



新冠肺炎疫情(COVID-19)下之藥廠GMP管理 因應措施研析-遠距查核

杜若綺 梁玉君 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

值新冠肺炎疫情(COVID-19)的影響下，2020年初起各國陸續於國內外實施旅遊限制、城市封鎖，以及邊境管制等政策，而各國對於國內外藥品製造廠的實地查核也因而暫緩。然而，為維護民眾用藥權益，降低缺藥風險，並確保用藥之安全、品質及有效性，各國衛生主管機關亦陸續發布藥廠GMP管理因應措施。多數主管機關改以書面審查或遠距查核作為無法實地查核時之替代措施。本研究分析各國對於遠距查核(remote inspection)及遠端評估(distant assessment)等名詞定義，並綜整各國官方與相關國際產業協會組織所發布之指引文件與資料，比較各國GMP管理之因應措施，並探討遠距查核之施行方式與執行時考量要點。對於多數國家而言，此法雖為疫情下可行的因應措施，現階段卻仍無法取代實地查核成為常態，即便接受過遠距查核者，仍需於恢復實地查核時成為優先查核的對象，對於國外藥廠管理而言更是如此。而食藥署亦將持續收集各國執行遠距查核之經驗並視疫情發展與風險的考量，來審慎評估我國國外藥廠GMP實地查核之因應措施。

關鍵詞：藥廠GMP符合性評估、遠端評估、遠距查核、西藥藥品優良製造規範

前言

在新冠肺炎疫情(COVID-19)的影響下，2020年初起各國陸續於國內外實施旅遊限制、城市封鎖，以及邊境管制等政策，各衛生主管機關也配合政府政策，陸續暫緩對國內藥廠及輸入藥品國外製造廠的實地查核，然而，為維護民眾用藥權益，降低缺藥風險，並確保用藥之安全、品質及有效性，各國衛生主管機關對於輸入藥品之國外製造廠的GMP管理各有其把關機制，亦陸續公布相關指引與因應措施，例如：遠端評估(distant assessment)、遠距查核(remote inspection)等，本篇將就各國所提出

之藥廠GMP管理因應措施進行研析，探討國際上於COVID-19疫情期間所採行之藥廠GMP遠距查核執行情形及其優缺點，以及目前各國對於輸入藥品國外製造廠之GMP管理情形，進而做為食藥署評估我國國外藥廠實地查核GMP管理相關替代方案之參考。

材料與方法

為對遠端評估、遠距查核之施行有更詳實的了解，並自己執行該等方法之主管機關汲取相關經驗，國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention



and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，簡稱PIC/S組織)於2020年12月辦理線上研討會，由會員國芬蘭FIMEA (Finnish Medicines Agency)主辦，邀集包含美國、加拿大、日本、英國、澳洲及歐洲各國等會員就遠端GMP符合性評估(distant assessment of GMP compliance)進行討論，首先調查各國對於所謂書面評估(desktop assessment)、遠距評估(remote assessment)、遠距查核(remote inspection)、虛擬查核(virtual inspection)、相互倚賴(mutual reliance)等名詞是否有相關定義，亦邀請曾執行遠距查核的會員，就實際案例進行分享並討論遠距查核適用情形、執行方式與注意事項，以及優缺點分析。

本文所使用的分析材料及方法如下：

- 一、統計PIC/S組織2020年所發放之問卷資料，檢視各國對於遠端評估(distant assessment)相關名詞之定義。
- 二、收集各國官方網站指引資料，比較各國因應疫情時GMP管理的作法，並整理PIC/S組織調查2020年各國執行國外藥廠查核情形之資料。
- 三、綜整國際顧問公司、國際製藥商協會聯合會(International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, IFPMA)與PIC/S組織等網站於2020年所發布之資料與相關指引文件，以及2020年於PIC/S平台舉辦的線上研討會中討論到關於遠距查核之施行方式與注意事項，以及分析比較實地查核、遠距查核與書面審查等措施之優缺點等資訊。

結果與討論

一、各國對於遠端評估(distant assessment)相關名詞之定義

長期以來各國衛生主管機關對藥廠GMP管理所採行的方式，不外乎實地查核與以紙本

為基礎的書面審查，而遠端評估或遠距查核的方法則因疫情而獲得較廣泛地討論。然而，各國至今對於遠端評估或遠距查核之理解與定義仍各有不同⁽¹⁾，未免混淆，本文中先行以遠距查核(remote inspection)指稱具有互動式視訊以及即時攝像等查核方式。

分析PIC/S組織就遠端評估相關名詞定義之間卷調查，其中有31個會員/組織回復。結果可見(圖一)，各國對於書面評估、遠距評估、遠距查核、虛擬查核等名詞之未必有官方定義，即便有相關定義，亦可能不盡相同，因此，在統計各國執行遠端評估之相關數據時，可能造成結果誤差。

許多國家對於書面評估(desktop assessment)一詞均有相關定義，多指以紙本進行書面審查；然，對於遠距評估(remote assessment)一詞，則有國家用於指稱書面審查，亦有將其視為具有互動性質的遠端視訊查核者，綜合各國看法則泛指非實地查核之方法；而遠距查核(remote inspection)一詞亦有使用者，多指非實地查核且具有互動性質者，如以即時視訊、即時攝像錄影、有互動式即時回應的查核方式；虛擬查核(virtual inspection)一詞則僅有3國家對其有定義。另，於使用其他名詞的國家之中，亦有使用遠端評估(distant assessment)一詞者，泛指實地查核以外之情況⁽¹⁾。

二、各國於疫情期間藥廠GMP管理作法概述

(一) 澳洲、歐美各國及我國的因應措施

1. 澳洲TGA

澳洲醫療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)於2020年疫情期間暫緩海外查廠，僅於國內旅遊限制解除後才執行國內藥廠實地查核，並以風險評估模組選擇遠距查核(remote inspection)、混合式查核(hybrid inspection)或

Angle

實地查核等方式，且自7月起才開始於少數國外藥廠應用遠距查核^(2,3)。

2. 歐洲EMA

歐洲則由歐盟執委會(European Commission, EC)發布說明不論藥廠位於歐洲經濟區(European Economic Area, EEA)境內或境外，原已持有GMP證明文件者，效期可直接展延至2021年底，惟GMP項目有原核准範圍，不包含新增廠房、產品等，而未領有GMP證明且在EEA轄內的新廠，另可藉由遠端評估(distant assessment)，通過者予以加註為遠端評估通過，並於實地查廠可行時即前往查核⁽⁴⁾。

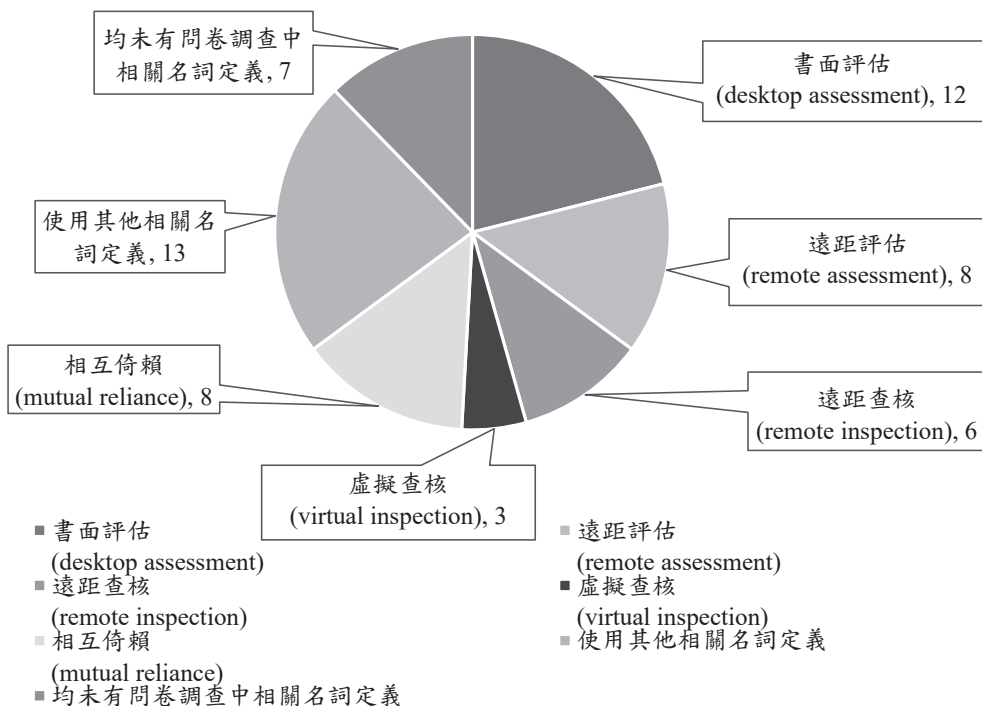
3. 英國MHRA

英國藥物及保健產品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)僅對於與COVID-19疫

情有關或重大公衛影響者進行實地查核，其餘均以辦公室評估(office-based assessment)執行，藥廠須提交文件電子檔，亦可能以視訊或電郵等方式進行追蹤，另，該局將透過PIC/S組織平台，持續與53國會員進行GMP資訊交流⁽⁵⁾。

4. 美國FDA

美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, USFDA)亦自2020年3月起暫緩國內外查廠，對於需優先審查者，則可能透過相互承認協議(Mutual Recognition Agreement, MRA)或其他保密協議取得他國主管機關之查廠報告，或由申請商、藥廠取得相關紀錄及資訊以進行審核，至7月中旬方依風險評估，恢復國內查廠，對於需要事先核准的國外藥廠仍暫緩查廠；倘係具有突破性的新療法，或用於診斷、治療、



圖一、PIC/S調查各會員對於遠端評估(distant assessment)相關名詞之定義



預防無相關替代療法的重大疾病，或涉及缺藥等，則可個案評估是否屬關鍵型任務(mission-critical)並執行實地查核，並輔以邊境檢查、產品抽驗結果、製造廠及供應商循規歷史與廠商提供之文件資料以綜整判斷風險性^(6,7)。

5. 我國TFDA

我國食品藥物管理署則持續進行國內藥廠實地查核，而對於需海外實地查核者，原定2020年及2021年之後續定期檢查案均改採書面審查，而新申請案(原則上非PIC/S會員國於首次申請GMP符合性評鑑時均需進行海外查廠)則暫緩查核，如有特殊情形(如申請防疫需求之藥品、新藥、罕藥、遷廠及生物藥品等)，廠商可檢具相關佐證資料並說明其檢查之急迫性(如有緊急用藥或缺藥情形者)，將進行個案審酌是否改採書審，並保留實地查廠權力⁽⁸⁾。前述各國採行之因應措施，均僅限於疫情期間執行(表一)。

各國主管機關對於藥廠GMP管理所採用的風險評估因子，包含考量產品及製程風險、過去GMP檢查歷史、是否發生藥

品回收事件、產品品質監測檢驗結果、其他主管機關查核結果分享及藥廠重大變更(含：關鍵人員及廠房設施設備等)⁽⁹⁾；另外，美國FDA於疫情期間對於輸入藥品品質把關策略，更輔以PREDICT (Predictive Risk-based Evaluation for Dynamic Import Compliance Targeting)風險評估系統，納入邊境產品查驗結果、製造廠及供應商過去檢查歷史等，以綜整判斷該藥品是否可輸入該國境內^(6,7)。

(二) PIC/S各會員於疫情期間執行國外藥廠GMP查核統計

有關PIC/S組織於2020年12月底發布對於56個會員及合作夥伴調查有關近期是否執行國外藥廠查核(foreign inspection)，包含實地查核或遠距評估)的問卷結果⁽¹⁰⁾，有38個會員回復，而其中有6個會員表示有進行實地查核或遠距評估，19個會員表示並未進行國外藥廠實地查核或遠距評估，另外，有13個會員有執行實地查核或遠距評估，但僅限於特殊情形。而由各會員於問卷中之註釋可見，各國對於遠距評估(distant assessment)一詞仍因定義不同，而導致統計數據上的困難，如前所述，部分

表一、2020年各國因應COVID-19疫情之藥廠GMP管理措施摘要

管理措施	國家	澳洲 TGA	歐洲 EMA	英國 MHRA	美國 FDA	我國 TFDA
1. 實地查核 (on-site inspection)	多數國家均暫緩國/境外藥廠之實地查核，國/境內則視各國疫情實地查核				Mission critical	國外暫緩；國內仍查核
2. 書面審查 (desktop/paper review)		Y	Y	Y	Y	Y
3. 遠距查核 (remote inspection)			僅限於疫情期間		N	N
4. 其他：						
(1)相互承認協議(MRA)、符合性驗證(CV)等		Y	Y	Y	Y	Y
(2)直接展延(至2021年底)		N	僅限於疫情期間		N	N
(3)混合式查核(hybrid inspection)		僅限於疫情期間		N	N	N

Angle

會員將之定義為具有互動性的查核(如澳洲)，而部分會員則亦將書面審查視為遠距評估的方法之一(如日本)，整理如下圖(圖二)。

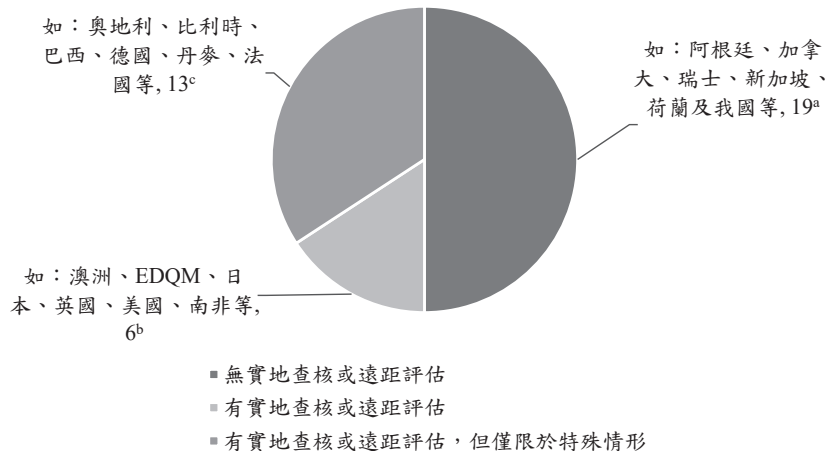
三、遠距查核之施行方式與注意事項(圖三)

綜整澳洲、英國等已試行遠距查核之主管機關及各國官方及國際組織對於遠距查核執行方式所發布之指引文件及資料，對於遠距查核的執行方式可能因各國對藥廠的風險評估或其他考量而各有不同，但資訊技術支援則是公認的執行藥廠遠距查核之關鍵^(3-5,11-13)。廠內WIFI訊號強度、能否維持高頻寬連線、攝像鏡頭角度及解析度、螢幕畫面分享的能力等，均須予以考慮，並應注意連線安全性、隱私性及保密性等問題，例如：每日視訊會議均使用不同的邀請碼、使用經主管機關及廠方雙方同意的視訊電子平台及檔案分享平台並且事先安裝與測

試。

此外，在評估是否執行遠距查核的過程中，亦應考慮時差、文件紀錄審核需求(如廠內使用紙本或電子化紀錄及是否需文件翻譯)、廠內各受稽單位是否有足夠且專業之人員能協助回應稽查員相關提問，以及是否需翻譯人員協助等。

一旦確認要執行遠距查核時，除了雙方均需進行資訊系統的事前測試外，亦應如實地查核一般，確認廠方聯絡窗口(含姓名、聯絡方式)與查核出席人員，提供查核計畫(含時程、範圍、稽查員人數)及所需文件清單(如品質手冊、各項程序書、怨訴/不符合事件/矯正預防措施/偏差清單、確效主計畫書等)予廠方事先準備，並請廠方提供廠區平面圖(含廠內各棟建築、GMP作業/儲存區域、廠房設施)。倘若需預錄產品生產製程或以遠端視訊連線觀察製程或任何GMP相關活動，則亦需事前告知，並請廠方測試所使用的工具與評估對該等活動



圖二、2020年各國執行國外藥廠GMP查核情形(含實地及遠距評估)

備註:

^a 我國目前暫緩國外藥廠實地查核，惟仍進行國外藥廠書面審查。

^b 澳洲未有國外藥廠實地查核，僅執行遠距/虛擬查核(remote or virtual inspection)；EDQM則為遠距查核之試行；日本執行遠距評估僅為書面審查；英國僅對於少數必要藥品執行遠距查核；美國以關鍵型任務進行少數國外藥廠實地查核，亦有遠距文件審查。

^c 其中多數會員僅對於必要藥品、防疫相關藥品執行必要的國外藥廠遠距評估，如奧地利、比利時、德國；少數會員僅對於必要藥品、防疫相關藥品執行必要的國外藥廠實地查核，如巴西。



圖三、執行遠距查核之考量要點

可能造成之影響以及預擬視訊查核之相關路線(亦須注意若於戶外可能受天氣影響)。

而在執行過程中應確保藥廠有資訊技術之後勤支援，以協助預期外的故障排除，另注意過程中倘有任何錄音錄影或攝像應經雙方事先同意。此外，如同實地查核一般，稽查員應於起始會議說明查核時程、範圍與重點等資訊，於查核過程中對於已審核之文件有紀錄，亦於結束會議時說明所涵蓋的各項查核重點並與廠方即時溝通各項觀察。當遠距查核結束後應同實地查核之模式，核發稽查報告並考量註明本次係以遠距查核進行GMP符合性評估。

四、實地查核、遠距查核與書面審查之優缺點比較(表二)

整理相關文獻與2020年12月PIC/S遠端GMP符合性評估線上研討會之分組討論內容，相較於書面審查，遠距查核讓稽查員與藥廠之間有更多互動的空間，亦能達到問題即時獲得解答之優勢，且與實地查核相比，較節省差旅費及旅行時間成本，在查核的時程

安排上也較有彈性，且不受查核地點限制，於COVID-19期間，亦降低稽查人員染疫之風險。惟，遠距查核仍有諸多限制，包含網路訊號強度及頻寬可能影響視訊連線品質與文件上傳速度，且稽查員於廠區所見之鏡頭畫面須由廠方掌控，廠方可能避開有缺失的地方，且易受到攝像鏡頭角度、解析度限制與背景環境噪音之影響而使問題的溝通討論有挑戰。另，相較於書審或實地查核，可能需要更多時間進行前置作業或是面臨查核時預期外的網路連線問題等而更耗時。

此外，倘對於國外藥廠執行遠端查核，亦有提議可邀請當地衛生主管機關共同查核者，惟，此舉雖有助於確認藥廠實際GMP符合性情況、促進國際合作，卻也可能增加主管機關行政工作或造成人手不足下藥廠人員回應稽查員提問的難度，且多方的人員參與對查核時程之安排亦是一大挑戰。

另，執行遠距查核與否，則仍需依相關風險來評估，如：當一個廠的法規符合性有不良的查核歷史紀錄，經常性的產品回收及產品怨

表二、遠距查核與實地查核之優缺點分析

管理方法	優點	缺點
實地查核	硬體方面 <ul style="list-style-type: none"> 對現場設施/設備/製程有較詳實的觀察 易取得廠內原始數據文件 無需關注太多資訊技術問題 軟體方面 <ul style="list-style-type: none"> 可觀察口語溝通外之面向 	硬體方面 <ul style="list-style-type: none"> 差旅費及時間成本 檢疫/檢驗費用(疫情期間) 軟體方面 <ul style="list-style-type: none"> 查核時程安排較不易調整
遠距查核	硬體方面 <ul style="list-style-type: none"> 降低稽查員入廠的汙染 稽查員查核地點不受限 節省差旅費及時間成本 軟體方面 <ul style="list-style-type: none"> 較書審有更多互動 即時詢問、激發討論 查核時程安排較有彈性 	硬體方面 <ul style="list-style-type: none"> 受到攝像鏡頭角度/解析度限制/背景環境影響 廠方可能迴避有缺失的畫面 網路連線訊號問題(天氣、藥廠死角) 文件檔案傳輸速度 軟體方面 <ul style="list-style-type: none"> 無法觀察口語溝通外之面向 遠距可能有問題討論上困難 時差 可能延長整體查核時間
書面審查	硬體方面 <ul style="list-style-type: none"> 無需至廠區，降低至不適合前往的地區之風險 軟體方面 <ul style="list-style-type: none"> 審查時間彈性 有充裕的審查時間 	硬體方面 <ul style="list-style-type: none"> 未能見廠區真實景象 軟體方面 <ul style="list-style-type: none"> 無法與廠內人員互動

訴，以及較差的品質趨勢等，則該廠可能不適合以遠距查核⁽¹¹⁾。

結 論

遠距查核於疫情下，儼然成為各國相繼研議試行的GMP管理措施之一，相較於書面審查更有即時性與互動性，然而，此法仍有其軟硬體查核上的限制與諸多需要考量之處。就國外藥廠管理而言，在各種風險評估之下，仍有許多主管機關並未採用遠距查核的方式執行GMP符合性查核。然而，遠距查核在此波疫情下已引起諸多討論與試行，亦有助促進各國主管機關間思考更多相互合作，以及於相同的法規標準下更多參採他國藥品GMP稽查結果(GMP inspection reliance)的可能性。食藥署亦將持續藉由PIC/S組織平台收集各國執行遠距查核之經驗，關注各國於疫情持續延燒下對

於藥廠GMP管理措施所發布的指引文件等資訊，並視疫情發展與藥廠風險來通盤考量有關我國國外藥廠GMP實地查核的因應措施。

參考文獻

1. PIC/S Editor. 2020. Outcome Questionnaire for 2020 Fimea Virtual Seminar. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Switzerland.
2. Therapeutic Goods Administration, Department of Health. 2020. GMP approach to overseas manufacturers of medicines and biologicals during the COVID-19 pandemic. [https://www.tga.gov.au/gmp-approach-overseas-manufacturers-medicines-and-biologicals-during-covid-19-pandemic].
3. Therapeutic Goods Administration,



- Department of Health. 2020. TGA expectations for overseas manufacturing sites hosting remote inspections during the COVID-19 pandemic. [<https://www.tga.gov.au/tga-expectations-overseas-manufacturing-sites-hosting-remote-inspections-during-covid-19-pandemic>].
4. European Commission. 2020. Updated version - Notice to stakeholders: Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic. [https://ec.europa.eu/chafea/health/newsroom/news/20042020-01/index_en.htm].
 5. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. 2020. MHRA Good Practice (GxP) inspections during the COVID19 outbreak. [<https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2020/03/23/mhra-good-practice-gxp-inspections-during-the-covid19-outbreak/>].
 6. Office of Regulatory Affairs, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 2021. Manufacturing, Supply Chain, and Drug and Biological Product Inspections During COVID-19 Public Health Emergency, Questions and Answers, Guidance for Industry. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/manufacturing-supply-chain-and-drug-and-biological-product-inspections-during-covid-19-public-health>].
 7. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 2017. Entry Review. [<https://www.fda.gov/industry/entry-submission-process/entry-review>].
 8. 食品藥物管理署。2020。COVID-19疫情期間之輸入藥品國外製造廠海外查廠管理配套措施。109.09.26 FDA品字第1091105911號函。
 9. Therapeutic Goods Administration, Department of Health. 2016. Manufacturer inspections - a risk-based approach to frequency. [<https://www.tga.gov.au/manufacturer-inspections-risk-based-approach-frequency>].
 10. PIC/S Editor. 2020. Survey on Foreign Inspections - Are any PIC/S Participating Authorities or Partner Organisations currently carrying out foreign inspections, either on-site or at distance? (PS/INF 83/2020). The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Switzerland.
 11. Mark Allen Durivage. Quality Systems Compliance LLC. 2020. Remote Auditing Best Practices For GMP Compliance. [<https://www.lifescienceleader.com/doc/remote-auditing-best-practices-for-gmp-compliance-0001>].
 12. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. 2020. IFPMA Points to Consider for Virtual GMP Inspections - an Industry perspective. [<https://www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-points-to-consider-for-virtual-gmp-inspections-an-industry-perspective/>].
 13. The FDA Group. 2020. How to Prepare for Possible FDA Remote GMP Inspections. [<https://www.thefdagroup.com/blog/how-to-prepare-for-fda-remote-gmp-inspections>].



A Study on Mitigation Strategies for Pharmaceutical Manufacturers GMP Compliance Assessment Under Covid-19 Pandemic—remote Inspection

JO-CHI TU, YU-CHUN LIANG, CHI-WEN HSIEH, YING-HUA CHEN
AND LAN-HUI CHIH

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

ABSTRACT

Under the COVID-19 pandemic, in early 2020, countries worldwide began to impose travel restrictions and borders control, some even took lockdown measures, leading to the postpone of on-site inspections of pharmaceutical factories by regulatory authorities. Nevertheless, in order to protect the right of the public, reduce the risk of drug shortage and ensure the safety, quality and efficacy of medicinal products, many regulatory authorities have taken mitigation strategies for GMP compliance regulation. Most regulatory authorities conduct paper review or remote inspection. This article analyzes the definitions of terminologies related to “remote inspection” and “distant assessment,” and reviews guidance, documents and information released by regulatory authorities and international organizations, as well as explores the actual steps and requirements on conducting remote inspections. For most regulatory authorities, although the remote inspection seems to be a good mitigation strategy, it does not replace on-site inspection to be the new norm. Sites being inspected remotely will still be prioritized for on-site inspection once the pandemic is under control, especially for foreign manufacturers. Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) will continue to collect information on remote inspection from all regulatory authorities as well as consider the development of the pandemic and risk to further evaluate the adaption of mitigation strategies for GMP compliance assessment.

Key words: pharmaceutical manufacturer GMP compliance assessment, distant assessment, remote inspection, good manufacturing practice (GMP)