



## 國內西藥廠主題式專案查核結果分析

張宏毅 康庭維 傅淑卿 謝綺雯 陳映樺 遲蘭慧

食品藥物管理署品質監督管理組

### 摘要

藥品上市後應依適當計畫持續監測安定性試驗之結果，確保架儲期全程之品質，確定在所標示的儲存條件下，其品質仍可維持在其規格內。衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)自106年起辦理國內藥廠「持續性安定性試驗及數據完整性」主題式查核，實地了解國內西藥製劑廠及原料藥廠是否落實持續性安定性試驗。106年至109年間，食藥署派員赴廠查核共109廠次，抽樣西藥製劑產品或原料藥共206件品項檢驗，其中16個品項不合格，皆要求藥廠自市面上回收，並責請廠商依規定執行調查與改善。食藥署藉由主題式查核及抽驗產品，確保國內西藥製劑廠及原料藥廠落實執行上市後產品之安定性試驗，有效監督國內西藥廠之GMP實務作業，提升管理效能，並確保國內藥品品質以維護民眾用藥安全。

**關鍵詞：**持續性安定性試驗、數據完整性

### 前言

藥品上市後，可能會有配方設計、製造流程、製藥設備、包裝形式與材質、原物料、原物料供應商及儲存條件等重大變更，或可能發生重大偏差等狀況，藥廠有責任確保其藥品在有效期間內之品質仍可維持在其規格內，依據PIC/S GMP規定，每年應針對有生產之藥品品項進行持續性安定性試驗(On-going Stability Study)，某些情況下(如製程或包裝有任何重大變更或重大偏差後)，應在持續進行的安定性試驗計畫中納入追加批次，以證明藥品於其效期內之品質仍能符合既定規格，同時可監測是否有其他可能的不安定性因素(如主成分降解或產生不純物等)而導致藥品安全性問題。

為強化藥品製造品質之管理，確保民眾用藥安全，依據藥物製造業者檢查辦法，食藥署

每二至四年進行國內西藥製劑廠及原料藥廠之例行性查核，並於必要時(當有不良品、民眾檢舉、前次查核有嚴重缺失等)執行機動性查核作為輔助。考量例行性查核範圍廣，查核天數有限，無法針對品質問題深入調查，且近年來，藥品品質議題不斷浮現。是以，為確實明瞭藥廠內品質管理狀況，稽查違反西藥藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)情事之發生，食藥署前於102年至105年間執行藥廠持續性安定性試驗之專案查核，確認國內藥廠落實監測上市後產品之品質與安全，分析探討國內藥廠持續安定性試驗查核常見缺失，發現近來多數缺失內容涉及「數據完整性(Data Integrity)」議題，比例有逐年上升的趨勢<sup>(1,2)</sup>，依美國FDA所發布的Warning Letters常提及數據完整性相關缺失，其緣由多來自不好的實施過程或故意的虛假偽

# Angle

證，對於藥品的製造品質及病人的用藥安全有極大的衝擊<sup>(3)</sup>。另，當前製藥產業管理國際趨勢，數據完整性已成為國際上製藥工業及衛生主管機關討論的焦點，各國稽查單位亦重申準確且可靠的數據對於藥品安全及品質的重要性，並將數據完整性列為西藥藥品優良製造規範的查核重點，國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)於107年公布GMP/GDP優良數據管理及完整性(草案3) (Good Practice for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments)<sup>(4)</sup>、英國藥物與保健產品法規管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)發布之「‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions」<sup>(5)</sup>，以及US FDA所發布之「Data Integrity and Compliance With Drug CGMP」<sup>(6)</sup>，說明數據完整性是製藥品質保證的基礎，應確保任何形式的數據，其記錄、處理、保存與使用在數據生命週期內維持完整性、一致性與準確性，顯示數據完整性與品質關聯性的重要。

綜上，為持續確認國內藥廠之藥品品質管理狀況及強化後續管理，於106年起辦理國內藥廠主題式專案查核，除針對國內藥廠持續性安定性試驗監督外，另深入查核業者落實數據完整性之現況。

## 材料與方法

本研究於106年至109年間，依據風險評估挑選高風險品項之西藥製劑廠或原料藥廠執行主題式查核，抽樣品項之篩選原則係採風險評估方式進行，其風險考量之評估因子整理如表一；查核方式採無預警且不通知藥廠的機動性查核，查核人員由食藥署稽查員與具備實驗室相當經驗者組成查核小組，共同赴廠進行查核。查核標準係依據西藥藥品優良製造規範，

查核範圍係針對品管實驗室之實地查核及與藥品品質相關之文件查核，並於廠內抽樣產品，由廠內品管人員現場執行檢驗，查核小組在旁監督，確認藥廠之品管實驗室與檢驗人員具備產品檢驗之操作能力。

本研究之抽樣品項檢驗，除由廠內品管人員執行外，亦將抽樣品項攜回交由食藥署委託實驗室「財團法人醫藥工業技術發展中心」執行檢驗，此部分流程係於查核過程中，由地方衛生局人員配合食藥署進行抽樣，每一品項抽取兩份檢品，其中一份檢品(一倍檢驗量)送交委託實驗室，另一份檢品(兩倍檢驗量)封存於藥廠，若委託實驗室之檢驗結果有疑義或未符合廠內規格時，由地方衛生局人員再次赴廠取回封存檢品，交由食藥署研究檢驗組進行複驗。

產品之檢驗項目主要為含量測定，固型製劑另包含溶離度或崩散度等項目，並參照藥廠現行核定之檢驗方法與規格進行檢驗及結果判定；另，每一品項檢驗視劑型或實際查核情形調整檢驗項目。

表一、抽樣品項篩選原則之風險評估因子

挑選順序	風險評估因子
1	先前GMP查核缺失涉案之品項
2	高風險適應症用藥(如高血壓、高血糖及高血脂用藥)
3	各廠健保給付排名前10名之品項
4	藥品後市場品質監測有疑慮
5	化性較不穩定或曾有安定性議題回收之品項
6	曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項
7	各廠生產量大或國內市場用量大之品項
8	品項具治療安全範圍較窄之成分
9	架儲期限長之品項
10	生產批數特少之品項



## 結果與討論

### 一、主題式查核之藥廠廠次統計分析

統計自106年至109年辦理之國內西藥廠主題式查核案，共計109廠次，分別為106年30廠次、107年31廠次、108年28廠次及109年20廠次。

### 二、抽樣檢驗之品項統計分析

統計自106至109年抽樣之檢驗品項(表二)，共計206件，分別為106年39件、107年26件、108年55件及109年86件。查核品項可再分為查核期間由藥廠品管人員執行檢驗之品項(以下簡稱廠內檢驗品項)及由各地方衛生局協同抽樣送委託實驗室執行檢驗之品項(以下簡稱抽回檢驗品項)，其中廠內檢驗品項共計135件，分別為錠劑及膠囊劑84件、半固體製劑19件、液劑17件、皮膚貼劑2件及原料藥13件；抽回檢驗品項共計71件，分別為錠劑與膠囊劑63件及半固體製劑8件。廠內檢驗比例為65.5%、抽回檢驗比例為34.5%，另，不論為廠內檢驗品項或抽回檢驗品項，皆以錠劑及膠囊劑型為大宗，佔整體抽驗率七成以上(約71.4%)，其次則為半固體製劑，包含軟膏、乳

膏、凝膠及乳液劑，約占13.1%，液劑包含口服液、外用液及點眼液，約占8.2%，原料藥約占6.3%，皮膚貼劑最少，僅約占1.0%。

### 三、抽樣檢驗結果與分析

統計自106年至109年辦理抽樣檢驗品項之檢驗結果，206件品項中，共有16件不合格，佔總體抽樣量約7.8%，分別為106年3件(分屬3廠次)，107年2件(分屬2廠次)，108年5件(分屬4廠次)及109年6件(分屬6廠次)。

#### (一)不合格品項所屬藥廠之統計分析

分析自106年至109年抽驗不合格品項之14家藥廠，其中1家藥廠於不同年度皆有抽驗品項不合格之情況；另統計自106年至109年不合格品項數目，達3件不合格之藥廠共1家，1件不合格之藥廠共13家。前述多次抽驗品項不合格及不合格品項數高之藥廠列入高風險藥廠查核名單，加強其查核頻率。

#### (二)不合格品項所屬劑型與不合格項目之統計分析

分析16件不合格品項之劑型(表三)及不合格之原因(圖一)，以錠劑及膠囊劑為主要之抽驗品項，於106年至109年間皆執行抽樣，廠內檢驗及抽回檢驗之品項共147

表二、106-109年依劑型分類之主題式查核品項件數統計

劑型	錠劑及膠囊劑		半固體製劑		液劑		皮膚貼劑		原料藥		總計
	廠內	抽回	廠內	抽回	廠內	抽回	廠內	抽回	廠內	抽回	
106年	13	0	9	1	8	0	2	0	6	0	39
107年	12	0	1	0	9	0	0	0	4	0	26
108年	38	10	6	0	0	0	0	0	1	0	55
109年	21	53	3	7	0	0	0	0	2	0	86
合計(%)	147 (71.4)	27 (13.1)	17 (8.2)	2 (1.0)	13 (6.3)	206					

-：該年度未進行該劑型之監測

廠內：廠內檢驗品項

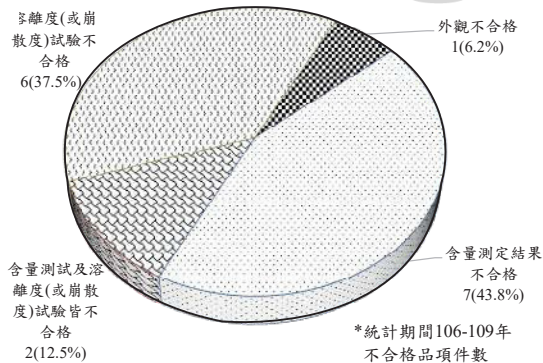
抽回：抽回檢驗品項

表三、主題式查核品項檢驗結果之劑型統計

劑型	錠劑及膠囊劑		半固體製劑		液劑		皮膚貼劑		原料藥	
	抽樣	不合格	抽樣	不合格	抽樣	不合格	抽樣	不合格	抽樣	不合格
106年	13	1	10	1	8	1	2	0	6	0
107年	12	0	1	0	9	2	0	0	4	0
108年	48	4	6	1	0	0	0	0	1	0
109年	74	6	10	0	0	0	0	0	2	0
合計	147	11	27	2	17	3	2	0	13	0
不合格率	7.5%		7.4%		17.6%		0%		0%	

-：該年度未進行該劑型之監測

# Angle



圖一、抽驗不合格品項之原因統計

件，其中11件品項不合格，佔總體抽樣量約7.5%。進一步依檢驗項目分析11件不合格品項，3件因含量測定結果不合格，6件因溶離度(或崩散度)試驗不合格，2件為含量測試及溶離度(或崩散度)試驗結果皆不合格。

半固體製劑於106年至109年間皆有執行抽樣，廠內檢驗及抽回檢驗之品項共27件，其中共2件不合格，1件因含量測定結果不合格，另1件為外觀不合格，不合格率約7.4%。

液劑於106年與107年間皆有執行抽樣，皆僅於廠內執行檢驗，合計共17件，其中共3件不合格，皆為含量測定結果不合格，不合格率約17.6%。

皮膚貼劑僅於106年進行抽樣，皆僅於廠內執行檢驗，合計共2件，檢驗結果皆合格。

原料藥於106年至109年皆有進行抽樣，皆僅於廠內執行檢驗，合計共13件，檢驗結果皆合格。

因錠劑及膠囊劑之抽樣品項合格率達9成以上，可見這些較為使用的劑型仍為藥廠生產品質較為穩定的產品，惟溶離度試驗(含崩散度試驗)之不合格率明顯高於含量測試之不合格率，業者應多加關注

溶離度試驗之結果趨勢。而液劑之不合格率則較錠劑、膠囊劑及半固體製劑之不合格率略顯得高。

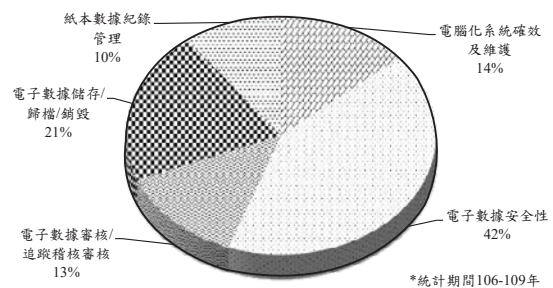
## 四、查核缺失分析

統計自106年至109年間109廠次之主題式查核結果，涉及實驗室相關作業共開立1,716條缺失，106年至109年主題式查核之缺失統計如表四，其中數據完整性缺失約佔總缺失一半(約54.3%)，各年度之數據完整性缺失比例分別為106年的61.0%、107年的73.5%、108年的40.2%及109年的47.1%。

進一步統計分析數據完整性缺失大致可區分為「電腦化系統確效及維護(含設備不符合數據完整性要求)」、「電子數據安全性(含時間校正、閒置鎖定、刪除、權限管理)」、「電子數據審核/追蹤稽核審核」、「電子數據儲存/歸檔/銷毀(含命名原則)」及「紙本數據紀錄管理」等各類別之缺失，其比例詳圖二，常見五類之缺失內容整理如表五。

表四、106-109年主題式查核之缺失統計

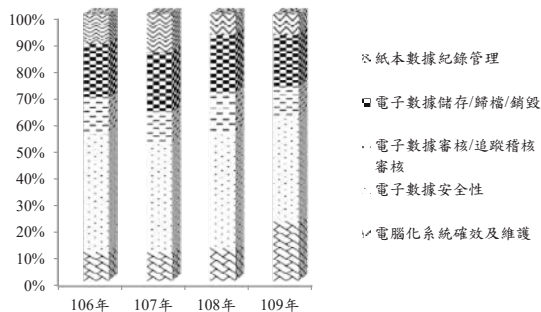
缺失類型	數據完整性缺失	其他實驗室缺失	總計
106年	289 (61.0%)	185 (39.0%)	474
107年	244 (73.5%)	88 (26.5%)	332
108年	173 (40.2%)	257 (59.8%)	430
109年	226 (47.1%)	254 (52.9%)	480
合計	932 (54.3%)	784 (45.7%)	1,716



圖二、主題式查核之數據完整性缺失類別統計

表五、主題式查核之常見數據完整性缺失

缺失類別	缺失內容
電腦化系統 確效及維護	1. 執行最終產品定量分析之HPLC、UV未具備追蹤稽核功能 2. 電腦化系統確效未有規劃及執行
電子數據 安全性	1. 檢驗人員共用HPLC軟體帳號 2. 實驗室人員可經由Windows作業系統刪除原始數據 3. QC部門主管或分析人員擁有系統管理員權限 4. 電腦作業系統仍使用Windows XP/Windows 7系統，微軟公司已不提供更新，有資訊安全之疑慮
電子數據審核/追蹤 稽核審核	1. SOP未規範批次放行前應審核Audit trails並留下相關紀錄 2. Audit trails (含System audit trails)審核程序過於簡略，未明確規範需審核之項目及審核頻率 3. 未有標準品或實驗室試劑之標定紀錄或使用紀錄
電子數據儲存/歸檔/ 銷毀	1. HPLC Server主機與存放備份數據之NAS硬體設備放置於相同作業室，未符合異地備份之原則 2. 數據備份未確認完整性及準確性，且未留有相關紀錄
紙本數據紀錄管理	1. 未管控文件(如工作紀錄表及實驗筆記本)之分發 2. 紀錄登載不確實



圖三、依缺失類別之各年度數據完整性缺失比例統計

另可發現數據完整性缺失中，以電子數據安全性相關缺失佔比較高，約佔各年度之四成(圖三)，業者應加強相關安全管理，如帳號與權限管理及電子數據管理等，此外值得探討的是，數據完整性之缺失數目有下降之趨勢，顯示國內業者已逐漸落實數據完整性管理，並已建立相關標準作業程序，透過教育訓練持續強化品管實驗室人員之數據完整性觀念。

## 結 論

食藥署於主題式查核之結束會議期間，向藥廠說明稽查所見情形與缺失及綜合結論等，並進行溝通與討論，要求業者於期限內檢附改善報告及具體改善事證或計畫等，確保業者落實各項改善作業。如遇檢驗結果不符合規格時，廠方應儘速展開全面性調查，釐清不合格之根本原因，確認該不合格之情形是否涉及其他批次或屬全面性之問題，未能證明其產品品質無虞者，應自市面上回收，防範劣質藥品留在市面，另應進行完整的調查與矯正預防措施，確保產品品質。

分析探討國內藥廠主題式查核常見缺失，發現過半數之缺失內容涉及數據完整性議題，食藥署於106年至109年期間，除持續執行數據完整性之專家輔導、教育訓練及業者說明會外，亦參考PIC/S公布之GMP/GDP相關數據管理與完整性優良規範，並參酌各國衛生主管機關與醫藥相關組織所發布之數據管理相關指引

# Angle

或技術文件制定「藥品優良製造規範-數據管理與完整性作業指引」<sup>(7)</sup>，供國內業者依循並落實數據完整性管理。

食藥署透過主題式專案查核確認國內藥廠落實監測上市後產品之品質與安全，且藉由本研究之分析與統計，可使國內西藥製劑廠重新檢視應再加強改善之處，除落實執行上市後產品之安定性試驗外，亦應持續執行試驗結果之趨勢分析，以確保產品品質可持續性符合既定規格。另，將針對專案查核抽樣檢驗不合格次數較多之藥廠或抽樣頻率較低之劑型(如皮膚貼劑)列入優先專案查核對象，並針對查核期間檢驗不合格之品項，確認其他藥廠使用該主成分之品項是否有類似情形。透過實地查核國內西藥廠之GMP實務作業，監督業者是否落實各項數據的完整性、真實性、正確性、可追溯性、清晰與可及時取得等，以忠實的方式呈現廠內實際的作業情形，以落實監督藥品品質，讓民眾用藥更安心。

## 參考文獻

1. 陳詩穎、顏宏家、謝綺雯、王淑芬等。2017。國內藥廠持續性安定性試驗專案查核結果分析。食品藥物研究年報，8: 302-308。
2. 顏宏家、曾國峰、陳詩穎、謝綺雯等。2018。國內藥廠數據完整性專案查核結果研析。食品藥物研究年報，9: 379-388。
3. 食品藥物管理署。2016。為強化藥品製造品質之管理，確保民眾用藥安全，西藥廠應落實數據完整性(data integrity)之管理。105.08.01 FDA風字第1051103816號函。
4. PIC/S. 2018. Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (Draft 3). [<https://picscheme.org/layout/document.php?id=1567>].
5. MHRA. 2018. 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions. [[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)].
6. U.S.FDA. 2018. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP. [<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>].
7. 食品藥物管理署。2019。藥品優良製造規範-數據管理與完整性作業指引。108.08.02 FDA品字第1081103279號函。



## Result Analysis of Specific Inspection Project on Domestic Pharmaceutical Manufacturers

HUNG-YI CHANG, TING-WEI KANG, SHU-CHING FU, CHI-WEN HSIEH,  
YING-HUA CHEN AND LAN-HUI CHIH

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

### ABSTRACT

The post-marketing on-going stability studies of the medicinal product should be conducted throughout its shelf life to ensure that, the product specification can be maintained under the labelled storage condition. Since 2017, the Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) started an inspection project to focus on the implementing on-going stability studies and data integrity of domestic pharmaceutical manufacturers. This study collected and analyzed data from 109 inspections and 206 samples tested against their specification from 2017 to 2020. The results showed that 16 samples failed to meet established specification. The pharmaceutical manufacturers of those medicinal products were required to initiate product recall promptly and followed the investigation to take appropriate and effective corrective and preventive actions. By performing inspection project, sampling and testing, TFDA supervises the domestic manufacturers to implement post-marketing on-going stability programs, and advance the management of the pharmaceutical manufacturers to ensure medicinal products' safety and quality supplied to the public in Taiwan.

Key words: on-going stability study, data integrity