

103-105年度食藥署非臨床GLP認證機構品質評估研究

王柏森 呂在綸 洪志平 王淑芬 李明鑫

食品藥物管理署 風險管理組

摘要

為瞭解國內15家經食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)認證非臨床試驗優良操作規範(GLP)試驗機構之品質，食藥署逐年依照前衛生署公布之「藥物非臨床試驗優良操作規範」辦理認證試驗機構之實地查核。本研究統計並分析103至105年度之實地查核種類及缺失，並依上述規範之章節進行分類，探討認證試驗機構常見的缺失項目。統計結果顯示三年期間共計查核24場次，實地查核場次逐年上升；另三年期間共計開出176項缺失，其中第七章「試驗計畫書及試驗之執行」缺失數目49項最多，其次為第五章「試驗機構之操作」36項缺失、第二章「組織與人事」34項缺失、第四章「設備」及第八章「紀錄與報告」各25項缺失。上述缺失認證試驗機構均完成改善，且亦未發現認證試驗機構有嚴重違反GLP、數據造假等情事，顯示食藥署GLP認證試驗機構於進行非臨床試驗，具有一定之水準。本研究實地查核的結果，除列為食藥署加強監督管理認證試驗機構之評估外，並供試驗機構持續改進品質之參考。

關鍵詞：非臨床試驗優良操作規範、實地查核

前言

「藥物非臨床試驗優良操作規範」(Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies, 簡稱GLP)是一套針對試驗機構從事非臨床安全測試的品質系統，範圍涵蓋測試的規劃、執行、監測、記錄、檔案管理及報告。其目的在於促進非臨床試驗數據的品質，以確保數據之完整與可靠性(integrity)，避免日後於產品審查時因數據不真實或不完整，而影響產品之安全性評估及產品的市場價值。GLP最初為美國食品藥物管理局(FDA)所制定，時至今日GLP已成為國際趨勢，除美國外，經濟合作暨開發組織(Organization for Economic

Cooperation and Development，簡稱OECD)及日本等國亦均有各自的GLP系統。各國的GLP系統內容大同小異，大多包含：總則、組織與人事、設施/設備、試驗機構之操作、試驗物質與對照物質、試驗計畫書及試驗之執行(Protocol)及紀錄與報告等規範條文。

至於我國醫藥相關產品GLP之發展，前衛生署藥政處為促進我國生技製藥產業發展，提昇產品品質、藥品研發之非臨床試驗品質與可信度，藉由參考美國FDA GLP⁽¹⁾、OECD GLP⁽²⁾、日本厚生省GLP、我國優良藥品製造標準(GMP)與中華藥典等資料，於87年公告「藥品非臨床試驗優良操作規範」，隨後95年修訂為「藥物非臨床試驗優良操作規範」

⁽³⁾，列管產品範圍包括藥品及醫療器材。其後於97年開始進行GLP認證查核，並將健康食品與化粧品納入GLP認證查核申請範圍。食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)成立後，由食藥署持續辦理GLP認證查核業務。截至105年底，共有15家試驗機構取得食藥署GLP認證，認證試驗項目為44項，包括藥品試驗項目24項、醫療器材10項、化粧品5項及健康食品5項。上述認證項目除臨床前毒性試驗、生物安全性測試、生物相容性試驗等項目外，亦包含生物檢體中藥物濃度測試。

食藥署GLP認證效期為3年，試驗機構若欲繼續取得認證，需接受食藥署之實地查核並經審議會審議通過後，始得展延認證效期。試驗機構若需新增認證項目，亦須接受食藥署之實地查核。另食藥署為確保認證試驗機構之試驗品質，亦會進行不定期查核，藉以了解試驗機構日常業務執行狀況。

本研究目的在於探討食藥署認證之GLP試驗機構的試驗品質，並從中歸納試驗機構常見缺失，同時作為日後認證管理之重要依據，以不斷提升非臨床試驗數據之品質，為國人的健康把關。

材料與方法

一、接受實地查核之實驗室

接受食藥署查核之試驗機構皆為食藥署認證之GLP試驗機構。另試驗機構若於103至105年未有初次、增項及展延認證申請，且亦未受到食藥署不定期查核，則不列入本次研究。

二、實地查核之標準

食藥署實地查核係依據我國「藥物非臨床試驗優良操作規範」作為查核標準，該操作規範分為8章節概述如下：

- (一)總則：說明本規範意旨、專有名詞定義、試驗機構應接受中央衛生主管機關查核等。
- (二)組織與人事：說明試驗機構應具備之組織架構、管理階層、試驗主持人、品質保證單位等職責、人員管理。
- (三)設施：試驗機構空間配置相關規定，包含動物管理設施、試驗/對照物質管理設施、試驗操作區域管理等。
- (四)設備：環境管制所需、或用於數據產生、處理及評估之機器相關規定，包含維護與校正。
- (五)試驗機構之操作：標準操作程序(SOP)、生物試驗體系及試藥與溶液之管制。
- (六)試驗物質及對照物質：試驗/對照物質之特性、管制，及與賦形體之混合。
- (七)試驗計畫書及試驗之執行：試驗計畫書、試驗執行等規範。
- (八)紀錄與報告：最終試驗報告、紀錄及報告之儲存、追溯與保存期限規範。

三、實地查核進行方式

除食藥署派員出席查核活動外，亦邀請外部專家學者擔任查核員，查核員之數量依據認證項目多寡進行調整。初次、增項及展延認證實地查核依據試驗機構提出認證之試驗項目作為查核範圍；不定期查核則可依特定試驗報告作為查核範圍。試驗機構之業務執行若與「藥物非臨床試驗優良操作規範」有違背則可列為缺失，試驗機構需提出後續之矯正報告並完成改善。

結果與討論

一、實地查核場次統計

103-105年GLP實地查核場次統計如表一，三年期間共計查核24場次，其中初次申請

表一、103-105年GLP實地查核場次統計

年度	初次	展延	增項	不定期	總計
103	2	3	1	0	6
104	3	0	1	4	8
105	2	7	1	0	10
總計	7	10	3	4	24

每年度約2-3個查核場次、增項每年1個查核場次，顯示本項業務呈現穩定成長；另展延查核場次變化較大，104年度無任何展延查核，105年度則有7場次(超過該年度查核場次的一半)。展延查核場次變化是受到試驗機構認證週期影響，GLP認證之效期為三年，試驗機構多於展延期限將屆提出申請，經比對部分認證試驗機構之效期於105年度期滿，因此105年度展延查核場次較多。因應104年未有展延認證之申請，故進行不定期查核以確認試驗機構之品質。

二、實地查核缺失統計

103-105年GLP實地查核缺失統計如表二，3年期間共計開出176項缺失，其中104年度查核缺失較少，係因當年度不定期查核採抽取特定各案之方式進行；食藥署各業務單位從產品查驗登記資料中挑選出認證試驗機構之試驗報告編號，而後再至試驗機構現場確認前述試驗報告是否符合GLP規範。不定期查核結果發現認證試驗機構最終試驗報告及其相關數據

大致符合GLP規範，4場次之不定期查核有3場次未開立缺失，僅有建議事項提供試驗機構參考。

另將缺失依章節做區分，第七章「試驗計畫書及試驗之執行」缺失數目49項最多，其次為第五章「試驗機構之操作」36項缺失、第二章「組織與人事」34項缺失、第四章「設備」及第八章「紀錄與報告」各25項缺失。以下分段詳述常見之缺失：

第七章常見之缺失係違反七、二、(五)紀錄之變更相關規定；及七、二、(一)試驗應依試驗計畫書及有關標準操作程序執行並追蹤管制。相關缺失彙整如表三。本章之內容涉及試驗機構進行試驗時應符合的事項，例如試驗機構保存的所有數據、紀錄等均應符合本章之內容，常見缺失為數據與紀錄修正時未符合GLP；另若試驗之操作不符合試驗計畫書及標準操作程序，亦可列入本章之缺失，因此本章之缺失數目最多，顯示試驗機構仍應留意執行試驗時，是否符合GLP規範、試驗計畫書及標準操作程序。

第五章常見之缺失係違反五、一標準操作程序相關規定；及五、三試藥與溶液之管制。相關缺失彙整如表四。本章內容包括標準操作程序、試藥與溶液之管制。舉凡標準操作程序制定範圍、修訂、偏差、核准及存放均規定在本章節，故試驗機構若違反均屬本章之缺失；另試藥與溶液的標示與使用亦規範於本章節，

表二、103-105年GLP實地查核缺失統計

章節	1	2	3	4	5	6	7	8	
年度	總則	組織與人事	設施	設備	試驗機構 之操作	試驗物質及對 照物質	試驗計畫書及試驗 之執行	紀錄與報告	總計
103	0	12	1	5	17	2	21	9	67
104	0	9	0	6	3	0	9	8	35
105	0	13	2	14	16	2	19	8	74
總計	0	34	3	25	36	4	49	25	176

表三、第七章「試驗計畫書及試驗之執行」常見缺失

章節	條文	缺失事實
七、二、(五)	試驗所得到數據之記錄及變更，應遵循下列各事項： 1. 試驗過程中產生之數據，均應以不可塗銷之方法直接、迅速、清晰、正確地予以記錄，並簽名及簽註日期 2. 自動數據收集系統產生之數據，於輸入時應由負責鍵入者予以確認簽名及簽註日期 3. 任何資料、數據於變更時亦應保留其原始數據，且註明變更原因、日期及確認者簽名。自動數據收集系統產生之數據，需變更時，應註明變更原因及鍵入者予以確認簽名及簽註日期	1. 紀錄表單中日期畫線刪除變更，但未加註原因，也未簽署日期 2. 紀錄之修改未標註變更原因、日期及簽名 3. 表單未確實填寫，如動物房獨立空調飼育籠架(IVC)定期保養報告中，使用者資訊及簽名欄位皆空白 4. 急性大鼠口服試驗之動物分組表單誤植，與正式動物編碼不一致 5. 現場記錄有使用立可白塗改，與標準操作程序不符
七、二、(一)	任何試驗均應依據試驗計畫書及有關之標準操作程序執行，並予以追蹤管制	1. 實驗室安全防護措施內，規定洗眼器及淋浴器檢查週期為半年1次，但維護紀錄表上則標示1年並執行之 2. 試驗未依試驗計畫書執行，如計畫書內試驗體系無規畫使用某菌株，然總結報告原始數據卻有此菌株之試驗結果 3. 統計分析未依試驗計畫書執行 4. 設備保養管制程序書規範外部校正或保養的報告由品質保證單位負責保管，然實際無落實 5. 某試驗之試驗人員為A君，但操作紀錄表上該案紀錄為A君及B君，原始數據之修訂及審查人員亦為B君，不符合該案試驗計畫書規定之人員

表四、第五章「試驗機構之操作」常見缺失

章節	條文	缺失事實
五、一	標準操作程序： (一)為提高試驗數據之品質及確保試驗之完整、安全性，應依本規範制訂各項標準操作程序，並經試驗機構管理階層核准後實施 (二)標準操作程序應存放於各有關之試驗場所。其他發表之文獻、書籍或實驗手冊等可作為標準操作程序之補遺 (三)試驗中各項操作與既定之標準操作程序有所偏差時應予記錄，並由試驗主持人作合理的判釋。重大的變更則必須經試驗機構管理階層授權，並保存書面紀錄 (四)標準操作程序修訂時，均應經試驗機構管理階層核准。有關標準操作程序之制訂歷程及修訂版應予保留 (五)標準操作程序原則上需涵蓋下列各款有關項目： 1. 器具之使用、維護、清潔及校正…… 17.其他有關事項之管制	1. 試驗操作現場缺乏該試驗操作之標準操作程序可供人員依循 2. 人員訓練紀錄表單有誤用舊表單之情況 3. 未依SOP進行天平校正及填寫使用記錄、天平的校正標籤未依SOP規定更新、試驗結案後未依SOP在試驗報告出具當天將標本歸檔 4. 部分程序書之文件分發紀錄表單中有剪貼以及刪除之情況，未有執行人員之簽名；SOP修訂內容有鉛筆紀錄 5. 缺乏檔案室進出管制、主計畫進度表歸檔保存、廢棄溶液處理、文件管制、發行及分發之SOP
五、三	試驗中使用之試藥與溶液應標示其內容物、濃度、儲存條件、配製日期及有效期限。未標示有效期限之試藥與溶液應予重行檢驗。變質或超過有效期限者不得使用	1. 未對試藥與溶液進行管制，操作區留有無任何標示之透明溶液 2. 試藥未標示濃度、儲存條件、配製日期及有效期限；或試藥標籤未更新

故本章內容包括試驗機構日常業務甚廣，本章缺失數目亦較多。

第二章常見之缺失係違反二、二人員管理相關規定；及二、五、(三)品質保證單位相關規定。摘錄相關缺失如表五，例如：人員之派

任、訓練等不符GLP或試驗機構自訂的規範、品質保證單位稽查紀錄不完整等。

第四章常見之缺失係違反四、二、(四)儀器管理相關規定。摘錄相關缺失如表六，例如：儀器未定期校正、查核或相關紀錄不完整。

表五、第二章「組織與人事」常見缺失

章節	條文	缺失事實
二、二	<p>(一)參與執行的每一位人員及負有監督責任者必須具備相當之教育、訓練、經驗或兼具而能勝任其職務</p> <p>(二)應以書面制訂試驗機構內每一職位之工作職責，並應確實遵行之</p> <p>(三)應保存實際參與試驗者之學歷背景、經歷、曾接受有關訓練及工作職責等之最新資料</p> <p>(四)應依據試驗計畫書之要求，提供足夠之人員參與試驗工作</p> <p>(五)應制訂新進及在職人員應有之訓練程序，以確保每一位試驗人員均能勝任其職務，且應將訓練內容及結果作成完整之紀錄……</p>	<p>1. 品質文件雖有定義組織架構及人員職責，但缺乏人員資格要求之描述</p> <p>2. 人員工作職責書面紀錄未及時依實際職務更新</p> <p>3. GLP相關人員派任紀錄未有正式的書面紀錄</p> <p>4. 部分人員(例：實驗室負責人、品保人員)未完全依照實驗室人員訓練程序完成每年的訓練</p> <p>5. 新進人員的教育訓練紀錄不齊全。部分訓練紀錄未即時批閱、考核與歸檔</p> <p>6. 人員資格考核程序及工作職掌說明，未定義授權起始的條件，部份人員職務說明書之職務內容有自行新增的情況，但未有對應授權紀錄</p>
二、五、(三)	<p>品質保證單位之職責及作業程序：</p> <ol style="list-style-type: none"> 負責保存一份所有在試驗機構裏進行試驗之主計畫進度表(依試驗物質製作索引)，內容包括試驗體系、試驗性質，試驗開始日期、各試驗階段、試驗委託者、試驗主持人姓名及最終試驗報告情形 對負責稽查之試驗保存其試驗計畫書影本 定期稽查各試驗階段以確保所執行之試驗符合試驗計畫書及標準操作程序，將稽查試驗結果及內容、稽查所發現問題之缺失及改進措施與再稽查日期等製作成報告並簽署後保存。試驗期間應以適當的間隔進行稽查，以確保試驗之可信度及完整性。稽查過程中如發現影響試驗可信度及完整性之重要問題時，應立刻報告試驗主持人及試驗機構管理階層 應對負責稽查之試驗定期提出稽查試驗之現階段書面報告，簽具問題缺失及具體修正措施，並送交試驗機構管理階層及試驗主持人 應確定所稽查之試驗其執行與標準操作程序或核准之試驗計畫書無未經授權之任何偏差發生 稽查最終試驗報告時應確定該報告正確地記載試驗方法，且其結果正確反映試驗之原始數據 稽查終了應簽署一份報告，並併同最終試驗報告交送試驗機構管理階層及試驗主持人，於該報告中應載明稽查日期及稽查過程中所發現之缺失 	<p>1. 主計畫進度表內容不齊，如缺乏各試驗階段及試驗主持人姓名、試驗物質欄位</p> <p>2. 品質保證單位未對負責稽查之試驗保存其有簽名之生效試驗計畫書影本</p> <p>3. 品質保證單位稽核紀錄與實際試驗執行紀錄不符合、稽核日期與試驗執行日期不一致</p> <p>4. 總結報告品質保證聲明書有記載玻片判讀稽核日期，但查無實際稽查紀錄；另紀錄審核日期與稽核時程表實際稽核時間不符</p>

第八章常見之缺失係違反八、一、(一)最終試驗報告應記載事項相關條文；及八、二、(二)紀錄及報告之儲存與追溯。摘錄相關缺失如表七，例如：數據誤植、資料進出檔案室無紀錄或未留意保存年限等。

103至105年之缺失均已請試驗機構進行改善，並經開立該缺失之查核員確認改善情形。所有缺失均改善完成，且亦未發現認證試驗機構有嚴重違反GLP、數據造假等情事，顯示食藥署GLP認證試驗機構於進行非臨床試驗，具有一定之水準。爾後將持續辦理實地查核，並

加強從產品查驗登記資料中挑選出有疑義之試驗報告，至試驗機構現場確認前述試驗報告是否符合GLP規範，以確實保障產品安全性與國人健康；另積極辦理相關教育訓練使認證試驗機構熟稔相關法規並吸取新知，以持續精進試驗之品質。

參考文獻

1. U.S. Food and Drug Administration。2016。FDA 21 CFR Part 58: Good Laboratory

表六、第四章「設備」常見缺失

章節	條文	缺失事實
四、二、(四)	所有儀器操作、稽查、維護及校正紀錄均應予保存，前述紀錄應含各項工作之日期，並註明其操作維護是否依照既定之標準操作程序進行。若因儀器功能失常所執行之非例行性修護工作，其紀錄應記載該缺點發生時間、原因以及所採取之補救措施	1. 存放試驗物質的防潮箱無定期查核紀錄 2. 100°C烘箱之保管人與校驗方式未填寫，且校驗週期為半年/使用前 3. 標準砝碼校正紀錄顯示，最後一次校正日期不符合SOP一年一校之要求 4. 天平印表機故障，未有停用標示 5. 實驗室冰箱以及烘箱的查核標籤之查核日期標示與查核紀錄不一致。另外部份儀器設備查核標籤未更新

表七、第八章「紀錄與報告」常見缺失

章節	條文	缺失事實
八、一、(一)	每一試驗終了時均應依試驗計畫書撰寫最終試驗報告，內容至少需包括下列事項： 1. 試驗名稱、性質及目的…… 5. 取樣及試驗過程中所產生數據之完整紀錄，包括自動設備輸出之原始資料…… 14. 標本、原始數據及最終試驗報告之儲存場所及期限 15. 原始試驗計畫書之任何變更事項 16. 品質保證單位依本規範第二章規定作成之報告	1. 試驗計畫有變更，但未於最終試驗報告呈現 2. 急毒性試驗的解剖肉眼觀察日期於品保聲明中誤植。另部分數據誤植 3. 試驗報告中標本儲存場所未確定
八、二、(二)	所有原始數據、標本、紀錄文書、試驗計畫書、中間及最終試驗報告均應依序存檔且利於追溯。其儲存狀況應以避免變質為原則，且保存場所應有降低至最小損害之設計；試驗機構亦可委託檔案保管機構提供其適當保存場所。若標本或原始數據與最終試驗報告分開建檔保存時，最終試驗報告之檔案應予詳確記錄	1. 檔案室應有避免儲存物品變質及降低之最小損害之設計，例如防火防蟲設備、溫濕度管控等 2. 所有原始資料應予以保存，如未保存小鼠進貨資料 3. 檢體檔案室保存之檢體，有部分歸檔檢體未標示保存期限、另部分樣本超過保存期限

- Practice For Nonclinical Laboratory Studies。[<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58>]
2. OECD。1997。OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring。[<http://www.oecd.org/> [officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.anglo.com.tw/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)]
3. 食品藥物管理署。2006。藥物非臨床試驗優良操作規範(GLP)。[<http://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=2692#WN3JMU96Uk>]。

Evaluation of the Quality of TFDA-Accredited Non-Clinical GLP Testing Facilities in 2014-2016

PO-SEN WANG, TSAI-LUEN LUE, CHIH-PING HUNG, SHU-FEN WANG
AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

In 2014-2016, fifteen TFDA-accredited non-clinical Good Laboratory Practice (GLP) testing facilities underwent in situ inspections to validate the quality of their work. In total, 24 in situ inspections were performed over the three years, with an increase in the number of inspections each year. A total of 176 non-conformance reports (NCR) were obtained. The most frequent NCRs were related to Chapter 7 “Protocol and Conduct of a Nonclinical Laboratory Study” (49 NCRs), followed by Chapter 5 “Testing Facilities Operation” (36 NCRs). The inspectors also found 34, 25 and 25 NCRs in Chapter 2 “System Management and Personnel”, Chapter 4 “Equipment” and Chapter 8 “Record and Final Report”, respectively. All the NCRs were subsequently corrected by the testing facilities and no serious violation of the GLP or fraudulent data was observed, indicating that the accredited facilities met a certain standard of quality. The results of the inspections serve to enhance the supervision and management of the accredited testing facilities, as well as provide them with references to continuously improve the quality of their work.

Key words: non-clinical good laboratory practice, inspection