食品藥物研究年報. 8: 302-308 2017
Ann. Rept. Food Drug Res. 8 : 302-308 2017

國內藥廠持續性安定性試驗專案查核結果分析

陳詩穎　顏宏家　謝綺雯　王淑芬　李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

摘　要

藥品上市後應持續進行安定性試驗，監測在架儲期的全期，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(以下簡稱食藥署)自102年起辦理國內藥廠「持續性安定性試驗」主題式專案查核，實地瞭解國內西藥製劑廠持續性安定性試驗之方式及結果是否合乎優良製造規範，確保產品符合上市許可的要求，保障民眾用藥安全。102至105年間，食藥署派員赴廠查核共144廠次，抽樣西藥製劑產品共547件品項檢驗，其中66件品項不合格，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。食藥署藉由專案查核及抽驗產品，確保國內西藥製劑廠落實執行上市後產品之安定性試驗，亦可避免不合格藥品流通於市面上，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及維護民眾用藥安全。

關鍵詞：優良製造規範、持續性安定性試驗

前　言

我國於71年頒布優良藥品製造標準(Good Manufacturing Practice, GMP)，藥廠GMP制度正式上路，在管理及技術層面均確立了國產藥品的品質形象。隨著民眾消費意識的抬頭及國際GMP標準與時俱進，從最初的GMP到Current GMP，至國際通行之GMP標準-「國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，以下簡稱PIC/S)」之GMP(PIC/S GMP)[1]，使我國製藥水準不斷向上提升，藥廠GMP管理要求也從單純的防止交叉污染及混淆，逐步導入新的品質觀念，強調以風險管理概念，涵蓋藥品整個生命週期的品質管理系統。

為確保消費者用藥品質與安全，食藥署針對通過PIC/S GMP評鑑之藥廠，除每2-4年定期執行例行性查核外，對於品質不良、申訴與檢舉案件的藥廠，更啟動無預警的機動性查核，加強管控廠商能持續符合PIC/S GMP相關規範。考量國內西藥廠之例行性查核範圍廣，查核天數有限，無法針對特殊品質問題深入調查，且101年又發生藥廠違法委託食品廠分包裝案件[2]及處方變更[3]等問題，藥品品質議題不斷浮現，因此，為確實明瞭藥廠內品質管理狀況及強化後續管理，食藥署於102年起辦理國內藥廠主題式專案查核，以風險考量，針對特殊主題進行查核，深入瞭解業者落實PIC/S GMP之現況。

影響藥品品質之因素眾多，諸如配方設計、原料藥品質、製造流程、人員操作穩定性、機器設備、包裝形式材質、儲存條件、運送等等，因此，對於在GMP藥廠內可能影響藥品品質之因素必須加以控管，包括執行設施設備之維護保養與驗證、關鍵製程之定期確效、偏差管理、人員訓練與考核、原物料供應商之評估與稽核、持續性安定性試驗之監控、品質檢討及風險管控、變更管制等，以確保廠內能持續穩定的生產出符合品質規格之藥品，這些都是PIC/S GMP的基本規定，也是食藥署後續查核之重點稽查項目。

藥品上市後，可能會有前述所提相關配方、製程、包裝、設備、供應商等等的重大變更，或可能發生重大偏差等狀況，廠商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)，以證明藥品於其效期內之品質仍能符合既定規格，同時可以監測是否有其他可能的不安定性問題(如主成分降解或產生不純物等)而導致安全性問題。

材料與方法

本研究於102至105年間，分年度依不同屬性挑選約30家國內西藥製劑廠執行持續性安定性試驗專案查核，102年與103年針對生產錠劑與膠囊劑型之藥廠，104年擴大至生產液劑及半固體製劑等之藥廠，而105年則依據風險評估挑選高風險品項之藥廠；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，共同赴廠進行持續性安定性試驗查核。查核標準係依據藥事法及PIC/S GMP，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，每年亦有抽樣60件品項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抽樣，每一品項抽取三倍檢驗量檢品，其中一倍檢驗量檢品送交委託實驗室，剩餘之兩倍檢驗量檢品封存於藥廠，若委託實驗室之檢驗結果有疑義或未符合既定規格時，由衛生局人員再次赴廠取回封存檢品，交由食藥署進行複驗。

抽樣品項之篩選原則係配合藥政管理政策，並採風險評估方式進行，其風險考量之評估因子整理如表一。

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	各廠健保給付排名前10名之品項
2	品項之主成分來源為中國或印度等非PIC/S組織國家之藥廠
3	採自用原料申請管道之品項
4	曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項
5	化性較不穩定或曾有安定性議題回收之品項
6	架儲期限長或屆有效期限之品項
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	生產批數特少之品項
10	先前GMP查核缺失涉案之品項

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，若有部分檢驗結果不合格，可不再執行其他檢驗項目，如固型製劑之含量測定不合格即不再進行溶離度檢驗，反之亦如是。

結果與討論

一、專案查核之藥廠廠次統計

統計自102至105年辦理之國內藥廠持續性安定性試驗專案查核案，共計144廠次，分別為102年40廠次、103年40廠次、104年31廠次及105年33廠次。

二、專案查核之品項統計

統計自102至105年抽樣之檢驗品項(表二)，共計547件，分別為102年159件、103年145件、104年121件及105年122件，平均每廠次執行3至4件品項不等。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306件，分別為錠劑及膠囊劑233件、半固體製劑34件、液劑33件、貼布劑4件、栓劑及散劑各1件；抽回檢驗品項共計241件，分別為錠劑及膠囊劑174件、半固體製劑40件、液劑23件及貼布劑4件。廠內檢驗比例為56%、抽回檢驗比例為44%，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74.4%)，其次則為半固體製劑，包含軟膏、乳膏及凝膠，約佔13.5%，液劑包含口服液、外用液及點眼液，約佔10.2%，貼片劑、栓劑及散劑最少，分別僅約佔1.5、0.2及0.2%。

三、檢驗結果與分析

統計自102至105年辦理抽樣檢驗品項之檢驗結果，547件品項中，計66件不合格，佔總體抽樣率約12.1%，分別為102年的11件(分屬9廠次)，103年的19件 (分屬12廠次)，104年的18件 (分屬13廠次)，105年的18件 (分屬13廠次)。

㈠不合格品項所屬藥廠之統計結果與分析

1. 統計自102至105年抽驗不合格品項之藥廠共35家，其中13家藥廠有不同年度間之抽驗品項皆不合格之情況，進一步統計發現其中9家藥廠於105年度查核抽驗品項仍有不合格之情況，屬食藥署列入高風險藥廠查核之名單。
2. 統計自102至105年不合格品項數目，達5件之藥廠計1家、達4件之藥廠共2家、達3件之藥廠共7家、達2件之藥廠共7家，1件之藥廠共18家；針對不合格品項數目達3件以上之10家藥廠，食藥署已列入高風險藥廠查核名單。
3. 綜上所述，食藥署已針對高風險品項之藥廠加強查核頻率，本研究再依「重複

表二、102-105年依劑型分類之專案查核品項件數統計

劑型	錠劑及膠囊劑		半固體製劑		液劑		貼布劑		栓劑		散劑		總計
執行方式	廠內	抽回	廠內	抽回	廠內	抽回	廠內	抽回	廠內	抽回	廠內	抽回	
102年	99	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	159
103年	85	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	145
104年	16	17	23	25	18	14	4	4	1	-	1	-	121
105年	33	37	11	15	15	9	-	-	-	-	-	-	122
合計(%)	407 (74.4)		74 (13.5)		56 (10.2)		8 (1.5)		1 (0.2)		1 (0.2)		547

註：-表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、專案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		貼布劑		栓劑		散劑	
件數	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 (%)	抽樣	不合格 (%)
102年	159	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103年	145	19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
104年	33	2	48	7	32	7	8	2	-	-	-	-
105年	70	9	26	5	24	4	-	-	1	0	1	0
合計	407	41 (10.1)	74	12 (16.2)	56	11 (19.6)	8	2 (25.0)	1	0 (0)	1	0 (0)

-：該年度未進行該劑型之監測

查核仍有不合格品項之藥廠」與「不合格品項數目高者之藥廠」等高風險因子進行分析，得出之藥廠名單可作為食藥署後續規劃藥廠查核管理方案之參考資料。

㈡不合格品項所屬劑型之統計結果與分析

1. 66件不合格品項，以劑型分類分析不合格情況(表三)：

⑴錠劑及膠囊劑為最大宗之抽驗品項，於102至105年間皆執行抽樣，廠內檢驗及抽回檢驗之品項共407件，其中41件品項不合格，佔總體抽樣率約10.1%。進一步依檢驗項目分析41件不合格品項（圖一），其中6件因外觀或重量差異試驗不合格即判定不合格，14件因含量測試結果不合格，26件因溶離度或崩散度試驗不合格。

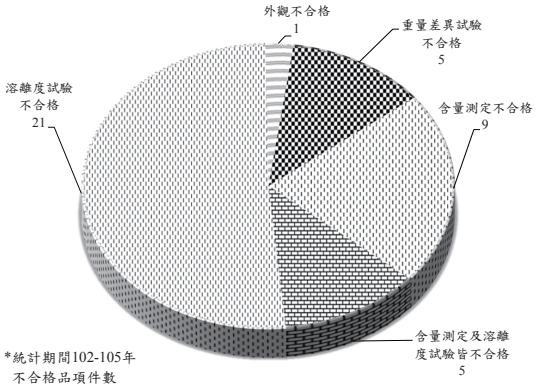
⑵半固體製劑於104年開始進行抽樣，於104年與105年間皆有執行抽樣，廠內檢驗及抽回檢驗之品項共74件，其中共12件不合格，不合格率約16.2%。

⑶液劑於104年開始進行抽樣，於104年與105年間皆有執行抽樣，廠內檢驗及抽回檢驗之品項共56件，其中共11件不合格，不合格率約19.6%。

⑷貼片劑僅於104年進行抽樣，廠內及抽回執行檢驗之品項共8件，其中共2件不合格，不合格率約25.0%。

⑸栓劑及散劑僅於105年進行抽樣，皆僅於廠內執行檢驗，抽樣品項各1件，檢驗結果皆合格。

2. 綜上所述，錠劑及膠囊劑之抽樣品項合格率達近9成，可見這些較廣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，可能與溶離度試驗(含崩散度試驗)為較晚納入要求之檢驗項目有關，業者應多加關注溶離度試驗之結果趨勢。而半固



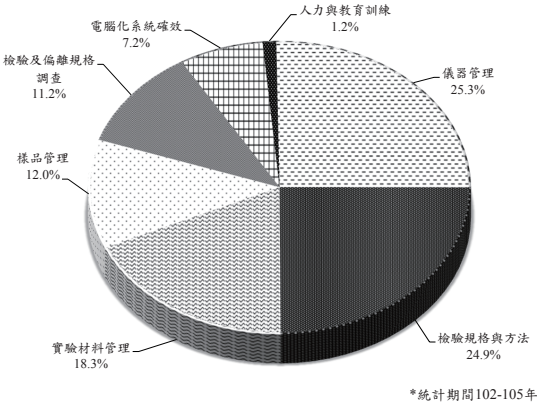
圖一、錠劑及膠囊劑不合格品項之原因統計

體製劑、液劑及貼片劑之不合格率則較錠劑及膠囊劑之不合格率略顯得高，除與總體抽樣數目有關外，亦從藥廠所提之調查發現，其原因多為處方不適、製程作業參數不適或產品包裝不良等製造相關因素，業者應確實落實執行定期製程再確效，及早發現問題。

四、查核缺失分析

㈠食藥署於專案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。若檢驗結果不符合規格時，應進行通報及回收，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。

㈡統計自102至105年間144廠次之專案查核結果，涉及實驗室相關作業共開立1130條缺失，大致可區分為「人力與教育訓練」、「儀器管理」、「檢驗規格與方法」、「實驗材料管理」、「樣品管理」、「檢驗及偏離規格調查」、「電腦化系統確效」等各類別之缺失，其中「儀器管理」(25.3%)、「檢驗規格與方法」(24.9%)及「實驗材料管理」(18.3%)三大類之缺失最常見(圖二)。常見三類之缺失內容整理如表四。



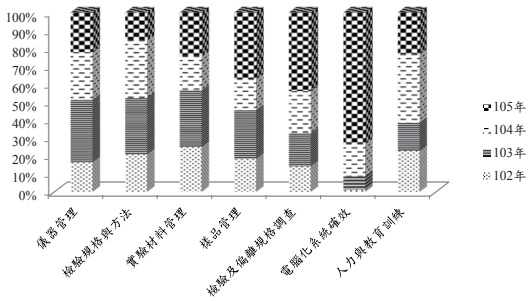
圖二、專案查核之缺失類別統計

㈢此外值得探討的是，「檢驗及偏離規格調查」與「電腦化系統確效」此2類之缺失數目有逐年上升之趨勢(圖三)，且缺失中，有關檢驗紀錄不實之情形已構成嚴重違反GMP規定，又多涉及目前國際間熱烈討論的數據完整性議題，因此，提醒業者應主動檢視廠內各項檢驗數據之相關作業與流程，強化電腦化系統確效之落實度。

結　論

表四、專案查核之常見缺失

類別	缺失內容
儀器管理	溶離度試驗裝置之驗證項目不足或性能驗證試驗(Performance Verification Test)未依藥典規範執行
	天秤之驗證範圍未涵蓋實際使用範圍或未標示使用範圍
	高效能液相層析儀(HPLC)之驗證項目不足或未填寫分析管柱之使用紀錄
檢驗規格與方法	檢驗方法未執行分析方法確效或確效之內容與檢驗規格不一致
	檢驗方法與查驗登記核准資料不符或未定期更新
	實際之檢驗方法與核定內容不符或程序過於簡略
實驗材料管理	標準品管理，如使用過期之標準品執行試驗、二級標準品之效價標定程序不適當、未定期上網確認USP標準品之有效期限或無訂定相關審閱週期等
	試藥、試液或標準品之效期訂定未有適當評估
	未有標準品或供長期使用的實驗室試劑之標定紀錄或使用紀錄



圖三、依缺失類別之各年度缺失比例統計

104年1月1日起，台灣製藥品質已順利與國際接軌，邁入國際PIC/S GMP的新紀元，所有西藥製劑製造工廠已全面升級，完成實施更加嚴謹的國際PIC/S GMP製藥標準，並於105年1月1日起完成原料藥廠實施GMP，落實源頭管制，後續並持續推動藥品運銷鏈之管理(優良運銷規範Good Distribution Practice, GDP)，達成藥品生命週期的全面管理，讓民眾用藥更安心。

食藥署透過持續性安定性試驗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，亦可思考縮減產品架貯期或變更配方之可能，以確保產品品質可持續性符合既定規格。

分析探討國內藥廠持續性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議題，而數據完整性是製藥品質保證的基礎，用以確保生產藥品之安全、品質及有效性，已為現今製藥產業管理之國際趨勢及重要課題[4]，其主要在於確保任何形式的數據，其記錄、處理、保存與使用可以在數據生命週期內的完整性、一致性與準確性，在美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration)所發布的Warning Letters[5]常提及數據完整性相關缺失，其緣由多來自於不好的實施過程或故意的虛假偽證，對於藥品的製造品質及病人的用藥安全有極大的衝擊；而英國藥物與保健產品法規管理局(Medicines and healthcare products regulatory agency)亦在104年發布數據完整性相關指引[6]供業界參考，以確保數據的品質與完整。鑒於數據完整性的重要性與日俱增，食藥署將持續辦理相關教育訓練，業者應積極指派業務權責人員與會以取得相關資訊，亦應透過教育訓練積極宣導使廠內相關人員充分知曉。

食藥署亦將持續辦理主題式專案查核，並將查核主題設定為「數據完整性」，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，並督促其建立符合PIC/S GMP之數據管理系統，如數據的產生、處理、審核、報告、儲存、復原或稽查等作法與流程，以落實監督藥品品質，讓民眾用藥更安心。

參考文獻

1. 衛生福利部。2015。國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引。105.12.26部授食字第1051106216號公告。
2. 食品藥物管理署。2012。我國嚴格管制西藥製藥廠 請民眾安心。[http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=9353&chk=7629fda5-790c-4b5e-a84e-78112ee48bf0]。
3. 食品藥物管理署。2013。主動清查賦形劑變更案評估結果。[http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10625&amp%3Bchk=a974d8d1-4d84-41b1-af75-75d901c10e49]。
4. 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。

5. Food and Drug Administration. 2016. Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations [https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm].
6. Medicines and healthcare products regulatory agency. 2015. Data Integrity Definitions and Guidance for Industry. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412735/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf].

Results of Inspection on Domestic Manufacturers' On-going Stability Studies Project

SHIH-YING CHEN, HONG-JIA YAN, CHI-WEN HSIEH, SHU-FEN WANG AND MING-SHIH LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

The post-marketing on-going stability studies of the medicinal product should be conducted throughout its shelf life to demonstrate that, the product specification can be maintained under the labelled storage condition. Since 2013, the Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) started a project to inspect the compliance of PIC/S GMP requirement of on-going stability programs. This article analyzed data from the 144 inspections and 547 samples tested against their specification from 2013 to 2016. The results showed that 66 samples failed. The pharmaceutical manufacturers of those misbranded drugs were required to initiate product recall promptly and followed with investigation to take appropriate and effective corrective and preventive actions. By performing inspection project, sampling and testing, TFDA ensures the domestic manufacturers would conduct post-marketing on-going stability programs, thus to avoid misbranded product sales on the market, and advance the management of the pharmaceutical manufacturers to ensure medicinal products' safety and quality supplied in Taiwan for the general public.

Key words: good manufacturing practice, on-going stability study