

品質控制單位 - CGMP的科學把關者

蘇向陽

美國加州爾灣SUSS Technology, Inc.

摘 要

本文討論一個品質控制單位在把關藥品成品以滿足當今優良藥品製造規範的重要性，科學的結論及數據是回答大部分美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）的問題所需要的。實驗室的工作功能，即品管分析，分析方法及藥品穩定性指認方法與測試都包括在內。品管室的重要性也略述並簡短討論現今美國品管的最新趨勢，即將來製造廠可能可用“第一團體（First party）”或“第三團體（Third party）”來替FDA做實地檢查。分析方法驗證（Validation），正確的實驗數據記錄與解釋，藥品穩定性的確認與分析方法的指認程度與可靠性，規格（Specification）及儀器的校正與記錄皆是重要且耗時的工作。它們可能影響FDA對藥品成品的核准及決定一個實驗室與品管室是否能確保產品的優良品質。“再測試”與“訓練/合格測試”的問題也是達成品質管制的重點。

關鍵詞：品管單位，製藥實驗室，現行優良製造規範，實驗室控制，製藥文件處理。

前 言

分析實驗室及其數據與品管室的各項決定與記錄在滿足FDA的“現行優良藥品製造規範”（CGMP）⁽¹⁻⁴⁾中扮演一個相當重要的角色，他們可以說是以科學數據來決定產品品質的把關者。最有名的例子是美國政府告Barr實驗室（USA versus Barr Laboratory）的案子。法官在經過幾個月的被告，原告與專家的證詞後做了不少裁決，這些裁決影響美國製藥工業十分大，其中以“再測試”（Retest）及“不合規定”（Out of specification）的裁決影響實驗室最大⁽⁵⁻⁸⁾。在過去兩年內，大大小小的公司也因穩定性（Stability），方法驗證（Method validation）及製造過程驗證（In-process validation）而受到FDA的警告或制裁⁽⁴⁾。因此若不做好CGMP的規定事項，則財務上會有損失。而CGMP的主要根據是以科學數據來作證而不是以“專家”或“公司高級主管”的個人推測或想像來決定或更正。FDA的檢查員則以所有的科學數據來

做判斷，決定。若用假造的數據來得到FDA的核准，則會被控告，嚴重的案子甚至賠錢，坐牢，與禁止在藥界工作⁽⁶⁾。為了達成符合CGMP的規定來做好品管的測試與控制並且在最短時間內將產品批准上市，公司們大多以增加人員及儀器來換取時間，並加強人員的在職技術訓練與進修以減少錯誤與調查報告的文件。

品質控制單位

在CGMP規定中只提及品質控制單位（Quality Control Unit）而沒加以更詳細的解釋⁽¹⁾。現今美國公司大多將這單位的工作由兩個部門來執行，此兩個部門即是屬技術性的“實驗室”及屬管理性的“品管室”。實驗室可有不同結構，一般依工作性質可分分析方法研發及驗證（Analytical method development and validation），藥品穩定性（Stability）及品管分析（Quality Control）。品管室即一般稱為Quality

Assurance的部門。現先談品管室。品管室是公司各部門的文件集中點，所有文件皆存檔在品管室以備查，品管室也涉及核准所有文件及追查任何問題及錯誤根源並協調各部門來達成此任務。品管室是公司最高行政主管賦予權力來批准，淘汰或暫存原料或成品與半成品的部門。品管室是依據實驗室的數據及結果和已核准的上下限（如價位（Potency）的上下限是90%和110%）或其他標準而做貨品合格或不合格的判定。品管室是FDA來查廠最主要的部門，自然地，若查核技術問題則實驗室主管必需負起回答之責任。若實驗室的工作沒做好，如方法沒驗證完全或正確，人員沒按照核准的標準方法做及實驗過程發生錯誤等等，品管室的決定便成無效用，因而可致停止生產或回收貨品的不良結果。製造過程驗證，無塵無菌室驗證，水質驗證等等也都需要實驗室正確地測試以得到支持結論的數據，這是為何本人稱實驗室為CGMP的科學保關者之原因。也因為其重要性，在處方藥品製造公司的實驗室內可見其儀器比一般業者所想像的多。而且其工作人員的人數，訓練，經驗也都十分優良且受到重視。

實驗室工作分類

實驗室的三類工作可由所有化學或其他科學人員來操作，一般在配方發展期間，配方人員與分析方法研發及驗證人員需合作以實驗數據（尤其是體外溶離度（In-Vitro Dissolution）及價位）判斷配方是否可接受，並且選擇原料藥供應商（也是由實驗數據來證明）。“分析方法研發及驗證”是發展分析方法及主要的方法驗證部門，他們並需測試“人體測試成品”（Biostat）以便做生體等效性（Bioequivalence）測驗。他們在最後階段則與其他實驗室人員來做交叉驗證（Cross Validation）或耐用度的驗證⁽⁹⁾，而且草擬標準測試方法（Standard Testing Method）。藥品穩定性（Stability）部門則發展及驗證穩定性指認方法（Stability Indicating Method）並且控制樣品及儲存狀況，分析所有穩定性測試樣品及整理報告，此一部門是最受FDA深入查核，因產品的儲存之有效期限及一個公司是否完全遵照CGMP，可由其穩定性的執行看出來⁽⁵⁻⁸⁾。一般而言，藥品穩定性之樣品一由儲存室拿出，即在某一特

定時間內（一般是在公司自己的標準操作程序（Sop, Standard Operating Procedure）中規定）必需測試完畢，而此特定時間也通常需數據來支持，因此要達成此一要求必需有足夠的人員、儀器、空間、設備及時間控制。品管分析室（Quality Control）則以分析“原料”，“上市成品”及“半成品”為主，品管分析室一般皆照美國藥典（United States Pharmacopeia-USP）或被FDA核准的標準測試方法來做樣品測試，因此工作較無變化；但是若一有問題發生則必需在最短的時間內找到原因加以改進並做完美的記錄，其壓力十分大，因除了需解決問題外仍須承受公司其他相關部門的催趕數據以便產品可批准上市。因此品管分析室人員必得加入交叉驗證及耐用度的工作以學得經驗，並確定分析方法可被接受以及標準測試方法寫的夠完整與正確。如此可減少或免去將來技術轉移時的潛在問題。

分析方法驗證

原料藥、半成品及成品的測試方法皆需驗證，成品的價位及溶離度（Dissolution）測試方法皆需驗證。有時含水量（Water content）及乾燥減重（Loss on drying）也需加以驗證，USP有指定那些項目在何種情況下必需驗證⁽⁹⁾。公司皆需依USP規定寫出及核准自己的標準操作程序來做進一步的規劃如何做測試方法之驗證。此標準操作程序內含“技術性”及“合格標準”的原則性來規定。細節操作則需看個案而決定。例如：“線性”（Linearity）項目中的樣品如何準備，分原料與成品兩種，即屬技術性的。而線性的誤差（Correlation coefficient）的合格範圍即是一個標準。驗證分析方法的工作也是分段在適當的時間來做，若驗證工作沒做好，在將來FDA核准產品上市時，一有問題被發覺則會損失巨大，因產品被停止生產但員工薪水仍然照付，且公司名譽也受損，上市股票亦受影響而滑落。驗證分析方法以藥品有效成分為先，再續用附形劑的片或其他劑形做成品的線性、干擾（Interference）及回收（Recovery或Accuracy）之項目。一般Accuracy用在表達原料的準確性，而Recovery用在表達成品的準確性。在人體測試成品的生產後可用其穩定性樣品來做耐用度的研究。

穩定性分析

穩定性指認方法⁽¹⁰⁾一般在學名藥中只需以“加強處理”(Stress study)，其包括處理藥有效原料及成品以酸，鹼，氧化，熱及光來找出可能的降解物(Degradation Products)，以便在穩定性的延續研究過程中加以追蹤及記錄。若在“快速研究”(Accelerated study - 即將成品放置於高溫、高濕的環境三個月)及“常溫研究”(Controlled room temperature)的過程中沒發現這些可能的降解物，則在將來的藥品穩定性測試中可省去許多實驗及報告。若一切做的很完整，且皆有科學數據來支持則在“學名藥申請”(Abbreviated new drug application-ANDA)及“批准前檢查”(Pre-approval inspection)之時可省去很多檢查，縮短檢查時間並給FDA一個好印象可利將來的申請與檢查。反之，則不只可能遭到完全與徹底的檢查以致時間拖長還可能在被FDA批准後因使用者的反映與FDA的“上市後糾察”(Post marketing surveillance)而被FDA勒令停產，停售或回收。若是如此則不只損失巨大，也損壞名譽，需長時間才可回復。藥品穩定性的研究所得數據也是用在修正規格(Specification)上下限的根據，並可用以及早改進標準測試方法。

規格及再測試

規格是由所有相關部門主管們或他們指定的人員一起討論，修改及批准之測試標準與上下限的文件。實驗室人員皆依此文件來找出所收到的樣品需做那些測試以及每一測試項目之上下限。規格一般皆依USP的指定項目而擬稿來核准。但若沒有在USP的文件之內，則公司的相關部門主管或指定人員必需一起研究以擬出最恰當的規格。切記每一項目之規定或刪除及其上下限，皆需有數據，否則FDA總部審核人員及地區檢查人員會要求解釋與數據根據。萬一拿不出來或有錯誤則前功盡棄，很不值得。

所有標準測試方法及規格的文件皆必需以代號(Code)來區別其種類及修改的版本，因所有文件皆必需是“可追蹤的”(Traceable)。因此，必需設立適當，不混淆的代號系統，以便工廠生產時不會因記憶錯誤而拿錯原料，品管室不會要求錯誤的測試與批准產品上市，實

驗室不會做了不屬於此產品的測試，購料室不會買錯原料。FDA人員來檢查時也很快可找到所有的文件、數據、證據及儲存樣品等等。若測試方法及規格已經FDA核准了，但廠方經過長時間的生產與測試經驗而需改進，則必需向FDA報備或核准。總之，規格的測試項目是實驗室人員所遵循，而其上下限則是品管室作為產品放行或淘汰之依據。

現在實驗室內之“再測試”標準操作程序是FDA最重視的項目之一。在何種情形下可由測試人員再測試一個不合規格的樣品，必需在標準操作程序中敘明，並包括由同一或兩個測試人員來測試，其結果與數據如何處理等等亦需述明。請記住再測試是實驗室用以肯定數據的正確性，若肯定是樣品不合規格，則除非有根據來證明樣品已走樣而不能代表產品時，品管室人員不能再送另一份樣品再測試，因若因此而通過也無法解釋為何最初的測試會有不通過規格的數據。常常會因此導致長時間的檢查或重做很多的工作來證明。

人員訓練及測驗

實驗室人員的經驗、學歷及受訓記錄皆是受查核之部分，尤其是公司的訓練及合格測驗方式及記錄更是重要，訓練後某些項目亦需加以做合格測驗(Qualification test)。測試人員沒訓練好，在將來真正做產品測驗時出了問題，不只耽誤產品上市，也使實驗室本身及品管室部門增加不少文件報告(如Deviation report, Investigation report)的負擔。若已被測驗合格的人員在做產品測驗時仍常犯錯誤而接受再訓練及測驗後仍再犯錯，則最好是將此人員移到其他部門或工作，以求順利。

儀器校正，保養

實驗室的儀器若沒定期校正，保養則用其得到的數據的可靠性是值得懷疑的。有的新買的儀器甚至需做合格測驗(Qualification)及校正後才使用於產品測試。所有儀器的校正方法及時間等細節皆需明明白白地寫在標準操作程序中。校正方法最好是依據儀器製造廠的手冊方法來設計。若沒有，則可由文獻(Literature)做參考來自己發展，但需注意到所有可能被一個好的實驗人員問到的疑點與問題。事先找到

答案總比在大壓力下及短時間內需完成來得好。校正的定期時間也必依每一儀器的特性與使用程度來設定。通過校正的儀器也需標明以免錯誤使用。一般是用貼紙，上有各種資料包括下次校正日期。校正儀器人員也必需已經過訓練及測驗合格才可操作。一般在儀器修理後都需做校正。儀器經過移動則需視其情形才可決定是否做校正，最好在移動時是很接近要校正的日期便可一舉兩得。

品質管制及驗證的新趨勢

在過去兩年內美國製藥界為了使品質管制達到FDA的要求水準或更好，而聘請外界的顧問團（第三團體 - the third party）或以高薪聘用FDA的資深地區檢查人員來做自我（第一團體 - the first party）檢查（Internal audit）。第三團體也會出證明（Certificate）給公司以便給FDA的檢查人員做參考。往往如此的做法會縮短FDA的現場檢查時間，也可能得到FDA較快的批准藥品上市。最近因美國國會想節省更多的經費，而考慮現場檢查工作由第一或第三團體來替FDA做⁽¹¹⁾。很可能因此趨勢使將來的藥廠增加一個品管糾察（Compliance）的部門或小組來專門做自我的檢查。此部門或小組不涉及批准或否決產品的上市，但會時時檢查工廠的一切操作是否合乎公司自己的規定與FDA的要求。這些人員的所有活動皆需詳細的記錄以便FDA的檢查，他們也可能直接向公司的最高行政主管報告以免受到時間與人情的累贅。不論是第一或第三團體的檢查被採用，實驗室及品管室的工作是只會增而不減，以保證產品的優良品質，因他們是CGMP產品的科學把關者。

參考文獻

1. US Code of Federal Regulations. Chapter 21. Parts 210-211.
2. Willig, S.H. and Stoker, J.R. 1992, 3rd ed. "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals-a Plan for Total Quality Control". Marcel Dekker Inc. New York.
3. Singer, D.C. and Upton, R.P., 1993, "Guidelines for Laboratory Quality Auditing". Marcel Dekker Inc. New York.
4. FDA 483 Reports and Warning Letters, Freedom of Information Staff (HFI-35), FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.
5. Quality Control Reports - "The Gold Sheet", F-D-C Reports, Inc., 5550 Friendship Blvd., Suite One, Chevy Chase, MD 20815-7278.
6. F-D-C Reports, "The Pink Sheet", 5550 Friendship Blvd., Suite One, Chevy Chase, MD 20815-7278.
7. Dickinson's FDA Review, Ferdic Inc., P.O. Box 367, Las Cruces, NM 88004-0367.
8. GMP Trends, P.O. Box 8001, Boulder, CO 80306.
9. United States Pharmacopeia, 23rd ed., pp. 1982-1984.
10. Carstensen, J.T. 1990. "Drug Stability, Principles and Practices".
11. Quality Control Reports-"The Gold Sheet, vol. 30, No.4, April 1996", F-D-C Reports, Inc., 5550 Friendship Blvd., Suite One, Chevy Chase, MD 20815-7278.

Quality Control Unit-The Science Gatekeeper of CGMP Products

SYANG YANG SU

Suss Technology Inc. 33 Willow Tree Lane, Irvine, CA 92715, U.S.A.

ABSTRACT

The importance of the quality control unit to gatekeep pharmaceutical products to satisfy CGMP regulation is discussed. Scientific results and data are needed in most cases to answer FDA's questions. Laboratory's work functions, i.e. quality control (QC), analytical method development and validation (AM) and stability (STB) have been included. The role of quality assurance (QA) has been discussed briefly. Analytical method validation, stability indicating method development and validation,

specification and standard testing method preparations are critical tasks that may affect FDA's approval of the product and decision on whether a quality control unit of a company can ensure the products' good quality. Also mentioned are the "retest", "training/qualification" and "calibration of instruments" issues. A discussion is also made on the most recent trend in the US for considering using the first party or the third party to audit or inspect facilities to lessen the FDA's burden on frequent inspection.

Key words: Quality assurance unit, pharmaceutical laboratory, current good manufacturing practice (CGMP), laboratory control, pharmaceutical documentation.

