



《國際 GMP 標準專區》

為確保藥品品質，依規定藥品須執行一系列安定性試驗，以作為藥品查驗登記時有效期限之訂定依據。同時，國際 PIC/S GMP 標準更明文規定，針對上市後的藥品，仍需持續性執行安定性試驗計畫，以證明藥品之品質仍能持續性符合既定規格。本期將針對藥品持續進行安定性計畫之執行原則進行說明，並摘錄國際間對於有關產品末效日期之計算及架儲試驗等 Q&A 內容，供大家參酌。同時，針對進貨原料 100% 抽樣執行鑑別試驗，亦為業者實施 PIC/S GMP 面臨之新增議題，本期電子報亦將摘錄原料鑑別試驗之執行原則，以供業者及早規劃並採取適當措施。

一、藥品持續進行的安定性計畫：

1. 依 PIC/S GMP 的規範，藥品上市後，其安定性應依照一個持續性的適當計畫進行監測。批次的數目與測試頻率應能提供足夠的資訊/數據量，以容許趨勢分析。每一含量及每一直接包裝類型的產品，每年至少應有一個批次包含在安定性計畫中(除非該年沒有生產)。
2. 藥品持續性安定性計畫之執行原則：
 - (1) 有關取樣頻率及檢驗項目實際作業，可依風險評估作調整。
 - (2) 對於抽樣之批次數量，廠商可以參考 PIC/S GMP 總則第 6 章(6.23-6.33)之規定自訂 SOP，除非當年度該產品沒生產，對產品各種含量及包裝類型，每年至少需執行 1 批為原則，對有重大改變批次亦需抽樣執行安定性試驗，每年僅生產 1-2 批的產品亦同。

二、產品末效日期計算、原料稱量時間、中間產品儲存時間及架儲試驗等 Q&A (摘自先進國家及國際組織之官方網站)：

問題 1：末效日期 (expiry dates) 應如何計算與表達？

資料出處：EMA, Inspections - Quality Working Party - Questions & Answers Question (H+V - July 2008)

答：參考 Note for Guidance on the Start of Shelf-life of the Finished Product (CPMP/QWP/072/96, EMA/CVMP/453/01) 及 CMD[†] 與 QRD[‡] 產品資訊模板中找到指引。末效日期可從放行日計算，或如生產日與放行日之間的時間超過 30 天時，則可從生產日計算。末效日期以月/年 (MM/YYYY) 表達，且產品效期是在所規定之月份的最後一天屆滿。不過，這種計算方法在最差

案例中，會造成末效日期延伸長達兩個月（參見表 1）。所以特別對於架儲期少於 12 個月的產品，這樣的計算被認為是不能接受的。因此，末效日期應建立在日/月/年（DD/MM/YYYY）的基礎上，從放行日、或可從生產日開始計算，並且依照下面實例向上或向下四捨五入到月/年（MM/YYYY）：14/01/2007 就變成 12/2006，而且從 15/01/2007 變成 01/2007（參見表 1 重新計算的末效日期）。

譯注：

- † Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMD)
 Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMD(h))
 Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Veterinary (CMD (v))
 ‡ Quality Review of Documents (QRD)

表 1：具有 24 個月架儲期錠劑之末效日期計算的實例

初始混合步驟日期	包裝日期	放行日期	末效日期	適用性說明	從製造到架儲期終點的總時間	重新計算的末效日期
28/01/2005	29/01/2005	30/01/2005	01/2007	直到 31/1/2007	2 年 3 天	01/2007
03/01/2005	04/01/2005	05/01/2005	01/2007	直到 31/1/2007	2 年 28 天	12/2006
03/01/2005	19/07/2005*	21/07/2005	01/2007	直到 31/1/2007	2 年 28 天	12/2006 ¹
03/01/2005	04/01/2005	01/02/2005	02/2007	直到 28/2/2007	2 年 56 天	01/2007 ¹

* 散裝壓製錠已經儲存 6 個月。預期中間產品的架儲期是詳述於檔案文件中，而且支持這種安定性的數據也是呈現於檔案文件中。

【附註】

Note for Guidance on the Start of Shelf-life of the Finished Dosage Form: Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form (CPMP/QWP /072/96, EMEA/CVMP/453/01)的內容如下：

- 一個生產批次之有效期間應從該批次之放行日起計算。
- 在正常情況下，放行日從該批次生產日起應不得超過 30 天。
- 如果批次放行從生產日起超過 30 天時，則應如採用生產日當作架儲期的開始。
- 執行涉及活性成分混合其他成分之第一個步驟的日期被界定為該批次之生產日。對於充填到容器是由單一活性成分組成的藥品，是採用充填操作的最初日期當作生產日。

注意：本附則不適用於生物藥品：如疫苗、血清、毒素與過敏原（allergens）、源自人血與血漿的產品以及生物技術製造的藥品。

問題 2：在生產之前，原料可以提前多久稱量呢？

資料出處：Canada, GMP Questions and Answers Health Canada / Health Products and Food Branch Inspectorate GMP Questions and Answers, September 9, 2003

答：在排定的生產日期之前幾天進行原料的稱量是可以接受的。不過，藥廠應證明用於稱量與保存之容器的材料與設計，不會對該原料的品質造成影響，同

時，不同原料的特性也必須要列入考慮。加拿大 C.02.026 條的 GMP 解說 2 中提供了對於上述影響的指引。

【附註】加拿大 GMP，C.02.026 條，解說 2 的內容為：

2. 每批原料的樣品(包括主成分與賦型劑)是由藥品的製造廠所保留。
- 2.1 樣品是儲存於與原料相同的包裝系統中，或與原料原包裝相等或比市售包裝更具保護性之包裝系統中。
- 2.2 樣品必須在依照規格中所指定的條件下儲存。
- 2.3 留存樣品必須依照書載程序保存。

問題 3：在製程中/中間粉末混合物與研合物 (triturations)、持續釋放顆粒/圓珠 (pellets/beads) 以及錠核 (tablet cores) 在未執行個別安定性試驗的前提下，在它們被使用於最終藥物產品之前可以儲存多久呢？

資料出處：FDA：FDA's Human Drug CGMP Notes, (Volume 3 Number 4), December, 1995

答：已知其物性及化性皆非常安定的中間產物/半製品，在未執行安定性試驗之前提下，使用於製造最終產品時，通常可接受以適當儲存條件保存 30 天內。不過，對於不安定的原/物料，或在使用於製造最終產物前已保存超過 30 天者，應依照經過核准的安定性計畫書執行安定性試驗，以證實其有效期間之適當性。這種安定性試驗應該包含中間產物/半製品用於製造最終產品該期間之評估，及長期監測含有該半製品之產品批次。

在後者的情況下，直到產生適當的安定性數據為止，對於最終產品批次所指定的末效日期應該依據中間產物/半製品的製造/放行日期 (date of manufacture/release) 計算，而非以最終產品的製造/放行日期計算。

問題 4：在架儲期之終點，執行內毒素試驗以確認注射劑無熱原是否必要的呢？

資料出處：EMA, Inspections - Quality Working Party - Questions & Answers (May 2009)

答：因為內毒素試驗不是一個安定性的指標參數，所以在架儲期的終點，並不要 求必須執行該項試驗。但是在架儲期規格 (shelf life specification) 中應該加註：在安定性試驗期間並未進行內毒素試驗。

問題 5：在架儲期之終點，執行無菌性測試以確認注射劑無菌是否必要的呢？

資料出處：EMA, Inspections - Quality Working Party - Questions & Answers (May 2009)

答：無菌性 (sterility) 是架儲規格的一部分，至少在架儲期終點時應執行無菌試驗，而無菌試驗可否被容器封蓋之完整性測試取代，取決於由定期完整性測試推知而來的容器特性，並非可以無條件替換。

(社團法人台灣藥物品質協會彙整)

三、原料鑑別試驗：

1. PIC/S GMP 對於進用之原料的鑑別，應有適當之程序或措施以確保每個原料容器之內容物的同一性，並對每一樣品執行鑑別試驗以確保原料完整批次之鑑識。

2. 原料鑑別試驗之執行原則：

- (1) 關於原料逐一鑑別之要求或相關確效目前以 API 優先執行。
- (2) 供注射劑產品使用之原料，係屬無法經由確效予以減免者，惟考量為避免該類原料一次進貨量大且又全數開封取樣時可能影響原料之品質，同意於進貨後，先以 $\sqrt{N+1}$ 之取樣數執行試驗，合格後再以有條件放行之方式入庫，惟每次使用前對於先前未作鑑別試驗之每一桶原料須逐一取樣執行鑑別試驗；惟，建議廠內並應對此特殊情形制訂有不同之原料標示卡或其他配套措施。
- (3) 對於擬以 NIR 取代現行原料藥之鑑別試驗方法，廠內應有適當評估機制（如不同包裝材質之影響），建立足夠且完整之資料庫，經確效後始得執行。
- (4) 有關 API 原料是否 100%抽樣檢驗或是否可採取相關確效措施減免取樣數，可參考 PIC/S GMP 附則八。對於供應商最好能建立實地赴廠稽核制度，藥廠若有實地稽核或原料廠所提供之 GMP 證明等確效的程序，可免除原料之每一個進廠容器的鑑別試驗。
- (5) 依 PIC/S GMP 規範，若已建立確效程序來確保無任何原料容器未被不正確的標識者，可容許只對一定比例之容器抽樣，而確效程序考量應包含：
 - A、了解原料製造商或供應商之 GMP 或品質管理情形，新原料之供應前幾批一定要全項檢驗合格，其結果與原廠 COA 比對之差異範圍應符合廠內要求，並定期評估供應商每次供貨之品質相關議題(包裝完整性、製造廠是否變更、檢驗結果之差異性.....等)後，方可視為合格供應商。
 - B、確認原料供應之品質信心度(如直接來自製造商、原料有原廠之封緘、製造商具有可信賴之歷史、製造商之品質保證系統定期由買方或官方稽核)，或是否來自於單一產品製造商之原料。最後方可判定是否可免除原料之每一個進廠容器的鑑別試驗，而採取適當之統計方法以決定鑑別之取樣數。

《法規公告》

行政院衛生署 98 年 7 月 30 日署授食字第 0981401222 號函

主旨：有關本署 96 年 12 月 19 日署授食字第 0961401849 號公告「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 之時程」之執行配套措施，修訂如說明段，請轉知所屬會員知照。

說明：國產藥品西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 之執行配套措施說明如下：

- 一、新設廠、遷移、擴建、復業、新增劑型及新增加工項目之 GMP 評鑑申請案，自公告日 (96 年 12 月 19 日) 起實施。
- 二、舊有西藥製劑 GMP 藥廠給予緩衝期至 98 年 12 月 31 日止，惟：

(一) 緩衝期間 (96 年 12 月 19 日~98 年 12 月 31 日) 後續查核時，因採用 PIC/S GMP 標準造成之差異，查廠報告中暫不列為查核缺失，而列為建議事項。

(二) 緩衝期後 (99 年 1 月 1 日~103 年 12 月 31 日)，以 PIC/S GMP 標準進行後續 GMP 查核：

1、不符合 PIC/S GMP 標準部分，於查廠報告中列為查核缺失，廠商需提出改善報告，經本局審查後通過查核。

2、惟，其中若有涉及廠房、設施、設備等硬體改善之查核缺失，均暫不列為嚴重缺失，廠商並應於查廠改善報告中提出具體可行之改善計畫與時程，經藥檢局認可後，最遲須於 103 年 12 月 31 日前完成改善。

(三) 104 年 1 月 1 日起，所有西藥製劑製造工廠全面完成實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)。

三、藥品許可證之申請與展延於 103 年 12 月 31 日前不受影響，惟 104 年 1 月 1 日起產品之製造工廠未符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 者，或未檢附委託製造證明文件，或未切結不生產，則廢止該產品許可證。

《活動訊息》

1. 本局訂於 98 年 9 月 3、4 和 7 日分別於中國文化大學推管教育部台中分部、中國文化大學推管教育部高雄分部及台灣大學凝態科學中心暨物理學館演講廳辦理「GMP 無菌作業技術論壇 (二)」，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話 (02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
2. 本局訂於 98 年 9 月 11 和 14 日分別於中國文化大學推管教育部高雄分部及台灣大學凝態科學中心暨物理學館演講廳辦理「醫用氣體 GMP 作業管理研討會」，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話 (02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。

GMP 電子報 第 15 期 中華民國 98 年 8 月 25 日出刊

機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局 電話：(02)26531318

11513 台北市南港區昆陽街 161-2 號 網址：<http://www.nlfd.gov.tw>

發行人：簡俊生

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉 (依姓氏筆劃排序)

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽 (依姓氏筆劃排序)

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@nlfd.gov.tw