



《國際 GMP 標準專區》

建立以風險管理為基礎之缺失分類原則

前言

2002 年，美國 FDA 率先提出「21 世紀醫藥品 cGMP 管理新挑戰」，於藥品生命週期之品質管理中導入風險管理的新品質概念；2005 年，ICH 公告「Q9 Quality Risk Management (品質風險管理)」指導文件，ICH Q9 不僅闡述製藥產業導入風險管理之應用原則，更強調政府權責單位於 GMP 稽查制度之應用。2006 年，國際醫藥品稽查協約組織 (PIC/S) 年度研討會，亦針對「ICH Q9 品質風險管理」於稽查活動規劃與相關作業之影響進行討論。由此可見，運用風險管理於 GMP 稽查活動、稽查缺失分類等，將是建立有效醫藥品 GMP 稽查管理制度的不二法門，此亦是未來我國對於藥廠稽查管理最重要的原則。

回顧我國推動實施藥廠 GMP 的歷程，對於查核所見缺失的判定，主要係彙整過去查廠時各廠之缺失，經分類分級後以實例列舉方式作為判定依據，並可提供其他藥廠參考，避免重蹈覆轍；而當時之缺失分級係依據嚴重程度分為++++、+++、++、+等四個等級，查核發現列屬++++（關鍵性缺失）之藥廠判定為嚴重違反 GMP。而隨著國際趨勢，近年衛生署參考 PIC/S GMP 規範，於 93 年 6 月 1 日公佈修訂「違反 GMP 規定之 GMP 稽查缺失分類等級」規定，將原訂四個缺失等級分類改為三個缺失分類等級為「嚴重 (critical)」、「中度 (major)」及「其他 (others)」，其中「其他 (others)」相當於過去的++、+缺失等級之合併。而為了使各缺失等級更明確、以達到 GMP 要求標準一致化的目標，本局已積極研訂我國 GMP 稽查所見缺失分級定義，另也參考澳洲及加拿大等國家的做法，列舉各等級缺失案例供國內業者參考，希望業者能自我提升 GMP 管理要求，亦可避免執行稽查時缺失判定之爭議。

稽查缺失分類分級之定義

參考 PIC/S-Inspection report format (Definition of Deficiencies)、加拿大 Health Canada-Risk classification of GMP observation、澳洲 Therapeutic Goods Administration-Classification of deficiencies 等之規範，定義我國 GMP 藥廠稽查所見缺失分類分級如下：

缺失分級	定 義
嚴重缺失	1. 已生產出對人體有害之產品或導致具顯著風險會生產出對人體

	有害之產品的缺失。 2. 涉及產品或數據的欺詐、不實陳述或造假行為的任何觀察。
中度缺失	1. 已生產出或可能會生產出不符查驗登記之產品的缺失。 2. 顯示與 GMP 有重大偏離/偏差。 3. 顯示與製造許可條款有重大偏離/偏差。 4. 顯示批次放行無法執行滿意的程序或被授權人員未履行其要求的職責。 5. 數個「其他缺失」可能被整合成代表一個中度缺失，並應就該中度缺失進行解釋及報告。
其他缺失	1. 未能歸類為嚴重或中度缺失，但顯示偏離 GMP 之缺失。 2. 缺失較為輕微，或者是沒有足夠的資訊將其歸類為嚴重或中度缺失。

上述缺失分類分級原則係基於風險管理的精神，所以即使是相似的缺失，也可能會因產品屬性差異而列屬不同等級，例如在有些情況下，某一中度缺失可能會被歸類為嚴重缺失等級，或多項中度缺失的組合而顯示嚴重的系統失當，也可能會被歸為一種嚴重的缺失；另，先前稽查報告出現的缺失未予改善，在下次稽查時亦可能會被列為較高等級的缺失。因此廠內對於各項缺失應以風險評估精神考量缺失之嚴重程度，並以其作為執行矯正及預防措施之參考。

稽查缺失案例說明

參考加拿大與澳洲公布之缺失案例，並比較國內與國際間對於缺失分級的差異性。由此擷取較重要的案例，除了供業者參考、減少稽查缺失判定之爭議外，亦可對前述之缺失定義提供較明確的說明：

有關嚴重缺失部分，國際間對於嚴重缺失之案例大多著重於交叉污染、各項紀錄造假等問題，尤其廠內如生產無菌製劑、高致敏性、高毒性等產品時，其缺失風險明顯就會提升。各項嚴重缺失如：無空氣過濾系統去除在製造期間可能產生的空氣浮游污染物、無菌產品之空調系統普遍性的失靈並造成廣泛之交叉污染、製造高風險產品(如青黴素、頭孢子菌素、抗腫瘤藥物、類固醇、荷爾蒙)未有適當隔離而造成污染風險、以及原料、最終產品放行未經測試確認其符合規格、沒有主要批次製造文件、製造與包裝報告、分析結果的偽造與不實陳述、無法取得建立架儲期藥品之資料等。而無菌製劑生產時常發現之嚴重缺失如：用於無菌產品之水系統沒有確效、缺乏滅/無菌確效、沒有執行培養基充填以確認無菌充填操作的有效性、無菌充填產品的充填期間未有環境管制、對培養基充填得到不滿意的結果，仍然維持無菌充填操作等。

對於中度缺失部分，雖不至於列為嚴重缺失，但其缺失明顯與 GMP 有重大偏差，合併多項中度缺失仍可能升級至嚴重缺失，例如：健康與衛生規範不確實、各項機器設備未經驗證或未執行維護保養、校正等、一般製劑之空氣調節(HVAC)與純淨水(PW)系統沒有經過驗證、原料抽樣沒有防止污染或交叉污染的隔離區/

沒有足夠的預防措施、未有足夠的製造/儲存空間可能導致混雜、設備未有使用日誌、各項作業變更未經核准或未有紀錄、缺乏適當的識別，造成高的混雜機率、拒用原物料與產品無適當的標示/儲存可能產生混雜、最終產品沒有保留留存樣品、原料藥/最終產品/安定性試驗/生產設備的清潔程序的檢驗/分析方法未經確效、製程未經確效、無變更管制系統、偏離（Deviations）未依標準作業程序進行適當的調查及文件化。而無菌製劑方面之中度缺失包括：無適當的滅菌處理/消毒計畫、培養基充填未充填足夠的單元數、培養基充填未模擬實際操作作業、無安瓿的洩漏試驗、同批次產品分次滅菌時，其無菌性試驗未依各別滅菌器裝載批分別執行等。

對於其他缺失部分，其缺失較為輕微，包括未限定被授權人員進入生產區、原料樣品沒有留樣、在潔淨區與無菌區中所呈現的最多人員數目沒有適當的管制、缺陷的設備或不使用的設備沒有移除或沒有適當地標示、回收程序不完整、衛生處理或健康與衛生計畫，未被作業人員正確地履行或遵循等。

結語

稽查缺失之定義僅是原則、查廠缺失則多如牛毛無法一一列舉，其重點在於提醒業者能以風險管理的精神考量廠內各項作業，尤其特別注意高風險性產品的生產管理，進而不斷自我提升各項作業標準，才能讓我國藥廠 GMP 標準與國際接軌，提升國產藥品品質，保障民眾用藥安全。

《活動訊息》

1. 本局主辦「藥廠 GMP 國際化說明會」（藥師繼續教育學分 2.5 小時），於 97 年 8 月 21 日、8 月 22 日和 8 月 25 日各在中區、南區和北區舉行，參加總人數共 344 人。
2. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「(97)醫用氣體 GMP 作業管理說明會」，南區和北區各於 97 年 8 月 27 日和 9 月 2 日圓滿落幕，與會總人數約 100 人。

《業者交流》

97 年 3 月 19 日、3 月 26 日和 4 月 2 日「國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）藥品優良製造規範指導手冊－總則與附則」說明會 Q&A（下）

Q4：請說明「5.54. ……從分/包裝線上取出的樣品不得置回。」

A：原文「take away」係指已離開生產線之樣品不得置回，該條文之主要目的在於避免交叉污染與混雜（mix-ups），如果取出的樣品拿去執行 IPC（in-process control）實驗時，則不可將試驗剩餘之檢品放回批次中，如果操作人員只是在線上取樣檢查產品外觀或標籤後隨即放回之情形，則不受

影響。

Q5：有關附則 8 包裝材料的抽樣，可不可以作進一步的說明或提供參考資料？

A：這部分與現行 GMP 法規要求相同，其抽樣數應有統計學依據。

Q6：對照樣品要不要留存賦型劑？

A：依附則 19 2.1，所提原料原文為 starting material，包括原料藥和賦型劑，故對照樣品須留存賦型劑。

Q7：留存樣品有沒有包括裡面的藥品？若產品為 1 千顆瓶裝，是否須留存 1 千顆，還是具代表性的樣品即可？

A：留存樣品是來自一個最終產品批次之完整包裝單元的樣品，包括裡面的藥品，若產品為大包裝，非原包裝數量是可以接受的。

Q8：有關對照樣品跟留存樣品，對照樣品有提到至少兩倍檢驗量，那留存樣品要留存多少？

A：留存樣品是為識別目的留存，於產品相關批次架儲期內供比對，若藥廠以對照樣品來代替，需注意留存數量是否足夠。

GMP 電子報 第 7 期

中華民國 97 年 9 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局

電話：(02)26531318

11513 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.nlfd.gov.tw>

發行人：陳樹功

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉（依姓氏筆劃排序）

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@nlfd.gov.tw