

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」

醫用氣體 GMP 品質作業管理研習營(一)

日期：民國 102 年 5 月 3 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

秦福壽 GMP 顧問/社團法人中華無菌製劑協會

黃瑜君 藥師/亞東工業氣體(股)公司台中分公司

時 間 表

時 間	內 容	主 導 人/講 師
9:00-9:10	長官致詞	TFDA 長官
9:10-10:30	• 藥品 GMP 作業之產品品質檢討概論	TPDA 秦福壽顧問
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:00	• 醫用氣體製造產品品質檢討作業實務分享 - 執行程序 - 大宗氣體製造業者執行要點 - 氣體分裝/充填業者執行要點 - 範例說明	亞東 黃瑜君藥師
12:00-13:30	午 餐	
13:30-13:40	分組討論說明	秦福壽顧問
13:40-15:20	分組討論	秦福壽顧問 各組組長
15:20-16:20	分組報告與講評	各組報告人 & 講師群
16:20-17:00	交流討論	TFDA 長官 秦福壽顧問

目 錄

	頁次
◆ 產品品質檢討概論.....	C-1
◆ 與產品品質檢討可能有關的一些統計概念.....	C1-1
◆ 醫用氣體產品品質檢討作業實務分享.....	H-1

**102年度推動醫用氣體GMP管理之研究
醫用氣體GMP研習營(一)**

「產品品質檢討」概論

102. 5/03

秦福壽/中華無菌製劑協會 

1

PIC/S GMP 「產品品質檢討」

≠ ISO 9001 「管理審查」

≠ 產品的例行生產/管制/檢驗/放行審查

2

ISO 9001 「管理審查」

5.6 管理審查

5.6.1 總則

最高管理階層應在規劃期間內審查組織的品質管理系統，以確保其持續的適用性、適切性及有效性。審查應包括改善時機之評估，以及品質管理系統變更之需求，包含品質政策與品質目標。

5.6.2 審查輸入應包括下列資訊：

- (1) 稽核之結果
- (2) 顧客回饋
- (3) 過程績效與產品符合性
- (4) 預防與矯正措施之狀況
- (5) 先前管理階層審查之跟催措施
- (6) 可能影響品質管理系統之變更
- (7) 改進建議

5.6.3 審查輸出應包括下列有關之任何決策與措施：

- (1) 品質管理系統與其過程有效性之改進
- (2) 顧客要求之有關產品的改進
- (3) 資源需求

PIC/S GMP Part 1

1.4. (產品品質檢討[PRODUCT QUALITY REVIEW])

所有經許可的藥品，含外銷專用產品，其常規定期性或輪動式的品質檢討應以證實既有製程的一致性、現行規格對原料與最終產品的適當性為目標執行之，以凸顯任何趨勢並確認產品與製程之改善事項。

這項檢討通常應每年執行一次並予文件化，要考量先前的檢討，且至少包含下列項目：

1. 用於產品之起始原料及包裝材料，特別是那些來自新來源者之檢討。
2. 關鍵之製程中管制及最終產品結果的檢討。
3. 不符合既定規格的所有批次及其調查之檢討。

PIC/S GMP Part 1**1.4. (產品品質檢討[PRODUCT QUALITY REVIEW])**

..... :

4. 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。
5. 製程或分析方法所有變更之檢討。
6. 上市許可變更所提交/核准/否准文件之檢討，包含外銷專用產品之文件。
7. 安定性監測計畫的結果及任何不良趨勢之檢討。
8. 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。

PIC/S GMP Part 1**1.4. (產品品質檢討[PRODUCT QUALITY REVIEW])**

..... :

9. 任何其他先前產品製程或設備矯正措施適當性之檢討。
10. 為新上市許可及變更上市許可所做之上市後許諾之檢討。
11. 相關設備與公用設施，例如，空調系統 (HVAC)、水系統、壓縮氣體等的驗證狀態。
12. 如同在第七章所界定之任何合約安排的檢討，確保其為最新。

PIC/S GMP Part 1

1.4. (產品品質檢討[PRODUCT QUALITY REVIEW])

..... :

製造者與上市許可持有者不同時，雙方應評估本檢討的結果，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。

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。

7

◆ 產品品質檢討結果的處理：

產品品質檢討結果



評估是否應採取矯正預防措施(應有書面理由)或任何再確效



這些矯正預防措施應適時且有效地完成



應有管理程序以持續管理及審查這些措施



應於自我查核期間證明這些管理程序的有效性

8

PIC/S GMP Part 1

1.4. (產品品質檢討[PRODUCT QUALITY REVIEW])

解說：

參考：

1. GMP電子報第22期。TFDA, 99.10.15。
2. Regulatory Guidance : Guidance Notes On Product Quality Review. *Health Sciences Authority*. December 2008.
3. 品管統計相關書刊

前言

產品品質檢討是以定期性的或輪動性的方式，對所有經過許可的藥品做品質檢討。產品品質檢討是以確認既有製程的一致性、現行規格對於起始原物料與最終產品之適當性為目標，以凸顯任何趨勢，並確認產品與製程改善。

產品品質檢討是一個對於提升製程及整體產品品質一致性的有效品質改善工具。產品品質檢討會獲取較為寬廣的產品數據概觀，了解其趨勢，並且可幫助確定再確效(如有)的需要性。

一、如何執行產品品質檢討

典型上應對前一年所製造的每一種產品執行產品品質檢討。假如有年度內生產批數過少時，經評估得調整時間(如：至少5批，若5年內未達5批者仍需執行)，該評估與決策應於PQR中說明。隨同產品品質檢討，先前幾年所建議的履行情況應一併檢討。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目1:用於產品之原料與包裝材料(特別是新來源者)的檢討：

- (a) 一年中所接收的原料及包裝材料之所有批次的摘要及其核准狀態；
- (b) 這些原物料之供應商/製造商的摘要；
- (c) 彙集及分析諸如性狀、鑑別、各不純物、水分及主成分含量等關鍵品質特性之分析試驗的結果；
- (d) 所觀察到(見到)與諸如拒收供應商批次等情事有牽連的所有顯著偏差之細節的摘要。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目2:關鍵製程管制與最終產品檢驗之結果:

- (a) 收集並分析在特定的那一年中所產製之所有批次的製程中試驗結果，例如：性狀、鑑別、各不純物、水分、充填重(容)量差異及主成分含量等關鍵品質特性；
- (b) 彙整並分析最終產品的試驗結果，諸如：性狀、鑑別、各不純物、水分、充填重(容)量差異及主成分含量等關鍵品質特性。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目3:不符合既定規格之所有批次及其調查結果：

- (a) 不合格批次/產品之數量的摘要。本項清單應識別出未能符合規格之各批及其失敗的根本原因(如果被識別出來的話)；
- (b) 不符合既定規格之原因(可指出的或無法指出的原因)的摘要；
- (c) 完整的調查報告及所採取之矯正行動的摘要。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目4:所有顯著偏差或不符合之調查、採取矯正與預防措施之有效性：

- (a) 所有偏差或不符合的摘要，以及偏差或不符合的原因、並以數據趨勢分析將其分類；
- (b) 使用趨勢分析以收集所採取的矯正預防措施。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目5:製程或分析方法之變更：

- (a) 對製程所做之變更的摘要，例如：操作時間、操作壓力、操作溫度、操作速度、操作順序，等等的變更；
- (b) 對分析方法所做之變更的摘要，例如：標準氣體、儀器、層析(GC)方法的參數(亦即：流速、溫度、波長、run time)、層析管柱，等等的變更；
- (c) 這些變更對於產品品質之衝擊的審查/報告。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目6:上市許可變更所提交/核准/否准文件之檢討:

- (a) 對產品規格所做的變更、及其被核准狀態的摘要。
並敘明主管機關的書面核定結果;

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目7:安定性監測計畫之結果與任何不良趨勢:

- (a) 在檢討期間中執行安定性試驗之所有批次數目以及選擇該等批次執行試驗之理由的摘要;
- (b) 安定性試驗報告及結果的摘要, 亦即:每一條件(長期與加速試驗)下, 試驗結果的OOS事件, 連同安定性指標分析試驗所得結果的檢討。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目8:所有與品質相關之退回、申訴、回收及當時所執行之調查結果：

- (a) 由於有潛在的品質缺陷而退回之產品批次的摘要，並連同其原因；
- (b) 一年內所接到的市場申訴的摘要，並連同這些申訴的本質(nature)；
- (c) 回收產品之批次的摘要，並連同其原因；
- (d) 收集為依市場申訴而做的調查報告，及為防範再發生而採取的行動。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目9:任何其他先前產品製程或設備矯正措施之適當性：

從先前產品品質檢討報告之所有矯正行動的摘要(異於檢討項目3與4中所列舉者)，指出每一種矯正行動之實施狀態以及解決這些問題的效果。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目10:為新上市許可及變更上市許可所做之上市後的許諾：

- (a) 對於向藥物主管機關申辦之規格方面的任何變更的摘要。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目11:相關設備與公用設施，例如：空調系統(HVAC)、水系統、壓縮氣體等的驗證狀態：

- (a) 生產及實驗室部門之設備/儀器之品項與數量的摘要。
- (b) 使用於生產過程及QC實驗室之設備/公用設施之驗證/再驗證狀態的摘要，顯示出其是否業經驗證、及其下一次應予驗證的日期。PQR並不要求須納入驗證、維護及校正等等的實際結果。產品品質檢討報告應交互對照到各自的確效報告。在確效報告中可取得的資料並不須於PQR中予以重複。

一、如何執行產品品質檢討

檢討項目12:如同在第七章所界定之任何合約安排的檢討，確保其為最新。

- (a) 應予審查的書面合約(contract)應涵蓋製藥廠與供應商之間對於生產與實驗室設備之定期維護保養的技術要求(technical requirements)。可以摘要方式報告。
- (b) 如有委託製造/檢驗，應予審查的書面合約應涵蓋委託者與受託者之間的技術要求。可以摘要方式報告。
- (c) 這些技術協議書(technical agreements)應予逐年審查，以決定是否有需要修訂該技術協議書。

二、如何確認趨勢、解釋數據以及從這些數據導引出結論

1. 從批次或產品所產生之數據(若有的話)應該使用適當的統計學技術，例如：時間序列圖、管制圖等進行趨勢分析，以導引出結論。一旦製藥廠發現製程有失去管制之虞，這個趨勢分析會幫助製藥廠採取矯正或預防措施。
2. 數據應進行趨勢分析，以確定(i) 製程是在管制之中，以及(ii) 製程能力。管制界限應透過趨勢分析建立之。現行規格對於起始原物料與最終產品的適當性也應該加以確定。另外，很重要的是，要凸顯所觀察到的任何趨勢並且要確認產品與製程改善。如果發現製程失去管制或具低的製程能力指數時，就應啟動並採取改善計畫與行動。

二、如何確認趨勢、解釋數據以及從這些數據導引出結論

3. 可以使用下列技術進行數據分析：

(a) 管制圖表

應證明製程在管制之中，證明製程在管制之中的方法可以使用Shewhart等管制圖。該等管制圖表（例如： \bar{X} 圖、R圖、移動管制圖等）的使用，能使製藥廠決定較高與較低的管制界限，並且確認趨勢（如：數據的向上趨勢、在中間移動等），以使其可以在發生偏離規格之前採取適當的行動。

二、如何確認趨勢、解釋數據以及從這些數據導引出結論

3. 可以使用下列技術進行數據分析：

(b) 製程能力研究

製程能力研究是用於決定一個製程是否穩定以及是否具有能力。製程能力指數是應用製程數據來衡量該製程是否具有產出符合產品規格界限之產品的能力。常使用的製程能力指數有Cp與Cpk。對製藥廠很重要的是，要對其製程計算其Cp與Cpk值並且進行分析，而且了解該等數據的解釋。建議Cp/Cpk值應以等於或大於1.33為目標值。製程能力研究協助製藥廠決定規格界限之設定是否適當，而且也用於凸顯能力不佳的製程。然後，會要求製藥廠採取必要的改善計畫或行動。

二、如何確認趨勢、解釋數據以及從這些數據導引出結論

4. 合適時，產品品質檢討亦可以應用其他類型的統計技術。從統計分析所衍生的資訊應予解釋並導出結論，俾確保該製程是處於受控狀態且具有其應有的能力。

三、結論

產品品質檢討是很重要的一個 GMP 環節。執行年度產品品質檢討對於製藥廠與上市許可持有者都是很重要的。製藥廠與上市許可持有者應評估該檢討之結果，並評估是否應採取矯正預防措施或任何再確效。該等矯正措施應適時且有效地完成。當上市許可持有者不是製藥廠時，雙方應有適當的技術協議書，以明定執行產品品質檢討的各自職責。負責最終產品批次放行的被授權人應與上市許可持有者共同確保產品品質檢討業經適時且準確地執行。年度產品品質檢討報告應經被授權人及(或)上市許可持有者簽署。

品管統計工具於產品品質檢討的應用

品管統計工具於產品品質檢討的應用

1. 產品品質檢討的主要目的：
 - (1). 製程的一致性(製程能力)。
 - (2). 現行規格對原料與最終產品的適當性(產品品質)。
 - (3). 以凸顯任何趨勢並確認產品與製程改善事項(持續改善)。
2. 將對於產品及製程監測所得之品質特性數據，運用品管統計工具做定性及定量分析，以了解製程、發掘製程問題並提出矯正預防措施從而持續改善製程及產品品質。[製程能力分析及製程能力評價]
舉例：
 - (1). 以管制圖等工具做製程趨勢分析，依OOT(超趨勢)程度及對於產品品質的嚴重度採取不同的矯正措施(製程能力分析，定性)。
 - (2). 以製程能力指數做製程準確度及精密度分析，從而對能力不足之製程採取矯正措施(製程能力評價，定量)。
3. 製程能力分析及製程能力評價的前提：該製程應是經過確效的製程，亦及使用合格的原物料、人員稱職、設備儀器經過驗證、分析方法及製造方法經過確效。

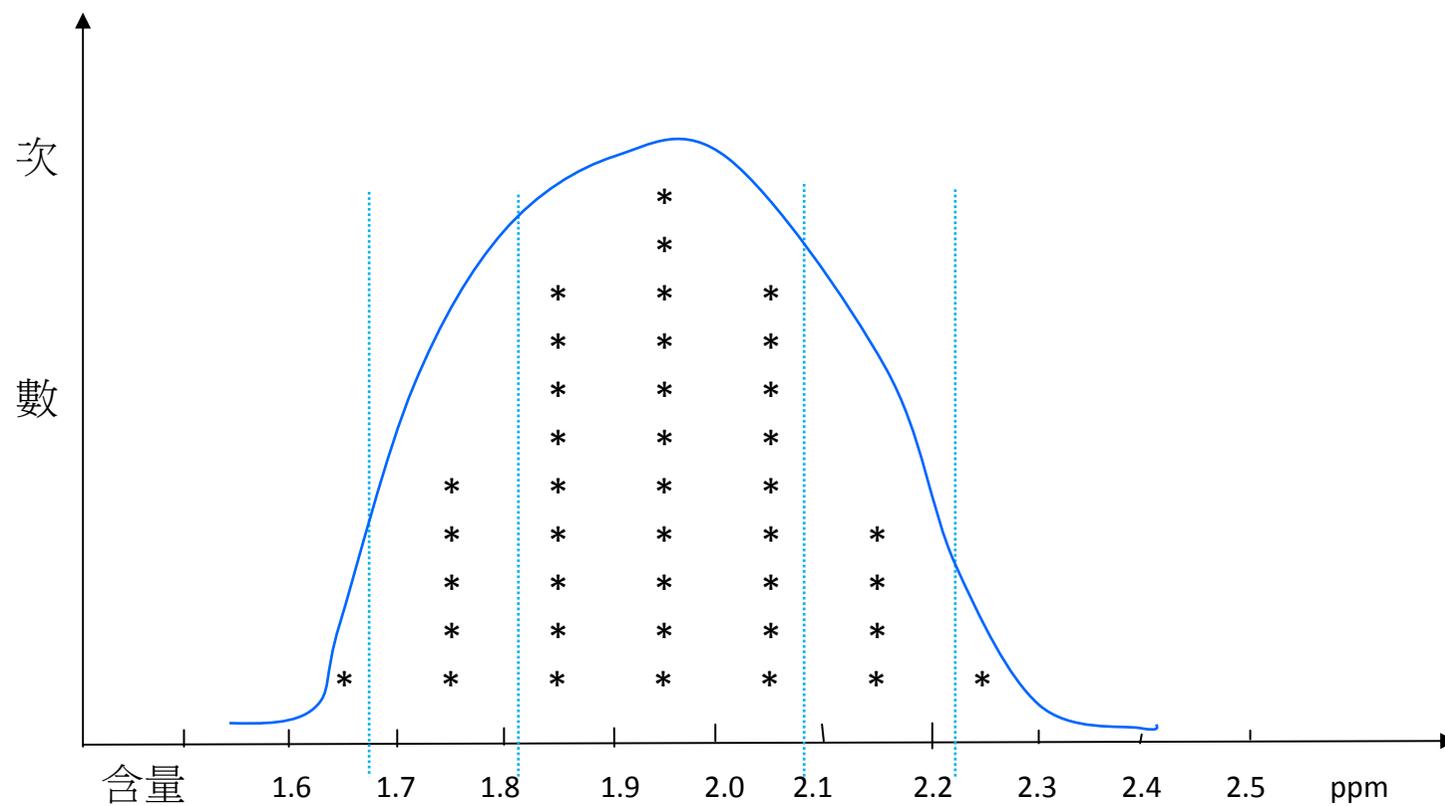
與產品品質檢討可能有關的一些統計概念

例：某產品一年共生產 40 批，各批之 CO₂ 含量(ppm)如下表：

批號	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
CO ₂ 含量	1.77	1.84	1.92	2.06	1.93	1.72	1.81	1.69	1.75	1.88
批號	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
CO ₂ 含量	1.98	1.96	1.94	2.03	2.07	2.08	2.14	2.04	1.92	1.85
批號	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
CO ₂ 含量	1.76	1.83	1.88	1.95	1.94	1.99	2.02	2.06	2.18	2.16
批號	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
CO ₂ 含量	2.22	2.26	2.05	2.01	1.96	1.93	1.86	1.82	1.78	1.85

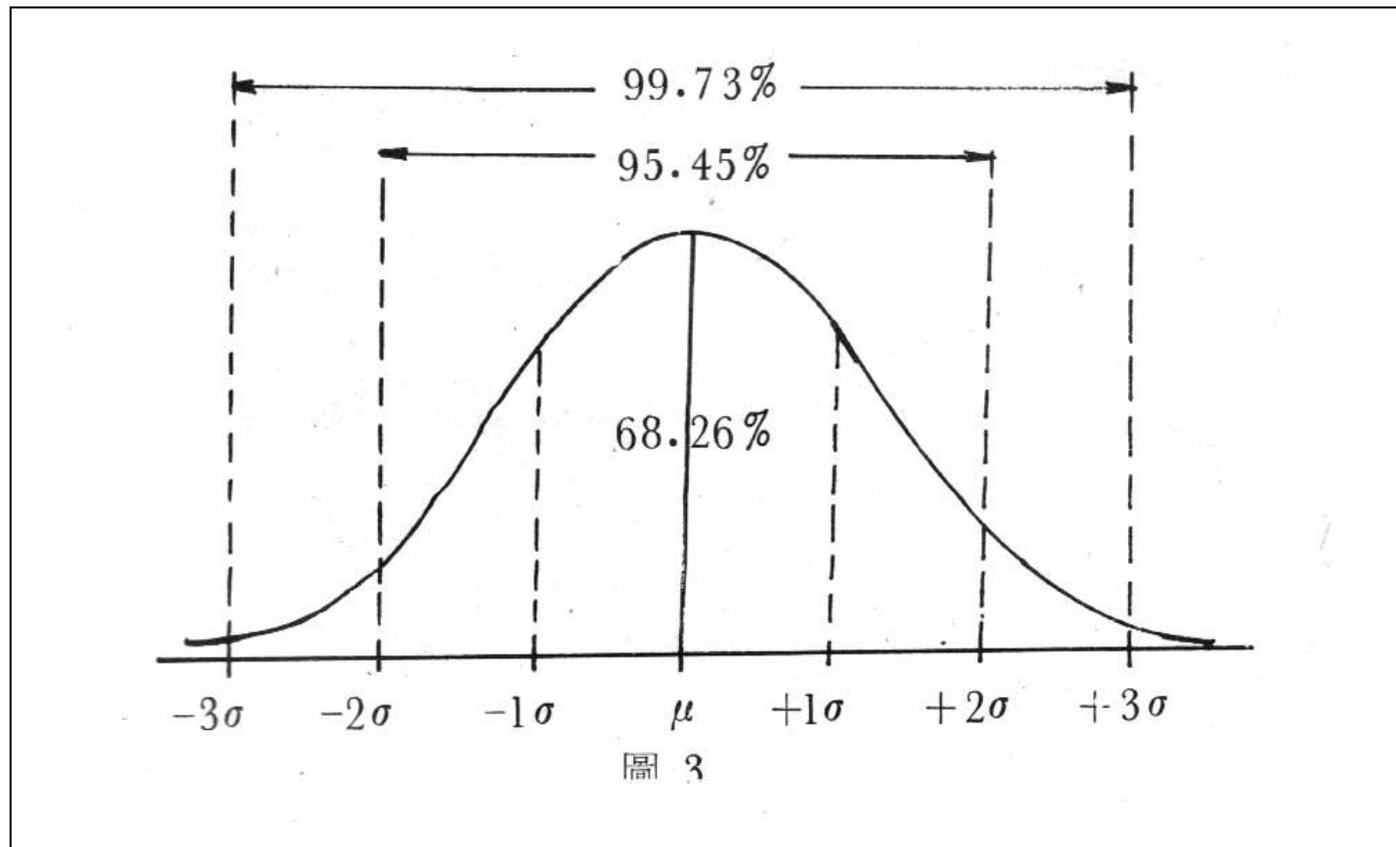
數據：1.77、1.84、1.92、2.06、1.93、1.72、1.81、1.69、1.75、1.88、1.98、1.96、1.94、2.03、
2.07、2.08、2.14、2.04、1.92、1.85、1.76、1.83、1.88、1.95、1.94、1.99、2.02、2.06、
2.18、2.16、2.22、2.26、2.05、2.01、1.96、1.93、1.86、1.82、1.78、1.85

1. 可將數據(CO₂含量(ppm))做成下面的次數分佈圖，即可看出大致呈常態分配。

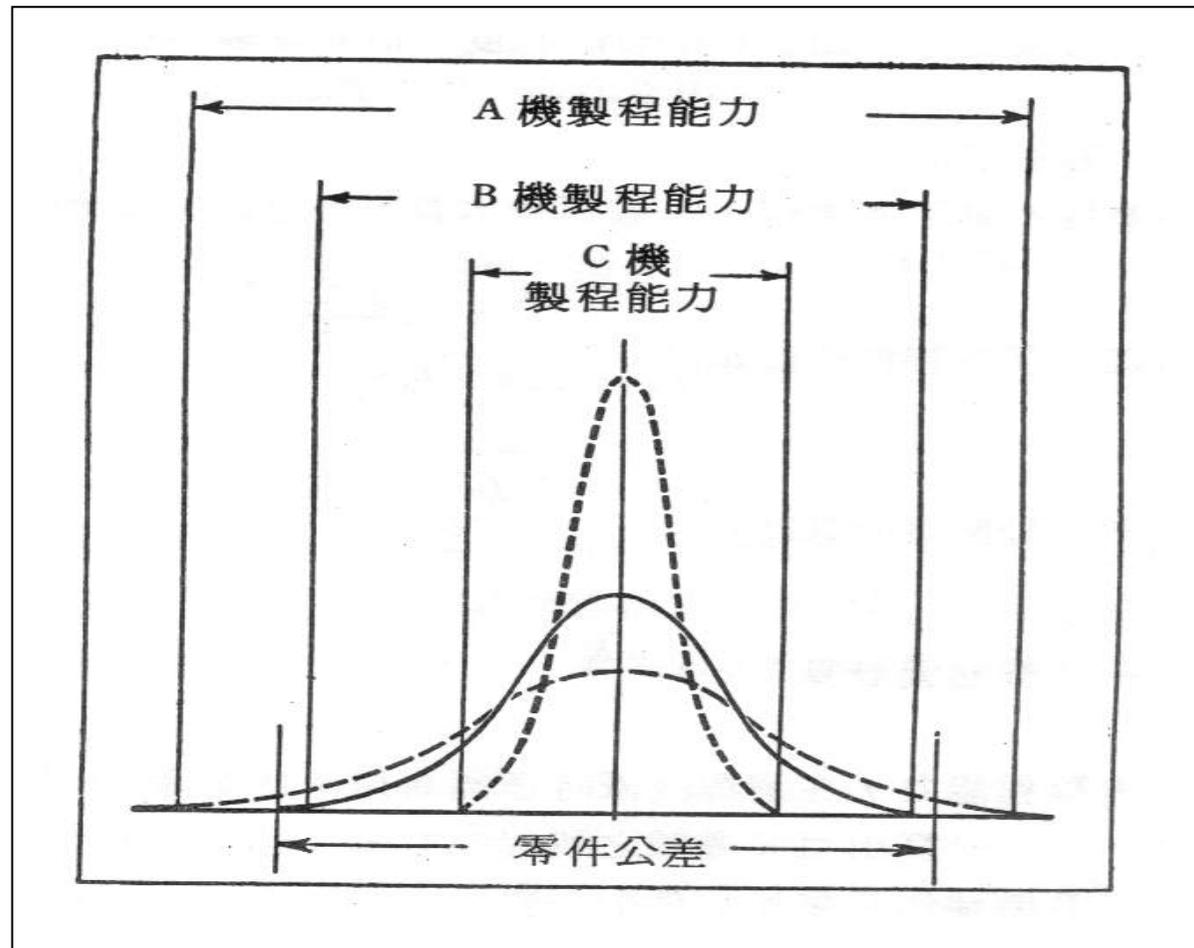


其他數據除常態分配之外，亦有其他分配型態，以下為舉例：[講課時提供]

常態分配的集中特性與分散特性(平均值 $[\mu]$ 與標準差 $[\sigma]$ 的關係)：



常態分配標準差(σ)愈小，圖形愈陡峭(變異愈小、精密度愈高)



2. 計算數據(CO₂含量(ppm))之平均值及標準差：

公式：平均值(\bar{X})

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum x}{n}$$

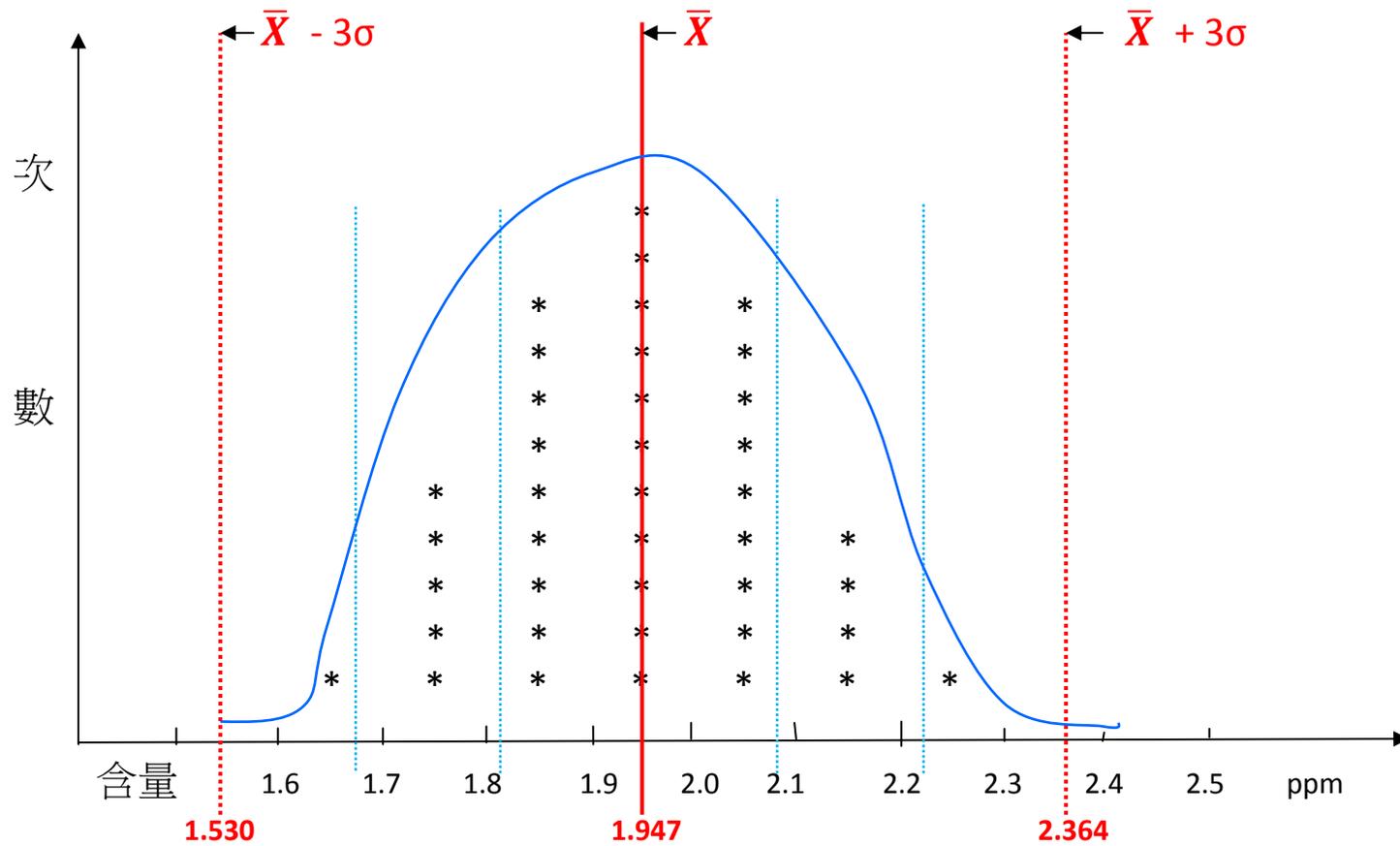
標準差(σ 或 s)

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n-1}}$$

$$= \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

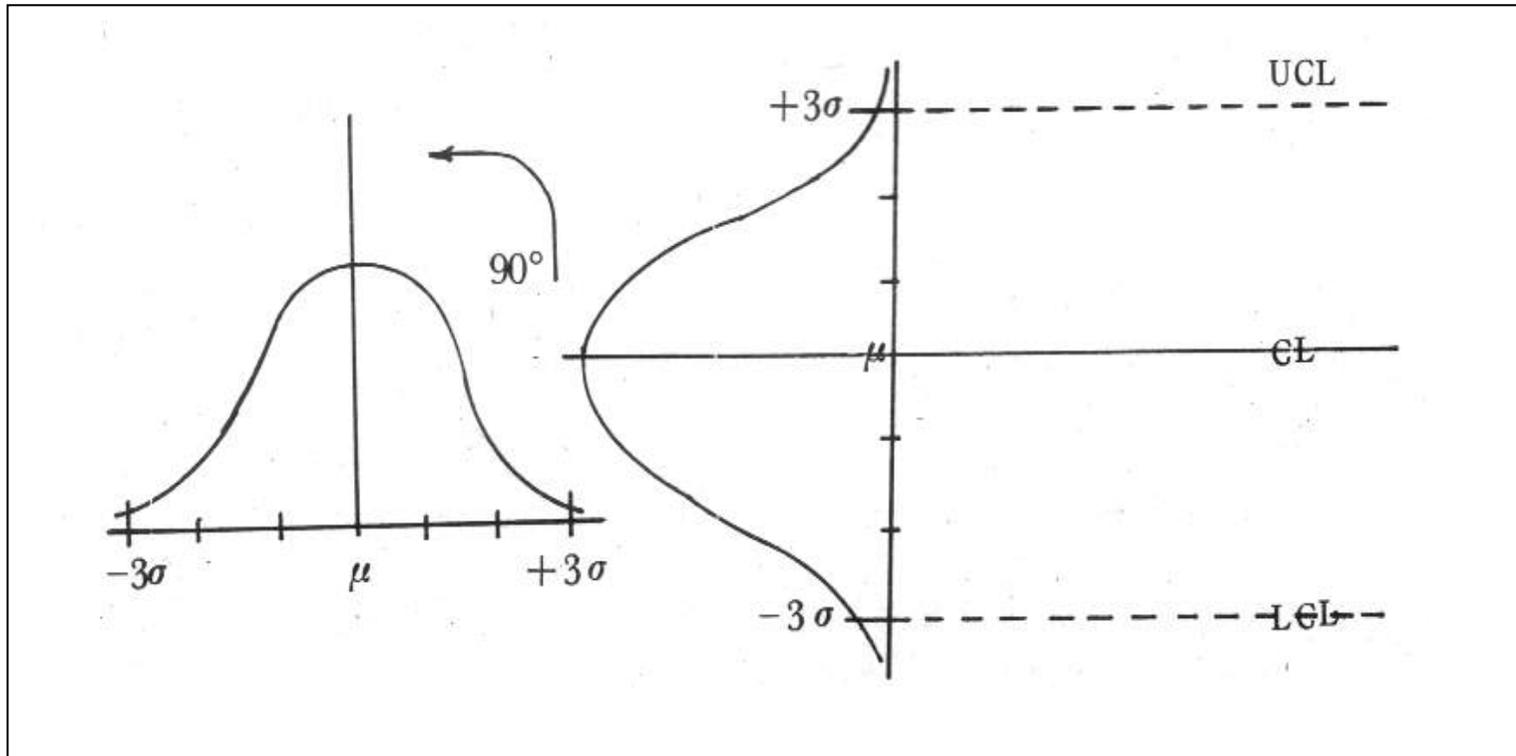
計算結果：
 平均值(\bar{X}) = 1.947 ppm
 標準差(σ) = 0.139 ppm
 $\bar{X} + 3\sigma$ = 2.364 ppm
 $\bar{X} - 3\sigma$ = 1.530 ppm

所以本項 CO₂ 含量例行檢驗，檢驗結果落在 1.530 ppm 至 2.364 ppm 之間的機率有 99.73%



3. 管制圖原理：[因為要以管制圖做趨勢分析，所以先了解管制圖原理]

(將檢驗結果數據之常態分配圖逆時針轉 90° ，標上平均值、平均值各 ± 3 個標準差之管制界線)：



有很多種管制圖可供選用(依使用之需要)，例如：

(1). 平均值與全距管制圖($\bar{X} - R$ Chart)---1/3 [講課時提供圖解]

(1). 平均值與全距管制圖($\bar{X} - R$ Chart)---2/3 [講課時提供圖解]

(1). 平均值與全距管制圖($\bar{X} - R$ Chart)---3/3 [講課時提供圖解]

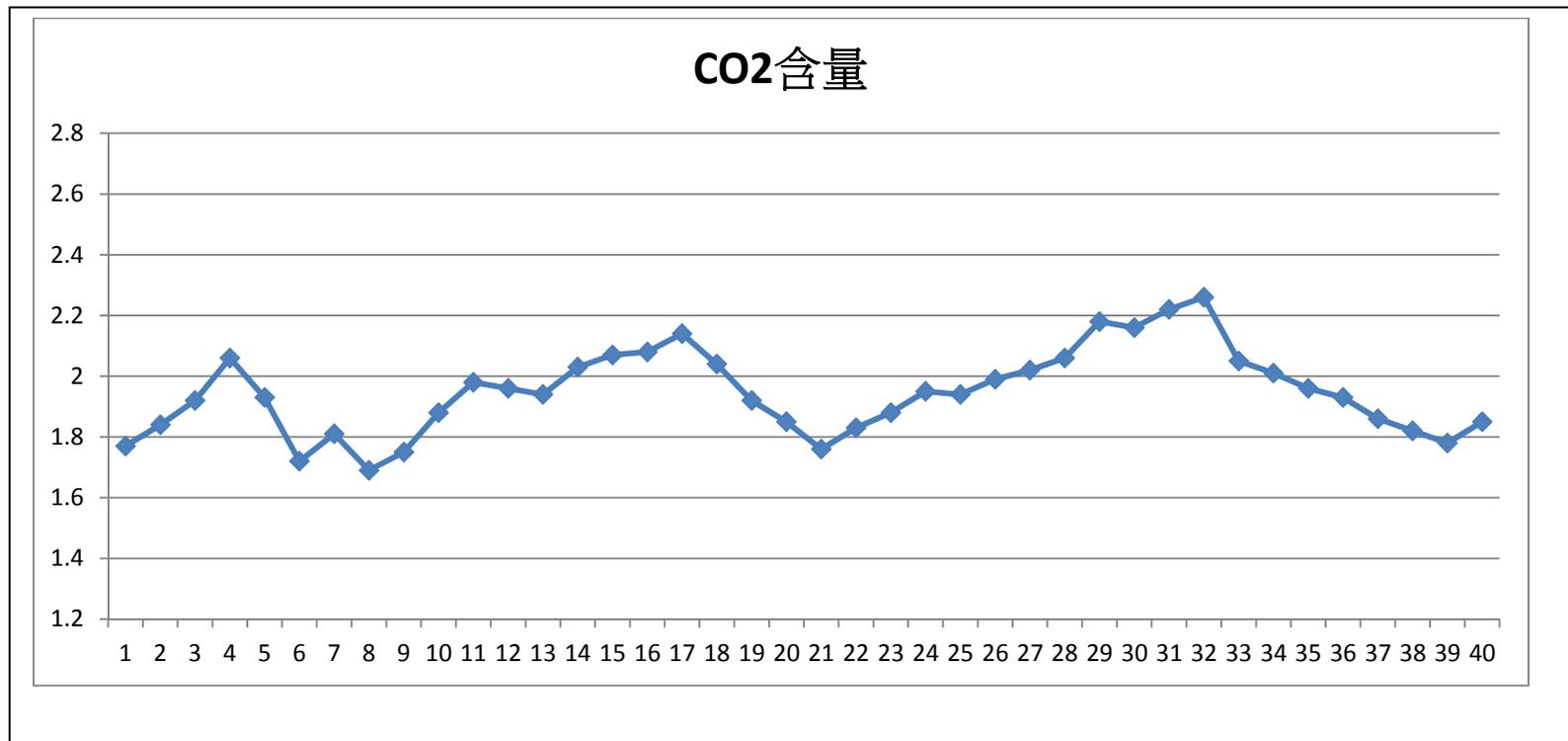
(2). 個別值與移動全距管制圖($X - Rm$ Chart)---1/2 [講課時提供圖解]

(2). 個別值與移動全距管制圖($X - Rm$ Chart)---2/2 [講課時提供圖解]

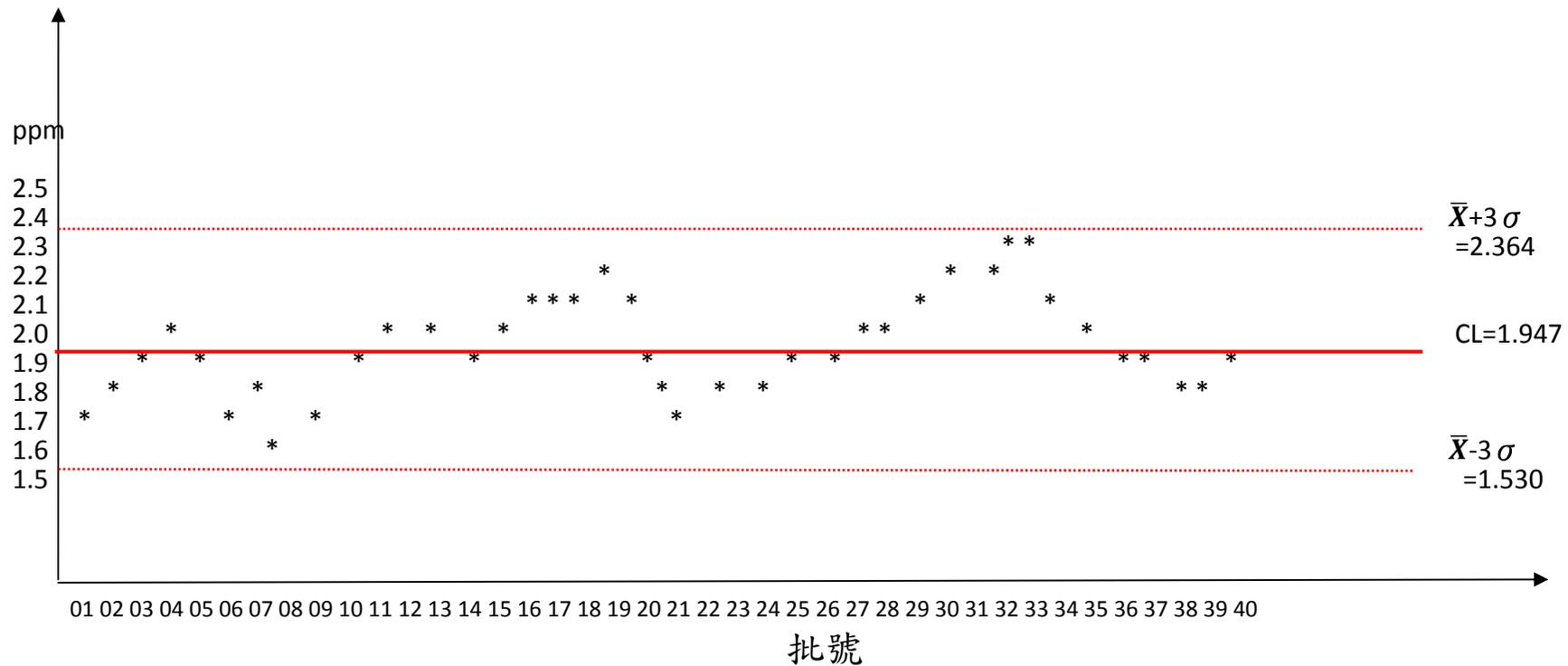
4. 將前述某產品一年共生產 40 批之 CO₂ 含量(ppm)檢驗結果做成個別值管制圖(X chart)以供趨勢分析：

** 做製程能力分析及製程能力評價等統計的前提：該製程應是經過確效的製程，亦即使用合格的原物料、人員稱職、設備儀器經過驗證、分析方法及製造方法經過確效。

** 前述 CO₂ 含量(ppm)檢驗之數據宜用個別值管制圖(X chart)。
(以電腦軟體繪製)



(以 Word 軟體手工點圖，所以各點的位置沒有很準確)



[註：X chart 之中心線(CL)= \bar{X} ； $\bar{X}+(-)3\sigma$ 可分別以 $\bar{X}+(-)E_2Rmbar$ 來計算。當 n=2, 3, 4, 5 時， E_2 分別為 2.660, 1.772, 1.457, 1.290。n=2 時，後一個數據減前一個數據，得到 Rm 值；餘類推。]

5. 由管制圖看製程趨勢：有許多資料可供參考，以下僅是幾個例子。應檢查前項 X chart 有否超趨勢 (OOT)情形，從而採取相應措施以持續改善品質。

(最好能夠研訂超出趨勢(OOT)處理 SOP，內容可包括如何設定警戒界限(例如依 OOT 程度與發生機率及對於產品品質的嚴重度予以分類，而依各類別分別採取提高警覺、進行實驗室之檢驗系統調查、進行生產過程調查、全面徹底調查等措施，以找出根本原因從而進行矯正預防措施。)

正常管制圖的特性：[講課時提供圖解]

單一點超出 3 個標準差 - 機率約 0.135% [講課時提供圖解]

連續 3 點有 2 點落在 A 區甚或 A 區外 - 機率約 0.15237% [講課時提供圖解]

連續 5 點有 4 點落在 B 區甚或 B 區外 - 機率約 0.26328% [講課時提供圖解]

連續 8 點落在 C 區甚或 C 區外 - 機率約 0.39063% [講課時提供圖解]

連續 5 點上升(或下降) - 注意以後動態。

連續 6 點上升(或下降) - 開始調查原因。

連續 7 點上升(或下降) - 立即採取行動。

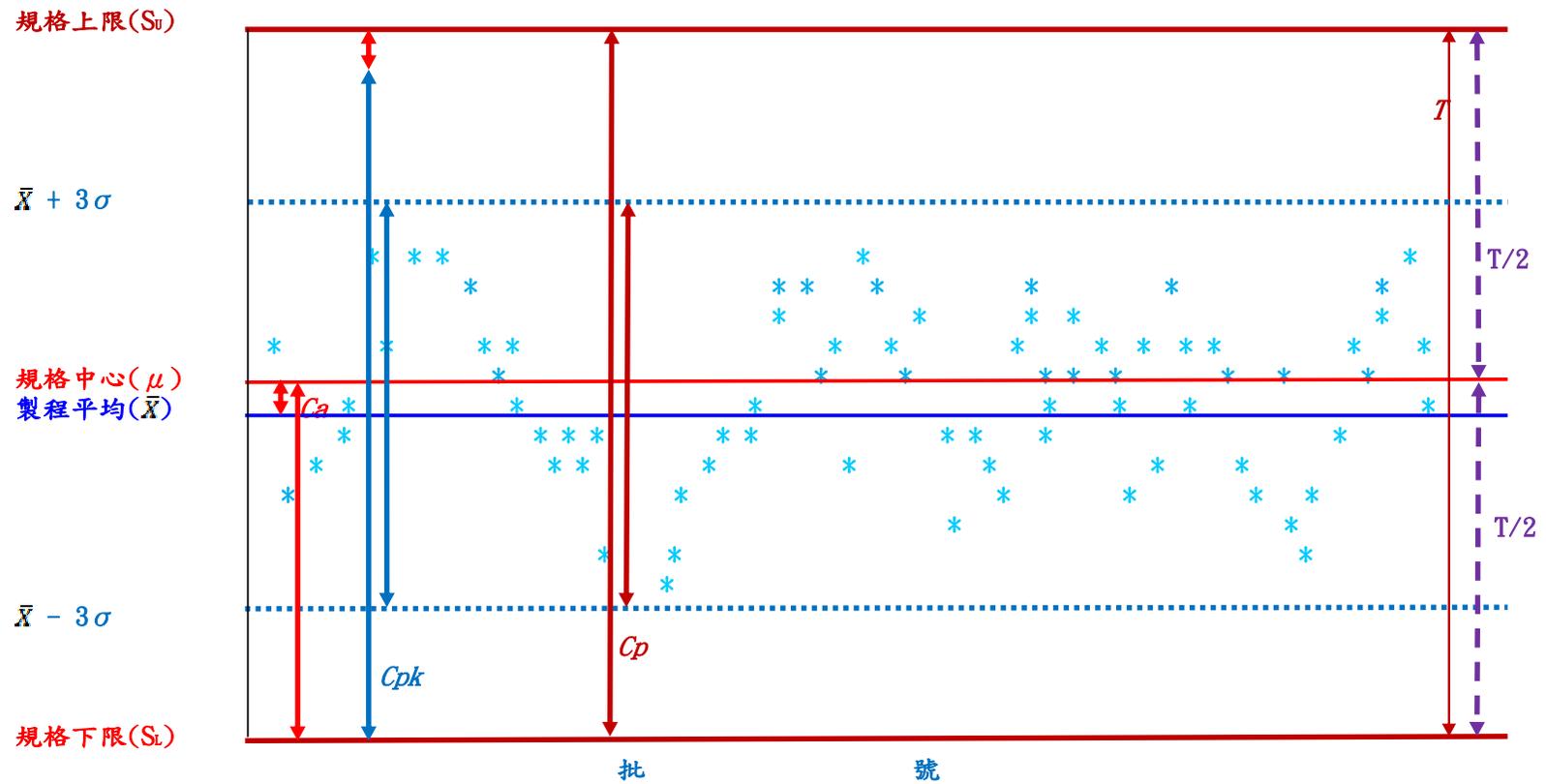
[講課時提供圖解]

6. 製程能力評價：

[以製程能力指數做製程**準確度**及**精密度**評價(對規格上下限做比較)，從而對能力不足之製程採取矯正措施(定量)]

[講課時提供圖解]

製程能力示意圖



7. 製程能力評價：

(1).製程準確度(C_a)：比較製程平均值與規格中心值的差異。數值愈大則製程準確度愈差。

$$C_a = (\text{製程平均值} - \text{規格中心值}) / [(\text{規格上限} - \text{規格下限})/2]$$

- 因單邊規格只有規格上限或規格下限，所以無製程準確度。

(2).製程精密度(C_p)：比較製程分散寬度(變異程度)與規格上下限間的寬度。數值愈大則製程精密度愈佳。

$$C_p = (\text{規格上限} - \text{規格下限}) / (6 \times \text{標準差}) \quad \dots\dots\dots \text{for 雙邊規格}$$

$$C_p = (\text{規格上限} - \text{製程平均}) / (3 \times \text{標準差}), \text{ 或}$$

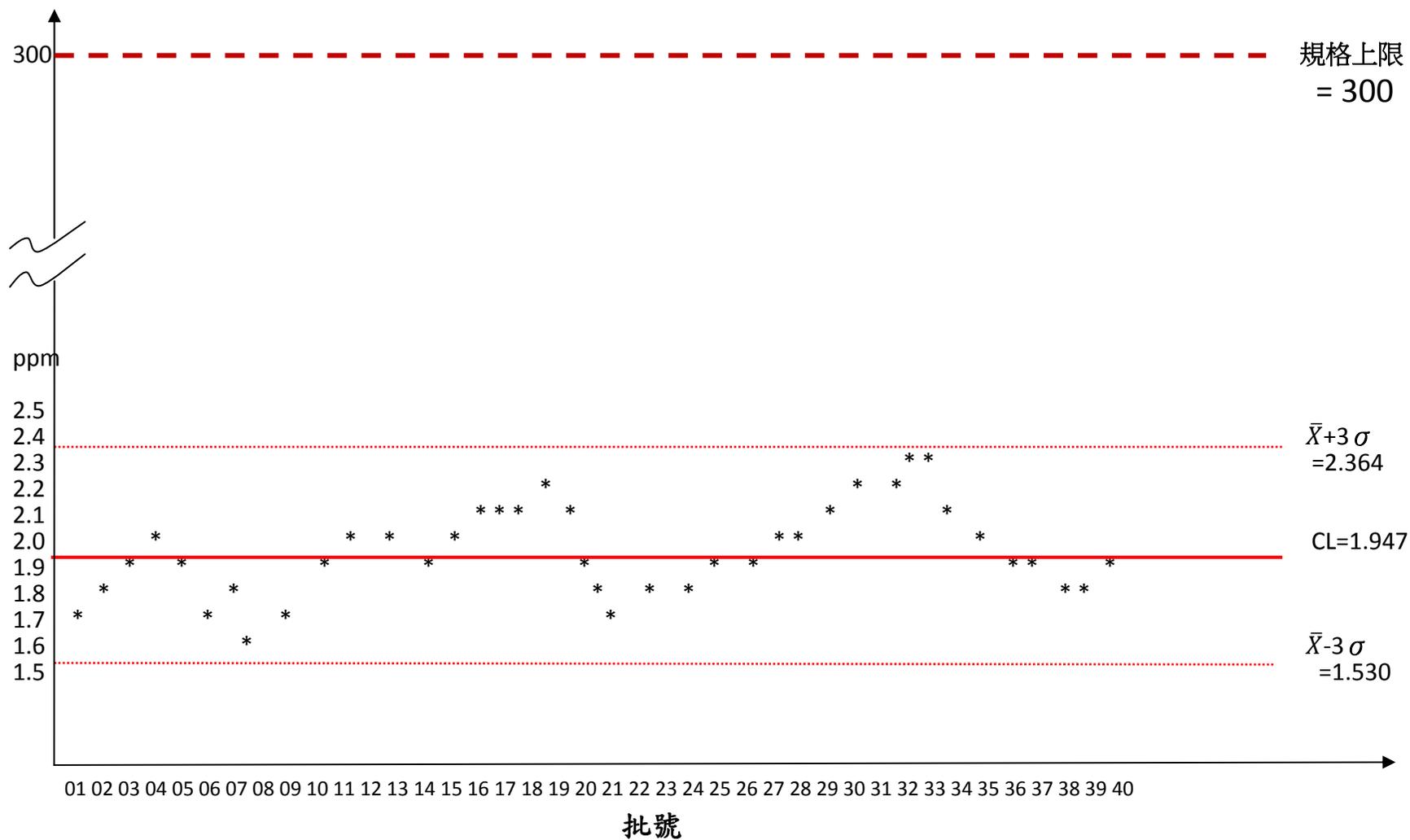
$$= (\text{製程平均} - \text{規格下限}) / (3 \times \text{標準差}) \quad \dots\dots\dots \text{for 單邊規格}$$

(3).製程總合能力(C_{pk})：綜合製程準確度及製程精密度以評估製程總合能力。數值愈大則製程精密度愈佳。

$$C_{pk} = C_p \times (1 - C_a) \quad \dots\dots\dots \text{for 雙邊規格}$$

$$C_{pk} = C_p \times (1 - C_a) = C_p \times (1 - 0) = C_p \quad \dots\dots\dots \text{for 單邊規格}$$

$$\begin{aligned} \text{所以前例 40 批 CO}_2 \text{ 含量(ppm)之 } C_{pk} &= C_p = (300 - 1.947) / (3 \times 0.139) \\ &= 298.053 / 0.417 \\ &= 714.75 \end{aligned}$$



製程能力(C_p)等級定義及措施

範圍	等級	判斷	措施
$C_p \geq 1.67$	特級	製程能力 過剩	為提高產品品質，對關鍵或主要項目再次縮小公差範圍；或為提高效率，降低成本而放寬波動幅度，降低設備精度等級等。
$1.67 > C_p \geq 1.33$	1 級	製程能力 充分	當不是關鍵或主要項目時，放寬波動幅度；降低對原材料的要求；簡化品質檢驗，採用抽樣檢驗或減少檢驗頻次。
$1.33 > C_p \geq 1.00$	2 級	製程能力 尚可	必須用管制圖或其他方法對製造步驟進行控制和監測，以便及時發現異常波動；對產品按正常規定進行檢驗。
$1.00 > C_p \geq 0.67$	3 級	製程能力 不足	分析分散程度大的原因，制定措施加以改進，在不影響產品品質的情況下，放寬公差範圍，加強品質檢驗、全數檢驗或增加檢驗頻次。
$0.67 > C_p$	4 級	製程能力 嚴重不足	一般應停止繼續生產，找出原因，改進製程，提高 C_p 值，否則全數檢驗以挑出不良品。

102TPDA04008-2

AIR LIQUIDE
Healthcare

醫用氣體產品品質檢討作業實務分享

5/3/2013 | 黃瑜君 藥師 | 亞東工業氣體 醫療保健事業處



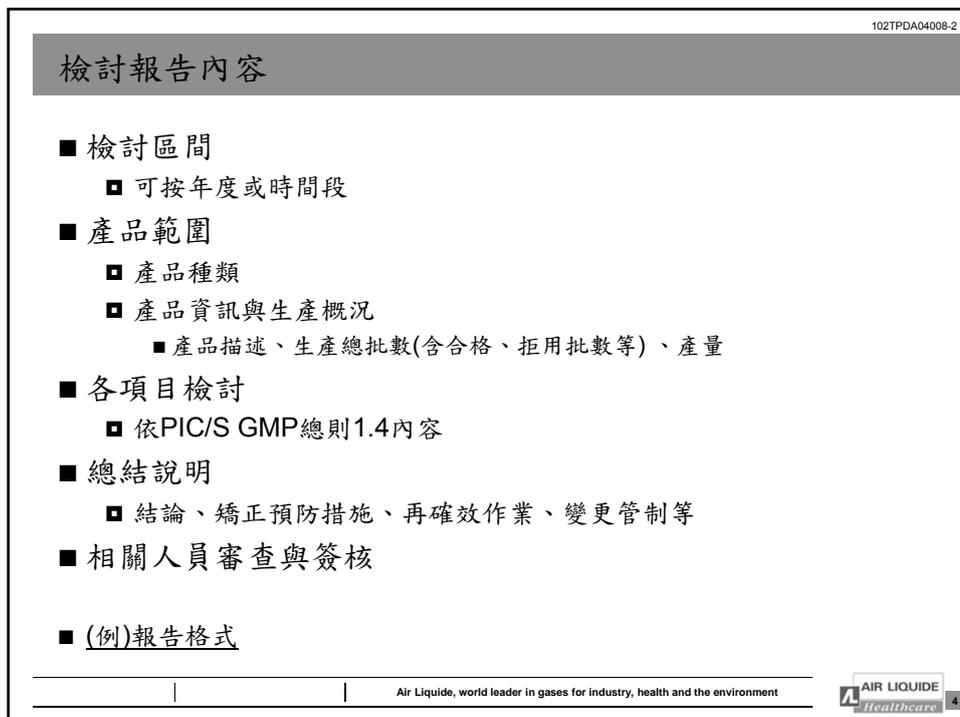
102TPDA04008-2

目的

- 用以證實既有製程的一致性、現行規格對原料與最終產品的適當性，以凸顯任何趨勢並確認產品與製程之改善事項。
- 為一提升製程及整體產品品質一致性的有效品質改善工具

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment

AIR LIQUIDE
Healthcare 2



資料收集

102TPDA04008-2

- 原物料及最終產品分析資料
- 製程管制分析資料
- 批次製造紀錄
- 變更管制紀錄
- OOS及偏差/異常紀錄
- 產品安定性試驗資料
- 確效/驗證計畫書與報告
- 矯正預防紀錄
- 客訴/回收/退回紀錄
- 查驗登記資料
- 環境監測紀錄
- 藥品安全監視資料
- 技術合約

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



5

檢討項目1 - 原料與包裝材料

102TPDA04008-2

- 各批原料與包裝材料之品質情況
 - 原料
 - 大宗氣體
 - 如:大宗液氧
 - 起始原料
 - 如:硝酸銨
 - 包裝材料
 - 產品標籤、仿單、封膠膜、容器檢查合格標籤、安全標示等
 - 容器、閥件
- 空氣品質監測
 - 空分廠:監測指標之趨勢
 - 製程危害因子
- (例)物料品質檢討

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



6

檢討項目2 - 關鍵製程管制與最終產品結果

■ 關鍵製程管制

- 空分廠
 - 如：製程空氣純化後之不純物含量
- 充填廠
 - 如：灌充重量/壓力
- 化學合成廠
 - 如：反應純化後之不純物含量、產率

■ 最終產品之品質情況

- 分析品質指標
 - 如：鑑別、有效成份含量、不純物含量、氣味、水份含量、灌充重量/壓力等

■ 趨勢分析

- 管制圖表
- 製程能力
 - 如：Cp、Cpk

■ (例)最終產品品質檢討

檢討項目3 - 不符合既定規格之所有批次及其調查

■ 不合格批次說明

- 產品資訊(如：批號、數量、包裝)
- 不合格情況敘述
- 調查後之根本原因
- 相關矯正預防措施及/或變更管制

■ (例)不合格批次檢討

檢討項目4 - 所有顯著偏離或不符事件及其調查

- 將所有顯著偏離或不符事件予以分類並進行分析
 - ▣ 異常/偏離或不符之敘述與分類
 - ▣ 原因分析
 - 如：環境、設備、原物料、實驗室錯誤、製程、人為等因素
 - ▣ 發生頻率
 - 可與往年/去年度作比較
 - ▣ 影響程度
 - ▣ 相關矯正預防措施/或變更管制
 - ▣ 成效追蹤
 - 再發率

- (例)偏離或不符事件檢討

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



9

檢討項目5 - 製程或分析方法所有變更

- 摘要製程或分析方法之變更內容、審查及執行狀態並檢討該變更對產品品質之影響
 - ▣ 製程變更
 - 如：化學反應條件、溫度、混合時間、流量、壓力
 - 原料、包材及其供應商變更，生產設施設備變更也應考量
 - ▣ 分析方法變更
 - 如：使用不同原理的分析法；分析條件的變更，如：流量、溫度、column
 - ▣ 評估變更的適當性
 - ▣ 注意是否需再確效作業與查驗登記變更

- (例)變更內容檢討

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



10

102TPDA04008-2

檢討項目6 - 上市許可變更所提交/核准/否准文件

- 檢討向國內外衛生主管機關申請查驗登記事項變更案
 - 摘要申請變更的內容、申辦狀態及審查評核結果(提交/核准/否決)
 - 如：藥品許可證展延、移轉；檢驗規格、方法變更；有效期間；貯存條件；仿單、標籤、包裝變更等

- (例)查驗登記變更檢討

102TPDA04008-2

檢討項目7 - 安定性監測計畫結果及不良趨勢

- 檢討產品安定性試驗情況
 - 試驗計畫概述
 - 如：執行的批次、包裝材質、劑型、試驗類別(如：長期試驗、加速試驗)與試驗間隔、儲存條件、指標規格、試驗起始日與預定完成日
 - 統計試驗結果並對其檢討
 - 指標規格分析
 - 如：鑑別、有效成份含量、不純物含量、氣味、水份含量、產品重量/壓力等
 - 評估趨勢變化
 - 偏離規格說明及其處理
 - 產品品質於有效期間之穩定性；建議的儲存條件與有效期間

- (例)安定性試驗檢討

檢討項目8 - 與品質相關之退回、申訴、回收及其調查

102TPDA04008-2

- 檢討因產品瑕疵而遭客訴、退回或回收之案件
 - 客訴、退回、回收案件之原因及其相關處理
 - 影響程度
 - 如：有其他產品批受影響
 - 因品質因素造成民眾有藥物不良反應(ADR)或遭通報為不良品
 - 採取的矯正預防措施及/或相關變更管制
 - 關注其再發性

- (例)產品退回/客訴/回收之檢討

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



13

檢討項目9 - 其他先前產品製程或設備矯正措施適當性

102TPDA04008-2

- 對先前PQR之所有矯正預防措施進行成效追蹤
 - 檢討執行狀況及其有效性，避免再發生

- 本次檢討區間所有矯正預防措施之摘要
 - 矯正預防措施的描述、起因，情況追蹤

- (例)矯正預防措施檢討

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



14

檢討項目10 - 新上市許可及變更上市許可所做之上市後許諾

- 列出國內外衛生主管機關對於產品新上市及變更上市許可提出的要求/問題，業者對主管機關所做的許諾與說明。檢討許諾狀態。

以下僅為舉例，各案件仍依法規及主管機關之要求：

- 產品新上市
 - 新藥於藥品安全監視期間，依時限檢具藥品定期性安全性報告(PSUR)
 - 安定性試驗資料
 - 申請時已檢附在規定條件下所實施之六個月加速及六個月長期試驗的試驗資料。在核准領證時，則需補繳十二個月之長期試驗資料。
 - 產品長期試驗資料，應留廠商備查
- 產品變更上市許可
 - 產品包裝變更，依核准函自行修正刊印仿單、標籤、外盒
- 產品上市後
 - 依主管機關之要求檢送藥品風險管理計畫並執行之
 - 產品有危害使用者安全與健康之虞，依規定與要求執行回收
- (例)上市後許諾狀態檢討

檢討項目11 - 相關設備與公用設施之驗證狀態

- 生產設備、公用設施與分析儀器之驗證情況
 - 設備資料摘要、驗證計畫編號
 - 驗證/再驗證日期、結果
 - 偏差說明、矯正措施及/或變更管制
 - 預防保養之執行率
- 水壓測試用水及ASU冷卻用水(有與醫用氣體接觸時)品質
 - 微生物數量及其他指標監測情況
- 製程、方法之確效情況
 - 確效項目及計畫編號
 - 確效日期、結果
 - 偏差說明、矯正措施及/或變更管制
- (例)設備驗證檢討

檢討項目12 - 合約安排

- 對合約內容進行檢討，確認是否需修訂/更新。檢討範圍可為：
 - 生產設備、儀器與容器之週期性維護保養
 - 委託製造、檢驗
 - 產品製造
 - 原物料及產品檢驗
 - 空氣及水質檢測
 - 鋼(鋁)瓶之水壓測試
 - 運輸承攬
 - 原料供應

- (例)合約內容檢討