

國際間採認製藥廠GMP查核結果之分析探討

王湘瑜 傅淑卿 陳映樺 遲蘭慧 李明鑫

食品藥物管理署品質監督管理組

摘 要

國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)係由各國藥品GMP稽查權責機關組成之國際合作組織，旨在促進各國藥品GMP法規調和及稽查標準一致性，為會員間藥品GMP國際合作之平台。為了解國際稽查趨勢及PIC/S會員間採認查核結果之情形，本研究統計分析2016 - 2018年期間PIC/S會員執行之海外藥廠稽查，結果發現PIC/S會員每年執行之海外查廠總數皆超過1,000廠次，涵蓋全球超過80個國家，其中逾半數以上的受查藥廠位於非PIC/S會員國境內，主要為印度及中國大陸，而赴其他會員國境內執行海外查廠的情形約占PIC/S會員海外稽查的40%；研究並發現有超過300家藥廠在近3年內被不同PIC/S會員重複查核之情形。配合PIC/S組織推動以書面審查取代實地查廠之合作模式，食藥署將朝向整合國際資源來落實藥廠GMP管理。

關鍵詞：國際醫藥品稽查協約組織、藥品優良製造規範、藥廠稽查

前 言

「國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)」成立於1995年，前身「Pharmaceutical Inspection Convention, PIC」係由歐洲自由貿易協會(European Free Trade Association, EFTA)於1970年代為了會員國間相互承認藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)稽查結果之目的而提案設立。PIC會員以國家為單位，10個創始會員皆為EFTA會員國，至1995年共有18個國家加入PIC組織。1995年歐盟成立後，為因應歐盟體制，更有彈性的國際合作組織「Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PICS」因運而生，改以

各國主管藥品GMP稽查之權責機關為會員主體，並與PIC併行運作，合稱為PIC/S組織，會員數由8個初始會員逐年成長，至2019年1月含我國食品藥物管理署(簡稱食藥署)已有52個會員，分屬49個國家(表一)，主要位於歐洲，其他如美國、加拿大、新加坡、馬來西亞、日本、南韓、澳洲、紐西蘭及南非等，範圍涵蓋全球5大洲。

PIC/S組織致力於國際間藥品GMP法規標準協和、稽查品質一致化，及作為各國藥品GMP主管機關間的溝通合作平台，藉由會員資格之要求與入會時嚴謹的評估程序，確保所有會員具備相等的GMP法規與管理制度，在會員間互信的基礎上，更容易地交流GMP資訊，進而自願性採認藥品GMP查核結果⁽¹⁾。

近年來，隨著全球化的影響，藥品的生產

表一、PIC/S會員清單

國家	會員單位	備註
阿根廷	National Institute of Drugs, INAME	
澳大利亞	Therapeutic Goods Administration, TGA	
奧地利	Austrian Agency for Health and Food Safety, AGES	EU/EEA成員 ^註
比利時	Federal Agency for Medicines and Health Products, AFMPS	EU/EEA成員
加拿大	Health Canada - Regulatory Operations and Enforcement Branch, ROEB	
台灣	Taiwan Food and Drug Administration, TFDA	
克羅埃西亞	Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia, HALMED	EU/EEA成員
塞浦路斯	Pharmaceutical Services, CyPHS	EU/EEA成員
捷克	<ul style="list-style-type: none"> • State Institute for Drug Control, SÚKL • Czech Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicines, ISCVBM (動物用藥) 	EU/EEA成員
丹麥	Danish Medicines Agency, DKMA	EU/EEA成員
愛沙尼亞	State Agency of Medicines, SAM	EU/EEA成員
芬蘭	Finnish Medicines Agency, FIMEA	EU/EEA成員
法國	<ul style="list-style-type: none"> • French National Agency for Medicines and Health Products Safety, ANSM • French Agency for Food, Environmental & Occupational Health Safety, ANSES (動物用藥) 	EU/EEA成員
德國	<ul style="list-style-type: none"> • Federal Ministry of Health, BMG • Central Authority of the Laender for Health Protection regarding Medicinal Products and Medical Devices, ZLG 	EU/EEA成員
希臘	National Organization for Medicines, EOF	EU/EEA成員
香港	Pharmacy and Poisons Board of Hong Kong, PPBHK	
匈牙利	National Institute of Pharmacy and Nutrition, NIPN	EU/EEA成員
冰島	The Icelandic Medicines Agency, IMA	EU/EEA成員
印尼	National Agency for Drug and Food Control, NADFC	
伊朗	Iran Food and Drug Administration, IFDA	2018年入會
愛爾蘭	Health Products Regulatory Authority, HPRA	EU/EEA成員
以色列	Institute for the Standardization and Control of Pharmaceuticals, ISCP	
義大利	Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA	EU/EEA成員
日本	<ul style="list-style-type: none"> • Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW • Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA 	
韓國	Ministry of Food and Drug Safety, MFDS	
拉脫維亞	State Agency of Medicines, ZVA	EU/EEA成員
列支敦斯登	Office of Healthcare, AG	EU/EEA成員
立陶宛	State Medicines Control Agency, SMCA	EU/EEA成員
馬來西亞	National Pharmaceutical Regulatory Agency, NPRA	
馬爾他	Medicines Authority Malta, MAM	EU/EEA成員
墨西哥	Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risks, COFEPRIS	2018年入會

表一、PIC/S會員清單(續)

國家	會員單位	備註
荷蘭	Health and Youth Care Inspectorate, IGJ	EU/EEA成員
紐西蘭	Medicines and Medical Devices Safety Authority, Medsafe	
挪威	Norwegian Medicines Agency, NOMA	EU/EEA成員
波蘭	Chief Pharmaceutical Inspectorate, CPI	EU/EEA成員
葡萄牙	National Authority of Medicines and Health Products IP, INFARMED IP	EU/EEA成員
羅馬尼亞	National Agency for Medicines and Medical Devices, NAMMD	EU/EEA成員
新加坡	Health Sciences Authority, HSA	
斯洛伐克	State Institute for Drug Control, SIDC	EU/EEA成員
斯洛維尼亞	Agency for Medicinal Products and Medical Devices, JAZMP	EU/EEA成員
南非	South African Health Products Regulatory Authority, SAHPRA	
西班牙	Spanish Agency for Medicines and Medical Devices, AEMPS	EU/EEA成員
瑞典	Medical Products Agency, MPA	EU/EEA成員
瑞士	Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic	
泰國	Food and Drug Administration, Thai FDA	2017年入會
土耳其	Turkish Medicines and Medical Devices Agency, TMMDA	2018年入會
烏克蘭	State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control, SMDC	
英國	<ul style="list-style-type: none"> Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA Veterinary Medicines Directorate, VMD (動物用藥) 	EU/EEA成員
美國	United States Food and Drug Administration, US FDA	

註：EU/EEA成員係指歐盟(European Union)/歐洲經濟區(The European Economic Area)成員

與供應鏈越趨複雜，從原料藥生產源頭到病人使用端可能橫跨數個國家，僅靠單一主管機關已難以應付日益龐大的稽查需求，且藥廠須面對不同主管機關的重複查核亦增加更多成本，在資源有限的情況下，更須仰賴跨國主管機關間的相互合作，以完善藥品全生命週期之管理。有鑑於此，PIC/S組織鼓勵會員間建立互信機制，進而採認其他會員的查核結果，並將此作為「2018-2020 PIC/S發展藍圖(PIC/S Road Map 2018-2020)⁽²⁾」的主要推動項目，以減少重複查廠，發揮合作效益。

PIC/S組織為了解會員間自願性採認查核結果之情形，曾於2015年對會員及合作夥伴進行問卷調查，至2016年含當年新加入之

2個會員「克羅埃西亞HALMED」及「香港PPBHK」，共收到48個會員的回復⁽³⁾，其中可直接採認其他會員之查核結果者，包含6個國家的主管機關(瑞士、香港、列支登士敦、馬來西亞、新加坡及烏克蘭)可直接採認PIC/S會員核發之GMP證明文件，與5個國家的主管機關(台灣、澳洲、加拿大、印尼及荷蘭)可以PIC/S會員執行之查廠報告與藥廠缺失改善結果進行書面審查，取代海外實地查廠，而調查結果亦顯示除歐盟會員國間直接採認彼此之查核結果外，其餘多數會員仍必須在彼此簽署相互承認協議(Mutual Recognition Agreement, MRA)的條件下，才能直接採認查核結果。PIC/S會員約6成係歐盟成員，在歐盟成立後，

簽署相互承認協議係歐盟執委會之權責，歐盟會員國無法單獨與第三國簽署藥品GMP相互承認協議，而即使在同屬PIC/S會員的情況下，非歐盟成員國者仍須與歐盟簽署相互承認之MRA，才可免除其海外實地查廠，目前與歐盟簽有藥廠查核結果互認MRA的國家包括澳洲(1999年)、加拿大(2003年)、以色列(2013年簽署ACAA，為僅限地中海國家之特殊MRA)、日本(2001年)、紐西蘭(1999年)、瑞士(2002年)及美國(1998年)。

PIC/S會員間除自願性通報其他會員其境內之海外稽查計畫外，為鼓勵會員間的資訊共享與推動跨國聯合稽查(Joint-inspection)，透過相互合作累積彼此之信賴基礎，PIC/S秘書處每年邀請所有會員及合作夥伴(WHO、EDQM、UNICEF及EMA)自願性分享年度海外藥廠查核清單，清單內容包含當年度該單位規劃執行海外稽核之國家、藥廠名稱與地址、查核品項或劑型、稽查日期、稽查單位及聯絡人，PIC/S秘書處將收集之清單資訊彙整後，提供給有回饋分享之會員。

材料與方法

本研究以PIC/S秘書處分享之2016-2018年會員海外藥廠查核清單作為研究材料，每年皆有約7成的會員回饋清單或聲明不執行海外查廠(各年度的會員數及回復情形詳如表二)，透過分析比較近3年PIC/S會員規劃執行之海外稽

查任務及查核次數統計，藉此了解國際稽查趨勢，並深入探討PIC/S組織推動會員間採認GMP查核結果之情形，研究結果另輔以其他會員通報我國食藥署其海外查廠資訊以了解國內藥廠接受其他PIC/S會員查核之情形，作為我國日後推動與他國藥品GMP主管機關相互合作之參考依據。

結果與討論

一、各國藥廠被PIC/S會員查核情形

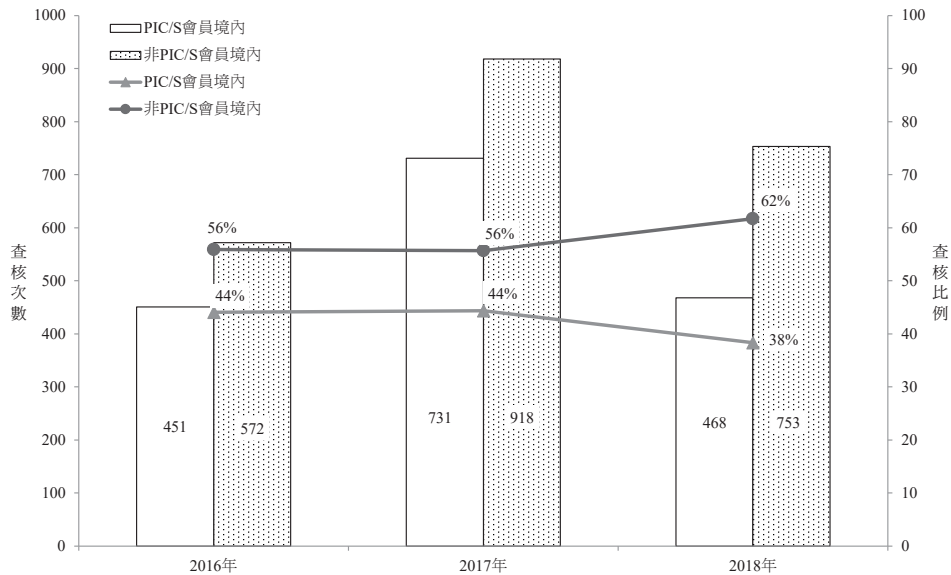
依據PIC/S會員於2016-2018年間海外查廠次數之統計結果，近3年PIC/S會員執行之海外查廠總數每年皆超過1,000廠次(表二)，涵蓋全球超過80個國家，逾半數以上位於非PIC/S會員國境內，且所占比例逐漸增加，另約40%的海外查核係位於其他會員國家境內(圖一)。被PIC/S會員海外查核之藥廠所在國中，查核次數排名的第一、二名皆為目前尚非PIC/S會員國的印度及中國大陸，而第三到第十名(美國、德國、韓國、法國、加拿大、義大利、瑞士及日本)則均為PIC/S會員國(圖二(a))，其中印度連續三年位居首位，占了PIC/S會員每年赴海外執行查核總數的30%以上，而第二名的中國大陸被查核比例更逐年增加，由2016年的11%至2018年已超過20%(圖二(b))，2016-2018年期間僅印度及中國大陸即占PIC/S會員海外查核總數的50%，意味著有一半的PIC/S海外稽查資源運用在此兩大藥品原料藥生產國，顯

表二、2016-2018年PIC/S會員海外查核清單回復情形

項目	2016年	2017年	2018年
PIC/S會員數(含合作夥伴) ^a	48 (52)	49 (53)	52 (56)
回饋海外查廠清單之會員數(含合作夥伴) ^b	38 (42)	37 (40)	41 (45)
海外查核總數	1,023	1,649	1,221

^a PIC/S組織之合作夥伴為WHO、EDQM、UNICEF及EMA

^b PIC/S會員中捷克ISCVBM、愛沙尼亞SAM、香港PPBHK、冰島IMA、以色列ISCP及列支登士敦AG聲明不執行海外查廠，另合作夥伴中EMA不執行海外查廠，由其成員國代表執行稽查



圖一、2016-2018年PIC/S會員及非會員境內藥廠被PIC/S會員海外查核之次數與比例

見兩國在全球藥品供應鏈中的重要性逐年上升及其舉足輕重之角色。

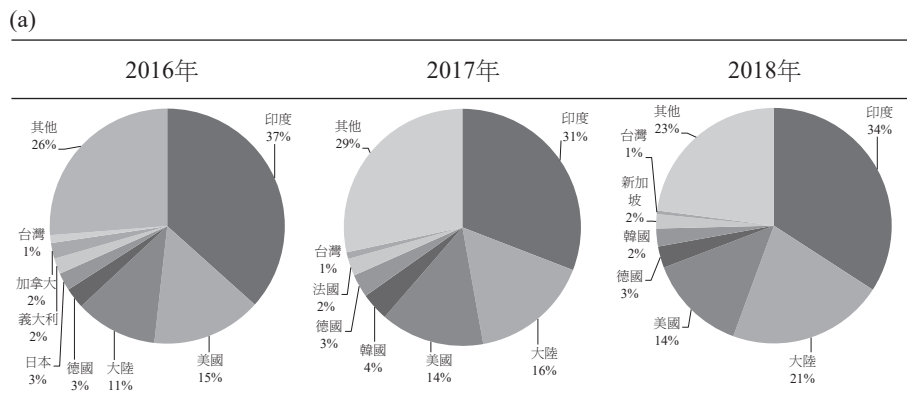
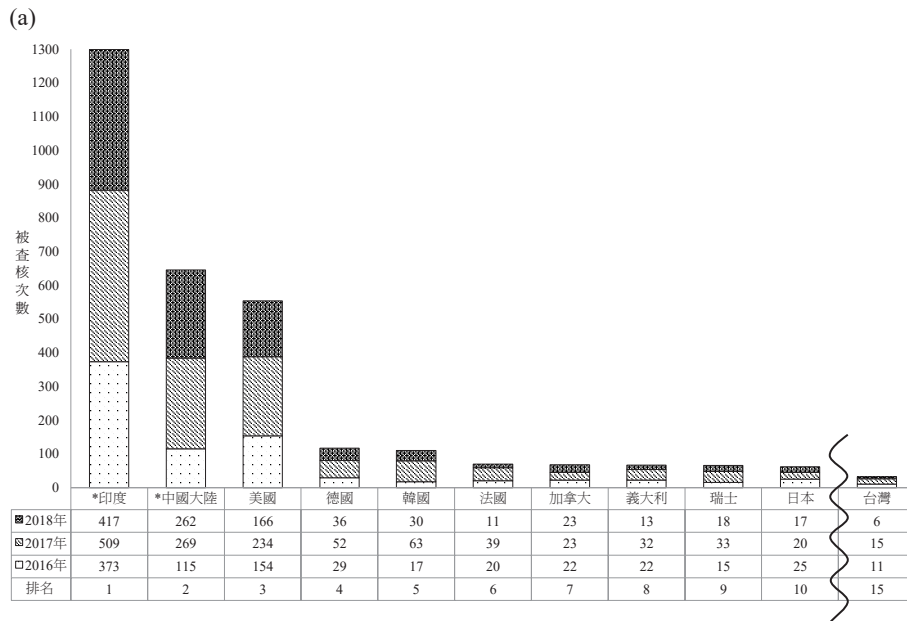
另外，研究結果也發現在2016-2018年期間有超過300家藥廠(分布在39個國家，大部分位於印度及中國)被不同PIC/S會員重複查核之情形，甚至同一藥廠在同一年度被5個以上的PIC/S會員重複查核，倘若能在同為PIC/S會員的前提下，透過聯合稽查或分享海外查廠報告的合作模式，能夠更有效節省彼此之稽查資源與人力，亦可減少藥廠被重複檢查之時間成本。

二、我國藥廠被PIC/S會員查核情形

我國自1980年代開始推動藥品GMP管理制度，食藥署並於2013年成為PIC/S組織會員，代表我國藥品GMP法規標準、稽查水準及品質系統受到PIC/S組織認可達國際標準，而受惠於加入PIC/S組織，及食藥署長期推動與其他PIC/S會員國際合作之努力成果，包括東南亞國協、瑞士、香港、列支登士敦、烏克蘭、瑞典、澳洲、加拿大、荷蘭、南非、

日本等國的藥品GMP主管機關及國際組織如EDQM，原則上(各國藥品GMP主管機關仍會依據藥廠之風險評估結果，保有執行實地查廠之權利及最終決策)可直接採認我國查核結果，不再執行海外查廠，也帶動國產藥品拓展行銷至海外市場，近十年的主要出口國為美國、中國大陸(含香港)、東協6國(新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南、菲律賓)及日本⁽⁴⁾。

依據PIC/S組織分享之會員年度海外查核清單，2016-2018年期間我國境內藥廠被其他PIC/S會員海外查核的次數在82個國家中排第15名，少於鄰近亞洲國家的日本、韓國及新加坡，推測可能原因除了外銷比例的差異外，亦可能是我國食藥署透過PIC/S平台持續推動與其他會員合作之成果。另，為更準確了解其他PIC/S會員赴台查核之情形(部分PIC/S會員未分享海外查核清單)，於統計結果中再加入我國收到其他主管機關主動通知之數據，彙整2016-2018年期間PIC/S會員來台查核我國藥廠之次數，其中赴台執行查核次數最多的PIC/S



圖二、2016-2018年藥廠所在國被PIC/S會員海外查核之情形

註：(a)藥廠所在國被查核之次數與排名(前10名及台灣)。其中*符號代表為非PIC/S會員國
(b)各年度藥廠所在國被海外查核之比例

會員前三名分別為日本PMDA、美國US FDA及英國MHRA(圖三)，與我國藥品外銷情形大致相符，查核對象中製劑廠約占6成多，原料藥廠約占3成，另有2家為中藥廠。

三、PIC/S會員執行海外藥廠稽查次數比較

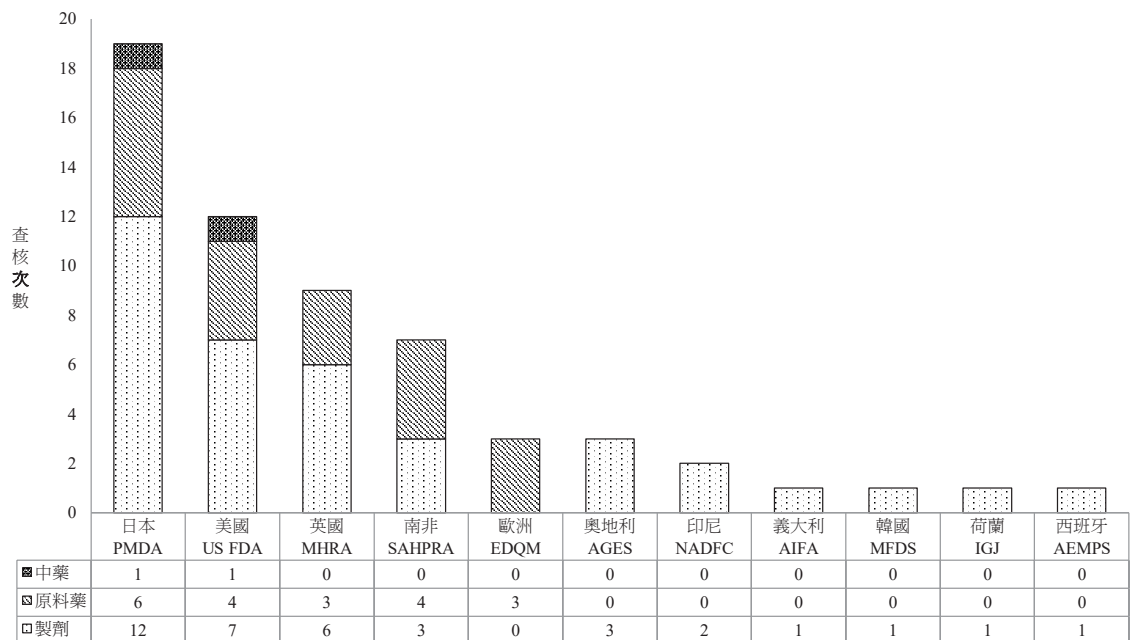
依據PIC/S組織分享的會員年度海外查核清單，PIC/S組織的52個會員及4個合作夥伴中，除了6個稽查單位(捷克ISCVBM、愛沙尼亞SAM、香港PPBHK、冰島IMA、以色列ISCP及列支登士敦AG)聲明不執行海外查廠，其餘每年平均規劃執行30-50場海外查核，若依近3年平均查核次數分為Group 1 (每年超過

100廠次)、Group 2 (每年25-100廠次)及Group 3 (每年少於25廠次)如表三，逾半數以上的稽查單位屬於每年查核次數不到25廠次的Group 3，7個稽查單位(澳洲TGA、南非SAHPRA、加拿大Health Canada、韓國MFDS、墨西哥COFEPRIS、烏克蘭SMDC及台灣TFDA)屬於查核次數集中在平均35廠次的Group 2，另有4個稽查單位(美國US FDA、英國MHRA、德國ZLG及WHO)屬於每年平均海外查核次數超過100廠次的Group 1，其中美國US FDA連續三年蟬聯海外查廠次數最多的單位，每年平均執行超過500廠次的海外查核，其中2017年甚至高達近900廠次，超過當年度其他會員執行海外查核總數的一半。

四、我國執行海外藥廠稽查情形

我國自2002年起執行海外藥廠實地查核，自2012年起依據風險管理原則，針對新申請案(新廠、新劑型或品項)之藥廠依其所在國家，

若位於非PIC/S會員國境內原則上一律採海外實地查廠，而若位於PIC/S會員國境內則由廠商自行選擇採書面審查或實地查廠之方式，另已取得我國GMP核備之輸入藥廠的後續檢查，則定期依該廠過去GMP檢查歷史、輸入劑型及產品特性、不良品或回收事件等評估是否執行實地查核。統計2016 - 2018年期間我國食藥署執行之海外實地查核，共執行海外查核84廠次，其中新申請案件與後續定期檢查各占一半，而被查核藥廠所在國前三名分別為印度(35廠次)、美國及日本(各7廠次)，大致與國際稽查趨勢相符合。除製劑廠外，為強化藥品全生命週期管理，食藥署刻正規劃辦理國外原料藥廠的實地查核機制，並依風險將位於非PIC/S會員國境內(尤其是印度及中國大陸)之原料藥廠納為優先查核對象。食藥署將鍵結PIC/S會員之海外查廠資訊，尋求與其他PIC/S會員或合作夥伴聯合查廠之可能性，或分享海外查廠報告，以強化輸入原料藥GMP管理。



圖三、2016-2018年PIC/S會員查核我國藥廠之次數與排名

表三、2016-2018年PIC/S會員每年平均執行之海外查廠次數與比較

分類	PIC/S會員國/合作夥伴	每年平均次數
Group 1 (每年>100次)	美國	522
	英國	234
	德國	149
	WHO	102
Group (每年25-100次)	澳洲	43
	南非	40
	加拿大	38
	韓國	36
	墨西哥、烏克蘭	32
	台灣	28
Group 3 (每年<25次)	愛爾蘭、馬來西亞	24
	UNICEF	21
	荷蘭	19
	義大利	18
	法國	17
	葡萄牙	15
	EDQM、匈牙利	13
	比利時、丹麥	10
	印尼、馬爾他	9
	波蘭	8
	冰島、斯洛維尼亞	7
	西班牙、泰國	5
	芬蘭、日本、拉脫維亞、紐西蘭、瑞士	3
	賽普勒斯、捷克、希臘、新加坡、斯洛伐克	2
	克羅埃西亞、愛沙尼亞、香港、挪威、羅馬尼亞、瑞典	1

結 論

受到全球供應鏈的影響，藥品管理越來越仰賴國與國之間的相互合作，PIC/S組織的設立除了維持國際間稽查法規標準的一致外，亦提供了國際合作的平台與契機。本研究發現

PIC/S會員有逾半以上的海外稽查資源運用在風險較高的非PIC/S會員國藥廠稽查，然而赴其他會員國境內執行海外查廠的情形仍占了會員海外稽查的40%。為促進會員間之互信合作，PIC/S組織於2018年6月1日出版指引文件「PIC/S Guidance on GMP Inspection Reliance (PI048-1)」⁽⁵⁾，協助並鼓勵會員以書面審查或直接採認其他會員GMP證明文件之方式取代海外實地查廠，藉此減少會員間不必要的重複查核，而我國在輸入藥廠管理制度基本上與該指引文件之建議內容相符合，管理制度已與國際接軌，採用風險管理原則，將資源最有效運用。

為最佳化入會效益，我國食藥署亦持續透過實質合作與其他會員拓展合作夥伴關係，包括2014年與PIC/S合作夥伴歐洲理事會藥品品質及衛生保健局(European Directorate for the Quality Medicine & HealthCare, Council of Europe, EDQM)簽署「台歐原料藥品品質管理資訊交流保密協定」，2015年與日本PMDA及2016年與EDQM就個案分享我國稽查報告及查核資訊，成功免除其來台查廠，另透過直接與他國主管機關組成稽查團隊共同進行跨國聯合查廠的方式，免除重複查核，包括2014年於法國與其主管機關ANSM共1廠次、2016年在台與EDQM共2廠次、2018年在台與英國MHRA共2廠次及於義大利與其主管機關AIFA共1廠次，期望透過會員間的務實合作，整合國際資源，包括對於研究結果中被查核比例最高的非PIC/S會員國如印度及中國大陸之境內藥廠，與PIC/S會員或合作夥伴以聯合稽查或分享海外查廠報告等合作模式，或在信賴的基礎下，採認其他會員之查核結果，使稽查資源更有效運用，強化藥品GMP管理。

誌 謝

本研究感謝PIC/S會員及PIC/S秘書處回饋

分享年度海外查核清單供作分析研究材料，謹誌謝忱。

參考文獻

1. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Mission, Vision and Values. [<https://www.picscheme.org/en/mission-vision-and-values>].
2. PIC/S Editor. 2017. PIC/S Road Map 2018-2020 (PS/W 23/2016). The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Switzerland.
3. PIC/S Editor. 2016. Survey on Acceptance of Same Scope Inspections- Summary of Outcome (PS/INF 47/2016). The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Switzerland.
4. 經濟部統計處。2018。藥品業今年1-7月產值年增4.2%，全年可望再創新猷。
[https://www.moea.gov.tw/Mns/dos/bulletin/Bulletin.aspx?kind=9&html=1&menu_id=18808&bull_id=5446]。
5. PIC/S Editor. 2018. PIC/S Guidance on GMP Inspection Reliance (PI048-1). The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Switzerland.

Survey on GMP Inspections Reliance among PIC/S Participating Authorities

HSIANG-YU WANG, SHU-CHING FU, YING-HUA CHEN,
LAN-HUI CHIH AND MING-SHIN LEE

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

ABSTRACT

The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) is an international co-operative arrangement which is composed of Regulatory Authorities in the field of Good Manufacturing Practice (GMP) of medicinal products, which aims at harmonizing GMP standards and quality systems of inspectorates worldwide and facilitating co-operation and networking among competent authorities and international organizations, thus raising mutual confidence. In this study, data collected from the listed foreign inspections between 2016 and 2018 conducted by PIC/S Participating Authorities (PA), were analyzed for the trend of foreign inspections worldwide and the degree of mutual trust among PIC/S PA. The survey showed that more than 1,000 inspections were conducted by PIC/S PAs each year in over 80 countries. Based on the principle of risk management, more than half of the foreign inspections were conducted in non-PIC/S member states, mainly in India and Mainland China; however, still 40% of the inspections in PIC/S member states. Furthermore, the study also revealed that more than 300 pharmaceutical manufacturers were repeatedly inspected by different PIC/S PAs during the period. Taiwan FDA would coordinate with PIC/S to promote GMP inspection reliance by assessing the GMP compliance of foreign pharmaceutical manufacturers through desktop inspection instead of onsite inspection.

Key words: PIC/S, good manufacturing practice(GMP), GMP inspection of pharmaceutical manufacturers