

(105)推動新興生醫產品 GMP 評鑑符合性計畫

新興生醫產品 GMP 符合性訓練

委辦單位：食品藥物管理署(TFDA)風險管理組

承辦單位：社團法人中華無菌製劑協會(TPDA)

(105)推動新興生醫產品 GMP 評鑑符合性計畫

西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）

第六場次

第六章 品質管制

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

附則 19 對照樣品與留存樣品

蕭學英 105年9月7日

新興生醫產品 GMP 符合性訓練(六)

■西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）

涵蓋藥品製造之GMP原則，附則提供特殊領域之詳細作業規範，不同之附則可同時運用於產品之製造。

■西藥藥品優良製造規範（第二部原料藥）

■西藥藥品優良製造規範（第三部運銷）

來源：

衛生福利部食品藥物管理署

食品藥物管理局（網址：<http://www.fda.gov.tw/>）

新興生醫產品 GMP 符合性訓練(六)

西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）

第一章. 品質管理

第二章. 組織與人事

第三章. 廠房設施設備

第四章. 文件

第五章. 生產

第六章. 品質管制

第七章. 委受託製造與檢驗

第八章. 申訴與產品回收

第九章. 自我查核

新興生醫產品 GMP 符合性訓練(六)

西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）

- 1.無菌藥品的製造
- 2.人用生物藥品的製造
- 3.放射性藥品的製造
- 6.醫用氣體的製造
- 8.原料及包裝材料的抽樣
- 9.液劑乳膏及軟膏的製造
- 10.加壓計量劑量之吸入用氣化噴霧劑的製造
- 11.電腦化系統
- 12.游離輻射在藥品製造上的應用
- 13.研究用藥品的製造
- 14.人類血液或血漿衍生之產品的製造
- 15.驗證及確效
- 19.對照樣品與留存樣品
- 20.品質風險管理

內容

第六章 品質管制

- 原則
- 一般規定
- 優良品質管制實驗室規範
- 文件
- 抽樣
- 檢驗
- 持續進行之安定性計畫

附則8 原料及包裝材料的抽樣

- 原則
- 人事
- 原料
- 包裝材料

附則19 對照樣品與留存樣品

- 範圍
- 原則
- 儲存期間
- 對照樣品與留存樣品的量
- 儲存條件
- 書面協議
- 對照樣品一般考量要點
- 留存樣品—一般考量要點
- 平行輸入/平行運銷產品的對照樣品及留存樣品
- 製造者關廠時之對照樣品及留存樣品

註：

本講義內容摘錄自「西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）」，法規全文請詳見：

衛生福利部食品藥物管理署

食品藥物管理局（網址：<http://www.fda.gov.tw/>）

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準

臨床試驗審查基準－製程與管控

柒、人體細胞組織優良操作規範（Good Tissue Practice, GTP）

人類細胞治療產品之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩選與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程應符合「人體細胞組織優良操作規範（Good Tissue Practice, GTP）。」

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準

臨床試驗審查基準－製程與管控

捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（PIC/S GMP）

若人類細胞治療產品擬商品化，依據藥事法第 57 條規定，其製造之廠房設施、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西藥藥品優良製造規範（PIC/SGMP）」，並應於產品查驗登記階段，依藥物製造業者檢查辦法提出 GMP 檢查申請。

品質思維轉變歷程

品質超越規範	描述	心態與思維
無知	品質主要依靠政府主管部門控管	我們很好，因為我們通過了前次的稽核
知道	公司品質部門負責問題的識別	凡事只要品質部門批准就好
理解	品質系統和指標能夠反映實際問題，並採取相應的改正措施。	品質審核應與公司其他方面運作相關聯
勝任	品質思維貫穿所有部門。品質來自製程設計考量和能預見品質風險。	對品質問題和錯誤的容許度是最低的
卓越	具備競爭優勢是來自於建立和實施一個能夠預防品質問題發生的品質體系。	決不能不考慮品質

超越GMP品質要求

■ Pharmaceutical Quality System (PQS):

Management system to direct and control a pharmaceutical company with regard to quality.

製藥品質系統－在品質方面指導和控制製藥業的管理體系。

■ Quality Management System (QMS):

Management system (or systematic process) to direct and control an organization/company with regard to quality across the product lifecycle.

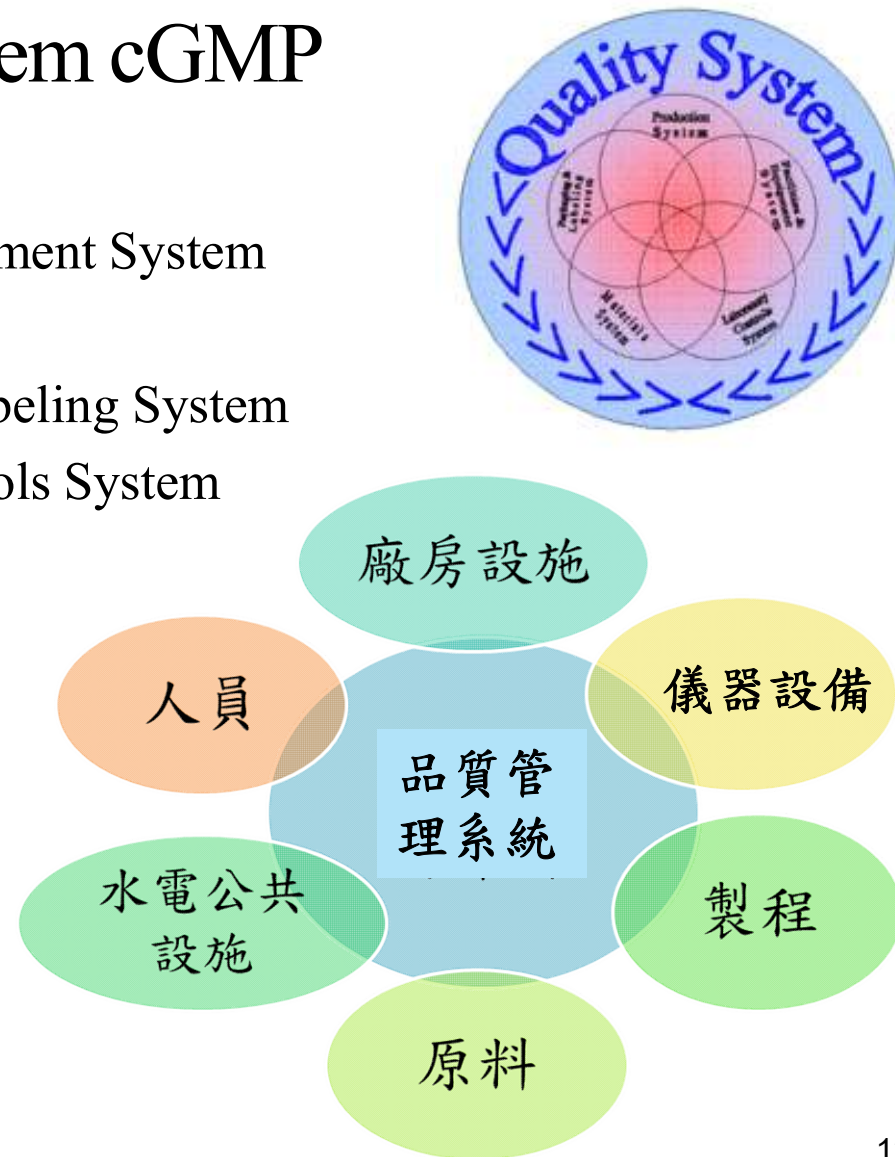
品質管理系統－是用於指導和控制製藥業經由產品生命週期的品質管理系統(或系統過程)。

* ICH Q10

FDA - The six subsystems of a modern pharmaceutical quality system cGMP

1. 廠房設施系統 Facilities and Equipment System
2. 製造系統 Production System
3. 包裝和標貼系統 Packaging and Labeling System
4. 實驗室控制系統 Laboratory Controls System
5. 物料系統 Materials System
6. 品質系統 Quality System

為了達到有效和持續確保藥品品質，
可經由藥品生命週期之品質管理系統科學邏輯思考與風險考量來實現。



藥品之產品生命週期

Pharmaceutical Development

- Drug substance development;
- Formulation development (including container/closure system);
- Manufacture of investigational products;
- Delivery system development (where relevant);
- Manufacturing process development and scale-up;
- Analytical method development.

Technology Transfer

- New product transfers during Development through Manufacturing;
- Transfers within or between manufacturing and testing sites for marketed products.

Commercial Manufacturing

- Acquisition and control of materials;
- Provision of facilities, utilities, and equipment;
- Production (including packaging and labelling);
- Quality control and assurance; Release; Storage;
- Distribution (excluding wholesaler activities).

Product Discontinuation

- Retention of documentation;
- Sample retention;
- Continued product assessment and reporting.

相關法規規範來源

- TFDA
- FDA
- ICH
- USP
- ISO
- PDA



通用技術文件 (The Common Technical Document, CTD)

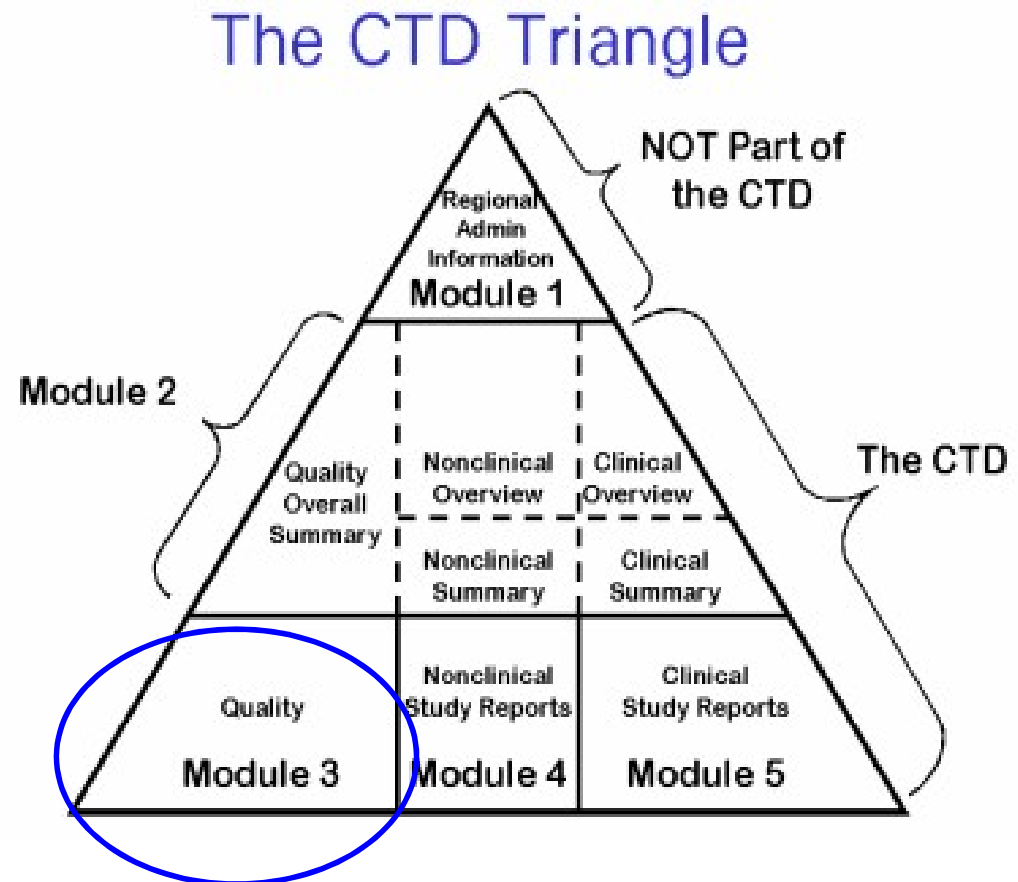
申請藥品查驗登記時，除依藥品查驗登記審查準則及相關規定檢附資料提出申請外，其所檢附資料應依「通用技術文件格式, CTD」呈現。

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=3225#.V7L3LNR94sY>

國際協調理事會（ICH），以前在國際協調會議（ICH）
The International Council for Harmonisation (ICH), formerly
the International Conference on Harmonisation (ICH)

通用技術文件 (The Common Technical Document, CTD)

- 藥廠在準備 ICH 對藥品查驗登記須檢送共同性技術文件 (The Common Technical Document) MODULE 3 (QUALITY)。



ICH - Quality Guidelines

- Q1A - Q1F Stability
- Q2 Analytical Validation
- Q3A - Q3D Impurities
- Q4 - Q4B Pharmacopoeias
- Q5A - Q5E Quality of Biotechnological Products
- Q6A- Q6B Specifications
- Q7 Good Manufacturing Practice
- Q8 Pharmaceutical Development
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Pharmaceutical Quality System
- Q11 Development and Manufacture of Drug Substances
- Q12 Lifecycle Management

藥物品質管理之目的

對於製造業者和使用的病患，藥品品質必須具備和實現以下要件：

- 安全 Safety
- 純度 purity
- 效價 potency
- 效用 Effectiveness

新興生醫產品 GMP 符合性訓練(六)

西藥藥品優良製造規範

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

- 原則
- 一般規定
- 優良品質管制實驗室規範
- 文件
- 抽樣
- 檢驗
- 持續進行之安定性計畫

附則 8 原料及包裝材料的抽樣
(SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS)

附則 19 對照樣品與留存樣品
(REFERENCE AND RETENTION)

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 原則

- 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，確保相關的檢驗皆已執行，確保品質經判斷滿意，原物料或產品才會被放行供使用或供應銷售。
- 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，是品質管制運作令人滿意的基礎 (詳見第一章)。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■一般規定

- 每一個製造許可的持有者均應有品質管制部門。
- 此部門應從其他部門獨立出來，
- 並由具有適當資格及經驗的人員負責。
- 該人員擁有可由其支配之一個或多個品管實驗室。
- 此部門應有適當的資源，以確保有效且可靠地執行所有品質管制的安排。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

6.2 品質管制主管的主要職責概述於第二章。

*第二章

2.6 品質管制部門的主管通常有下列職責：

- i. 合適時，核准或拒用原料、包裝材料、半製品/中間產品、待分/包裝產品及最終產品；
- ii. 評估批次紀錄；
- iii. 確保已執行所有必要的試驗；
- iv. 核准規格、抽樣指令、檢驗方法及其他品質管制程序；
- v. 受託檢驗者之核准及監督；
- vi. 檢查/核對其部門、廠房設施與設備的維護保養；
- vii. 確保已完成適當的確效；
- viii. 確保其部門的人員已執行所要求的職前與持續訓練，並依需求進行調適。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

2.7 生產和品質管制的主管通常有一些分擔或共同負擔之關於品質的職責。這些職責應受國家法規的規範，包括：

- 書面的程序和其他文件的認可，包括修訂在內；
- 製造環境的監測與管制；
- 工廠衛生；
- 製程確效；
- 訓練；
- 原物料供應商的認可及監督；
- 受託製造廠的認可及監督；
- 原物料及產品之儲存條件的指示與監測；
- 紀錄的保存；
- 符合 GMP 要求之監督；
- 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。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■品質管制主管的主要職責概述於第二章。

- 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。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

- 最終產品的評價應包含所有相關的因素，包括
 - 生產條件、
 - 製程中檢驗的結果、
 - 製造(包括分/包裝)文件的檢討、
 - 符合最終產品規格及符合最終包裝產品的檢查。
- 為抽樣與調查，合適時，品質管制人員應進入生產區。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■優良品質管制實驗室規範

(GOOD QUALITY CONTROL LABORATORY PRACTICE)

管制實驗室的廠房及設備應符合第三章所定品質管制區之一般及特別的要求。

- 實驗室中的人員、廠房設施及設備應與該製造作業的性質與規模所須執行的工作相稱。
- 在符合第七章委/受託檢驗所詳述的原則下，有特別的理由者，得接受使用外部實驗室。這應在品質管制紀錄中加以陳述。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

品質管制區 (Quality Control Areas)

- 品質管制實驗室應與生產區隔離。這對生物學、微生物學及放射性同位素的管制實驗室特別重要。這些實驗室之間亦應互相隔離。
- 管制實驗室應設計成適合於在這些實驗室內執行的作業，並應給予足夠空間，以防止混雜及交叉污染。
- 應有足夠且適當的樣品與紀錄儲存空間。
- 分開的儀器室為保護靈敏的儀器設備免於受振動、電子干擾及濕氣等之影響。
- 處理特別物質，例如生物樣品或放射性樣品的實驗室，需要有特別的要求。

生物實驗室操作實務

實驗室品質管理規範－衛生福利部食品藥物管理署

微生物領域測試結果之品質管制要求之內容包括下列項目：

1. 人員
2. 實驗系統設施
3. 儀器設備
4. 材料
5. 試劑及培養基
6. 實驗室用品之清洗及滅菌
7. 樣品採集與保存
8. 品管措施
9. 紀錄與報告及安全、衛生及環境保護之責任等九大項。

USP <1117>

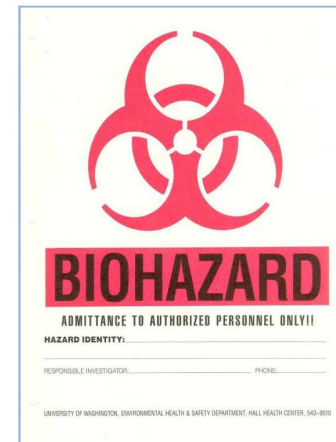
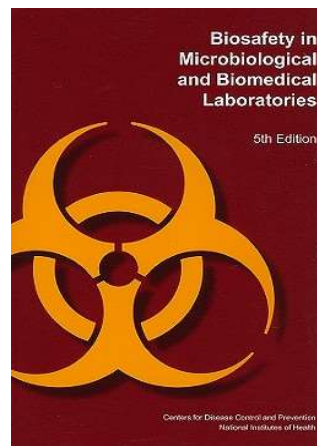
Microbiological Best Laboratory Practices

Important Aspects of Control

- Aseptic Technique
- Control of media
- Control of Test Strains
- Control of Equipment
- Control of Data and Documentation
- Lab Lay-out and Operations
- Training of Staff

品質管制區 生物安全考量

- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories – BMBL
- WHO - Laboratory Biosafety Manual
- USP<1117> Microbiological Best Laboratory Practices



氣膠 Aerosols



第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 文件

- 實驗室文件的製作應遵照第四章所定的 原則。

GMP文件有兩種主要類型，

1. 包括指令（指導、要求）：規格、製造操作指令、標準作業程序、計畫書等。

2. 紀錄/分析證明/報告

- 依優良文件製作規範（ Good Documentation Practice, GDP ）製作文件。
- 文件的保存

優良文件規範

GOOD DOCUMENTATION PRACTICES

遵照優良文件規範之要求去建立相關品管文件，規範如下：

- 使用黑或藍不可消除的墨水簽名及加註日期，字跡必須與品管簽名日誌之簽名相似。
- 更正時於錯誤處劃一條線，使得不正確資料仍能被看到
- 所有更正處必須簽名及加註日期，所有更正必須有解釋，並簽名及加註日期才算完成
- 禁止使用修正液
- 當工作完成時要立即文件化
- 禁止代替他人簽名
- 保留所有資料和試驗紙張，如果一試驗部份或試驗紙張需要被重覆，附上原始試驗或資料紙張並說明原因，並於試驗或資料紙張空白處簽名及加註日期，需跨越連接處。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 文件

- 與品質管制有關的重要文件以及下列細節資料應供品質管制部門易於取用：
 - 規格
 - 抽樣程序
 - 檢驗程序和紀錄(包括分析工作單及/或實驗室筆記本)
 - 分析報告及/或檢驗證明書
 - 環境監測數據/資料 (要求時)
 - 檢驗方法的確效紀錄 (可行時)
 - 儀器校正與設備維護保養的程序及紀錄。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 文件

- 與批次紀錄有關的任何品質管制文件，應保存至該批次產品的末效日期後一年。
- 某些類型的數據(如：分析檢驗結果、產率、環境的管制...等)建議應以允許趨勢評估的方式保存其紀錄。
- 除批次紀錄之部分資訊外，其他原始資料，例如實驗室筆記本及/或紀錄，皆應予保存且易於取用。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 抽樣

- 抽樣應依經認可之書面程序執行。該程序描述下列項目：
 - 抽樣的方法
 - 使用的設備
 - 抽取的樣品量
 - 任何要求將樣品再細分的指令（例如：生產階段之前、中、後）
 - 使用之樣品容器的類型及條件
 - 經抽取樣品之容器的識別
 - 應遵行的任何特殊注意事項，特別是關於無菌的或有毒物質的抽樣
 - 儲存條件
 - 抽樣設備之清潔與儲存的指令

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 抽樣

- 對照樣品對於其取自之原物料或產品批次應有代表性。
- 用以監測製程之最困難的部分，亦可另取其他樣品（例如：製程的開始或結束）為之。
- 樣品容器的標籤應標示其內容物、批號、抽樣日期及樣品所取自之容器。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■抽樣

- 來自每批最終產品的對照樣品應儲存至該批產品之末效日期後一年。最終產品通常應保存在其最終包裝中，並儲存在建議的條件下。
- 在原料的安定性容許下，其樣品(不包括溶劑、氣體及水)應保存至該產品放行後至少兩年。
- 相關規格中提到其安定性較短者，該兩年的保存期限得縮短之。原物料及產品之對照樣品的數量應至少足以允許執行一次完整的再驗。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 檢驗

- 分析方法應予**確效**。上市許可中所描述的所有檢驗作業皆應依**認可的方法**執行之。
- 獲得的結果應予**記錄並檢查/核對**，以確保彼此間是一致的。任何計算均應予嚴格驗算。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 檢驗

- 執行的試驗應予記錄且至少應包括下列數據/資料：
 - a) 原物料或產品名稱，及其劑型(可行時)
 - b) 批號，及其製造廠及/或供應商(合適時)
 - c) 相關規格與檢驗程序的參考資料；
 - d) 檢驗的結果，包括觀察、計算及任何檢驗證明書的參考資料
 - e) 檢驗日期
 - f) 執行該檢驗之人員的簽名
 - g) 合適時，確認檢驗及計算結果之人員的簽名
 - h) 放行或拒用(或其他狀態的決定)之清楚說明及指定之負責人員註明日期的簽章。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 檢驗

- 所有製程中管制，包括由生產人員在生產區中所執行的管制，應依品質管制部門認可的方法執行，並記錄其結果。
- 應特別注意實驗室試劑、容量玻璃器皿、溶液、對照標準品及培養基等之品質，並應依書面的程序製備。
- 預定供長期使用的實驗室試劑，應標記其配製日期及配製人員的簽章。
- 不穩定的試劑及培養基的末效日期，應與其特別的儲存條件一同標示在標籤上。
- 對於定量分析溶液(Volumetric solutions)，應標示其最近一次標定日期及最近的換算係數。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 檢驗

- 必要時，應將用於檢驗作業之任何物質 (例如：試劑及對照標準品) 的接收日期 標示在容器上。
- 使用及儲存的指令應予遵循。
- 某些情形，於接收時或使用前，可能有必要執行試劑材料的鑑別試驗及 / 或其他試驗。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 檢驗

- 用於檢驗組成物、原物料或產品的動物，合適時，使用前應予隔離。
- 它們應以能確保其合於預定用途之適用性的方式飼養及管制，
- 應予識別與標示，
- 應保存顯示其使用歷程之適當紀錄。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■持續進行之安定性計畫

(ON-GOING STABILITY PROGRAMME)

- 藥品上市後，其安定性應依持續的適當計畫進行監測。
- 該計畫將容許檢出與上市包裝中的配方組成關聯之任何安定性的問題（例如，在雜質含量，或溶離圖像描述的變化）。
- 持續進行的安定性計畫之目的係在產品架儲期全期中監測該產品，並確定在所標示的儲存條件下，該產品的品質仍可預期保持在其規格內。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■持續進行之安定性計畫

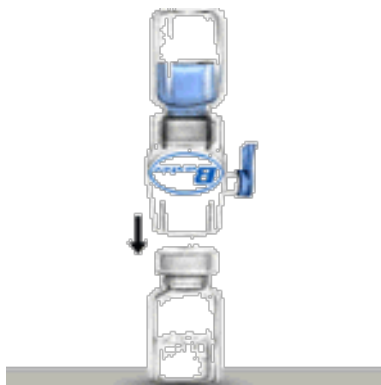
- 這主要應用於包裝藥品之販售，但亦應考慮將待分/包裝產品包括到計畫中。例如，當待分/包裝產品在包裝前及/或從製造場所裝運到包裝場所前，儲存一段長的期間時，其對於包裝產品之安定性的衝擊應加以評估，並在週遭的自然條件下研究之。
- 此外，對於歷經長期間之儲存與使用的中間產品也應給予考慮。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 持續進行之安定性計畫

- 臨用調配之產品的安定性之研究已在產品開發期間執行者，不需要在一個持續進行的基礎上監測之。然而，臨用調配之產品的安定性於合適時亦可以加以監測。

Fig. c



第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■持續進行之安定性計畫

- 持續進行之安定性計畫，應遵循第四章的一般規則，以書面計畫書描述之，並將其結果正式作成一份報告。
- 使用於持續進行之安定性計畫的設備（尤其是安定性試驗箱/ 艙室）應依循第三章與附則 15 加以驗證並予維護。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■ 持續進行之安定性計畫

對於持續進行之安定性計畫的計畫書，應涵蓋至架儲期間的終點，且應包括但不限於下列的參數：

- 每種含量與不同批量之批次數目
- 相關的物理、化學、微生物學及生物學的檢驗方法
- 允收標準
- 檢驗方法的參考
- 容器封蓋系統的描述
- 測試間隔（時間點）
- 儲存條件的描述（應使用與產品標示一致之標準化的 ICH 長期試驗條件）其他特別適用於該藥品的參數。

* ICH Q1A(R2)

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■持續進行之安定性計畫

- 若持續安定性計畫之計畫書中已證明其正當性並予以文件化者，得與當初在上市許可檔案中所提交之長期安定性試驗的計畫書不同（例如：測試頻率，或配合 ICH 之建議事項更新時）。

* ICH Q1A(R2)

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■持續進行之安定性計畫

- 批次數目與測試頻率應能提供足夠的數據量，以容許趨勢分析。除非另有正當理由，否則，所製造之每一含量及每一直接包裝類型的產品，相關時，每年至少應有一個批次包含在安定性計畫中 (除非該年中沒有生產)。
- 產品之持續進行的安定性監測通常需要使用動物來測試而無適當經確效的替代技術時，其測試頻率可以考慮風險效益方法。經在計畫書中科學地證明其正當者，得採用藍設計與矩陣設計的原理。

* ICH Q1 D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing

安定性計畫之減少設計 範例一

安定性計畫之減少設計

A reduced design is one in which samples for every factor combination are not all tested at all time points.

Example of a [Bracketing](#) Design

Strength		50 mg			75 mg			100 mg		
Batch		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Container size	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

Key: T = Sample tested

* ICH Q1 D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing

安定性計畫之減少設計 範例二

Examples of **Matrixing** Designs on Time Points for a Product with Two Strengths

“One-Half Reduction”

Time point (months)			0	3	6	9	12	18	24	36
S t r e n g t h	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T	T		T
	S2	Batch 1	T		T		T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T		T	T

Key: T = Sample tested

* ICH Q1 D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■持續進行之安定性計畫

- 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。
- 持續進行之安定性試驗的結果，應使關鍵人員，特別是被授權人員能夠取得。持續進行的安定性試驗係在待分/包裝或最終產品的製造場所外之另一個場所執行者，相關各方之間應有**書面協議**。在製造廠應可取得持續安定性試驗的結果，以備供主管機關檢查。

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

■持續進行之安定性計畫

- 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第八章（申訴與產品回收）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。
- 產生之所有數據/資料的摘要，包含計畫中之任何暫時的結論在內，均應作成書面並予以保存。該摘要應定期檢討。

新興生醫產品 GMP 符合性訓練(六)

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

附則 8 原料及包裝材料的抽樣 (SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS)

- 原則
- 人事
- 原料
- 包裝材料

附則 19 對照樣品與留存樣品 (REFERENCE AND RETENTION)

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■ 原則

- 抽樣是一個重要的作業。抽樣係只抽取一個批次中的一小部分。
- 整體而言，有效結論不能以不具代表性之樣品所執行的試驗為依據。因此，正確的抽樣是品質保證系統的必要部分。

註：

- 抽樣規定於 GMP 總則中的第 6 章 6.11 到 6.14 條。
- 本附則係就原料及包裝材料之抽樣提供附加的規定。

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■人員 (PERSONNEL)

- 抽樣人員應接受與正確抽樣相關之職前及持續定期訓練。
- 本訓練應包括：
 - 抽樣計畫；
 - 書面抽樣程序；
 - 抽樣技術及設備；
 - 交叉污染的風險；
 - 關於不安定的及/或無菌的物質要採取的預防措施；
(* 需參照安全資料表Safety data sheet，SDS)
 - 考慮原物料、容器及標籤之目視外觀的重要性；
 - 記錄任何非預期或異常狀況的重要性。

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■ 原料 (STARTING MATERIALS)

- 完整批次原料的鑑識，通常只有在自全部容器中抽取個別樣品，並對每一樣品執行鑑別試驗時始能確保。
- 建立確效程序確保無任何原料容器會被錯誤標示，
- 容許對一定比例之容器抽樣。

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■ 原料 (STARTING MATERIALS)

- 本確效應至少考慮下列項目：
 - 製造商與供應商的本質與狀況及其對製藥工業 GMP 要求的瞭解；
 - 原料製造商的品質保證系統；
 - 原料之生產及管制所依循的製造條件；
 - 原料的特質及將使用該原料之藥品。

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■ 原料 (STARTING MATERIALS)

- 在上述安排下，一個經確效的程序，對於下列情形，可接受免除每一進廠容器中原料的鑑別試驗：
 - 來自單一產品製造商或工廠的原料；
 - 直接來自於製造商的原料或源自製造商已封緘之容器中的原料，其製造商應具有可信賴的歷史紀錄
 - 及由買方(藥品的製造商或經由官方認證的團體)定期稽查製造商之品質保證系統。

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■原料 (STARTING MATERIALS)

- 對於下列情形，上述程序欲達成滿意的確效是不可能的：
 - 由中間商，例如由仲介者所供應之原料，其製造來源不明或未經稽查者；
 - 供注射產品使用的原料。

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■原料（STARTING MATERIALS）

- 原料批次的品質，可藉由抽取並測試具代表性的樣品予以評價。
- 供鑑別試驗抽取之樣品，可供此目的使用。
- 為製備代表性樣品所抽取的樣品數，應依統計學的方法決定，並規定於抽樣計畫書中。
- 個別樣品可能可以混合以構成一個組合樣品，混合之樣品數應考量原料的特質、供應商的瞭解及組合樣品的均質性予以界定。

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

■ 包裝材料 (PACKAGING MATERIAL)

- 包裝材料的抽樣計畫應至少考量下列事項：
 - 接收的數量、要求的品質、物料的特質(例如，直接包裝材料及/或印刷的包裝材料)、生產方法及藉由稽查瞭解包裝材料製造商之品質保證系統。
 - 抽取之樣品數應依統計學的方法決定並規定在抽樣計畫書中。

新興生醫產品 GMP 符合性訓練(六)

第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)

附則 8 原料及包裝材料的抽樣

(SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS)

附則 19 對照樣品與留存樣品 (REFERENCE AND RETENTION)

- 範圍
- 原則
- 儲存期間
- 對照樣品與留存樣品的量
- 儲存條件
- 書面協議
- 對照樣品一般考量要點
- 留存樣品—一般考量要點
- 平行輸入/平行運銷產品的對照樣品及留存樣品
- 製造者關廠時之對照樣品及留存樣品

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 範圍 (SCOPE)

- 藥品 GMP 規範（本規範）之本附則規定關於原料、包裝材料或最終產品之對照樣品，以及最終產品之留存樣品的取樣與保存的指導。
- 關於研究用藥品之特別要求規定於本規範的附則 13。
- 本附則亦包含關於平行輸入/運銷藥品的留存樣品之取樣指導。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 原則

- 樣品的留存是為了達成兩個目的：

一. 對照樣品（Reference sample）為提供分析測試的樣品。

二. 留存樣品（Retention sample）為提供完整最終產品的樣本。

因此，樣品可以歸納成兩個類別。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 原則

對照樣品（Reference sample）：

- 在相關批次之架儲期間中倘若發生分析需要時，為分析目的而儲存之一個批次的原料、包裝材料或最終產品的樣品。
- 在安定性允許時，應保存來自關鍵中間階段（例如需要分析測試與放行）的對照樣品，或運送到製造者控管外之中間產品的對照樣品。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 原則

留存樣品（Retention sample）：

- 來自一個批次之最終產品的完整包裝單元之樣品。
- 為識別目的而儲存。用以辨識其外觀、包裝、標示、病人用說明書、批號、末效日期等。
- 可能有例外情形，即使未留存完全相同的樣品亦能符合本要求。例如，為不同市場，包裝一個批次中之小數量或製造極為昂貴之藥品。
- 在許多情況中，最終產品之對照樣品與留存樣品會以完全相同的，亦即，以完整包裝單元的型態呈現。在此種情形中，對照樣品及留存樣品可視為得以互換。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 原則

- 依第 7 與 8 章之規定，**製造者、輸入者或批次放行者**必須保存來自每批次之最終產品的對照及/或留存樣品；
- 製造者並必須保存來自一個批次之原料（會有某些例外，參見下面 3.2 節）及/或中間產品的對照樣品。
- 包裝廠應保存每批次之直接包裝材料及業經印刷之包裝材料的對照樣品。
- 印刷之包裝材料作為最終產品之對照及/或留存樣品的一部分是可接受的。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■原則-5

- 對照樣品及/或留存樣品可作為最終產品或原料批次的紀錄，例如當有劑型品質申訴、有關上市許可符合性的質、標示/包裝的質疑或藥品監視報告等情形時，可據以評定。
- 樣品之可追溯性的紀錄應予以保存，並可供主管機關審閱。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 儲存期間 (DURATION OF STORAGE)

- 來自每一最終產品批次的對照樣品與留存樣品應保存至末效日期後至少一年。
- 該對照樣品應裝在其最終直接包裝中或在與其上市產品直接容器相同材質所組成的包裝中。
- 除非製造國（其主管機關是 PIC/S 會員）的法律要求一段較長的期間，原料樣品（製程中使用的溶劑、氣體或水除外），應保存至產品放行後至少兩年。依相關規格之記載原料之安定性期間較短者，該期間得以縮短。
- 包裝材料應保存至相關最終產品之架儲期間屆滿。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 對照樣品與留存樣品的量

- 對照樣品應有足夠數量，至少足夠提供兩次，依照經相關主管機關評估與核准的上市許可檔案，對該批次從事全項分析對照（analytical controls）。
- 當需要從事全套分析對照時，應使用未開封的包裝品。
- 對此要求提出的任何例外，皆應向相關主管機關證明其正當性，並為其同意。
- 應遵循國家關於對照樣品之數量的要求；必要時，留存樣品，亦同。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 對照樣品與留存樣品的量

- 對照樣品對於從其抽樣之原料、中間產品或最終產品的批次應具有代表性。
- 亦可以抽取其他樣品，用以監測製程中最易發生偏差的部份（例如，製程的起始與終端）。
- 一個批次在兩個以上不同包裝作業包裝者，應從每一個個別包裝作業抽取至少一個留存樣品。
- 對此要求建議之任何例外，應向相關主管機關證明其正當性並為其同意。
- 應確保最後製造批次的末效期後一年內，仍可執行規格中規定之所有試驗，應確保所有必要的分析材料及設備仍然具備，或是容易獲得。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 儲存條件

- 儲存條件應依照上市許可規定（例如，視情形，以冷藏儲存）

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 書面協議

- 上市許可之持有者與負責批次放行場所之法律主體不相同時，對照樣品/留存樣品之取樣及儲存的責任，應依照本規範第七章，在雙方的書面協議中界定。
- 這也適用於，任何製造或批次放行活動非在對該批次負全部責任之場所從事的情形。
- 且每個不同場所間關於對照樣品與留存樣品之抽取與保存的安排，應於書面協議中界定。

*Contract Manufacture Organization, CMO

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 書面協議

- 負責簽署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。
- 最終產品之製造涉及一個以上廠區者，對於對照樣品與留存樣品之取用與存放位置的管制，備妥書面協議至關重要。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 對照樣品一般考量要點

- 對照樣品是為了分析目的，因此，應可為具有確效方法之實驗室方便獲得。
- 對使用於藥品之原料及包裝材料，是指最終產品之原製造場所。對於最終產品，是指原製造場所。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 留存樣品—一般考量要點

- 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簽署該最終產品批次之被授權人員所在的處所。
- 為使主管機關能隨時取得，留存樣品應儲存在被授權之製造者的廠房。
- 當一個產品涉及一個以上的製造場所時，考量產品特性 製造/輸入/包裝/檢驗/批次放行其留存樣品之取用及儲存的責任，應界定於所涉各方間的書面協議中。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■ 平行輸入/平行運銷產品的對照樣品及留存樣品

附註：本節僅在國家法律規範平行輸入/平行運銷之產品時適用。

- 未打開間接包裝時，因無或少有產品混雜的風險，只需要留存所使用的包裝材料。
- 打開間接包裝時，例如，置換紙盒或病人用說明書時，因為在組裝過程中有產品混雜的風險，所以在每一包裝作業，應抽取一件含該產品之留存樣品。
- 當有混雜發生時，能夠迅速識別誰應負責（原始製造者或是平行輸入組裝者）是重要的，因為這會影響任何衍生之回收程度。

附則 19 對照樣品與留存樣品

■製造者關廠時之對照樣品及留存樣品

- 製造者關廠，而讓與、吊銷或廢止其製造許可時，由該製造者製造之許多未屆效期批次之藥品可能還在市場上。將對照樣品及留存樣品（及相關的GMP文件）移轉到一個被授權的儲存場所。製造者應做到，使主管機關滿意該儲存的安排；
- 必要時，該樣品並能夠易於取得及分析。
- 製造者不能從事該必要安排者，得委任其他製造者。
- 上市許可之持有者應負起對該委任及對主管機關提供所有必要資訊之責任。
- 此外，有關提議之對照樣品與留存樣品的儲存安排之適當性，上市許可持有者應與任何未逾效期批次所在市場之每一國家的主管機關協商。

人體細胞組織優良操作規範

91.12.13衛署醫字第0910078677號公告

玖、製程管制

三十、開發、實施、管制及監控制造程序時，應注意確保其人體細胞組織物符合規格，未受污染，具有其效用與完整性，且避免散布傳染病。

三十一、當製程中使用之材料，可能對人體細胞組織物之效用或完整性有不良影響時，機構應就該材料之使用與移除工作，建立並維持其作業程序，以確保該材料已被移除或控制在不會對產品效用或完整性有不良影響之濃度內。該材料之移除或控制，並應製作紀錄。

<http://www.fda.gov.tw/TC/law.aspx?pn=2&cid=88&cchk=4ebff61c-783e-4504-949a-72927e5c7507>

人體細胞組織優良操作規範

91.12.13衛署醫字第0910078677號公告

三十二、採集自不同提供者之細胞組織，不應在製造過程中混雜（pooling）（指物理上之接觸或在同一容器內混合）。

三十三、機構應視情況建立並維持一定之作業程序，以確保其製程中之中間產品是否符合特定規格。該程序應確保中間產品，於完成檢查、測試或其他查核前，或於取得批准及其記錄前，受到適當管制。中間產品之檢查取樣，應足以代表擬被評估之材料。

<http://www.fda.gov.tw/TC/law.aspx?pn=2&cid=88&cchk=4ebff61c-783e-4504-949a-72927e5c7507>

謝謝聆聽！

交流與討論