

國外衛生主管機關查核藥廠之常見GMP缺失分析

黃薇羽 梁玉君 謝綺雯 陳映樺 遲蘭慧

衛生福利部食品藥物管理署品質監督管理組

摘 要

藥品可以治療疾病，然而藥品製造過程中疏失也可能對生命造成嚴重的影響，近期國際發生藥品不良事件，起因為藥廠未依照藥物優良製造規範(GMP)執行生產作業導致嚴重危害。因此為確保藥品品質，各國衛生主管機關持續透過定期或不定期查核，以確保GMP(Good Manufacturing Practice)的落實度。本研究分析美國FDA(United States Food and Drug Administration)、英國MHRA(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)、愛爾蘭HPRA(Health Products Regulatory Authority)及澳洲TGA(Therapeutic Goods Administration)等國家衛生主管機關近年針對境內及境外藥廠查核常見缺失以及嚴重違反GMP缺失，結果發現各國主管機關查核常見缺失主要分布於製藥品質系統，嚴重缺失主要為「製藥品質系統未正常運作」、「偏差、產品缺陷及怨訴未調查其根本原因或未執行適當矯正與預防措施」、「產品放行之程序未明訂及落實執行」等。衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)借鏡分析國外衛生主管機關查核藥廠常見缺失，了解業者常見之違失情節以及需要持續關注的面向，可供國內業者自我檢視，持續精進製藥品質系統，提供高品質藥品以守護國人用藥安全。

關鍵詞：藥品優良製造規範、製藥品質系統

前 言

藥品可以治療疾病但也可能對生命帶來嚴重的影響，如1901年發生兒童接種白喉疫苗後，因感染破傷風死亡，經調查發現接種之疫苗於製造時受到破傷風桿菌污染；1937年美國藥廠生產之磺胺酞劑(Sulfanilamide)混入有毒的溶劑造成多名兒童死亡；1941年發生磺胺噻唑錠劑(Sulfathiazole tablets)受到苯巴比妥(Phenobarbital)污染導致多人死亡，這些事件因而促成各國衛生主管機關立法加強藥品之品質管理。美國FDA率先於1963年公告藥品優良製造規範GMP (Good Manufacturing Practice)，

隨後各國紛紛訂定了嚴謹的優良製造作業規範⁽¹⁾。我國為健全藥品製造過程之管理制度，早於1982年10月推動實施優良製造標準，後續為持續精進GMP制度與國際法規接軌，於2013年1月1日成為PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme)組織會員，並於2015年1月起全面完成實施PIC/S GMP⁽²⁾。

良好的GMP制度尚需要藥廠落實以管控藥品製造品質，惟近年仍傳出幾起重大藥品品質疑慮事件，如2008年美國上千名病患使用肝素(Heparin)後出現過敏反應，造成81人死亡，經調查發現是因中國原料藥供應商以化學結構

雷同之成分過硫酸化硫酸軟骨素（Oversulfated Chondroitin Sulfate, OSCS）替代肝素供應給製劑廠⁽³⁾；2020年底日本發生多人因為服用口服甲癲藥後，出現意識障礙等健康損傷情形，甚至造成2人死亡，經調查後發現因藥廠人員領取原料藥時誤取安眠藥成分且調查意外發現，該公司部分藥品未經檢驗及部分藥品檢驗結果超標再經偽造結果後放行出貨給日本境內市場⁽⁴⁾；2022年非洲甘比亞發現66名兒童因服用印度藥廠生產之咳嗽糖漿卻死於急性腎損傷，經世界衛生組織調查發現該問題產品中存有二甘醇、乙二醇等不純物，導致急性腎損傷⁽⁵⁾。因此如何確保上市藥品製造依GMP落實執行，及如何依風險評估抽樣查核挑出藥廠製造過程可能存在之風險，仍是各國衛生主管機關重要的課題。本研究透過分析比較各國對於藥廠之查核常見缺失，藉此了解國外衛生主管機關稽查重點及藥廠常見違失情形，並可供藥廠製藥品質系統持續改善之參考。

材料與方法

本研究收集以下國外衛生主管機關最新GMP年報及稽查缺失數據，分別說明如下：

- 一、英國 MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)：受新冠肺炎 (Coronavirus disease) 疫情影響，自2020年3月起減少境內及境外非急迫性查核⁽⁶⁾，因此MHRA官網⁽⁷⁾僅公告部分年度之藥廠稽查缺失數據，故本研究僅分析2018及2019年之數據，統計各缺失出現次數。
- 二、美國FDA (United States Food and Drug Administration)：定期公告藥廠稽查缺失年度彙整報告，並於官網Data Dashboard專區⁽⁸⁾提供美國FDA稽查非無菌製劑及無菌製劑產品之GMP查核缺失，透過分析自2018-2022年間FDA稽查非無菌製劑及無菌製劑產品製造廠常見缺失，並根據各缺

失之內容描述對照PIC/S GMP相對應之法條，以供分析比較。

- 三、澳洲TGA (Therapeutic Goods Administration)：透過TGA官網公布之2019-2020年GMP年報⁽⁹⁾分析稽查常見缺失。
- 四、愛爾蘭HPRA (Health Products Regulatory Authority)：雖定期公布年報，但年報內無相關缺失分析，經搜尋HPRA 官網公布之「Overview of GMP Inspections 2018-2021」會議資料⁽¹⁰⁾中簡介了HPRA 2018-2021年間之稽查概況，據以探討常見缺失。

結果與討論

一、英國MHRA

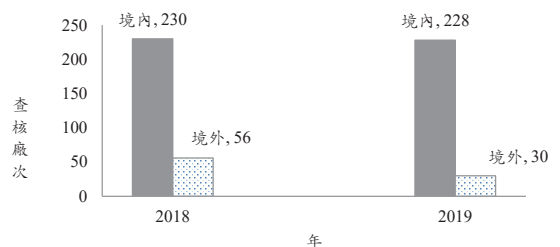
(一)查核廠次分析

根據英國MHRA公告數據，於2018年共計查核286廠次，包括境內230廠次及境外56廠次，而2019年共計查核258廠次，其中境內為228廠次與前年比差異不大，但境外稽查總數降低至30廠次(圖一)。

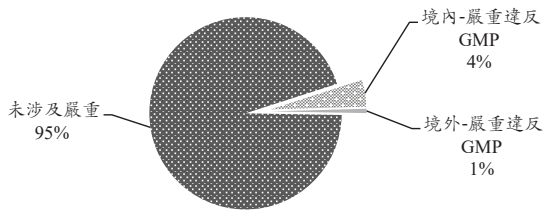
(二)查核缺失分析

於2018-2019年間544廠次中，約95%查核缺失未涉及嚴重違反GMP，僅5%屬嚴重缺失，再進一步分析嚴重缺失中4%來自境內藥廠及1%為境外藥廠。

前述查核缺失總數共計10,786條，依據



圖一、英國MHRA 2018-2019年間查核總數



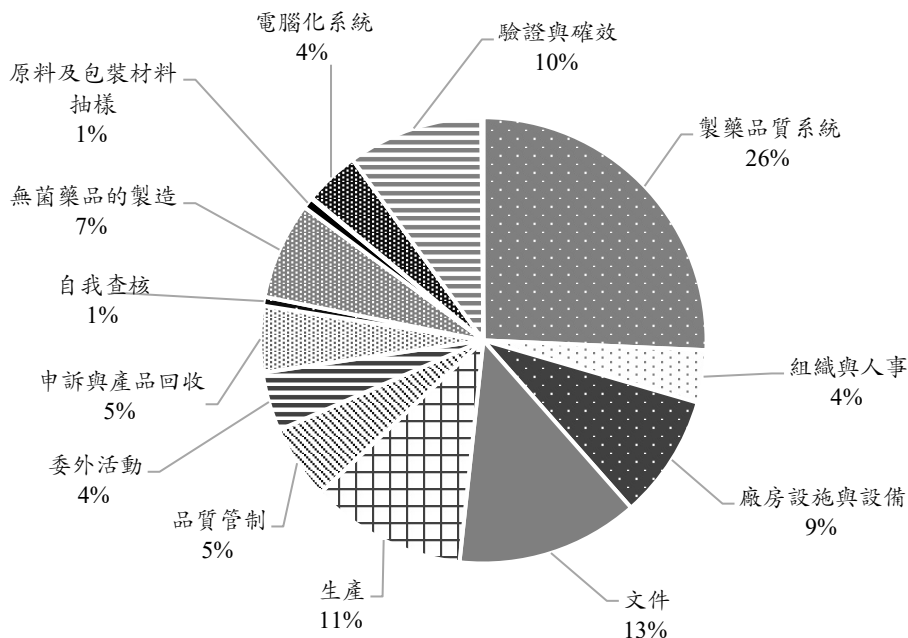
圖二、英國MHRA 2018-2019年間查核境內及境外嚴重違反GMP次數統計

PIC/S GMP第一部九大章節及附則條文，最常見缺失分布於「製藥品質系統」所占比最高26%，其次依序為「文件」13%、「生產」11%、「驗證與確效」10%、「廠房設施與設備」9%、「無菌藥品的製造」7%以及「品質管制」及「申訴與產品回收」5%(圖三)。

再進一步分析嚴重缺失對應PIC/S GMP法規中各章節及相關附則分布(圖四)，最常見仍為「製藥品質系統」36%、其次依序為「無菌藥品的製造」23%、「生

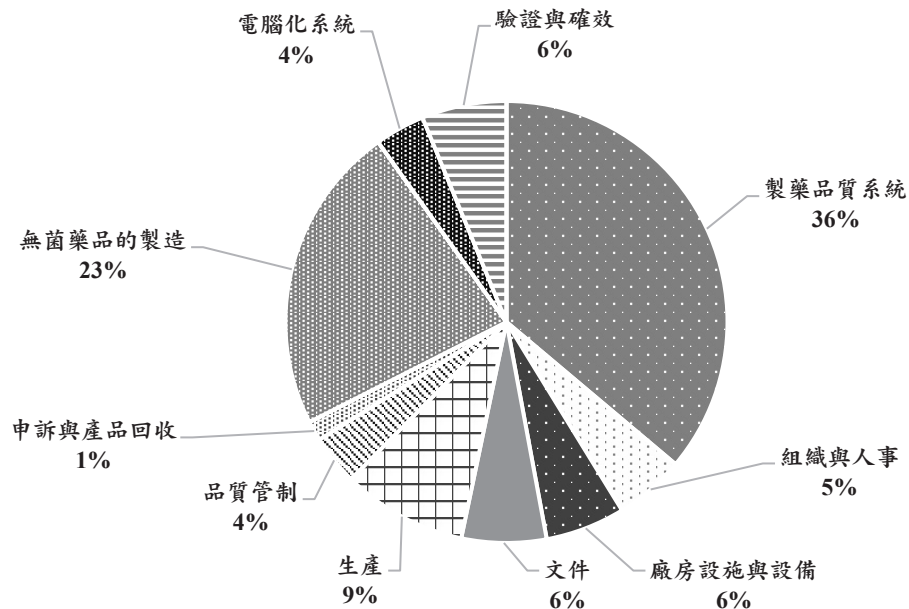
產」9%以及「廠房設施與設備」、「文件」、「驗證與確效」皆為6%。至於嚴重缺失中的前10名(表一)，依序為「偏差、產品缺陷及怨訴未調查其根本原因」、「未持續監控關鍵性製程參數及品質屬性」、「偏差紀錄不完整及調查不確實，未執行適當矯正與預防措施」、「無菌產品之生產環境監控不適當且監控結果未列入批次放行審查」、「製藥品質系統未有效運作，無法確保產品之生產符合上市許可之要求」、「製造廠未配置充足之人力」、「無菌產品之環境監控規格(微生物及微粒子)設定不適當，且超出限量規格未執行適當之矯正措施」、「變更管制執行前未有適當之影響評估」、「高層管理者未確保製藥品質系統有效運作」、「製造紀錄不完整」。

從上述數據中顯示最常見缺失係來自於製藥品質系統，該系統缺失也最常導致嚴重



圖三、英國MHRA 2018-2019年間缺失統計

國外衛生主管機關查核藥廠之常見GMP缺失分析



圖四、英國MHRA 2018-2019年間嚴重缺失分布

表一、英國MHRA 2018-2019年間查核所見前十大嚴重缺失

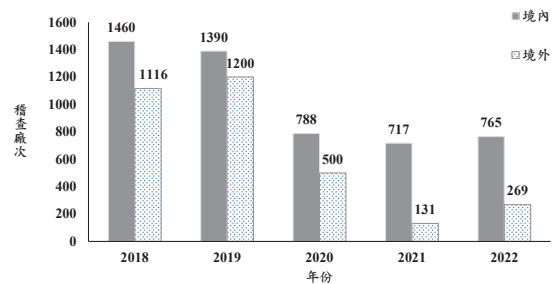
排序	缺失描述	次數
1	偏差、產品缺陷與其他問題調查未有根本原因分析	15
2	未持續監控關鍵性製程參數與產品品質	10
3	偏差紀錄不完整及調查不確實，未執行適當矯正與預防措施	10
4	無菌產品之生產環境監控不適當且未列入批次放行審查	7
5	製藥品質系統未有效運作無法確保產品之生產符合上市許可或符合臨床試驗許可之要求	6
6	製造廠未配置充足之人力	6
7	無菌產品之環境監控規格(微生物及微粒子)設定不適當，且超出限量規格未執行適當之矯正措施	6
8	變更管制執行前未有適當之影響評估	5
9	高層管理者未確保製藥品質系統有效運作	5
10	製造紀錄不完整	5

違反GMP。細究其缺失原因，在於藥廠未能落實偏差調查或是未找到根本原因，甚至提出之矯正預防措施未依時限執行，這些均可能導致製藥品質系統失靈，進而導致生產之產品存在品質疑慮危害病患之安全。

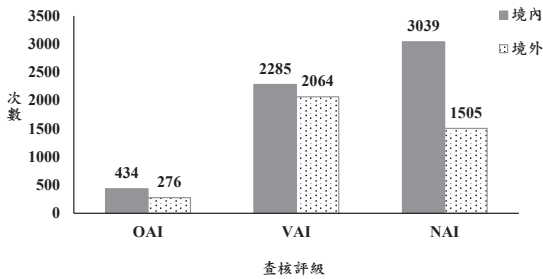
二、美國FDA

(一)查核廠次分析

美國FDA (圖五) 2018年稽查境內外藥廠



圖五、2018-2022年間美國境內及境外藥廠稽查總數



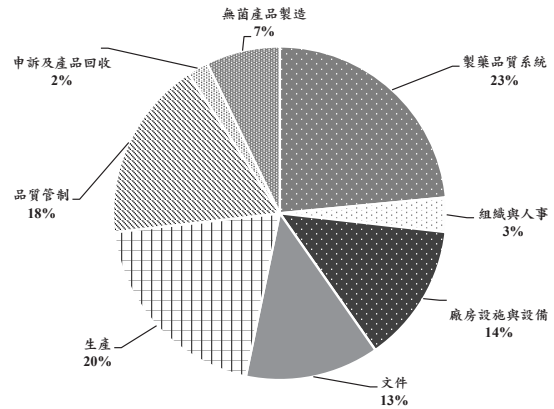
圖六、2018-2022年間美國境內及境外藥廠查核結果評級

總次數分別為1,460及1,116廠次，惟2022年稽查境內外廠次大幅下降至765及269廠次，推測2020-2022年間查核廠次數大幅下降，係因新冠肺炎疫情(COVID-19)導致旅遊限制。雖然疫情期間實地查廠次數減少，美國FDA仍透過書面審查、擴大與歐盟/英國相互承認協議(MRA)等方式以持續監管藥廠GMP作業⁽¹¹⁾。

(二)查核缺失分析

美國FDA根據查核結果進行評級，共分為三種等級分別為NAI(No Action Indicated)、VAI(Voluntary Action Indicated)、OAI(Official Action Indicated)⁽¹²⁾，其中NAI為無缺失故無需採取後續法規行動；VAI為仍有部分缺失但法規單位認為無需採取後續法規行動，但業者仍須自行改善缺失至FDA同意；至於OAI意即缺失所涉情節嚴重，監管單位可能會視情形採取相應之行政措施，如核發警告信(Warning letter)等。分析近五年美國境內及境外藥廠查核評級(圖六)，境內藥廠查核結果最多為NAI、其次為VAI；而境外藥廠查核多數評級為VAI其次為NAI。然而，不論境內或境外藥廠，查核結果評級為OAI為最少，境內藥廠查核結果為OAI約占所有評級總數的8%，而境外藥廠約占所有評級總數7%。

美國FDA藥品製造規範主要規定於聯邦法



圖七、美國FDA 2018-2022年間稽查藥廠缺失分布

規21CFR(Code of Federal Regulations)，該法規標準相當PIC/S GMP，為便於與其他國家藥廠缺失歸類比較，分析前述美國FDA於2018~2022年間查核藥廠缺失涉及法條出現之次數並對應PIC/S GMP法規章節(圖七)，最常見稽查缺失分布於「製藥品質系統」所占比最高23%，其次依序為「生產」20%、「品質管制」18%、「廠房設施與設備」14%、「文件」13%、「無菌藥品的製造」7%。

進一步分析查核結果評級為OAI之前十大缺失(表二)，出現次數最高之查核缺失為「產品放行之程序未明訂及落實執行」，其次依序為「批次放行前未審查偏差及OOS紀錄」、「未建立適當生產程序和製程管制程序以確保產品品質」、「未建立適當產品品質檢測以確保產品品質」、「產品放行前未經檢驗」、「設備和器具未有適當清潔、消毒及維護」、「未執行安定性試驗」、「生產設備不符合其用途」、「關鍵性製程未持續監控亦未執行確效」、「設備和器具未依既定程序執行清潔」，對應PIC/S GMP九大章節分別分布於「製藥品質系統」、「組織與人事」、「廠房設施與設備」、「文件」、

表二、美國FDA 2018-2022年間查核藥廠結果評級
為OAI之十大常見缺失

編號	缺失摘要描述	次數
1	產品放行之程序未明訂及落實執行	148
2	批次放行前未審查偏差及OOS紀錄	110
3	未建立適當生產程序和製程管制程序以確保產品品質	94
4	未建立適當產品品質檢驗以確保產品品質	93
5	產品放行前未經檢驗	76
6	設備和器具未有適當清潔、消毒及維護	67
7	未執行安定性試驗	57
8	生產設備不符合其用途	56
9	關鍵性製程未持續監控也未執行確效	48
10	設備和器具未依既定程序執行清潔	47

「生產」、「品質管制」。

從美國FDA開立的缺失可以得知，藥廠的品質系統中，偏差及OOS調查未落實執行以及產品放行未落實審查亦是常見缺失，亦與英國MHRA統計類似。

三、澳洲TGA

從TGA 2019-2020年間之年報發現，最常見之缺失項目主要為「偏差事件調查及根本原因分析不適當」、「偏差事件未有根本原因分析」、「矯正預防措施不適當」、「電腦系統未經確效」、「電腦系統未有追蹤稽核功能」、「電腦系統未執行數據備份」、「電腦系統未有適當管制」、「清潔確效不適當」、「製程確效不周全」以及「設備驗證不適當」等。

另外，從TGA官網⁽¹³⁾可得知判定為嚴重缺失之範例包含「製造/包裝紀錄或檢驗紀錄之遺失偽造或虛假陳述」、「沒有批次製造紀錄供追溯」、「生產高風險類別藥品(如青黴素類、頭孢子菌素類、細胞生長抑制類、固醇類、荷爾蒙類)之廠房未有適當區隔導致可能

產生汙染風險」、「生產區有嚴重蟲害」、「未執行滅菌確效」、「供無菌產品生產之水系統未經確效」、「原料未經檢驗(包含鑑別試驗)或未符合檢驗規格」及「放行之產品不符合檢驗規格」等。

綜上，澳洲TGA常見缺失之一包含製藥品質系統，如「偏差事件調查及根本原因分析不適當」、「矯正預防措施不適當」等與其他衛生主管機關相似，而嚴重缺失部分著重於生產或檢驗紀錄完整性以及如何避免產品汙染及不同產品間交叉汙染等方面。

四、愛爾蘭HPRA

分析2018-2021年間之稽查概況，共計查核367廠次(包含47廠次境外查核)。在367查核廠次中共開立3條嚴重缺失(0.1%)、344條中度缺失(12%)以及2512條其他缺失(87.9%)。

上述藥廠嚴重缺失涉及「製藥品質系統(PQS)」、「生產」以及「品質管制」等。在「製藥品質系統」方面，主要因品質保證單位未盡監督職責控管無菌產品相關GMP作業，包含人員訓練與考核、環境監控、物料之滅菌與傳送等，導致無法確保產品無菌保證程度，存有危害病患之風險，顯示該廠之「製藥品質系統」未有效運作；在「生產」方面，主要是因無菌製備產品缺乏無菌保證程度，包含組裝與充填作業、環境及人員監控、充填組件滅菌、無菌製程模擬以及無菌試驗操作等；「品質管制」方面為藥廠發現Qualified Person (QP)執行批次認可及產品放行之數據有疑慮時，對於下列情形未採取措施，包含放行時未依規格執行微生物檢驗、發現檢驗數據造假後執行之實驗室數據完整性調查不完整以及藥廠於自我查核發現前述問題後未有實施相應之矯正與預防措施等，上述之缺失大致與其他衛生主管機關所列缺失相似。

結 論

本研究分析美國FDA、英國MHRA、愛爾蘭HPRA以及澳洲TGA近年查廠概況及常見查核缺失，可以發現各國雖受COVID-19疫情期間之旅行限制導致查核數下降，但透過與其他衛生主管機關簽訂合作協議(MRA)、書面審查、遠距離評估、或採認PIC/S 會員國查核結果等方式(ex. GMP clearance program)，仍持續監控藥品製造品質。

本研析發現各國查核缺失主要分布於「製藥品質系統」、「文件」、「生產」、「廠房設施與設備」、「品質管制」、「無菌產品製造及確效及驗證作業」等方面；而常見之嚴重缺失主要為未落實製藥品質系統運作，包含「偏差、產品缺陷及怨訴未調查其根本原因」、「偏差紀錄不完整及調查不確實，未執行適當矯正與預防措施」、「產品放行之程序未明訂及落實執行」、「批次放行前未審查偏差及OOS紀錄」、「製藥品質系統未有效運作無法確保產品之生產符合上市許可或符合臨床試驗許可之要求」。

藥品之品質關係到病患安全，然品質並不僅透過檢驗就能確保，需透過製藥品質系統控管，以降低系統性風險發生，自前述各國常見之稽查缺失分析以製藥品質系統占大宗，顯見其重要性。一個健全的製藥品質系統應具備「良好的原物料管理系統」、「有效之製程性能監控及品質屬性管制系統」、「以風險評估為基礎的變更管理系統」、「以科學證據佐證偏差及產品缺陷調查之根本原因，並執行適當矯正預防措施」、「充足的人力及清楚界定的管理責任」等，並透過「產品之製程知識」及「完善之風險管理制度」輔助製藥品質系統運行，以全面性確保生產之藥品符合品質，保障病人用藥安全。

他山之石可以攻錯，藉由分析國外衛生主管機關稽查藥廠常見缺失，了解業者常見之違

失情節以及需要持續關注的面向，可供國內業者自我檢視，持續精進製藥品質系統；亦可供食藥署加強對業者宣導，並納入持續稽查重點，以守護國人用藥安全。

參考文獻

1. Abhimanyu Rampal and S P Yamini Kanti. 2020. Good Manufacturing Practice (GMP): History, structure and its significance. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*. 2020; 8(4): 47-54.
2. 衛生福利部食品藥物管理署。2013。臺灣藥品GMP的蛻變與成長。衛生福利部食品藥物管理署。臺北。
3. United States Food and Drug Administration. 2013. Heparin for Drug and Medical Device Use: Monitoring Crude Heparin for Quality.
4. 厚生労働省医薬品等行政評価・監視委員会。2021。薬機法及びGMP省令改正と昨今の品質事案。[https://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/2_kourousyo.pdf].
5. World Health Organization. 2022. Medical Product Alert N° 6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines. [https://www.who.int/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-medicines].
6. MHRA. David Church. 2020. MHRA Good Practice (GxP) inspections during the COVID-19 outbreakward. [https://mhra-inspectorate.blog.gov.uk/2020/03/23/mhra-good-practice-gxp-inspections-during-the-covid-19-outbreak/].
7. GOV.UK. 2020. Good manufacturing practice inspection deficiencies. [https://www.gov.uk/government/statistics/good-manufacturing-practice-inspection-deficiencies].

8. United States Food and Drug Administration. [https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm].
9. Therapeutic Goods Administration. 2020. Good Manufacturing Practice annual report 2019-20.
10. Aedin Hogan. HPRA. 2022. Overview of GMP Inspections 2018 – 2021.
11. United States Food and Drug Administration. 2022. REPORT ON THE STATE OF PHARMACEUTICAL QUALITY: FISCAL YEAR 2021.
12. United States Food and Drug Administration [https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspections-database-frequently-asked-questions#classification].
13. Therapeutic Goods Administration. [https://www.tga.gov.au/gmp-deficiencies.].

An Analysis of the Common Findings in GMP Inspections by Foreign Regulatory Authorities

WEI-YU HUANG, YU-CHUN LIANG, CHI-WEN HSIEH,
YING-HUA CHEN AND LAN-HUI CHIH

Division of Quality Compliance and Management, TFDA, MOHW

ABSTRACT

Drugs can be used to cure diseases, however, they can cause serious impact on life if the manufacturing processes are not well controlled. Recently, there have been reports regarding incidents of defective drugs due to failure to follow the Good Manufacturing Practice (GMP). To safeguard the quality and safety of drugs, routine inspections and for-case inspections are continuously conducted by the Competent Authorities to ensure that all drugs on the market are produced in accordance with the GMP standards. This study analyzed the common findings and the top ten critical findings in domestic and foreign GMP inspections of the Food and Drug Administration of US, the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency of UK, the Health Products Regulatory Authority of Ireland, and the Therapeutic Goods Administration of Australia. The results showed that the common findings are mainly related to the pharmaceutical quality system, and the critical findings are mainly on “failure in the implementation of the pharmaceutical quality system”, “missing of investigation in the root causes or implementation of the appropriate corrective and preventive measures of deviations, product defects and complaints”, “failure in the implementation of the procedures for product release “ and etc. This study serves as a reference for Taiwan Food and Drug Administration to understand the common findings of on-site inspections on the manufacturers worldwide. It also serves as a training material for the manufacturers for self-improvement to produce high-quality drugs, and therefore to ensure drug safety for the general public.

Key words: Good Manufacturing Practice (GMP), Pharmaceutical Quality system (PQS)