形



檢驗出草藥中含小蛇頭、花朵、塑膠繩等異物



本署人員與 CAPP 實驗室草藥檢驗人員討論檢測作業



本署人員與 CAPP 實驗室草藥檢驗人員討論檢測作業



104年10月8日

## 食品稽查

### 一、維也納食品稽查概況

- (一) 維也納是奧地利共和國的首都，維也納市政府設一位市長、兩位副市長並分為婦女與消費者保護、科學與文化、都市發展、教育及體育、環境、公共衛生及社會福利六個部門。
- (二) 在食品稽查方面維也納大約有 18000 家業者必須符合食品法相關規定，在市政府第 59 部門-食品檢驗和市場管理局主要負責食品業者稽查與檢驗，每年大約抽驗 11000 件樣品進行細菌和化學檢驗，稽查業者包含超市、零售商、餐廳、小型製造商及大型工廠，並不定期抽查業者環境衛生、病媒蚊防治、食品之製造加工及包裝情形、食品標示、衛生人員健康檢查及業者自主管理是否符合食品安全法規以保護消費者權益。
- (三) 目前奧地利的食品稽查人數為 283 人，維也納食品稽查人數為 40 人。

### 二、食品取樣和稽查

- (一) 奧地利衛生部、AGES 及奧地利九個州會組成工作小組，就每一年度 Sample Plan 規劃制定做討論；當 Sample Plan 制定後，衛生部會發下去給各州，各州依據所分配抽驗樣品項目及數量，自行訂定 Inspection Plan。
- (二) 整體奧地利在 2014 年食品取樣件數約 32000 件，在抽樣的 32000 件檢體中，不合格比率約 25%，多是標示不合格，真正有害人體健康之產品只有 3%。食品公司家數大約 190,000 家，執行稽查次數約 110,000 次。不是每家業者每年都會去稽查，要看風險高低決定稽查頻率。
- (三) 稽查的法源依據是依據奧地利食品安全和消費者保護法案 (LMSVG)，稽查符合食品衛生指引、審查業者自主管理情形、飲用水衛生、有機農業、玩具及商品、標示、化粧品 (標示、衛生、GMP)、膳食補充劑、基因改造食品。

- 三、(EG) 882/2004 頒布官方查驗規範，簡述如下。官方查驗的品質管制方向為具透明性、風險導向、適當頻率、目標再現性、有效性查驗(驗證)

- (一) 必須在有規律、風險性、適當頻率的基礎上進行
- (二) 要求要有透明的程序，查檢表單公開
- (三) 確保公平性
- (四) 透過文件化的程序協調
- (五) 稽查要有一致的標準，目前有 33 項稽查標準作業程序、25 項抽驗標準作業程序
- (六) 監測官方有效性的查驗(驗證)
- (七) 內部審查，是由奧地利衛生部會派人去各州審查稽查員稽查狀況；外部審查，是由歐盟 EU-FBO、DG-SANCO 派人去審查各會員國稽查狀況

#### 四、 風險評估

- (一) 個別公司的風險評估：公司評估必須從 Integrative Risk Control Plan (RIK) 綜合風險控制計畫、Business Oriented Risk (BOR)公司面向風險、Inspection Oriented Risk (KOR)稽查面向風險，這樣一個共同評價的基礎上。由電腦加總 RIK、BOR、KOR 計算公司整體風險。
- (二) 檢查頻率也源於風險評估導向的方式，這是確保官方查驗是在風險的基礎上展開的，風險評估有客觀根據。

五、 Integrative Risk Control Plan (RIK) 綜合風險控制計畫：是在風險評估的基礎上，將公司依風險分類(3-9)，公司風險分類若屬於 RIK 9 則該公司每年查驗機率是 100 %、RIK 8 每年查驗是 80 %、RIK 7 每年查驗是 50 %、RIK 6 每年查驗是 35 %、RIK 5-4 每年查驗是 20 %、RIK 3 每年查驗是 10 %。

#### 六、 Business Oriented Risk (BOR) 公司面向風險：

- (一) RIK 並沒有確定特定的風險，僅適用於將公司分類型；若以 Business Oriented Risk (BOR)可以將公司分成四類
  - 1- 小       ：將標準檢查頻率提高 30%
  - 2- 中等     ：保持不變
  - 3- 大       ：將標準檢查頻率減少 15%

4- 非常大：將標準檢查頻率減少 30%

(二) BOR 資料正由食品稽查員收集中。

七、 Inspection Oriented Risk (KOR)稽查面向風險: KOR 是將下述面向透過查檢表進行評估的結果，並參考過去稽查抽驗結果

(一) 結構，特定設備，特定工廠

(二) 食品的處理，詢問員工實際作業程序

(三) 衛生和培訓的實施

(四) 評估書面文件，業者 SOP、製程管理、品管報告

八、 Authorisation and Duties 第 35 條稽查的授權和職責規定

奧地利食品安全和消費者保護法案 (LMSVG) 第 35 條是稽查的授權和職責規定，通過品質管制系統進行稽查的責任(Duty of conducting inspections via QMS)、資訊揭露(Information Disclosure)、避免吸引注意力的責任(Duty of avoiding the attracting of attention)、責任報告(Duty to report)、如果有缺陷要交付查驗報告(Delivery of inspection report in case of deficiency)、擅自進入(Trespassing)、調查責任(Duty of Investigation)、抽樣責任(Sampling Duty)、協助責任(Duty of Assistance)、執法職責(Enforcement Duty)、Reporting Duty 報告責任 (§§ 81 and 90)、Impose Criminal Punishment 實施刑事處罰 (§§ 21 and 50 VStG)。

九、 Authorisation and Duties 第 38 條稽查的授權和職責規定

奧地利食品安全和消費者保護法案 (LMSVG) 第 38 條是稽查的授權和職責規定，檢驗程序受理(Acceptance of inspection procedure)、公權力支持 (Support of public authority)、授權人員任命 Nomination of authorised person according to (§ 9 VStG) 、Allow inspection of documents for retracing 稽查文件(Business records 業務紀錄、Delivery order 交貨單、Data 數據)、生產, 加工,產品資訊(Information on production,processing,products)、Comply with decree(遵守法令)、程序依據 EG 178/2002 規定(Procedure according to Art. 19 VO (EG) 178/2002)、對比樣品(Right to contrasting sample)、檢驗報告

Right to inspection report 。

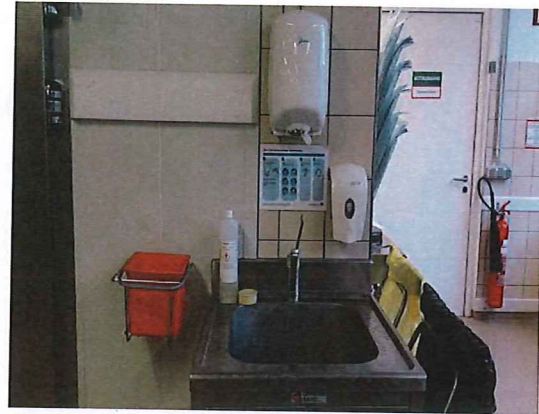
- 十、 奧地利食品安全和消費者保護法案 (LMSVG) 第 39 條規定  
違反食品法規的通知(Notice of breaches against legal food code)；改正缺失和減少風險的指令(Directive of provisions to remedy defects or minimize risks- Remedy defects in situ 現場立即改善、- Written prompt 書面限期改正、- Administrative decision 行政決定暫停營業)；罰錢是第二種可能性(Penalty is second possibility)，例如有缺失公司限期改正(第一種可能性)，若屆期未改正才會罰錢(第二種可能性)。
- 十一、 奧地利食品安全和消費者保護法案 (LMSVG) 第 41 條沒收
  - (一) 強制沒收(Duty to confiscate)，必須產品是有害人體健康、依第 39 條未依規定改正會讓消費者面對不安全的食品；
  - (二) 容易腐敗的產品對人體無害的處置(Harmless disposal of easy perishable goods)
  - (三) 4 個星期內沒收令(Confiscation order within 4 weeks):若是食品稽查員於稽查時發現違規事項，可以先現場封存沒收違規產品，但必須將稽查報告送交法院裁判，這項封存沒收行為是否符合法律規定，法院必須在四週內做出決定，因為憲法規定，強制公權力的執行必須要有兩個單位(如衛生單位及法院)，不可以只有衛生單位的稽查員就決定。
- 十二、 VO (EG) 178/2002 第 19 條第 1 項規定，企業經營者責任，如果商品從市場上回收是屬於強制性的，要通知主管機關，如果必要也要通知消費者。
- 十三、 VO (EG) 178/2002 第 19 條第 2 項規定，公開不合格資訊，要通知政府當局，如果產品已經流通出去，要通知消費者，通路要辦理回收，銷售者要將回收通知貼在櫃檯，食品貿易商要協助通路商(食品可追溯性)。
- 十四、 VO (EG) 178/2002 第 19 條第 3 項及奧地利食品安全和消費者保護法案 (LMSVG) 第 43 條規定，如果企業經營者責任疏失，聯邦部長需要告知公眾。

## 參訪 Oberlaa 食品工廠

- 一、 由維也納食品稽查員陪同參訪 Oberlaa 食品工廠，該工廠創立於 1974 年，製作多項蛋糕、馬卡龍、派餅、巧克力及季節應景食品等多項暢銷知名甜點。該工廠網站說明採用天然成分，最高品質，獨特的技巧製作特殊糕點，追求最高的質量和新鮮度。該工廠目前員工人數有 52 人。
- 二、 食品稽查員說明稽查作業
  - (一) 食品工廠稽查重點在 GHP、HACCP，抽查業者環境衛生、病媒蚊防治、食品製造加工及包裝情形、食品標示、衛生人員健康檢查及業者自主管理是否符合食品安全法規以保護消費者權益。
  - (二) 執行該工廠現場衛生環境稽查應注意事項：天花板及地板應完整、不可以破裂，環境應保持清潔，詢問員工平日製作完甜點後現場清潔情形，烤箱溫度設定操作與紀錄、作業現場病媒蚊防治情形等。
  - (三) 查核該工廠相關文件資料：如製程、標準作業程序、員工教育訓練資料、烤箱溫度進度、產品效期評估資料、病媒蚊防治紀錄、現場異常狀況處理紀錄表等。
  - (四) 有關該工廠成品留樣規定，稽查員表示依規定並未有該類食品工廠強制留樣之規定，目前有留樣的業者大約只佔 50%。因該工廠產品效期短，銷售迅速，因此未辦理留樣作業，經調閱該公司產品有效日期資料，若產品效期為 20 天，則在市面流通之該產品，倘有效期限僅剩下 10 天(有效日期的一半)，就會由販賣點退回該工廠，但該公司人員表示因產品暢銷，幾乎少有退回品，若有退回係提供試吃用途。
  - (五) 有關該工廠產品檢驗情形，稽查員則表示抽樣檢驗係針對高風險之原料進行檢測，如奶油，每年會送驗 5 批。



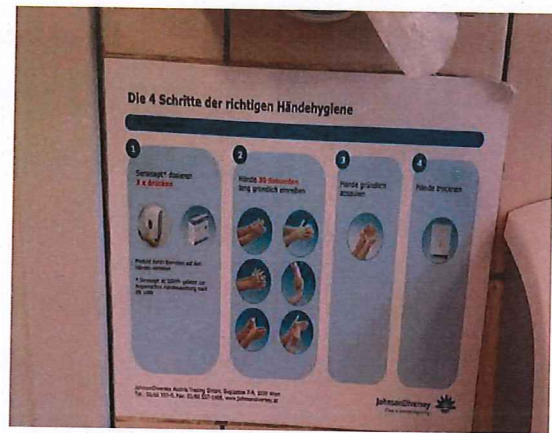
Oberlaa 食品工廠大門入口處



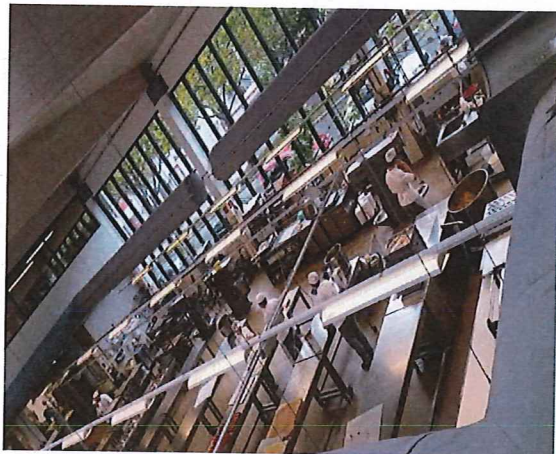
現場作業區洗手台



自動切蛋糕機器



洗手台前方貼置洗手四步驟圖



一樓現場作業區照明清楚



腳踩式垃圾桶，平時開口封閉，減少病媒蚊孳生



奶油攪拌機



烤箱(螢幕顯示 150°C、8 分鐘)



成品儲存庫(16°C ; 63%)



蛋糕半成品冷藏庫(-2°C)



成品儲存庫溫度濕度顯示面板



成品包裝區



派皮麵團



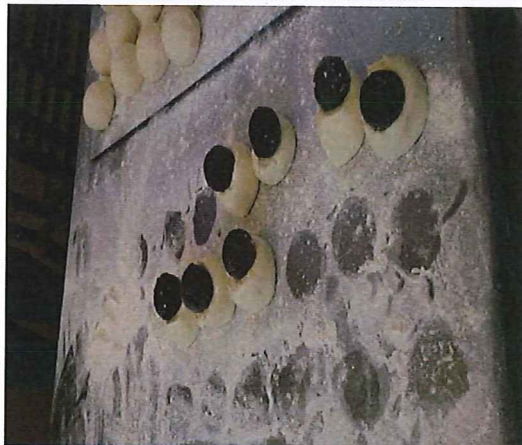
聖誕節應景食品製作



現場人員製作裝飾翻糖



裝飾翻糖成品



罌粟籽內陷糕點



各式各樣巧克力成品(待包裝)



## 心得與建議

- 一、感謝 AGES 安排為期 2 周的考察及討論行程，在食品安全的管理，包括採樣及稽查計畫，台灣與奧地利在策略思考上是相似的。AGES 整合自農產品到產品的檢驗分析，確保奧地利民眾的飲食安全，並結合檢驗分析及風險評估，建立奧地利整體的食品安全背景資料，並據以進行風險溝通，減輕民眾的疑慮，另利用電視、網路及廣播等媒體傳達正確訊息，在平時即進行溝通，建立 AGES 的專業形象。
- 二、EFSA 所為之食品安全風險評估報告是各國紛紛引用之資料，而 EFSA 現任局長 Dr. Bernhard Url 正是 AGES 前署長，由此顯見 AGES 在歐盟的風險評估機制上扮演要角。雖然我國參與國際組織條件受限，或可思考透過雙邊合作彌補國際組織參與的不足。目前正值我國評估是否建立風險評估專責機構之際，與 AGES 就此領域的合作也是可考慮的選項之一，本署亦刻正評估於 2016 年邀請 AGES 專家來台進行交流。
- 三、經過多年的宣導與溝通，奧地利大部分的民眾能體認風險無處不在，關切如何將風險控管在合理的範圍內，也不再追求「零風險」的環境，民眾更能接受透過科學數據的理性溝通。在產品的風險把關上，歐盟賦予業者更多自律的責任，要求業者以高標準做好自主管理，政府單位則是扮演輔助性的角色，透過宣導，讓民眾知道如何識別風險、避開風險；透過監測、稽查，盡可能將食品危害風險降低至可接受範圍，最終形成民眾、業者及政府三重把關、三贏的局面。
- 四、在食品微生物的檢驗分析，歐盟與奧地利均依據食品微生物標準 (Microbiological Criteria for Foodstuff, COMMISSION REGULATION (EC) No 2073/2005) 要求業者進行微生物的檢測，確認產品符合該標準，其特色為進行採樣計畫，不同的產品在不同的批次中均有設定採樣數，並依不同的微生物設定其最大檢測限值，例如即食嬰兒食品檢測李斯特菌時，其每批需採樣 10 個樣品，以 25g 重量進行檢測，檢驗結果必須為陰性。奧地利在進行業者稽查時，需查核這些檢驗資料，確認該產品符合微生物標準，

- 而在 AGES 進行食品採樣計畫時，其採樣數及種類則是依需求進行設計，不一定要依歐盟食品微生物標準的採樣模式。
- 五、 AGES 以科學性的方法進行風險分析，依風險分析的結果決定該國的風險地圖後，進行科學性的採樣及稽查計畫，確認該國的實際狀況，更因為 AGES 是一個獨立的風險評估單位，其所作成的數據庫在運用於後續風險溝通時，更能被民眾所接受；我國亦可學習奧地利管理模式，將食品採樣及稽查計畫成果，進行統計分析，確認我國風險地圖及現有狀況，依此研擬多年期的研究計畫，確實導入風險評估技術到食品安全管理系統，並做為未來食安議題風險溝通的背景資料，促進我食品安全管理體系的健全發展。
- 六、 於不合格產品的下架手段，奧地利分為「寂靜回收」及「公開回收」二種：「寂靜回收」是運用於當產品被查到違反相關規定，但該不合格情節不會對民眾造成立即、重大健康危害的問題時；而「公開回收」則是用於當產品有立即性危害之時，此二分類主要係為避免釋放過多產品(特別是食品)不良事件，而造成民眾的過度恐慌。
- 七、 AGES 為食品、藥品、醫療器材及植物藥品的檢驗單位，未來雙方可續進行檢驗分析技術交流，例如食品中非目標物質檢驗分析、農藥殘留及真菌毒素檢驗等。藥政管理方面，AGES 在上市前及上市後的管理與通報程序亦有完整規劃，建議可持續加強人員的互訪與專業交流，建立起長期合作模式，赴歐取經並分享我國管理模式。
- 八、 再次感謝 AGES 對此次行程安排的用心，讓我方帶回許多寶貴的經驗，及我駐奧地利代表處陳大使及同仁的聯繫與協助，並適時提供當地事務分享，深化本次訪問的成果。