

行政院衛生署食品藥物管理局委辦計畫
「推動醫用氣體 GMP 管理之研究」

(102)醫用氣體 GMP 品質管理論壇(二)

日期：(北區)民國 102 年 7 月 18 日

(南區)民國 102 年 7 月 19 日

主辦單位：行政院衛生署食品藥物管理局

承辦單位：(TPDA)社團法人中華無菌製劑協會

講 師 資 料

羅美玲 薦任技士/食品藥物管理局 (TFDA) 藥品組
 秦福壽 GMP 顧問/社團法人中華無菌製劑協會

時 間 表

7/18 (四) 北區	7/19 (五) 南區	主 題	講師人選
9:00-9:10	13:30-13:40	長官致詞	TFDA 風管組 代表
9:10-9:40	13:40-14:10	● 醫用氣體廠辦理委託製造之流程及注意事項 ● 102 年底前不符合 PIC/S GMP 評鑑之醫用氣體廠許可證之管理原則	TFDA 藥品組 羅美玲 薦任技士
9:40-10:30	14:10-15:00	● 批次核定與放行	TPDA 秦福壽 顧問
10:30-10:50	15:00-15:20	休 息	
10:50-12:10	15:20-16:40	● Deviation 處理 ● OOS 處理	TPDA 秦福壽 顧問
12:10-12:30	16:40-17:00	Q&A	TFDA 代表 & 講師群

目 錄

頁次

◆ 醫用氣體委託製造及因應 PIC/S GMP 許可證管理

- 醫用氣體管理現況..... L-2
- 醫療院所管理及醫用氣體標示規範..... L-9
- 醫用氣體委託製造變更登記管理..... L-12
- 103 年 1 月 1 日起醫用氣體許可證管理..... L-16

◆ 品質管理系統

- 批次核定與放行 C-1
- 偏差(Deviation)處理..... C-10
- 檢驗結果超標(OOS)處理..... C-18

■ 補充資料：

附件一：PIC/S GMP 中，與醫用氣體有關的批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)的規定

附件二：批次核定之生產紀錄審核參考資料

附件三：最終產品放行 SOP 參考例

附件四：PIC/S GMP 中，與醫用氣體有關的偏差(Deviation)處理、檢驗結果超標(Out-Of-Specification,OOS)處理的規定

附件五：PIC/S GMP 中，與醫用氣體有關的調查(Investigation)處理的規定

附件六：PIC/S GMP 中，與醫用氣體有關的矯正預防措施(Corrective and Preventive Action)的規定

附件七：品質偏差及潛在性偏差處理流程

附件八：品質偏差及潛在性偏差處理單

附件九：OOS 之調查處理

醫用氣體委託製造及因應 PIC/S GMP許可證管理

行政院衛生署
食品藥物管理局
藥品及新興生技藥品組
學名藥科
羅美玲
102/7/18(北區)、7/19(南區)

1

報 告 大 綱

- 壹、醫用氣體管理現況
- 貳、醫療院所管理及醫用氣體
標示規範
- 參、醫用氣體委託製造變更登
記管理
- 肆、103年1月1日起醫用氣體許
可證管理

2

102TPDA04016-1

壹、醫用氣體管理現況

3

102TPDA04016-1

國際醫用氣體管理現況

項目 國別	列管類別	是否需 藥商許可執照	是否需 藥物許可證	是否已實施 GMP
美國	藥品	是	是	是
歐盟	藥品	是	是	是
加拿大	藥品	是	是	是
日本	藥品	是	是	否
大陸	藥品	是	是	是 2007.1.1實施

4

102TPDA04016-1

●藥事法簡介：

1. 第6條：藥品之定義
2. 第8條：製劑分類-
 - (1) 醫師處方藥品（藥事法施行細則第3條）
 - (2) 醫師藥師藥劑生指示藥品（病患應遵循醫師或藥師指示小心使用，不需要經過醫師處方即可使用之藥品。）
 - (3) 成藥（成藥及固有成方製劑管理辦法：附件1-甲類成藥及附件2-乙類成藥）
 - (4) 固有成方製劑（中藥方劑等）
3. 第39條：製造與輸入藥品之文件與核可（藥品之查驗登記）
4. 第46條：製造輸入藥物不得變更登記（藥品之變更登記）
5. 藥事法施行細則第4條：稽查或檢驗定義：
6. 藥事法第71條、71條第3項、72條及73條：檢查
 - (1) 檢查對象：製造業、販賣業（71）
醫療機構、藥局（72）
 - (2) 檢查內容：設施及業務
 - (3) 檢查方式：
 - 甲. 藥物製造業者檢查辦法（71）
 - 乙. 普查(73)：藥商或藥局不得拒絕、規避或妨礙。

5

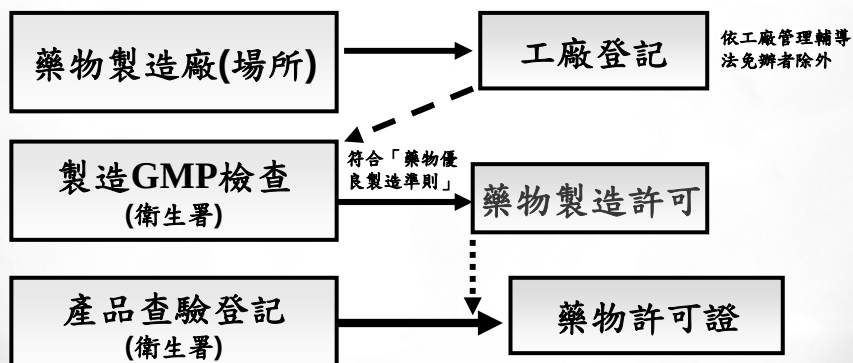
102TPDA04016-1

●藥事法簡介(續)及我國自本(102)年1月1日成為國際「醫藥品稽查協約組織」
(The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) 正式會員：

1. 第57條第2項：藥物製造許可
藥物製造，其廠房設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合藥物優良製造準則之規定，並經中央衛生主管機關檢查合格，取得藥物製造許可後，始得製造。但經中央衛生主管機關公告無需符合藥物優良製造準則之醫療器材製造業者，不在此限。
2. “藥向國際” 101.12.18資訊
食品藥物管理局自102年1月1日起正式成為PIC/S會員，未來在PIC/S國際舞臺上，將持續與他國建立起完善的相互認證機制，逐步促成國際資源整合，同時致力於提升國產藥品的國際能見度，強化國內製造產業的競爭力，拓展外銷市場，開創我國生技製藥產業輝煌的新紀元。

6

101.6.27修正藥事法後



7

醫用氣體GMP實施時程 (100.1.6署授食字第0991104271號公告)

102TPDA04016-1

行政院衛生署 公告

發文日期：中華民國100年1月6日
發文字號：署授食字第0991104271號
附件：1

主旨：公告「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」，並自公告日起實施。

依據：藥物製造工廠優良製造標準第三十四條。

公告事項：醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程如下：

- 一、自101年1月1日起，凡新設、遷移及新查驗登記申請案之醫用氣體製造工廠應符合「藥物製造工廠優良製造標準」第三編第一章醫用藥品優良製造規範之規定。
- 二、已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠，應於102年12月31日前全面完成實施。
- (一)自公告日起，醫用氣體製造工廠可主動提出GMP評鑑申請。
- (二)自101年1月1日起，已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠應接受本署GMP評鑑，並按缺失暫不列嚴重缺失，惟廠商應遵於102年12月31日前改善完畢。
- 三、許可證之管理：

第一頁 (共二頁)

(一)醫用氣體藥品之新查驗登記申請案，於100年12月31日前不受影響。

(二)97年3月20日前發給之醫用氣體藥品許可證，其展延於100年12月31日前不受影響，惟仍須符合公告相關規定。

(三)100年12月31日前發給之醫用氣體藥品許可證，另依藥事法第48條規定，發函通知業者有關「製造工廠應於102年12月31日前符合GMP，經查核未通過者，廢止本件許可證」之注意事項。

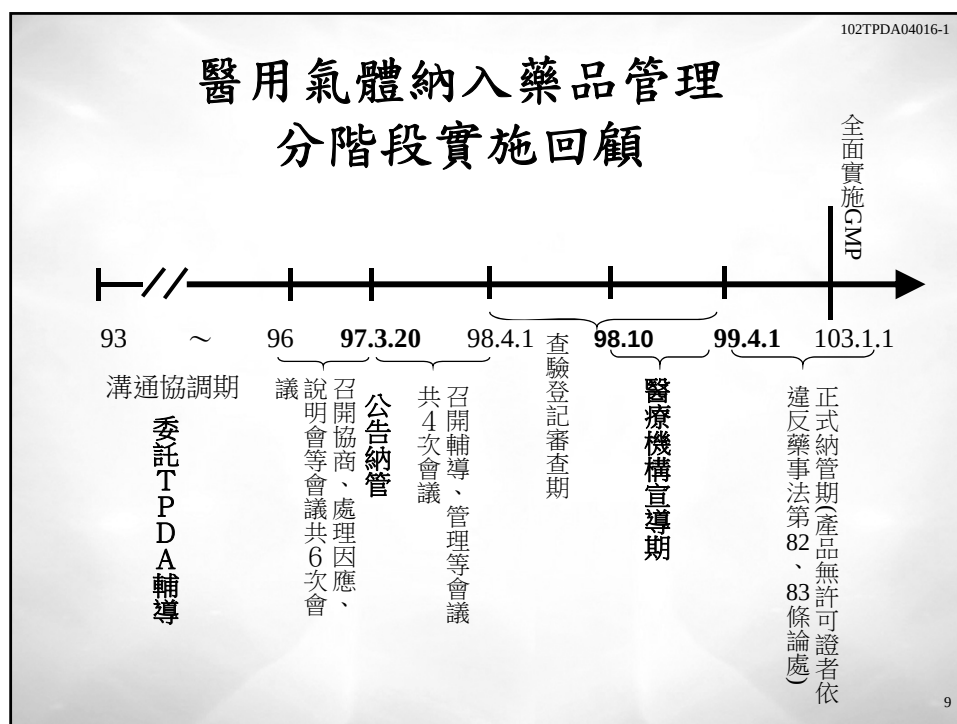
四、國產與輸入醫用氣體製造廠同步實施。

五、本案另載於本署全球資訊網站(網址：<http://www.doh.gov.tw>)，「衛生署公告」網頁及本署食品藥物管理局網站(網址：<http://www.fda.gov.tw>)之「公告資訊/本局公告」網頁。

副本：

署長楊志良

8



102TPDA04016-1

藥品查驗登記法源依據

行政院衛生署101.7.30
署授食字第1011405753 號令

(修正發布第 72 條條文)

藥品查驗登記審查準則

(依據：藥事法39條)

衛生署網站/首頁/法令規章/衛生法令
查詢系統/法規查詢/藥政類

註：1. 衛生署網站/衛生法令查詢系統(<http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FLAW/FLAWDAT0201.asp>)
2. 全國法規資料庫：首頁>法規類別[衛生福利法規|藥政目]
(<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawClassList.aspx?TY=L003>)
3. 第40條申請學名藥查驗登記應檢附資料，規定如附件四及附件五。

10

藥物之查驗登記

法源依據：

• 藥事法第39條

製造、輸入藥品，應將其成分、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，連同原文和中文標籤、原文和中文仿單及樣品，並繳納費用，申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入。

向中央衛生主管機關申請藥品試製經核准輸入原料藥者，不適用前項規定；其申請條件及應繳費用，由中央衛生主管機關定之。

第一項輸入藥品，應由藥品許可證所有人及其授權者輸入。

申請第一項藥品查驗登記、依第四十六條規定辦理藥品許可證變更、移轉登記及依第四十七條規定辦理藥品許可證展延登記、換發及補發，其申請條件、審查程序、核准基準及其他應遵行之事項，由中央衛生主管機關以藥品查驗登記審查準則定之。

*依藥品查驗登記審查準則第四條之規定

二、學名藥：指與國內已核准之藥品具同成分、同劑型、同劑量、同療效之製劑。

11

醫用氣體之定義

◎「醫用氣體」係指供醫療用且含量各為99.0%v/v以上之氧氣(O₂)、二氧化碳(CO₂)及氧化亞氮(N₂O)等3品項，臨床用法：

1. 氧氣(O₂)，係經吸入方式給予病人。
2. 二氧化碳(CO₂)之臨床給予病人方式，例如吸入、冷卻療法(cryotherapy)或腹腔鏡(laparoscopy)手術通氣等。
3. 氧化亞氮(N₂O)，係經吸入方式給予病人，適應症為吸入性全身麻醉、鎮痛。

◎包裝：

1. 氣態氧氣：鋼瓶包裝之灌裝壓力至少應達120kg/cm²/35℃以上
液態氧氣：低溫容器（小液罐）包裝充填重量至少應達150kg以上
2. 二氧化碳：內容積3.4公升鋼瓶及鋁合金瓶，其充填淨重量至少應達1.8公斤
內容積10/40/44/47公升鋼瓶，其充填淨重量至少應達5/20/25/30公斤
3. 氧化亞氮：內容積70/47/40/24/10/3.4公升容積鋼瓶，其重量至少應達42/30/25/15/5/2公斤

◎醫用氣體之類別：

1. 液態氧氣及內容積10公升以上、70公升以下氣態氧氣為「處方藥」，
1-10公升氣態氧氣為「醫師藥師藥劑生指示藥」
(註：高純度的氧氣長時間吸用，易造成氧中毒而傷害中樞神經)。
2. 二氧化碳(CO₂)及氧化亞氮(N₂O)為處方藥「限由醫師使用」。

12

衛生署(102.7.23起將改制衛生福利部)網站
「首頁/藥物管理」(可連結至 TFDA網站
「醫用氣體管理專區」)



13

食品藥物管理局(TFDA)
(102.7.23起將改制衛生福利部食品藥物管理署)
網站 首頁 > 業務專區 > 藥品 > 「醫用氣體管理專區」



14

102TPDA04016-1

食品藥物管理局(TFDA)網站
首頁 > 業務專區 > 製藥工廠管理 > 醫用氣體GMP專區
> 通過PIC/S GMP評鑑之醫用氣體廠名單(16家)(至102.5止)

15

102TPDA04016-1

醫用氣體製造商分布及許可證張數狀況

• 按製造業分類：

區別 等級	台北區 ¹	北區 ²	中區 ³	南區 ⁴	高屏區 ⁵	東區 ⁶	小計
空氣分離廠	0	4	4	1	4	0	13
充填(灌充)廠	7	7	5	4	7	2	32
合計	7	11	9	5	11	2	45

註：

- 1.台北區：包括位於台北縣市、基隆市及宜蘭縣轄區內之廠商。
- 2.北區：包括位於桃園縣、新竹縣市及苗栗縣轄區內之廠商。
- 3.中區：包括位於台中縣市、彰化縣及南投縣轄區內之廠商。
- 4.南區：包括位於雲林縣、嘉義縣市及台南縣市轄區內之廠商。
- 5.高屏區：包括位於高雄縣市及屏東縣轄區內之廠商。
- 6.東區：包括位於臺東縣及花蓮縣轄區內之廠商。

• 醫用氣體許可證張數：

- 1.氧氣處方藥72張、氧氣指示藥29張。
- 2.二氧化碳7張。
- 3.氧化亞氮2張。

資料時間至102.6.28

16

貳、醫療院所管理及醫用氣體 標示規範

醫療院所醫用氣體管理規範

一、採購/驗收管理：

- (一) 供應商：應領有「西藥製造業藥商許可執照」或「西藥販賣業藥商許可執照」。
- (二) 產品基本要求：自99年4月1日起應採購已領有行政院衛生署核發許可證之醫用氣體。

二、儲存管理：

- (一) 醫用氣體容器儲存之注意事項應依照勞委會勞工安全衛生設施規則等相關規定。
- (二) 醫療機構應建立安全庫存量管理制度。
- (三) 為免外島因與台灣本島間交通因素影響醫用氧氣供應，外島地區醫用氣體之使用，應建立安全庫存量機制。

三、使用管理：落實醫用氣體領用批號紀錄（含鋼號紀錄）之品質安全管理。

四、供應作業：

不得分裝醫用氣體-分裝屬製造藥物行為，依藥事法規定，製造場所需符合藥物製造工廠設廠標準，製造者應領有西藥製造業藥商許可執照，始得為之。

（本署已於990303署授食字第0991401357號函週知各協會轉知醫療機構）

醫用氣體包裝規範

102TPDA04016-1

- 一、由於醫用氣體具容量大及鋼（鋁）瓶包裝等特殊性，有關外觀要求及容器本體標示之規定，首先應依藥事法第75條第1項第1-7款規定。
- 二、其餘相關規定如下：
 - (一)鋼瓶產品顏色：醫用氧氣—黑色、醫用二氧化碳—綠色、醫用氧化亞氮—孔雀藍。（依經濟部標準檢驗局CNS 12242規定）
 - (二)容器本體標示：
 - 1、醫用氧氣：低溫容器（小液罐）及鋼瓶本體應標示「醫用氧氣」，槽車本體應標示「醫用氧氣」或「醫療用氧氣」或「醫用氣體（液態氧）」。
 - 2、醫用二氧化碳：鋼瓶及槽車本體應標示「醫用二氧化碳」。
 - 3、醫用氧化亞氮：鋼瓶本體應標示「醫用氧化亞氮」。
- 三、若需於容器上標示用以辨識鋼瓶擁有者之情形，可於容器外觀本體標示文字（如「醫用氧氣」、「醫用二氧化碳」、「醫用氧化亞氮」等）之正下方接近瓶底處以橫書方式，標示下列資訊：
 - (一)鋼瓶擁有者名稱以簡稱方式標示，不超過三個中文字。
 - (二)白色字體。
 - (三)瓶底處橫書字體大小，不大於本體標示文字之四分之一。（101.5.22FDA藥字第1011403288號函）
- 四、上述第三點之規範，依藥品查驗登記審查準則第48條規定得自行變更。

19

醫用氣體包裝圖示

102TPDA04016-1

◎液態氧氣：

1. 槽車



2. 液態氧氣低溫容器（小液罐）：



20

醫用氧氣鋼瓶圖示

3. 鋼瓶



21

4. CO₂ 鋼瓶



5. N₂O 鋼瓶



22

102TPDA04016-1

依101.5.22FDA藥字第1011403288號函規定
之鋼瓶標示圖



現行鋼瓶標示遠照



現行鋼瓶標示近照

23

102TPDA04016-1

參、醫用氣體委託製造變更
登記管理

24

許可證相關變更

◎登記事項之變更：

藥品查登準則 第45條至第69條。

◎許可證之移轉：

藥品查登準則 第60條及第71條。

◎許可證委託製造變更登記：

藥品查登準則 第23、64條及

藥物委託製造及檢驗作業準則。

◎許可證之移轉：藥品查登準則 第60條及第71條。

第 60 條 藥商名稱變更如不涉及權利移轉者，申請變更登記，應檢附資料：

一、藥品變更登記申請書。二、藥品許可證正本。
三、藥品許可證清冊。四、已完成變更之證照影本各一份。但全廠委託製造者免附工廠登記證；...

第 70 條(摘錄國產藥品部分)

國產藥品許可證移轉及輸入藥品之代理權移轉登記，應由讓與人及受讓人共同申請，並檢附下列資料：

- 一、雙方具名之藥品變更登記申請書。
- 二、移轉之藥品許可證正本。
- 三、移轉之藥品許可證清冊，內容應包括許可證字號、處方、劑量、劑型。
- 四、受讓人對移轉藥品負責之切結書；申請國產藥品許可證移轉，並應加具對移轉藥品無相同處方之切結書。
- 五、申請國產藥品許可證移轉登記，應另附下列資料：
 - (一) 讓與人及受讓人所在地之直轄市或縣（市）衛生主管機關核准移轉文件影本。
 - (二) 受讓人現有藥品許可證清冊，其內容應包括許可證字號、處方、劑量、劑型。
 - (三) 切結書（甲）。
 - (四) 已完成變更之證照影本各一份。
 - (五) 製造管制標準書。...

102TPDA04016-1

許可證移轉之案例：

Q.某公司詢問新設另一公司，若原工廠登記證須重新登記，則原製造業藥商許可執照及原登記藥證應如何辦理延續？

A：

一、背景資料-

1. 經濟部已准予某公司分割新設登記為「○○○公司」，經濟部並函知有關工廠隸屬之事業體如有變更，則應重新辦理工廠登記在案。
2. 某公司之GMP執行情形：TFDA已派員執行GMP檢查，查廠結果為廠內之製造與檢驗作業已全面停止運作，未具GMP藥品製造能力，經本局以書函復某公司若欲重新執行藥品生產作業，應經GMP檢查核可在案。

二、有關某公司所詢製造業藥商許可執照及原領有許可證應辦理事項，如下：

1. 製造業藥商許可執照：因貴公司所屬製藥廠，已停止運作，涉及藥商登記之停業事項，應依藥事法第27條第1項及同法施行細則第15條規定，向轄區衛生局申請變更登記。
2. 某公司原持有許可證：
 - 1) 許可證所載製藥廠已停止運作，在許可證原持有人仍繼續持有之前提下，將涉及製造廠變更，相關許可證應依藥品查驗登記審查準則第64條規定，辦理委託製造變更。
 - 2) 依某公司所附資料初步判定，本案涉及原許可證權利移轉之變更，應依前項準則第70條規定辦理權利移轉變更登記。

註：前述藥事法及藥品查驗登記審查準則相關規定，請逕上本局網站：
<http://fda.gov.tw/> 首頁 > 業務專區 > 藥品 > 法規專區/查詢下載。

27

102TPDA04016-1

◎許可證委託製造變更登記：藥品查登準則 第64條。

申請藥品委託製造登記，應符合藥物委託製造及檢驗作業準則之規定，並檢附下列資料(摘錄國產藥品部分)：

- 一、委託製造申請函。
- 二、委託製造契約書影本，其內容應說明委託製造管理之規定。
- 三、藥品變更登記申請書。
- 四、藥品許可證正本。
- 五、藥品許可證清冊，其內容應以劑型分類。但單張 ...。
- 六、說明製程之分段委託製造情形之資料。但全程 ...。
- 七、製程管制標準書。但國產藥品如尚不製造者，得免附製造管制標準書，惟應於許可證加註「不得製造」之字樣。如廠商其後擬實際生產該藥品者，應檢送製造管制標準書，經中央衛生主管機關審核後，始得製造。
- 八、委託者之藥商許可執照影本。
- 九、受託廠之工廠登記證及藥商製造業許可執照影本各一份。
- 十、受託廠出具之受託藥品成品檢驗規格及方法。
- 十一、與前受託製造廠解約書。但首次申請委託製造者，免附。

28

102TPDA04016-1

醫用氣體委託製造查登注意事項修正公告

● 991028 署授食字第 0991412312 號修正公告
申請醫用氧氣委託製造查驗登記注意事項

29

變更登記申請書

● 填寫申請書說明事項

☐ 藥品
☐ 醫療器材變更登記申請書
☐ 化粧品

受文者	行政院衛生署	申請日期	中華民國 年 月 日
		文 號	
產品名稱：		許可證字號： 字第 號	
原核准登記事項		申請變更事項	
說明理由			
附件名稱			
廠商名稱：	(蓋章) 負責人：	(蓋章)	
地 址：	藥 師：		
電 話：			

食品藥物管理局網站：[首頁](#) > [業務專區](#) > [藥品](#) > [查驗登記專區](#) > [藥品許可證展延及變更登記申請區](#) > [相關表單下載](#)
(<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=3008>)

① 本申請書填具每件一式一份逕送(寄)衛生署食品藥物管理局受理。

② 「申請日期」及「文號」由廠商填寫，如不編字號者可免填「文號」。

③ 「原核准登記事項」填寫經核准而擬予變更之原登記事項(包括許可證字號)(藥物名稱)。

④ 「說明理由」應明確敘述如有關法令者請引述法令依據。

⑤ 「附件名稱及件數」請分條列明。

30

肆、103年1月1日起醫用氣體 許可證管理

前言：

本局102年3月25日FDA藥字第1011408117號函-

凡國產或輸入藥品許可證製造廠GMP核准函被註銷後，不得再製造或輸入許可證產品之原則如下：

一、若輸入許可證製造廠之GMP核准函被註銷，處理如下：

1、許可證：透過資訊系統，限制該輸入藥品進口，至核准委託製造或製造廠重新取得GMP核准函為止。

2、若於許可證展延前無法完成委託製造變更或重新取得GMP核准函，不同意該許可證展延。

二、若國產許可證製造廠之GMP核准函被註銷，處理如下：

1、自即日起不得製造國產藥品。

2、藥品許可證展延前，無法完成委託製造具GMP核准函藥廠之變更或重新取得GMP核准函，則不同意該許可證展延。

三、被註銷GMP核准函之藥品許可證，其產品處理原則：GMP核准函被註銷日期前製造之產品，於註銷後欲上市販售者，其產品處理原則依藥事法第80條第1項，限6個月內回收驗章，驗章產品賣到效期結束。

四、本件原則係週知性質，將依個案實際情形另行通知個別廠商。

後續措施：

本局102年5月22日FDA藥字第1021402995號函

通知許可證持有者及製造廠GMP核准函被註銷後，不得再製造相關許可證產品

製造廠之GMP核准函被註銷前後，其許可證及產品管理相關事

宜

	議題	說明
1	輸入或國產許可證製造廠之GMP核准函被註銷前後，其許可證及產品管理相關事宜。	有關輸入或國產藥品許可證製造廠之GMP核准函被註銷者，將自GMP核准函被註銷後，該製造廠不得再製造或輸入相關許可證產品，本項原則自102年3月25日起實施(FDA藥字第1011408117號函)。 ➤ 輸入或國產許可證製造廠之GMP核准函被註銷前後，許可證及產品處理原則 ➤ 99年至今有20家國產廠443張許可證，其GMP被註銷，本局於5月22日前發函通知彼等廠商，請其檢具許可證正本及「本許可證展延前未完成委託具GMP核准函藥廠製造之變更或重新取得GMP核准函前，不製造」切結書到局，逾限者依藥事法相關規定查處。

33

因應PIC/S GMP醫用氣體許可證管理

	議題	說明
2	因應103年正式實施醫用氣體廠須符合PIC/S GMP，國產醫用氣體藥品許可證管理及產品回收事宜。	103年1月1日起產品之製造工廠未符合PIC/S GMP者，或未檢附委託製造證明文件或未切結不生產者，廢止該產品許可證等規定，已定於100.1.6公告及5.6函中。 - 對於102.12.31前未符合PIC/S GMP廠或未檢附委託製造證明文件或未切結不生產者等製造之產品，其產品之回收，將依藥事法第80條第1項，限6個月內回收驗章，驗章產品賣到效期結束。 103年1月1日起不再同意輸入或製造。 ➤ 103年1月1日起針對許可證及製造廠處理原則如表一

34

表一

102TPDA04016-1

103年1月1日起針對醫用氣體藥品許可證及製造廠處理原則		
許可證及製造廠狀態	103年1月1日以後	103年1月1日起不再同意輸入或製造。
	產品許可證	
1. 未符合PIC/S GMP者 2. 未檢附委託製造證明文件 3. 未切結不生產及不輸入者	廢止產品許可證	
已切結不生產或不輸入但許可證仍於委託製造變更中	應於展延前，完成委託製造，若展延前未完成，則不准展延。	
仍切結不生產者或不輸入者	應於展延前： 1. 完成委託製造。 2. 自行取得符合PIC/S GMP廠資格。 若展延前未完成，則不准展延。	

35

102TPDA04016-1

結語

醫用氣體躍向國際，
保障藥品品質及安全！

36

**102年度推動醫用氣體GMP管理之研究
醫用氣體GMP品質管理論壇(二)**

主題：品質管理系統

- 1. 批次核定與放行**
- 2. 偏差(Deviation)處理**
- 3. 檢驗結果超標(OOS)處理**

102. 7/18(北區)、7/19(南區)
秦福壽/中華無菌製劑協會 

102年度推動醫用氣體GMP管理之研究 -- 醫用氣體GMP品質管理論壇(二)

**批次核定(Batch Certification)與
放行(Batch Release)**

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

PIC/S GMP中，與醫用氣體有關之批次核定
(Batch Certification)與放行(Batch Release)
的規定。

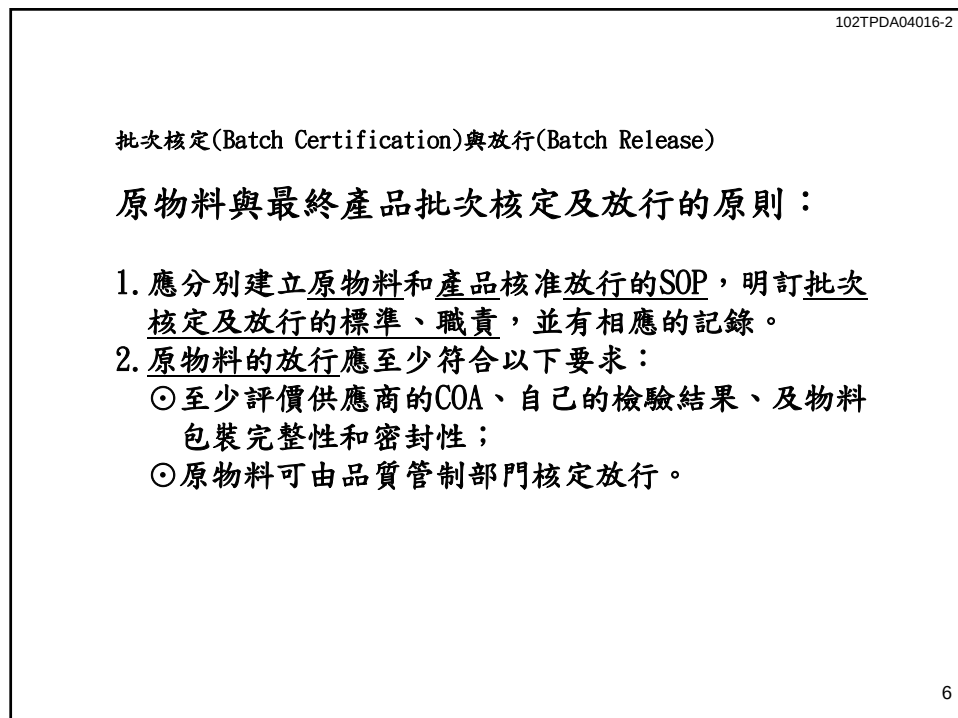
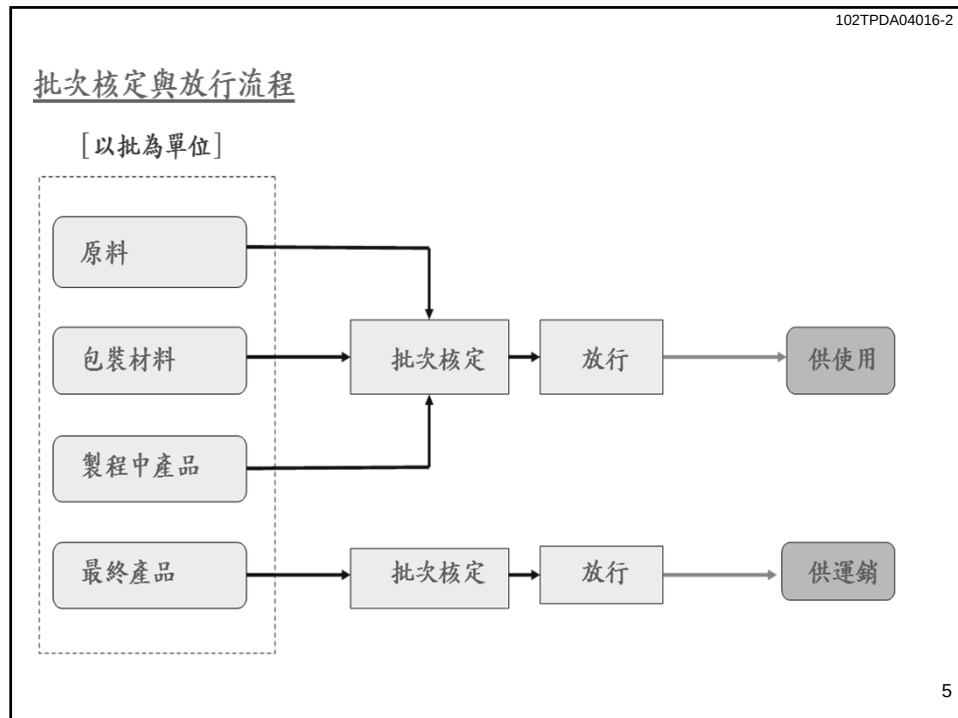
附件一 PICS GMP的醫用氣體Batch Certification and Batch
Release規定.docx

3

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

『批次核定(Batch Certification)』與
『批次放行(Batch Release)』是GMP特
有的作業項目。

4



批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

原物料與最終產品批次核定及放行的原則：

3. 最終產品的放行應至少符合以下要求：

- ◎ 對每批產品，保證符合藥品許可證查登資料等法規及GMP之要求，並確認：
 1. 所有檢驗結果均合格；(檢驗紀錄)
 2. 所有製造/生產/管制均已完成，其紀錄並經相關主管人員簽署；(批次紀錄)
 3. 變更/偏差已按照相關程序處理/調查，需經主管機關核准的變更已獲核准。(法規事項)
- ◎ 每批產品均應當由產品放行被授權人簽署核定放行。

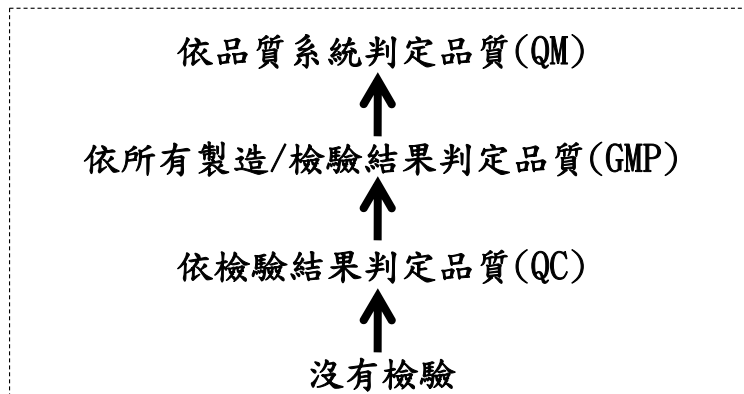
附件二 批次核定之生產紀錄審查參考資料.docx

附件三 最終產品放行作業SOP參考例.docx

7

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

為什麼不能僅依檢驗結果就放行？[產品品質保證由未經檢驗進步到抽樣檢驗合格後放行，但因抽樣無法代表母群體所以再進步到依所有製造與檢驗結果來判定產品品質(GMP)，現在更進一步認為應以包括最高管理階層參與的品質保證系統來確保品質。]



8

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

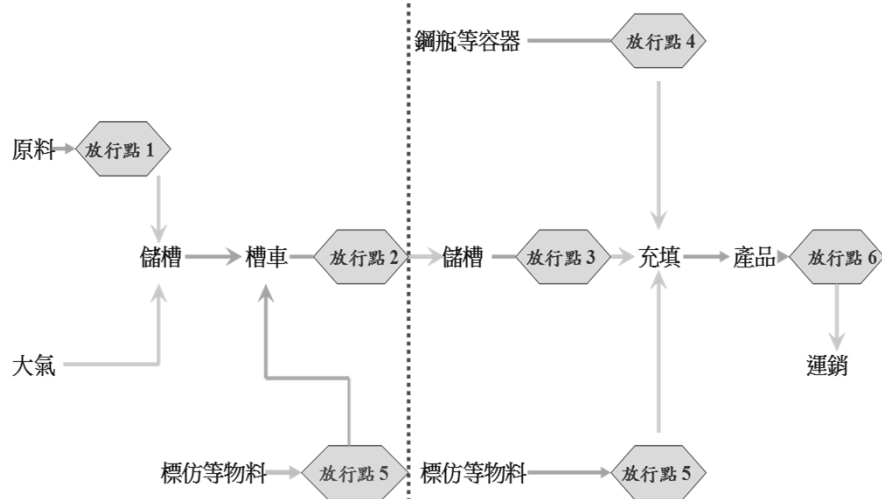
批次核定及放行的相關事項：(放行權責)

1. 產品放行，在PIC/S GMP為產品放行被授權人。
其產品放行之職務代理人亦為產品放行被授權人。
2. 原物料及中間產品放行人可為品質管制部門。

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

醫氣廠原物料/製程中產品/最終產品放行點及其權責：

第1、3、4、5點：品質管理單位；第2、6點：產品放行被授權人



批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

批次核定及放行的相關事項：(最終產品放行被授權人資格及放程序)

SMF製備說明2011/01/01：

2.2 最終產品之放程序

- 詳述負責批次核定與放行(batch certification and releasing)程序之被授權人員之資格要求(教育背景與工作經驗)；
[最終產品放行被授權人的資格]
- 敘述批次核定與放行(batch certification and releasing)程序；
[批次核定與放行SOPs]
- 若廠內有多位被授權人員時，他們的職責區分。
[有多位被授權人時，應明定職責區分]

11

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

批次核定及放行的相關事項：(最終產品放行被授權人資格)

1. PIC/S : Authorised person : Person recognized by the authority(主管機關認可) as having the necessary basic scientific and technical background and experience. (具備所需基礎科學與技術背景及經驗)

(參考資料)：中華人民共和國：質量受權人應當至少具有藥學或相關專業本科學歷（或中級專業技術職稱或執業藥師資格），具有至少五年從事藥品生產和質量管理的實踐經驗，從事過藥品生產過程控制和質量檢驗工作。質量受權人應當具有必要的專業理論知識，並經過與產品放行有關的培養訓練，方能獨立履行其職責。

12

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

批次核定及放行的相關事項：(最終產品放行被授權人資格)

2. PIC/S GMP附則 6 醫用氣體的製造：

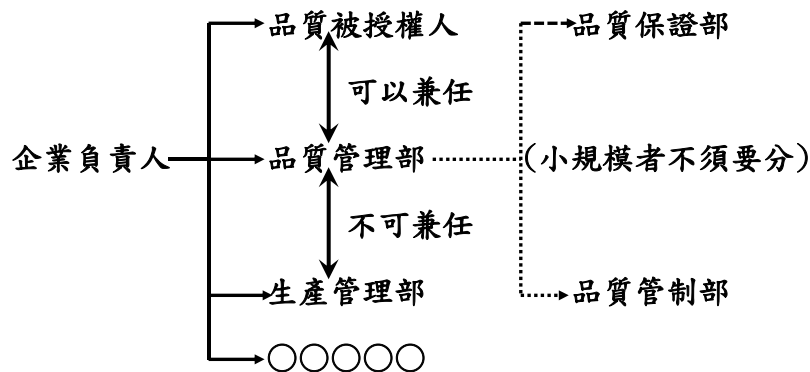
2.1 負責醫用氣體放行之被授權人員，應具備醫用氣體之生產與管制的充分知識。

3. PIC/S GMP第一章「原則」：製造許可的持有者及被授權人員另有其他法律責任。

批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

批次核定及放行的相關事項：(最終產品放行被授權人資格)

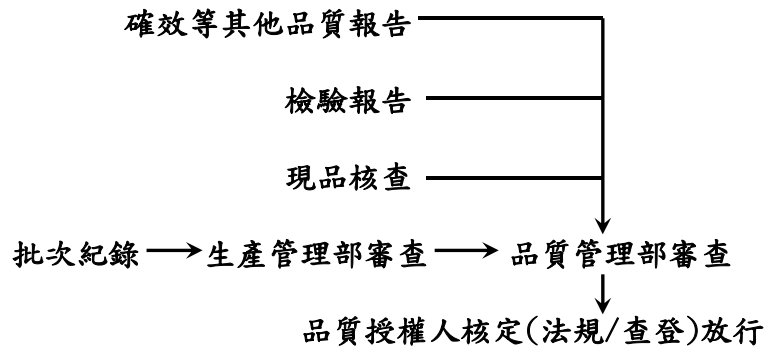
● 品質管理系統組織



批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)

批次核定及放行的相關事項：(最終產品批次核定及放行程序)

產品放行審查



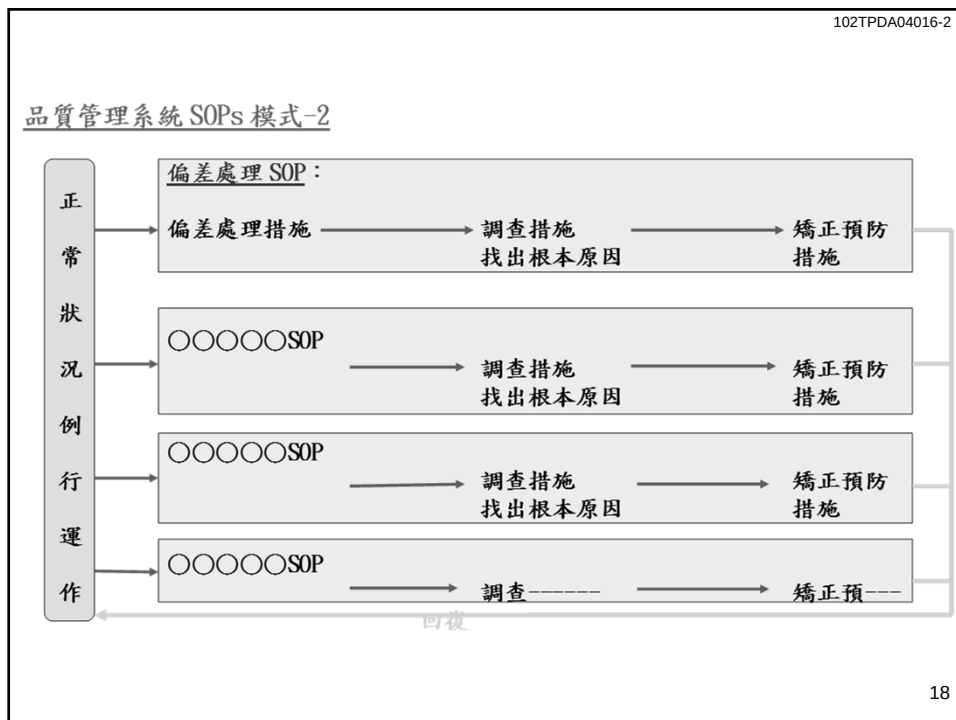
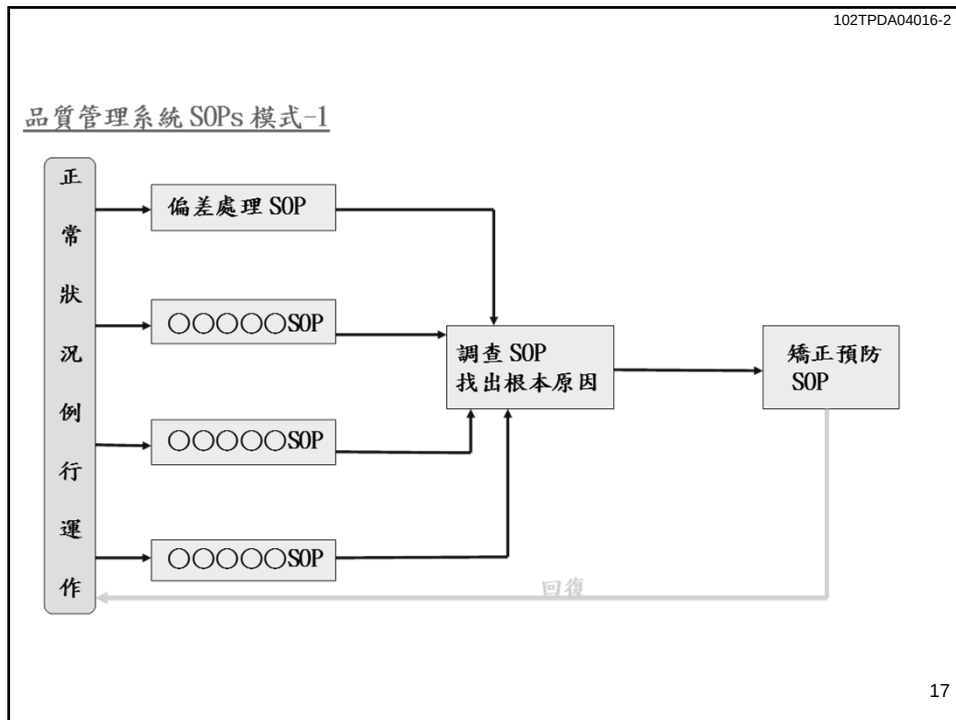
15

102年度推動醫用氣體GMP管理之研究 -- 醫用氣體GMP品質管理論壇(二)

偏差(Deviation)處理 檢驗結果超標(OOS)處理

1. 品質管理系統文件模式

16



102年度推動醫用氣體GMP管理之研究 -- 醫用氣體GMP品質管理論壇(二)

偏差(Deviation)處理 檢驗結果超標(OOS)處理

2. 偏差處理

19

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理

PIC/S GMP中，與醫用氣體有關的偏差
(Deviation)處理、檢驗結果超標(Out-Of-
Specification, OOS)處理、調查
(Investigation)及矯正預防措施(Corrective
and Preventive Action)的規定。

附件四 PICS GMP的醫用氣體Deviation and OOS規定.docx

附件五 PICS GMP的醫用氣體Investigation規定.docx

附件六 PICS GMP的矯正預防措施規定.docx

20

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理

PIC/S GMP中有關醫用氣體之Deviation、OOS的規定(摘述)：

1. 下列事項應列入偏差處理：

- 製造過程中的偏差。
- 抽樣、檢查及檢驗過程中的偏差。
- 與製造配方及操作/包裝指令之任何偏差。
- 與預期產率的顯著偏差。
- 與製程參數界限值的偏差。
- 與品質有關之紀錄上的偏差。
- 與品質有關之SOPs的偏差。
- 驗證及/或確效過程中所觀察到的任何偏差。

21

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理

PIC/S GMP中有關醫用氣體之Deviation、OOS的規定(摘述)：

2. 下列事項應列入OOS處理：

- 實驗室檢驗結果對於規格值的偏差。
- 例如：進料液氧槽車灌入儲槽後氧氣檢驗為85.6%(規格值下限為99.0%)；
小液罐充填後氧氣檢驗為89.6%(規格值下限為99.0%)；

22

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理

PIC/S GMP中有關醫用氣體之調查(Investigation)的規定(摘述)：

1. 下列事項應進行調查：

- 與品質相關之客訴、退回、召回的原因。
- 不符合品質規格等不符(non-conformances)事項。
- 對預定產量的顯著偏差。
- 要重加工或再製的產品。
- 原料、印刷包材、產品之數量核帳時，所發現顯著或不尋常的偏差。
- OOS或非典型的(atypical)趨勢。

依PIC/S GMP規定應進行調查的事項，詳見『附件五 PIC/S GMP中，與醫用氣體有關的調查(Investigation)處理的規定』。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理

PIC/S GMP中有關醫用氣體之調查(Investigation)的規定(摘述)：

2. 要調查失敗的根本原因。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理

PIC/S GMP中有關醫用氣體之矯正預防措施(CAPA)的規定
(摘述)：

1. 下列事項之調查後的原因應進行矯正預防措施：

- 上市產品申訴之品質瑕疵的原因。
- 產品品質檢討發現的任何偏差或不符合之原因。
- 電腦化系統之錯誤的原因。

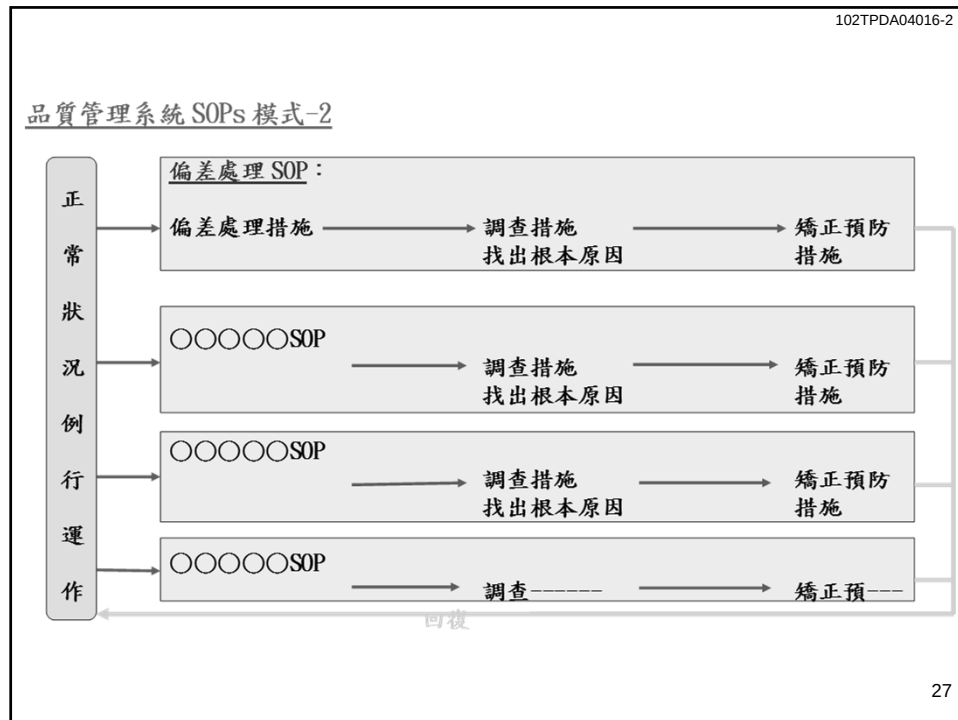
25

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理

PIC/S GMP中有關醫用氣體之矯正預防措施(CAPA)的規定
(摘述)：

2. 產品品質檢討時，應檢討任何其他先前產品或製程設備之矯正措施的適當性。
3. 矯正預防措施應以適時且有效的方式完成。
4. 自我查核時，應建議必要的矯正措施。
5. 品質風險管理之FMECA與HACCP等工具，能確認在何處追加預防措施，以將風險減至最低。
6. 品質風險管理工具可於調查偏離規格結果期間中，用於確認可能的根本原因及矯正措施。

26



102TPDA04016-2

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- Deviation處理

品質偏差處理SOP內容(參考用)：

[包括已發生的品質偏差與潛在性偏差、調查、矯正預防措施]

1. 目的：

為及時、有效地處理品質相關的偏差與潛在性偏差，包括緊急處置、報告、調查、矯正預防措施等行為，以確保本公司藥品之有效性與安全性，從而維護藥品使用者之健康與權益。

28

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- Deviation處理

品質偏差處理SOP內容(參考用)：

[包括已發生的品質偏差與潛在性偏差、調查、矯正預防措施]

2. 適用範圍：

本SOP適用於本公司製藥品質系統之下列偏差與潛在性偏差、以及藥品許可證查驗登記等法規事項之偏差的處理：

- 製造過程中以及抽樣、檢查及檢驗過程中的偏差。
- 與製造配方及操作(或)包裝指令之任何偏差。
- 與預期產率的顯著偏差。
- 與製程參數界限值的偏差。
- 與品質有關之紀錄上的偏差。
- 與品質有關之SOPs的偏差。
- 驗證及/或確效過程中所觀察到的任何偏差。
- 與藥品品質有關之其他作業上的偏差。

29

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- Deviation處理

品質偏差處理SOP內容(參考用)：

[包括已發生的品質偏差與潛在性偏差、調查、矯正預防措施]

3. 名詞定義：

- (1)偏差：已發生偏離既定作業標準、作業指示、作業參數界限值、等情形。
- (2)潛在性偏差：雖未達發生偏差的程度，但已有可能產生偏差的明顯趨勢或不尋常狀況。
- (3)矯正措施：為消除已發生的偏差之原因所採取的措施。
- (4)預防措施：為消除潛在性偏差之原因所採取的措施。

30

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- Deviation處理

品質偏差處理SOP內容(參考用)：

[包括已發生的品質偏差與潛在性偏差、調查、矯正預防措施]

4. 職責：

- (1)作業人員：識別、記錄及報告偏差與潛在性偏差，執行矯正預防措施。
- (2)部門主管：決定及執行緊急措施並報告品質管理部，執行矯正預防措施。
- (3)偏差處理小組：調查原因、評估對產品及批次之品質的影響、提出矯正預防措施建議。
- (4)品質管理部：評估偏差與潛在性偏差是否與品質相關、核准及跟催矯正預防措施、核准偏差及潛在性偏差處理單並予歸檔。

31

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- Deviation處理

品質偏差處理SOP內容(參考用)：

[包括已發生的品質偏差與潛在性偏差、調查、矯正預防措施]

5. 一般規定：

- (1)任何偏差及潛在性偏差，均應立即報告主管人員及品質管理部門。重大偏差應由品質管理部門會同其他部門徹底調查。
- (2)任何偏差及潛在性偏差，均應評估其對產品品質的潛在影響、及所應採取的矯正預防措施，以有效防止類似偏差或潛在性偏差的再次發生。
- (3)品質管理部門應當負責保存偏差調查處理等文件和記錄。偏差調查報告應當由品質管理部門審核並簽署。

32

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- Deviation處理

品質偏差處理SOP內容(參考用)：

[包括已發生的品質偏差與潛在性偏差、調查、矯正預防措施]

5. 一般規定：

- (4)任何偏差及潛在性偏差之原因調查的深度與廣度，應當與其風險的等級相適應。必要時，應當採用適當的統計方法。
- (5)應確定所採取的矯正預防措施具充分性與合理性。
- (6)不應過度使用『人員錯誤』與『人員培訓』來替代真正的失敗原因與矯正預防措施。
- (7)矯正預防措施之執行情況應予跟催，以確定其時效性與有效性。
- (8)矯正和預防措施應有記錄，並由品質管理部門保存。

33

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- Deviation處理

品質偏差處理SOP內容(參考用)：

[包括已發生的品質偏差與潛在性偏差、調查、矯正預防措施]

6. 作業程序：

- * 本節『作業程序』可參考附件七『品質偏差及潛在性偏差處理流程』及附件八『品質偏差及潛在性偏差處理單』來寫作。

附件七 品質偏差及潛在性偏差處理流程.docx

附件八 品質偏差及潛在性偏差處理單.docx

34

102年度推動醫用氣體GMP管理之研究 -- 醫用氣體GMP品質管理論壇(二)

偏差(Deviation)處理 檢驗結果超標(OOS)處理

3. 檢驗結果超標(OOS)處理

35

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

主要參考資料：

1. Investigation OOS Test Results for
Pharmaceutical Production. 2006. FDA.
2. Guide to Inspection of Pharmaceutical Q.C.
Laboratory. 1993. FDA.

36

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

FDA Investigation OOS Test Results for Pharmaceutical Production, 2006 文件架構

- I. 前言(適用場合、對象等)
- II. 法規背景(本指引之法規依據)
- III. OOS檢驗結果的鑑識與評價--第一階段：實驗室調查
 - A. 檢驗人員的職責
 - B. 實驗室督導人員的職責
- IV. OOS檢驗結果的鑑識與評價--第二階段：全面調查
 - A. 生產資料的調查
 - B. 另加的實驗室檢驗 - [1. 再檢驗； 2. 再抽驗]
 - C. 檢驗結果的報告 - [1. 平均值的使用場合； 2. 離群值試驗]
- V. 調查的結束
 - A. 調查結果的解釋(對批次的判定等)
 - B. 注意事項
 - C. 現場警示報告(FDA專用管理規定)

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

以下二類檢驗結果宜列入OOS處理：

1. OOS Result(s) (超標結果)：
 - 依既定檢驗程序所得檢驗結果，超出規格界限或未能符合規格的規定。
2. Atypical Result(s) (非典型結果)：
 - 重複檢驗結果之精密度不符合既定合格標準、或經判斷被認為不滿意。
 - 經判斷被認為是不尋常的結果(包括在規格內的不尋常結果)。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

OOS results分為三種類別：

A. 實驗室錯誤：

1. 檢驗人員錯誤；
2. 儀器故障；
3. 試藥試劑等問題；
4. 不耐變(non-robust)的檢驗方法。

B. 非製程相關的錯誤或作業員錯誤；

1. 操作人員錯誤；
2. 設備故障；
3. 原物料等錯誤；
4. 抽樣方法或過程的問題。

C. 製程相關的錯誤。

1. 不穩健的製程。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

適用OOS處理之『檢驗』的類別：

- 實驗室的檢驗(包括對於原料、輔料與包裝材料、製程中原物料、及最終產品所執行的檢驗，也包括製程中的檢驗)。
- 支援分析方法確效及製程確效的檢驗。
- 但不包括對於僅供即時啟動設備或系統調整以防製程漂移之目的製程中檢驗。
- 受託執行製造及(或)檢驗之實驗室的檢驗。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

OOS處理程序摘要

附件九 FDA OOS Guidance-OOS處理程序.docx

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

實驗室檢驗OOS結果經調查處理後，對於該批次的處置：

- 批次處置有下列三種方式，無論哪種方式，均需保留所有的紀錄(包括原始的OOS結果以及後續的任何檢驗與處理紀錄)。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

實驗室檢驗OOS結果經調查處理後，對於該批次的處置：

- 如果已調查出OOS結果是實驗室誤差，則該OOS結果不應被用來評估該批的品質，應重做檢驗。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

實驗室檢驗OOS結果經調查處理後，對於該批次的處置：

- 如果OOS結果是由影響該批品質的因素所引起（亦即，該OOS被證實），則該OOS結果應被用來評估該批的品質。該OOS結果表明該批沒有符合既定標準或規格，因而應導致該批的捨棄與適當處置。
- 此時，應即轉到批次(產品)失敗調查，產品失敗調查必須延伸到可能與該特定失敗有相關的其他批次或產品，以便採取矯正預防措施。

偏差(Deviation)、檢驗結果超標(OOS)處理 -- OOS處理

實驗室檢驗OOS結果經調查處理後，對於該批次的處置：

- 對於未有結論的調查(調查結果是[1]沒有找到該OOS結果的原因，和[2]沒有證實該OOS結果)，該OOS結果應於該批之處置決策中被充分的考量。必須僅在全面調查(包括再驗/再抽驗、製造過程、製程中監測、設施設備、產品歷史等等資料)顯示該OOS結果並沒有反映出該批的品質之後才可將該批放行。

附件一 PIC/S GMP 中，與醫用氣體有關的批次核定(Batch Certification)與放行(Batch Release)的規定

SMF 製備說明 2011/01/01：

2. 製造廠之品質管理系統

2.2 最終產品之放行程序

- 詳述負責批次核定與放行(batch certification and releasing)程序之被授權人員之資格要求（教育背景與工作經驗）；
- 敘述批次核定與放行(batch certification and releasing)程序；
- 在最終產品待驗與放行，以及評估是否符合上市許可中，被授權人員所擔任之角色；
- 若廠內有多位被授權人員時，他們的職責區分；

PIC/S GMP 總則 署 101 年 1 月公告：

1.0 品質管理原則

……為可靠達成該品質目標，應有全面設計並正確實施的品質保證系統。該系統涵蓋優良製造規範、品質管制及品質風險管理，應充分文件化，並監測其效果。品質保證系統的所有部門應適當配置能勝任的人員，以及合適且足夠的廠房、設備與設施。製造許可的持有者及被授權人員另有其他法律責任。……

1.1 品質保證

- vii. 未經被授權人員認可每一生產批次皆已依上市許可及任何有關藥品之生產、管制及放行的法規之要求生產與管制前，該藥品不得銷售或供應；

1.3 品質管制是優良製造規範的一部分，涉及抽樣、規格及檢驗，且與組織、文件與放行程序有關，用以確保必要且相關的試驗已確實執行，並確保品質判定合格前，原物料不會放行使用，產品不會放行銷售或供應。品質管制的基本要求是：

- vii. 每批產品，非經被授權人員認可符合相關許可之要求，不得放行銷售或供應；

1.4 產品品質檢討

……若上市許可持有者不是製造者時，雙方應有一份界定其各自在產品品質檢討上所負職責之技術協議書。負責批次之最終核定的被授權人員與上市許可持有者應確保品質檢討係適時執行且為準確的。……

2.3 關鍵人員包括生產主管、品質管制主管，以及如果這兩個人中至少有一位不負責產品之放行時，為放行之目的所指定的被授權人員。重要的職位通常應由專職人員擔任。生產和品質管制部門的主管應相互獨立。大藥廠可能有必要委派人員，擔任2.5、2.6 及2.7 中所列之部分職務。

4.24 原物料及產品之放行與拒用，特別是由指派之被授權人員對最終產品放行

供銷售，應有書面程序。

- 5.5 進廠原物料及最終產品在接收或加工後，應即為實體或行政管理上的隔離，直到其經放行供使用或運銷為止。
- 5.28 原物料之一次交貨是由不同批次所組成者，每一批次應各自考慮其抽樣、檢驗與放行。
- 5.29 儲存區的原料應適當地標示（請參見第五章，第十三條）。標籤上應至少記載下列資料：
- ☐ 合適時，內容物的狀態（例如：待驗中、檢驗中、放行、拒用）；
- 5.31 僅有經品質管制部門放行，且還在架儲期間內的原料始可使用。
- 5.58 最終產品應依藥廠既訂條件下保存於隔離待驗區，直到最終放行為止。
- 5.59 產品為供販售放行前，最終產品與文件所需之評估規定於第六章（品質管制）。
- 5.60 放行後，最終產品應依藥廠既訂條件作為可用庫存品儲存。
- 6.0 品質管制與抽樣、規格與試驗以及組織、文件與放行程序有關，確保必要與相關的檢驗皆已執行，並確保在品質經判斷滿意前，無原物料會被放行供使用，無產品會被放行供銷售或供應。品質管制不侷限於實驗室的作業，而應涉及可能與該產品品質有關的所有決定。將品質管制部門從生產部門獨立出來被認為是品質管制之滿意運作的基礎（詳見第一章）。
- 7.5 委託者應確保受託者所交付之所有處理過的產品及原物料均符合其規格，或這些產品係經由被授權人員放行。

附則 6 醫用氣體的製造：

- 2.1 負責醫用氣體放行之被授權人員，應具備醫用氣體之生產與管制的充分知識。
- 5.2.12 供醫用之大宗氣體應界定為一個批次，並依相關藥典個論予以管控並放行供灌充。
- 6.2 每一種醫用氣體均應依其既定規格檢驗及放行。此外，應以充分的頻率執行相關藥典要求的全項檢驗，以確保持續符合要求。
- 6.3 大宗氣體應經放行後始供灌充（參閱5.2.12）。
- 7.1 經灌充之鋼瓶應保存於隔離區，直至被授權人員放行為止。

附則 13 研究用藥品的製造：

批次放行（RELEASE OF BATCHES）

- 40 於放行前，每一批次核定(Batch Certification)之評估，合適時，可包括：
- ☐ 批次紀錄，包含品管報告、製程中檢驗報告及放行報告，以證明符合產品規格檔案、訂單、計畫書及隨機編碼。這些紀錄應包括所有偏差或經計畫的變更，以及任何隨後附加的核對或檢驗，且應由依品質系統授權之人員完成與背書；

- ☐ 生產條件；
- ☐ 廠房設施、製程及方法的確效狀態；
- ☐ 最終包裝品的檢查；
- ☐ ……；
- ☐ 合適時，上市許可的法規要求、適用的GMP標準及任何遵循GMP之官方證明；
- ☐ 負責產品放行者所知悉與該批次品質有關的所有其他因素。

附則 19 對照樣品與留存樣品：

- 6.2 負責核定(certify)放行一個批次供銷售之被授權人員，應確保能在所有合理的時間取得所有相關對照樣品與留存樣品。必要時，對於該取得之安排應以書面協議界定。
- 8.1 為確認非技術性屬性符合上市許可或國家法律，留存樣品應代表一個批次如其在運銷時之狀態的最終產品，並可能需要被檢查。留存樣品最好應儲存於負責核定(certify)該最終產品批次之被授權人員所在的處所。

附件二 批次核定之生產紀錄審核參考資料

- ♣ 批次紀錄審核：生產管理主管、品質管理主管。
- ♣ 檢驗紀錄審核：品質管理主管。
- ♣ 查登等法規資料及 GMP 符合性審查：被授權人。

1. 美國 2003 年 cGMP for Medical Gases (draft)

F. 生產記錄審查

所有醫用氣體生產管制紀錄，包括包裝與標示紀錄，在該批被放行或運銷之前必須經過 QCU 審查與核准以確定符合所有既定的、經過核准的書面程序 (§ 211.192)。對於任何未經闡釋的差異與任何未能符合該批所有相關規格的情事必須徹底調查 (§ 211.192)。這些調查必須做成書面紀錄且必須包含結論與跟催 (§ 211.192)。

2. EIGA GMP :

8.4.4 Starting Material Release

Only starting material which has been released by the Quality Control function shall be used for medicinal gas cylinder filling.

Bulk gases intended for medicinal use **shall be**:

- defined as a batch
- controlled in accordance with relevant Pharmacopoeial monographs
- released for filling medicinal gas cylinders.

9.2.3 Product Release

For the final release of medicinal gases for patient use, the following assessment shall include a **review of**:

- results of in-process tests
- batch records to demonstrate compliance with manufacturing and testing procedures
- final product testing to ensure compliance with the finished product specification
- where appropriate, examination of the filled cylinder, including checking the requirements for labels, leaflets and any tamper evident seals.

3. 美國 CGA-大宗醫用氣體製造

15.8 Production Record Review

All drug production and control records shall be reviewed and approved by the QCU to ensure accuracy, completeness, and compliance with all established, approved written procedures before a batch is released or distributed. Any unexplained discrepancy or failure of a batch to meet any of the specifications shall be thoroughly investigated whether or not the batch has been distributed. Product been investigated (but not yet shipped) shall be held in quarantine. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusions and follow-ups.

The review shall include inspection of the record for accuracy, completeness, and compliance including but not limited to:

- Proper correction techniques (single strikethrough, correct data, initials of corrector, and date of correction);
- Proper analytical test method;
- Verification that analyzers are calibrated;
- Analytical results within the specified limits and expressed in the correct number of significant digits and correct units;
- Proper revision of any records used;
- Proper initials or signatures and dates indicating completion of significant steps;

Note – Firms using an automated analytical system may substitute a computer entry for the signature of the analyst provided that they meet regulatory requirements.

- Review of the operational critical parameters to ensure the operation is running in the range identified during the firm's risk assessment; and

4. Annex 16 to the EU Guide to GMP - Certification by a Qualified Person and Batch Release, January 2002

8.1 Before certifying a batch prior to release the Q.P. doing so should ensure, with reference to the guidance above, that at least the following requirements have been met:

- a) the batch and its manufacture comply with the provisions of the marketing authorisation (including the authorisation required for importation where relevant);
- b) manufacture has been carried out in accordance with Good Manufacturing Practice or,;
- c) the principal manufacturing and testing processes have been validated;

account has been taken of the actual production conditions and manufacturing records;

- d) any deviations or planned changes in production or quality control have been authorised by the persons responsible in accordance with a defined system.

Any changes requiring variation to the marketing or manufacturing authorisation have been notified to and authorised by the relevant authority;

- e) all the necessary checks and tests have been performed, including any additional sampling, inspection, tests or checks initiated because of deviations or planned changes;
- f) all necessary production and quality control documentation has been completed and endorsed by the staff authorised to do so;
- g) all audits have been carried out as required by the quality assurance system;
- h) the QP should in addition take into account any other factors of which he is aware which are relevant to the quality of the batch. A Q.P. may have additional duties in accordance with national legislation or administrative procedures.

5.WHO: Batch Processing Record Review (SOP Example)

1. Purpose

2. Scope

3. Responsibility

4. Materials and Equipment: Batch processing records

5. Procedure

- 5.1 When the batch processing record has been assembled and reviewed by the Department, it is submitted to QA for review and approval

5.2 Review:

5.2.1 Accurate component lot numbers.

5.2.2 Completed forms:

All blanks filled in;

All choices marked;

All initials, signatures, and second signatures present;

All data entered in ink.

5.2.3 All dates agree.

5.2.4 Corrections.

Cross-out of original with a single line, initialled and dated.

5.2.5 Calculations correct.

5.2.6 Summary pages agree with in-process records.

5.2.8 Expiration dates for in-house solutions are accurate: components were not expired at the time of preparation.

5.2.9 Solutions are used before expiry date.

5.2.10 All data meet criteria of acceptance.

5.2.11 Deviations were recorded, dated and initialed by the operator and countersigned by the Department Manager.

5.2.12 All pages are in the Batch Processing Record.

5.3 Approval: Batches must be approved before release for distribution.

Any unexplained discrepancy or failure of a batch, or any of its components, to meet any of the specifications must be investigated through an Incident/Deviation Report. If necessary, the investigations will extend to other batches of the same product which might be associated with the specific failure or discrepancy.

6. Reference Documents

附件三 最終產品放行 SOP 參考例

< A B C >製藥工廠

GMP 標準書

文件名稱	最終產品放行作業程序			頁 碼	第 2 頁 共 頁
文件編號		版次		生效日期	

1. 目的：確保放行出廠之本廠產品品質均符合查驗登記、法規之規定、且符合廠內品質標準。
2. 範圍：凡經本廠製造、充填、貼標、儲存等作業，以供應給客戶之產品，皆需遵循本作業程序放行方得出廠供銷。
3. 權責：
 - 3.1. 批次紀錄審查：製造課課長、品質管理課課長。
 - 3.2. 檢驗紀錄審查：品質管理課課長。
 - 3.3. 產品之現品外觀、標示、包裝等核對：品質管理課課長或其指定之人員。
 - 3.4. 查驗登記、法規符合性核對：負責產品放行之被授權人。
 - 3.5. 產品放行之管控：品質管理課課長或其指定之人員。
4. 定義：無。
5. 作業程序：
 - 5.1. 製造課課長應於每批產品生產完成之後，立即依「批次紀錄審查作業標準」審查該批產品之「批次紀錄」，然後送交品質管理課。
 - 5.2. 品質管理課課長或其指定人員於接到批次紀錄後，應即依「產品放行審查報告」之內容，依序審查並確認「批次紀錄」、「產品檢驗報告」等其他與產品品質有關的生產與品管紀錄，並同時填寫「產品放行審查報告」。然後送交負責產品放行之被授權人。
 - 5.3. 負責產品放行之被授權人於接到前項資料後，應即予覆核，並確認該批產品確實符合查驗登記資料、藥品 GMP 及相關法規，然後簽署該批產品之放行，並簽署「產品放行單」。然後該「產品放行單」併同原來資料交回品質管理課。
 - 5.4. 品質管理課課長接到前項資料後，應即自行或指定人員做放行登錄，然後到產品待驗區，於該批產品明顯位置黏貼已簽署之「產品放行單」，並通知倉管單位。
 - 5.5. 倉管單位於產品放行後，方得將產品移入產品合格區供銷。
 - 5.6. 審查過程中如有任何偏差或不符情形，均需經矯正確認無誤後方得放行。

< A B C >製藥工廠**GMP 標準書**

文件名稱	產品放行作業程序			頁 碼	第 3 頁 共 頁
文件編號		版次		生效日期	

6. 相關標準書：

6.1. 批次紀錄審查作業標準

7. 相關表單 / 紀錄：

7.1. 產品放行審查報告

7.2. 產品放行單

附件四 PIC/S GMP中，與醫用氣體有關的偏差(Deviation)處理、檢驗結果超標(Out-Of-Specification, OOS)處理的規定。

PIC/S GMP 總則 署 101 年 1 月公告：

1.2 GMP 的基本要求為：

- vi. 製造過程中，以手寫及/或記錄儀器所作紀錄，證明界定的程序與指令所要求之所有步驟皆已實際執行，且產品的數量與品質皆如所預期。任何重大的偏差均已完整記錄並經調查；

1.3 品質管制的基本要求是：

- iv. 應以手寫及/或記錄儀器製作紀錄，證明所有要求的抽樣、檢查及檢驗程序皆已實際執行。任何偏差均完整記錄並經調查；
- vi. 原物料、半製品/中間產品、待分/包裝產品及最終產品的檢查與檢驗結果均應予記錄，並對照其規格正式評估之。產品評價包含相關生產文件的審核與評估，以及與規定程序偏差的評價；

1.4 產品品質檢討

- iv. 所有顯著的偏差或不符合、其相關的調查及採取的矯正預防措施效果之檢討。

4.17 製造批次紀錄

- i) 特別問題之備註，包含來自製造配方及操作指令之任何偏差的詳細記錄，並有經簽章認可。

4.18 批次分/包裝紀錄

- h) 特別問題或異常事件之備註，包含來自製造配方及操作指令之任何偏差的詳細記錄，並有經簽章認可；

5.15 應盡可能避免來自指令或作業程序的任何偏差。發生偏差時，應由權責人員以書面認可，適當時需有品質管制部門的參與。

5.39 與預期產率的任何顯著偏差均應予記錄並加以調查。

6.30 某些情況，應在持續進行的安定性計畫中納入追加的批次。例如，製程或包裝有任何重大變更或重大偏差後，應執行持續進行的安定性研究。任何再加工、重處理或收回作業亦應考慮納入。

6.32 有偏離規格或有顯著非典型趨勢時，應予調查。有任何經證實之偏離規格的結果或顯著的負面趨勢，應向主管機關報告，並應依優良製造規範指引第八章及與相關主管機關之研商結果，考慮對於已上市產品之批次可能造成的衝擊。

附則6 醫用氣體的製造：

4.1 文件(批次紀錄)

- 任何問題或異常事件之詳細資料，與灌充指令之任何偏差的簽章認可；

附則15 驗證及確效：

7. 應制作交互參照之驗證及/或確效計畫書之報告，摘述取得的結果、評論觀察到之任何偏差及研擬必要的結論，包含為矯正缺失所需之變更的建議。對計畫書中已界定之計畫的任何變更，應備有其正當理由予以文件化。

附則20 品質風險管理：

- 34 傳統上，對品質之風險，會以各種非正式的方式（經驗的及/或內部的程序），譬如觀察、趨勢及其他資訊的彙集為基礎加以評價及管理。該等方法可持續提供有用的資訊，而這些資訊可支持諸如申訴、品質缺陷、偏離及資源配置之處理的主題。

附件I：風險管理方法和工具

I. 4 FTA(失誤樹分析)

FTA 得用於建立導致失敗之根本原因的路徑。FTA 得用來調查申訴或偏離，以完全瞭解其根本原因，並確保其預定的改善將會完全解決該問題，而不會引起其他問題（亦即，解決了一個問題卻又引起另一個不同的問題）。缺失之樹狀分析是評估多重因素對於一個已知問題影響的有效工具。FTA 之產出包含可見的失敗模式描述。這對於風險評價及監測計畫的開發都有助益。

I. 6 HAZOP(危害操作分析)

HAZOP（參見IEC 61882）係以假定風險事件是由於偏離設計或作業目的而引起之理論為基礎。這是一個系統性腦力激盪技術。該技術利用所謂"指引字語"來確認危害。"指引字語"（例如，"無"、"更多"、"異於"、"部分"等）應用於相關的參數（例如，污染、溫度）上，以幫助確認離開正常使用或設計目的之潛在偏離。這常常使用一組人員組成之團隊。這些人員具有涵蓋該製程或產品之設計及其應用的專門知識。

附件II：風險管理的可能應用

- II.1 提供基礎，以辨識、評估及溝通可疑的品質缺陷、申訴、趨勢、偏離、調查、偏離規格結果等之潛在的品質影響。
- II.7 在於調查偏離規格結果期間中，用於確認可能的根本原因及矯正措施。

附件五 PIC/S GMP中，與醫用氣體有關的調查(Investigation)處理的規定。

PIC/S GMP 總則 署 101 年 1 月公告：

1.2 GMP 的基本要求為：

- vi. 製造過程中，以手寫及/或記錄儀器所作紀錄，證明界定的程序與指令所要求之所有步驟皆已實際執行，且產品的數量與品質皆如所預期。任何重大的偏差均已完整記錄並經調查；
- x. 審查關於上市產品的申訴，調查品質瑕疵的原因，且對於該瑕疵產品採取適當的措施，以防止其再度發生。

1.3 品質管制的基本要求是：

- iv. 應以手寫及/或記錄儀器製作紀錄，證明所有要求的抽樣、檢查及檢驗程序皆已實際執行。任何偏差均完整記錄並經調查；

1.4 產品品質檢討

- iii. 不符合既定規格的所有批次及其調查之檢討。
- iv. 所有顯著的偏差或不符合、其相關的調查及採取的矯正預防措施效果之檢討。
- viii. 所有與品質相關之退回、申訴、回收及當時所執行調查之檢討。

1.7 生產和品質管制的主管通常有一些分擔或共同負擔之職責：

- ☐ 樣品的檢查、調查與抽取，以便監測可能會影響產品品質的因素。

5.4 容器之破損及對原物料品質可能產生其不利影響的任何其他問題，應予調查、記錄並提報給品質管制部門。

5.39 與預期產率的任何顯著偏差均應予記錄並加以調查。

5.55 已涉及異常事件的產品，須經被授權人員的特別查核、調查及認可後，始得再導入分/包裝過程中。應保存該作業之詳細紀錄。

5.56 在待分/包裝產品與印刷之包裝材料的數量及產出單元數目間的數量調和中，觀察到之任何顯著或異常的差異應於放行前進行調查並予以滿意地說明。

6.2. 品質管制主管的主要職責概述於第二章。整體而言，品質管制部門亦有其他的職責，例如：制訂、確效並執行所有品質管制程序，保存原物料與產品的對照樣品，確保原物料與產品容器的正確標示，確保產品安定性的監測，參與和產品品質有關之申訴的調查等。這些作業皆應依書面程序執行，且在必要時，應予記錄。

6.4. 為抽樣與調查，合適時，品質管制人員應進入生產區。

6.32 有偏離規格或有顯著非典型趨勢時，應予調查。有任何經證實之偏離規格的結果或顯著的負面趨勢，應向主管機關報告，並應依優良製造規範指引第八章及與相關主管機關之研商結果，考慮對於已上市產品之批次可能造成的衝擊。

8.1 應指定人員，並配以足夠的支援人員給予協助，以負責處理申訴及決定要採

取的措施。該指定人員若非被授權人員，應使被授權人員知悉任何申訴、調查或回收事宜。

- 8.3 關於產品瑕疵的任何申訴，應記錄其全部原始細節並徹底調查。負責品質管制的人員通常應參與這些問題的研究。
- 8.4 任一批次中發現或懷疑有產品瑕疵時，應考慮檢查/核對其他批次的產品，以確定其是否也受到影響。特別是可能含有該瑕疵批次之再加工的其他批次應予調查。

附則15 驗證及確效：

24 先期性確效應包括，但不侷限於下列各項：

- (b) 調查之關鍵性製程步驟的摘要；

附則20 品質風險管理：

- 32 風險管理過程的產出/結果應檢討並考慮採用新的知識及經驗。一旦啟動一個品質風險管理過程，則該過程應持續應用於可能衝擊原來品質風險管理決策之事件，不論是計畫性的(例如產品檢討、檢查、稽核、變更管制等之結果)或非計畫性的(例如調查失敗的根本原因、回收)，皆應繼續利用該過程。任何檢討的頻率應以風險之水準/程度為基礎。風險的檢討可能包含風險之接受決策的重新考慮(第4.4節)。

附件I：風險管理方法和工具

I.3 失敗模式，效應及關鍵性分析(FMECA)

FMEA 可加以延伸，納入結果之嚴重程度的調查、其個別之發生機率，以及其檢測性，轉變為失敗模式，效應及關鍵性分析(FMECA；參見IEC 60812)。為執行這樣的分析，應建立產品或製程規格。

I.4 FTA(失誤樹分析)

FTA 得用於建立導致失敗之根本原因的路徑。FTA 得用來調查申訴或偏離，以完全瞭解其根本原因，並確保其預定的改善將會完全解決該問題，而不會引起其他問題(亦即，解決了一個問題卻又引起另一個不同的問題)。缺失之樹狀分析是評估多重因素對於一個已知問題影響的有效工具。FTA之產出包含可見的失敗模式描述。這對於風險評價及監測計畫的開發都有助益。

附件II：風險管理的可能應用

II.1 提供基礎，以辨識、評估及溝通可疑的品質缺陷、申訴、趨勢、偏離、調查、偏離規格結果等之潛在的品質影響。

II.7 在於調查偏離規格結果期間中，用於確認可能的根本原因及矯正措施。

附件六 PIC/S GMP中，與醫用氣體有關的矯正預防措施(Corrective and Preventive Action)的規定。

PIC/S GMP 總則 署 101 年 1 月公告：

1.2 GMP 的基本要求為：

- x. 審查關於上市產品的申訴，調查品質瑕疵的原因，且對於該瑕疵產品採取適當的措施，以防止其再度發生。

1.4 產品品質檢討

- iv. 所有顯著的偏差或不符合、其相關的調查及採取的矯正預防措施效果之檢討。

- ix. 任何其他先前產品或製程設備矯正措施適當性之檢討。

製造者與上市許可持有者不同時，雙方應評估本檢討(PQR)的結果，而且應評估是否採取矯正預防措施或任何再確效。該矯正措施之理由應予文件化。雙方同意之矯正預防措施應以適時且有效的方式完成。對於持續進行之管理及這些行動的檢討應有管理程序，且在自我查核期間應證明這些程序之有效性。當符合科學正當性時，品質檢討得按其產品類型，例如固體劑型、液體劑型、無菌製劑等予以分組。

9.0 自我查核-原則

為監測優良製造規範原則之實施與遵守，應執行自我查核，並就必要的矯正措施提出建議。

- 9.3 所有自我查核應予記錄。報告應包含在檢查期間所執行之所有觀察，合適時，並含矯正措施的建議。後續採取之行動的說明亦應予記錄。

附則11 電腦化系統：

- 17. 應建立程序以記錄及分析錯誤，並能採取矯正措施。

附則20 品質風險管理：

附件I：風險管理方法和工具

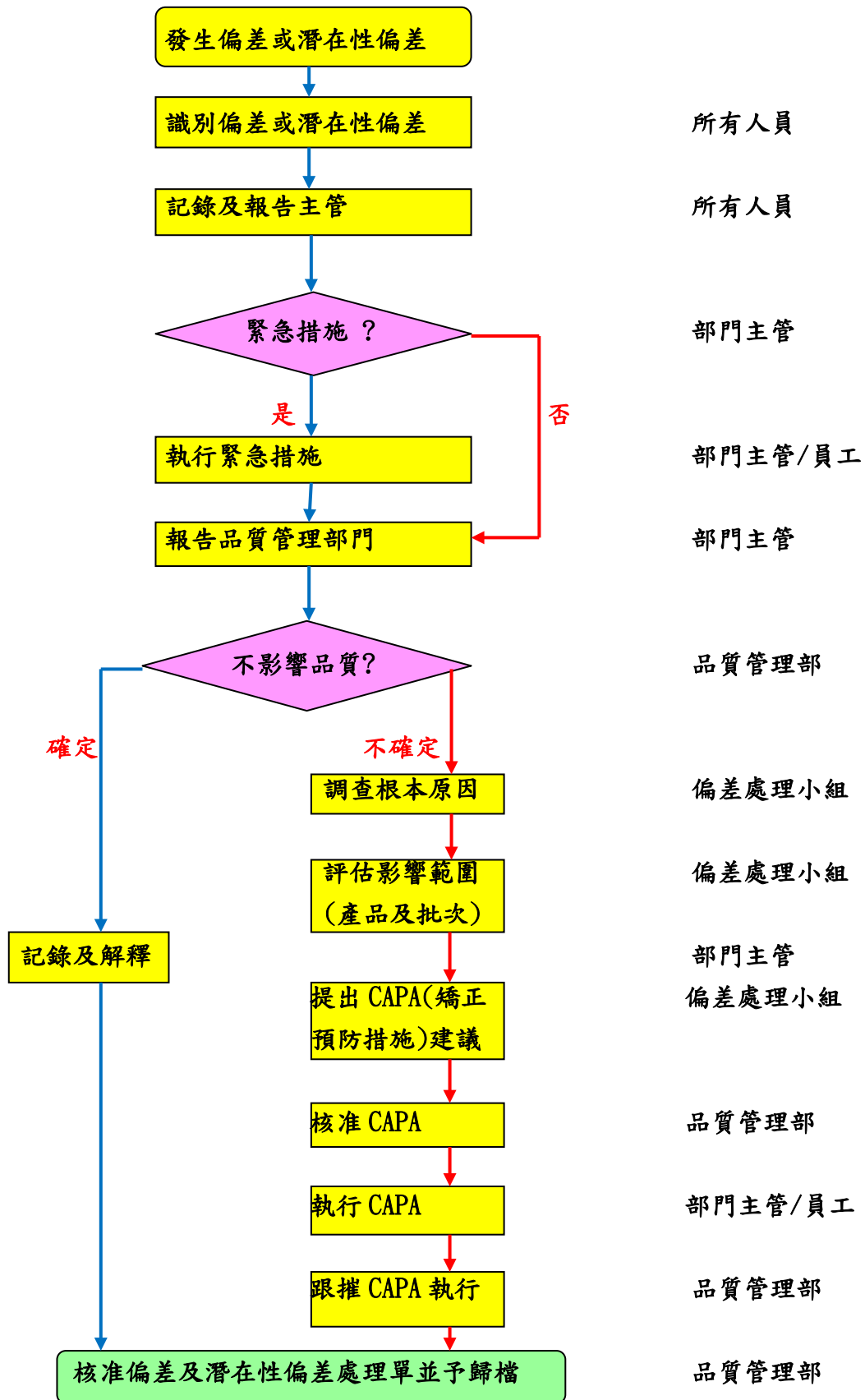
- 1.3 FMECA 能確認在何處追加預防措施，可能將風險減至最低。

- 1.5 (5) HACCP 包含：建立當監測出關鍵管制點不在管制狀態時，應採取的矯正措施；

附件II：風險管理的可能應用

- 7 在於調查偏離規格結果期間中，用於確認可能的根本原因及矯正措施。

附件七 品質偏差及潛在性偏差處理流程



附件八

《○○○○○○公司》

品質偏差及潛在性偏差處理單

NO: _____

偏差 / 潛在性偏差狀況	人、事、時、地、物等狀況： 年月日：_____；時間：_____；提報者：_____部門主管：_____
緊急措施	☐ 否 ☐ 是： 年月日：_____；時間：_____；部門主管：_____；品管主管：_____
影響產品品質評估	年月日：_____；時間：_____；品管員：_____；品管主管：_____
根本原因調查 / 影響範圍評估	根本原因： 影響範圍(產品/批次)： 年月日：_____；調查者：_____；品管主管：_____
提出 CAPA	CAPA： 年月日：_____；調查者：_____；品管主管：_____
CAPA 執行狀況	年月日：_____；執行者：_____；部門主管：_____
CAPA 跟催 / 確認	☐ 核准執行結果。 ☐ 不准。應該_____ 年月日：_____；品管主管：_____
結案歸檔	年月日：_____；品管員：_____；品管主管：_____

表單編號：○○○○○○○○

附件九

OOS 之調查處理

處理流程	參與人員	作業要點	注意事項
<pre> graph TD A[例行檢驗] --> B[發生 OOS (超規格等存疑數據)] B --> C[實驗室調查] C -- "不能確定為檢誤差" --> D[全面調查] C -- "確定為檢誤差" --> E[A. 原檢體重驗] E --> F[B. 處理] D --> G[A. 調查生產資料] G --> H[B. 原檢體重驗] H --> I[C. 再取樣重驗] I --> J[D. 處理] J --> K[矯正行動] F --> K K --> L[文書處理] </pre>	檢驗人員	1. 檢驗前應確認儀器/材料等均已就緒。 2. 確遵書面程序，每做完一步即記錄。 3. 數據直接記入實驗室筆記本，不能使用碎紙片或活頁紙記錄。 4. 檢驗完畢需確認結果正常方可拋棄檢液、試液、標準液。	
	檢驗人員	1. 停止檢驗，保留檢液、試液等原狀，並予記錄。 2. 立即報告督導人員。	
	單一 OOS： 檢驗人員、督導人員 多重 OOS： 檢驗人員、督導人員、QC/QA 等其他人員	1. 確認檢驗人員瞭解並遵循書面程序。 2. 檢查實驗室筆記本確認原始數據及計算。 3. 檢查儀器及玻璃器皿等用具之正確性。 4. 檢查標準液、試液、試藥、溶劑等之正確性。 5. 評估檢驗方法性能。 6. 經前述調查仍不確定原因時，方使用 outlier test。	1. 使用 outlier test 之限制： a. 不能常常使用它來處理檢驗結果； b. USP 規範它僅能適用於特定場合； c. 原則上不得使用於化學試驗之場合； d. 不適用於諸如含量均一性、溶離率等以統計為基礎的試驗。
	另一位檢驗人員		1. 要規定重驗次數。 2. 要使用新的標準品及試劑。
		原檢驗數據失效，採用新的檢驗數據。	實驗室失敗原因要矯正。
	由 QA 主政，包括 QC、製造、工務、研發等人員	1. 說明本項調查之理由。 2. 提出可能引發 OOS 之製程的摘要。 3. 調查結果，包括發生的原因。 4. 該問題是否曾發生？ 5. 對該批的補救措施及防止問題再發生的矯正行動。 6. 列出可能受到影響之其他批或產品，以及對這些批或產品之調查結果與矯正行動。 7. 保留相關的作業記錄及簽署。	1. 要有明確之調查 SOP。 2. 本調查之目的在於鑑定 OOS 之原因。 3. 操作人員及管理人員應優先列入質疑(人為錯誤)。
	另一位檢驗人員		1. 要規定重驗次數。 2. 要使用新的標準品及試劑。
	另一位檢驗人員		1. 重新取樣。 2. 要規定重驗次數。 3. 要使用新的標準品及試劑。
		批次處理： 1. OOS 結果被證實：該批可能被捨棄。 2. OOS 結果未被證實，且未揭露 OOS 原因：批之處置應充分考量(有可能放行)。 參見 FDA Guidance for Industry: Investigation OOS Test Results for Pharmaceutical Production (講義)。	1. 批次之捨棄，不能免除 OOS 之調查。 2. OOS 被證實後，該項調查即轉到產品失敗調查(需延伸到相關的其他批次或產品)。
			矯正範圍應涵蓋同產品之其他相關批次，甚或其他相關產品之相關批次。
		文書內容至少應包括每一步驟之原始數據、調查結果、評估結果、結論、及矯正行動，並彙集成檔。	

Ref: 1. Investigation OOS Test Results for Pharmaceutical Production, 2006. FDA.

2. Guide to Inspection of Pharmaceutical Q.C. Laboratory, 1993. FDA.