

# 現行藥品優良製造規範— 藥品優良製造規範原料藥作業基準

行政院衛生署  
中華民國九十一年四月

# 藥品優良製造規範原料藥作業基準

目錄	頁次
壹、總則.....	6
一、說明 .....	6
二、專用名詞定義 .....	6
貳、環境衛生.....	11
參、廠房與設施.....	11
一、設計及建造 .....	11
二、設施 .....	12
三、污染管制 .....	13
肆、設備 .....	13
一、設計及建造 .....	13
二、清潔及維護 .....	13
三、校正 .....	14
四、電腦系統 .....	14
伍、組織與人事.....	15
一、資格 .....	15
二、衛生 .....	16
三、顧問 .....	16
陸、原料管制.....	16
一、原料管理 .....	16
二、取樣和檢驗 .....	17
三、儲存 .....	17
四、回收溶劑、母液及回收產物之管制 .....	18
五、拒用 .....	18
六、水 .....	18
柒、製造與製程管制.....	18
一、製造管制 .....	18

二、製程管制 .....	19
三、批次混合 .....	20
四、污染管制 .....	20
五、重製或再製 .....	21
捌、包裝及標示管制.....	21
一、一般管制 .....	21
二、包裝和標示作業 .....	22
三、標示管制 .....	23
四、容器和封蓋管制 .....	23
玖、儲存及運銷.....	23
一、儲存 .....	23
二、運銷 .....	23
拾、品質管制.....	23
一、品質管理 .....	23
二、品質管制 .....	24
三、實驗室管制 .....	25
四、變更管制 .....	28
拾壹、紀錄與報告.....	29
一、文件系統 .....	29
二、設備清潔和使用紀錄 .....	29
三、原料、原料藥包裝材料及標示紀錄 .....	30
四、製造管制標準書 .....	30
五、批次製造及管制紀錄 .....	31
六、製造紀錄審核 .....	31
七、實驗室紀錄 .....	32
八、運銷紀錄 .....	32
九、怨訴紀錄 .....	33
拾貳、怨訴與退回原料藥(或中間產品)之處理.....	33
一、怨訴 .....	33

二、退回 .....	34
三、回收 .....	34
拾參、確效.....	34
一、確效政策 .....	34
二、驗證 .....	35
三、製程確效 .....	35
四、確效審查 .....	38
五、清潔方法確效 .....	38
六、分析方法確效 .....	39
拾肆、臨床試驗用原料藥.....	40
一、一般原則 .....	40
二、品質保證措施 .....	40
三、品質管制部門 .....	40
四、設備和設施 .....	40
五、原料管制 .....	40
六、製造和製程管制 .....	41
七、製程確效.....	41
八、變更管制及紀錄.....	41
九、實驗室管制.....	41
十、文件系統.....	41
拾伍、委託製造或檢驗.....	42
拾陸、代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商 .....	43
一、適用範圍.....	43
二、銷售之原料藥或中間產品之可追溯性.....	43
三、品質管理.....	43
四、原料藥或中間產品之再分包裝、再標示及持有 .....	43
五、安定性.....	43
六、資訊交換.....	44
七、怨訴及回收之處理.....	44

八、退回處理.....	44
拾柒、生物技術製造之原料藥.....	45
一、通則.....	45
二、細胞庫的維護和紀錄之保存.....	46
三、細胞培養/發酵.....	47
四、收集、分離及純化.....	47
五、病毒去除和去活性化步驟.....	47

藥物製造類別及本基準適用範圍

(製造之藥物類別) 原料藥製造類別	灰底內之製造步驟適用本基準				
化學製造	原料藥起始原料製造	加入起始原料於製程中開始製造	中間產品製造	分離和純化	物理性操作和包裝
(動物來源之原料藥) 動物來源之製造	器官、體液及組織之收集	切割、混合及起始步驟	加入起始原料於製程中開始製造	分離和純化	物理性操作和包裝
(植物萃取來源之原料藥) 植物萃取	植物之收集	切割及開始萃取	加入起始原料於製程中開始製造	分離和純化	物理性操作和包裝
生物技術發酵/細胞培養製程製造	種源細胞庫及工作細胞庫的建立	工作細胞庫的維持	細胞培養發酵過程	分離及純化	物理性操作和包裝
傳統發酵製程製造	細胞庫的建立	細胞庫的維持	進入發酵過程	分離及純化	物理性操作和包裝

(Increasing GMP requirements)



GMP要求逐漸增加

## 壹、總則

### 一、說明

#### (一)、目的

1. 藥品優良製造作業規範原料藥作業基準（以下簡稱本基準）依藥品優良製造規範規定訂定之。
2. 本基準為原料藥之製造、加工、包裝、及儲存之作業基準。
3. 本基準為原料藥自起始原料開始，包括影響品質及純度的製程確效、書面作業程序、製程管制、取樣、監控及文件紀錄等之規定。
4. 本基準所使用之”應“字，表示該項要求要予以執行，除非能提出該項之執行是不可行的，或是顯示出有相等程度或有更好的執行方法，以保證品質。

#### (二)、範圍

##### 1. 本基準適用範圍：

- (1). 製造人用和臨床試驗用藥品之原料藥。
- (2). 製造無菌的原料藥。原料藥滅菌或無菌的製程應依滅菌製劑 GMP 之要求執行。
- (3). 由化學合成，萃取，細胞培養/發酵，利用天然物或結合上述的製程所製造的原料藥。

##### 2. 本基準不適用範圍：

- (1). 疫苗，細胞（whole cell），全血和血漿（whole blood and plasma），全血和血漿衍生物，及直接使用基因治療的原料藥。
- (2). 氣體藥物、製劑型原料藥及製造管制特定之放射性原料藥。

## 二、專用名詞定義

下列之名稱及定義是提供幫助使用本基準之閱讀。

1. 藥品：除本基準有特別規定外，係指藥事法第六條所稱之「藥品」。
2. 原料藥（藥品有效主成分）：係指一種經物理、化學處理或生物技術過程製造所得具藥理作用之活性物（成分），常用於藥品、生物技術產品之製造。
3. 半製品或中間產品：指任何產品製造過程中所得之產物，此產物經隨後之製造過程、即可成為產品者。
4. 產品：指經過所有製造過程後，所得到的最終原料藥。

5. 標示：指所有標籤、仿單及附隨物品刊載之文字或圖形。
6. 批：指依據相同製造過程中單一之製造指示，所製得特定量之藥品或其他物質，具有均一之特性及品質；如在連續性製造過程中，係指在一段時間內所產生之特定數量，或在一定限度內，能維持均一之特性品質者。
7. 批號：指足以追溯每批產品或其他物質之完整資料而附編之任何明確之文字、數字、符號、或其組合。
8. 含量：指
  - (1) 產品之成分含量 (如重量/重量、重量/容量、單位劑量/容積基準等)。
  - (2) 產品之力價或效價，亦即經過適量之實驗測試或足夠之臨床數據所確立之治療效果。
9. 校正：在特定的限制及適當的量測範圍內，展示一特定的儀器或裝置，與可追溯性之標準品在適當時間間隔內，所產出結果之比較。
10. 可接受標準：規格和接受/拒用標準。如接受之品質標準或不接受之品質標準，並含可作為決定接受或拒用之一個批次的原料、中間產品、包裝材料、或產品之取樣計畫，此名稱亦可應用於確效。
11. 污染：原料或中間產品或原料藥 (如在製造、取樣、分包裝或再包裝、儲存或運送過程中) 遭受化合物、微生物或外來物等不純物之混入。
12. 交叉污染：一物質或產品被另一物質或產品污染。
13. 品質保證：為確保原料藥達到既定品質要求，所進行之所有組織性活動。
14. 品質管制部門：負品質管制責任之人員或組織。
15. 隔離：原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品、原料藥以物理或其他有效的方法分隔，以等待下一步之處理。
16. 外來物質：由生產過程以外的來源所引進的不純物。
17. 不純物：任何存在於產品中，不屬於原料藥化合物之物質。
18. 未鑑別不純物：僅經定性鑑定之不純物 (如層析滯留時間)。
19. 已鑑別不純物：完成結構特性鑑定之不純物。
20. 不純物描述：原料藥所存在之已鑑別及未鑑別之不純物的描述。
21. 潛在不純物：基於理論之考量，在製程中也許會產生之不純物。此不純物在原料藥中也許出現或不出現。
22. 毒性不純物：不純物具有顯著不良生物活性者。



23. 理論產量(率)：原料藥或中間產品依各種成分使用的數量，在沒有漏失及錯誤之實際生產下，所應生產的數量或百分率。
24. 預期產量(率)：原料藥或中間產品基於製程發展和確效的數據，預期在任何適當階段產出之數量或理論產量百分比。
25. 實際產量(率)：在適當階段之製造、加工或包裝之實際生產的數量或百分率。
26. 製程管制：在生產中檢驗和執行的工作，用以監測或需要時調整製程者。
27. 關鍵製造參數：生產的參數必須被控制在既定操作的範圍內，以確保原料藥或中間產品能符合品質及純度的規格。
28. 關鍵製造步驟：係指生產步驟必須被控制在既定操作的範圍內，以確保原料藥或中間產品能符合品質及純度的規格。
29. 放大試製：原料藥的生產是由商業化生產規模減低至具代表性和模擬之生產規模。
30. 物料：泛指容器、封蓋、包裝材料、標示材料之通用名稱。
31. 原料：任何用於生產原料藥之成分，包括起始原料、製程助劑、溶劑和試劑。
32. 起始原料：用於合成原料藥之物質，其元素為併入原料藥和/或中間產品之結構中者。
33. 溶劑：在合成原料藥或中間產品時，所有用於製備溶液或懸浮體之無機或有機的液體。
34. 試劑：用於製造原料藥或中間產品而不屬於起始原料或溶劑之物質。
35. 一級對照標準品：特殊部份或批次之原料藥或中間產品，經過嚴格分析檢驗顯現高純度者。此標準品購自經確認的來源或單獨的合成製備或由生產物質進一步純化者。
36. 對照標準品：已建立品質和純度之原料藥或中間產品或其他物質，顯示與一級對照標準品之比較結果，以作為例行實驗室分析之參考。
37. 母液：結晶後，殘留的飽和液體。母液可能含有未反應之起始原料、中間產品，原料藥或不純物。
38. 回收：為要使物質適合進一步之使用，所作之任何程序處理。
39. 純化程序：為提昇原料藥或中間產品純度的製程，例如：結晶、蒸餾、或層析等。

40. 確效：係指有文件證明的行動，能證實任何程序、製程、機械設備、原料、行動或系統，切實能導致預期之效果。
41. 確效計畫書：說明將如何執行確效之書面計畫書，內容包括予以測試之指標、產品特質、生產設備、以及測試合格之判定標準。
42. 製程確效：確認原料藥產品之製造程序及其管制條件，具有良好的有效性與再現性。
43. 先期性確效：為一種原料藥產品上市前所進行之確效措施，適用下列兩種狀況：
  - (1) 新原料藥產品：新申請查驗登記之原料藥。
  - (2) 既有原料藥產品更改（或更新）製程、製造場所、製造設備等製造條件而可能會重大影響原料藥產品之品質特性者。
44. 併行性確效：對一特定原料藥產品而言，依照實際生產之規模及條件，就所密集製造之連續數批該原料藥所作之確效。
45. 回溯性確效：對一特定原料藥產品而言，利用以往生產、測試與管制之累積數據，對已上市產品所做之確效，通常以連續數批產品之相關數據行之。
46. 驗證：為對於設施及設備本身之性能確認有關事宜。驗證是製程確效的一部份（但不侷限）；即設計驗證、安裝驗證，操作驗證，和性能驗證。
47. 化學反應：乃指一起始物或中間產品，經由化學轉換而生成一種新的化合物（如：鍵之形成、氧化、還原等）的過程。
48. 重複化學反應：加入新鮮的試劑或溶劑到未反應物中，而且由開始再進行一次化學反應。這些不包括化學反應繼續的進行或在相同容器內加入更多的溶劑作延長反應，以確保反應完成或增加原料藥產率和/或純度者（如繼續氫化步驟）。
49. 物理操作：係指不經由化學反應而能改變物質純度或物性的製程，包括如結晶、再結晶、凝膠過濾、層析、研磨、乾燥、或混合等。
50. 重製：將不合標準或規格之中間產品或原料藥，以原製程重複一個或更多的步驟製造。而這些步驟為已經建立之製程的一部份。（例如使用相同溶劑進行再結晶）。
51. 再製：對於不符合標準或規格之中間產品或原料藥，再用與已建立之製程不同之步驟製造。例如：使用不同溶劑進行再結晶。
52. 有效期間：在原料藥容器/標籤上標明之日期，設計在此時間中，原料藥如果依特定的條件儲存，則可保持符合所建立的規格內；而在有效期

間外則不應被使用。

53. 再驗日期：為確保原料藥仍適合使用，須再檢驗之日期。

54. 再驗期間：原料藥如果儲存在特定條件下，可被認為符合規格而可用於製造藥品之期間。

## 貳、環境衛生

- 一、 應有書面作業程序指派負責衛生相關作業的人員，並且詳述有關廠房及設施之清潔的時程、方法、設備、及使用於清潔的物質。該書面程序應予以遵循。
- 二、 製造、加工、包裝或儲存中間產品及原料藥的廠房，應保持清潔及衛生。廠房應避免老鼠、鳥類、昆蟲、及其他害蟲的出沒。污水、垃圾及其他廢棄物應即時以安全衛生的方式處置。
- 三、 應有書面作業程序規範適當的使用滅鼠藥、殺蟲劑、殺菌劑、消毒劑、清潔及衛生用藥劑。應防止上述藥劑污染設備、原料、包裝材料、標示材料、中間產品或原料藥，並應切實執行。經中央主管機關註冊許可之滅鼠藥、殺蟲劑、及殺菌劑始得使用。
- 四、 原料藥廠對有害廢棄物、有毒容器、有害氣體、粉塵、廢水及生物性成分等，應依相關主管單位規定處理；其原則如下：
  - (一)、 有害廢棄物及有毒容器等，應設專用儲存場所加以收集，並依其性質加以分解後，予以適當焚化或掩埋處理。有毒容器如予利用，應經適當清洗，並應嚴加管制，不得作為食品容器。
  - (二)、 有害氣體或粉塵，應設置密閉設備與局部排氣裝置及負壓操作予以收集，並應依其性質予以洗滌、吸收、氧化、還原、燃燒或其他有效處理，其廢氣中含有粉塵者，並應先予離心、過濾、洗滌等除塵處理排氣並應符合空氣污染物排放標準之規定。
  - (三)、 廢水之處理，應具備足夠容積之不滲性貯池，並加設酸化、鹼化、中和、活性碳吸附或其他有效處理，隨時維持正常操作，以破壞或去除廢水中殘留有毒成分，放流水並應符合放流水標準之規定。

## 參、廠房與設施

- 一、 設計及建造
  - (一)、 製造、加工、分包裝、或儲存中間產品或原料藥的廠房，均應有適當的設計、大小、建造及位置，應易於操作、清潔及維護。
  - (二)、 任何廠房應有適當的空間，以利設備及所有原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品或原料藥有秩序的置放，以防止混雜及污染。
  - (三)、 原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品及原料藥在廠房內的搬運通路，應善加設計，以避免混雜和污染。
  - (四)、 下列作業場所，應有特定的區域和管制系統：

1. 原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品(刪除)和中間產品的驗收、鑑定、儲存、拒用和准用之放行審查；
  2. 儲存放行之原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品及原料藥；
  3. 中間產品及原料藥取樣作業；
  4. 拒用之原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品及原料藥處置前之存放；
  5. 製造及加工作業；
  6. 包裝及標示作業；
  7. 原料藥或中間產品放行運銷前之隔離儲存；
  8. 實驗室的作業。
- (五)、 工作場所外應設休息室、浴室等供員工使用。
- (六)、 對於有微生物限量規格之原料藥，其使用設施應具限制有害微生物污染之設計。
- (七)、 實驗室通常與製造區分開，有些實驗室，特別是用於製程管制者，如果生產製程不影響實驗室測試者，可考慮設在製造作業場所。

## 二、設施

- (一)、 所有的設施應符合使用規格。
- (二)、 重要設施（如製程空調及水系統）應定時監測，以確定符合規格。當超過界定之極限時，應採取適當的行動。
- (三)、 應依適當需要設置通風系統，並包括控制空氣壓力、微生物、粉塵、濕度及溫度之設備。
- (四)、 原料藥暴露之生產環境區域，應有適當的空氣過濾、粉塵收集和排氣系統，以控制空氣微粒及交叉污染。
- (五)、 生產區的空氣如有循環，應有適當的監測以控制污染或交叉污染。
- (六)、 作業管線應有防鏽、防止表面沈積及防止洩漏的措施，以避免原料藥被污染。
- (七)、 排水設備之排水管應具有適當大小，排水口應有防止污水回流之裝置。
- (八)、 任何用於原料藥或中間產品之製造、加工或貯存物之建築物，應有適當的維護及維修。

### 三、污染管制

- (一)、 生產每一種敏感性原料藥，如青黴素類和頭孢子菌素類，應有完全隔離之廠房，其空氣處理系統、水及設備應與其他原料藥之系統應予獨立，同時建立適當量測紀錄並防止人員在不同區域活動產生之交叉污染。
- (二)、 高藥理活性或毒性之原料藥，例如某些類固醇及具細胞毒性之抗癌藥物，亦應考慮使用單獨之設施，以避免污染。

### 肆、設備

#### 一、設計及建造

- (一)、 用於製造、加工、分包裝及儲存中間產品和原料藥之設備，應有適當的設計、大小，以方便使用操作、清潔及維護。
- (二)、 設備建造時，和原料、中間產品或原料藥直接接觸的表面，應不具有反應性、加成性、或吸收性，不會改變中間產品及原料藥之既定規格的品質。
- (三)、 任何作業所需物品，如：潤滑劑、熱媒或冷凍劑等，均不得與原料、包裝材料、中間產品或原料藥直接接觸，以免影響中間產品及原料藥之品質與安全。
- (四)、 設備設計、建造、及安裝應顧及清洗時方便性；若有需要亦應考慮滅菌的方便性。
- (五)、 設備宜採密閉系統，採開放時應避免遭受污染。
- (六)、 設備驗證
  - 1. 設備應依據核可的設計規格、法規規定和設備製造廠商之建議安裝。
  - 2. 應依據製程建立設備操作的限制及容忍度。
- (七)、 主要設備和安裝之現行建造圖，應予保存；

#### 二、清潔及維護

- (一)、 原料藥的製造、加工、分包裝、或儲存所使用的設備，包括器具，應建立清洗及維護的書面程序並遵循之。這些程序至少應包括以下之各項：
  - 1. 應指派設備清潔及維護責任人員；
  - 2. 建立清潔及維護的時間表，並應包括需要消毒之設備的消毒時間表；
  - 3. 清潔及維護方法和使用清潔劑之說明，必要時要有拆卸及裝置各設備零件之方法，以確保適當之清潔及維護；

4. 去除或擦去先前批次之識別標誌；
  5. 防止已清潔之設備在使用前被污染；
  6. 設備使用前應做清潔檢查；
  7. 設定製造完成和設備清潔間隔的最長時間。
- (二)、當設備用於生產同一中間產品或原料藥時，在適當時間間隔應予以清潔，以防止特定物質或微生物滋長。在接近原料藥最後的純化步驟，必須確保避免批次間的相互污染，不會影響最後既定之不純物描述是很重要的。然而，通常上述的情形不適用於生物性原料藥，因為許多製造步驟係在無菌的情況下進行，所以每個批次間，設備必須加以清洗和滅菌。
- (三)、用以製造不同產品之設備，應於生產不同產品時徹底清潔，以預防污染和交叉污染。
- (四)、若必須採用困難清洗的特殊設備的中間產品或原料藥，需要專用設備。
- (五)、清潔方法、清潔劑、及清潔度的選擇應明確且適當。清潔劑（如：溶劑）的選擇應依據下列原則：
1. 清潔劑對原料、先驅物、副產物及中間產品或原料藥等殘留物的清除能力。
  2. 清潔劑是否會殘留。
  3. 與設備材質的相容性。

### 三、校正

- (一)、用以管制、監測及檢驗以保證最後原料藥品質之重要設備，應依書面作業程序做定期校正。
- (二)、設備校正應使用可追溯之有保證的標準品。
- (三)、校正紀錄應予保存。
- (四)、設備校正現況的標示應明顯易見。
- (五)、未符合校正使用標準之設備不應使用。
- (六)、校正結果與核可標準有偏差時，應予以調查，以了解其是否會對最後之原料藥品質造成影響。

### 四、電腦系統

- (一)、自動式、機械式、或電子式製造設備、或其他形式的設備，包括用於中間產品或原料藥製造的電腦，應做定期之校正、查驗、或檢查，

以確保正常的功能。校正及檢查的結果均應保存書面紀錄。

(二)、電腦系統應有之書面作業程序至少應含

1. 系統操作；
2. 系統驗證和確效；
3. 不正常運作下應矯正的步驟；
4. 檢測和紀錄錯誤，和執行矯正；
5. 再開始執行及回復數據；
6. 授權及執行；
7. 紀錄之改變；
8. 電子簽名（使用電子簽名者）。

(三)、系統應予以適當的安裝驗證與操作驗證，以顯示電腦之軟硬體適用於指定之功能。

(四)、確效之深度及範圍是基於電腦系統應用之用途多寡、複雜性及重要性。

(五)、已驗證之公用軟體無須再執行相同層次之測試。

(六)、所有電腦系統應有足夠的管制，以防止非權責人員進入或改變軟體數據或電腦硬體。

(七)、重要數據以人工輸入者，應另外查核輸入之正確性。此查核可由另一操作員或系統本身執行。

(八)、所有對電腦系統所作的改變，應由正式的授權人員執行、文件化及測試。所有改變；包括硬體、軟體和其他重要組成之修正和加強，應予保留紀錄，以顯示修改後之系統仍維持在確效的情況。

(九)、所有改變應經過品質管制單位之核可。

(十)、系統當機或失效會造成重要紀錄數據永久失去者，應提供備用系統。

## 伍、組織與人事

### 一、資格

(一)、應配置有足夠的合格人員以執行及督導每一原料藥的製造、加工、包裝、儲存、或品質檢驗之作業。

(二)、原料藥廠各部門負責人、督導人員及員工均應具備適當之學識、經驗，並接受參與執行指定工作之實務教育訓練。



- (三)、 訓練課程應涵蓋員工所執行的特定作業，以及與員工職責相關的現行藥品優良製造規範。

## 二、衛生

- (一)、 作業人員應有良好的衛生及健康的操作習慣。
- (二)、 作業人員應穿戴清潔之保護性配備，如：頭、臉、手及臂等覆蓋，以防止原料藥及中間產品遭受污染。
- (三)、 作業人員應避免直接接觸原料藥或中間產品。
- (四)、 吸菸、飲食、喝飲料和食物儲存，應限制在特定之非生產或管制區。
- (五)、 任何人員感染傳染性的疾病或具開放性創口，不應參與可能對原料藥品質產生不利影響的作業。若有員工發生此種健康不佳狀況，應向上級人員報告。
- (六)、 只有獲得督導人員同意者，才可以進入被設定為限制區的廠房及設施場所。

## 三、顧問

- (一)、 指導製造、加工、包裝、或儲存原料藥或中間產品的顧問，對所聘任指導的項目，應曾接受過充分的教育、訓練或具備適當的經驗。
- (二)、 顧問的姓名、地址、資格認定及所提供的服務項目，需加以紀錄並保存。

## 陸、原料管制

### 一、原料管理

- (一)、 一般管制
  1. 應有書面程序詳訂原料的購買、接收、鑑定、隔離、儲存、處理、取樣、測試、及核准或拒收等作業程序，並應切實執行。
  2. 若有適當的證據顯示供應商能穩定的提供符合規格的原料，則由供應商提供品質分析證明，除鑑別試驗外，自行檢驗的量可以酌予減免。
  3. 製造商應有用以評估重要原料供應商之系統。若變更供應商應依本基準「變更管制」章節相關規定執行。
- (二)、 接收及隔離
  1. 在收到原料但尚未驗收前，應先目視檢查每桶或每批原料是否已有正確的標示，桶身是否破損或封條是否有破裂、適當的填塞物及污染等。
  2. 個別桶或相同批次之多桶原料，應給予個別的代碼、批號或驗收的號碼。這些代碼可用來記錄每批原料放置的地點。應有系統辨識每批原

料之狀況。儲存原料的大型容器及其附屬物和洩料管線應有適當的標示。

3. 若原料之運送不是採用專用容器，應確保容器未遭交叉污染。意即應提供至少下列一項資料來保證之：

(1) 清潔證明文件

(2) 微量不純物檢驗

(3) 供應商稽查紀錄

## 二、取樣和檢驗

(一)、 取樣數目及項目，應根據適當的標準。

(二)、 取樣應在特定區域內操作，且應設計執行的步驟，以防止取樣的樣品或其他的原料遭受污染。

(三)、 被取樣的容器應小心的打開，並隨後封上，並應標示為已被取樣。

(四)、 每一種原料至少應執行鑑別之確認測試。

(五)、 若無法取得可信賴的分析證明書，應執行完整的分析測試。應定期查核分析證明書的可信賴度。

(六)、 對於具危險性或劇毒性的原料，若已向供應商取得分析證明書，以證明該原料符合規格，則不須再檢驗。經由目視檢查原料桶、標示及批號紀錄，亦有助於辨認危險性或劇毒性的原料。

(七)、 儲存於大容器中之原料應定期再評估。

(八)、 每一批次之再回收溶劑使用前應再檢驗，以確認符合原製程或後續應用之規格。

## 三、儲存

(一)、 原料的處置及儲存，應避免變質及發生交叉污染。

(二)、 袋裝或箱裝的原料應離地儲存，且有適當的置放空間，以利清潔及檢驗。

(三)、 儲存於室外之原料應使用適當的容器，供識別之標示應保持清晰易讀。使用前容器應適度清潔以防止污染。

(四)、 在測試或檢驗和品質管制部門放行使用前，原料應隔離處理。

(五)、 准用之原料應儲存於控制條件下，並調度使先進先用。

(六)、 拒用之原料應放置於隔離空間且應標示及管制，以防止其在製造或加工操作中被誤用。

#### 四、回收溶劑、母液及回收產物之管制

- (一)、回收溶劑、母液、二次回收產物或其他原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料之回收，應訂定書面作業程序，其內容應包含適當的檢驗和管制，以確保回收原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料符合於製造加工標準，且不影響原料藥和中間產品的品質。
- (二)、使用回收溶劑、母液和其他回收物質應在批次製造紀錄中有適當之紀錄。

#### 五、拒用

- (一)、原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品、原料藥不能符合既定規格應予拒用，被拒用者應予註明及隔離。
- (二)、拒用之處置應予記錄。
- (三)、當一個批次之原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品、原料藥被拒用，應評估其他的批次是否也會受相同的影響。

#### 六、水

- (一)、原料藥製造使用之水及蒸汽，應證明可符合使用標準及不影響原料藥的品質。
- (二)、若為直接加入原料藥製程之蒸汽，應有適當且經核可的規格。
- (三)、應用於製程初期步驟之水質，至少應符合國家自來水標準。
- (四)、在重要之步驟(例如最後分離和結晶)，或在早期之步驟之用水中存有影響原料藥品質之不純物，且最後步驟無法去除的狀況下，須有較為嚴格之化學和微生物之水質規格。
- (五)、處理水質達到設定規格之程序需予以確效及監測。
- (六)、用於製造非經腸道藥品之非無菌原料藥，其用於最後分離純化之水質，應予監測和控制微生物負荷量及內毒素。

### 柒、製造及製程管制

#### 一、製造管制

- (一)、製造及製程管制應訂定書面之製造管制標準書，並應切實執行。訂定標準書之目的在於確保原料藥及中間產品之品質及純度。此標準書應說明在製造的每一個過程中之原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品和原料藥的製程管制、測試或檢驗。
- (二)、製造管制標準書，應經品質管制部門審查及核可。生產及製造應遵循書面標準書而且製程的控制應在生產操作時立即予以記錄，與書

面程序之偏差應記錄並說明。

- (三)、 製造原料藥或中間產品所使用的原料，應加以稱重或量測，並應維持其組成、品質及純度。
- (四)、 原料由原容器分裝至其他容器以為往後製造之使用，應選擇適當的分裝容器，且應標示下列資料：
  - 1. 原料名稱及代碼。
  - 2. 收貨或管制號碼。
  - 3. 新容器中原料的重量或量測值。
- (五)、 原料稱重、量測、或分段之操作應予以確認。使用前，生產人員應確認此原料符合該原料藥或中間產品製造所需之規格。
- (六)、 中間產品或原料藥的預期產量(率)及理論產量(率)，應根據每個適當的製造階段完成時之測試結果來推斷。預期產量(率)之適當範圍應依據先前實驗室試製、放大試製及放大製造之數據建立。預期產量(率)有偏差時，應調查其原因及以書面記錄，了解受影響批次的處理方式並作矯正措施，以降低再發生的可能。
- (七)、 製造原料藥或中間產品主要的設備及永久製造之管線裝置，應適當標示其內容物。必要時，亦應標示其用於製造步驟之目的。每批次之原料藥之批次紀錄，應包括製造用之主要設備。
- (八)、 應建立中間產品儲存時間限制及條件。
- (九)、 用於重製及再製之中間產品及原料藥，在操作前應予以隔離。

## 二、製程管制

- (一)、 製程中的產物、中間產品和原料藥之取樣方法，應有書面程序，並應切實執行。
- (二)、 取樣的計畫和程序應根據有效的數據及採用科學、嚴謹的取樣作業方法。
- (三)、 製程中的管制及規格應由實驗室試製、放大批次試製之數據結果導出，並依據最後大量製造批次所獲得的數據再做調整。
- (四)、 對會影響原料藥或中間產品品質之製程，其進行之檢測及管制應建立書面作業程序。
- (五)、 愈後段的合成、分離和純化步驟，愈需要嚴格的製程管制。
- (六)、 製程中檢驗可由具有一定資格之製造人員執行，在先前品質管制部門已經核可授權之範圍內，該人員可適度調整製造過程。所有的調

整及其結果都要在批次紀錄中完整紀錄。

### 三、批次混合

- (一)、製程中的混合（例如收集數次離心物質於同一乾燥器或混合機，混合幾批次的中間產品用於下一個製造步驟，尾數的混合），應予以適當的管制及訂定書面作業程序。
- (二)、製程中須混合之物質應訂定適當的規格，以確保混合的品質。
- (三)、數批次之原料藥混合成大批次時，混合前之批次應符合既定規格，並應為相同的製程所製造者。
- (四)、最終混合的最大批量，應受限於最大混合機的最大工作容量。任何兼併混合的步驟，例如：乾燥，應在可確保其混合均勻的設備中執行。
- (五)、每一混合批次所使用的批號或管制碼，應能追溯至製成此混合物的個別批次。
- (六)、原料藥的物理屬性很重要（如使用於固體口服或懸浮製劑），因此混合製程需確效，以確保混合批次之均一性，確效作業需包含可能影響混合後原料藥的主要屬性（如粒徑分佈、真假密度）之測試。
- (七)、混合批次的有效期間或再驗日期之訂定，應依據混合物中最早批次的製造日期。

### 四、污染管制

- (一)、原料藥或中間產品之製造，應在防止其他化合物或外來物污染之方法下操作。例如使用經過設計的設備、設備應放置在適當環境控制的場所，且應有適當的清潔和維護；若有必要，使用專用的設備；及適當純化的溶劑和原料。
- (二)、在乾燥、研磨、過篩、混合、和包裝作業時，應特別的注意，以防止產品遭受污染。應注意的事項包括下列各項：
  - 1. 必要時，使用密閉的系統進行分離和乾燥；
  - 2. 依需要使用自動的粉體傳送系統進料及卸料；
  - 3. 使用適當的空調和防塵系統。
- (三)、對具特定內毒素限量之中間產品或原料藥，應建立書面作業程序並遵循之，以控制內毒素之產生或污染。
- (四)、廢棄物之儲存及處理，應以衛生的方法定期處置。廢棄物之容器應清楚標示，以茲識別。

## 五、重製或再製

### (一)、重製

1. 將不符合標準或規格之原料藥或中間產品，以原來已經建立且為製程一部分的步驟，利用重複再結晶或以其他適當之化學或物理操作重複製造(如溶解、過濾、層析、研磨)，一般視為可以被接受。如果此重製的步驟是大多數批次製造的一部份，則此重製要包含在製造管制標準書中。
2. 由製程中管制檢驗的結果顯示製造未完成，進而繼續操作的製造步驟，視為正常製程的一部份，不考慮為重製。
3. 除原來已經建立的製程外，將未反應的原料、中間產品放回製程中，並進行重複的化學反應視為重製。在採取重製之前，應予以評估，以確保不會因為潛在可能產生的副產物及過度化學反應的物質，對原料藥及中間產品的品質有不良的影響。

### (二)、再製

1. 對於不符合已建立的標準或規格的批次決定再製之前，應調查其不符合的原因。
2. 為確保產品的品質，再製應予以適當的評估：檢驗、安定性試驗、和顯示與使用原製程製造的品質相當之文件。  
併行性確效一般適用於達成再製方法的確效。可利用確效計畫書訂定再製的步驟，進行的方式，及預期的結果。  
如果只有一個批次需要再製，而其品質可被接受，則可予以記錄和放行。
3. 應有比較原製程與再製之每一批產品的不純物描述之步驟。當原分析方法不適用於再製之批次時，應採用其它替代之分析方法。

## 捌、包裝及標示管制

### 一、一般管制

- (一)、對於原料藥所使用的標示及包裝材料，均應具備書面作業程序，說明它們的接收、鑑別、儲存、處理、取樣、檢驗及測試，並應予以遵循。
- (二)、所有的標示和包裝材料，應符合已建立的規格。不符合規格者，應予以拒用。
- (三)、放行使用前之標示和包裝材料，應有具代表性的取樣、檢驗或測試。

- (四)、 每一批收貨之標示和包裝材料，應有接收、檢驗、測試、准用或拒用之紀錄。

## 二、包裝和標示作業

- (一)、 確保正確標示及包裝材料的使用，應建立書面作業程序，且應切實遵循並記錄之。
- (二)、 不同形式或等級的原料藥之標示應予以分開儲存並清楚識別，以防止混雜。
- (三)、 中間產品或原料藥容器的標籤，應有名稱和識別碼，批次號碼和儲存條件，如果此條件對中間產品或原料藥品質保證很重要的話。
- (四)、 如果中間產品或原料藥是運送出廠，標籤應含有原製造者之廠名、地址，內容物含量，和特別的運送條件及任何法律上特別的要求。
- (五)、 原料藥若再包裝、再標示或加工者與原製造者不同時，亦應標示出來。

## 三、標示管制

- (一)、 標籤的發放、使用和退回應訂定書面作業程序，其發放、使用和退回之數量應彼此符合。若有差異時應予以調查及記錄之。
- (二)、 印有批號之標籤，如有剩餘，應予銷毀。其他未印製者應予以適當的鑑別、儲存，以免混雜。
- (三)、 舊式和過時的標籤應予銷毀。
- (四)、 標籤印製裝置在包裝作業使用時應予監測，以確保所有印製的標籤符合本批次所要求之規格。
- (五)、 經過包裝及標示作業之原料藥應予檢查，以確保每一容器及包裝的標示均屬正確無誤。檢查的結果應記錄於批次製造紀錄或管制紀錄中。
- (六)、 標籤發放前應檢查是否正確及適用，並將結果登錄於批次製造紀錄或管制紀錄中。
- (七)、 為防止混雜及污染，標示作業與其他原料藥的操作應有適當的隔離。
- (八)、 包裝及標示的措施在臨使用之前應加以檢查，以確保不屬於本次操作者皆已移除，並將結果登錄於批次製造紀錄或管制紀錄中。

## 四、容器和封蓋管制

- (一)、 容器和封蓋系統應提供適當的保護，以防止原料藥在儲存或使用時

受外在因素的影響而變質或遭受污染。

- (二)、 容器及封蓋應予以清潔，且不會與儲存之產品產生反應、加成性或吸附，而改變原料藥規格與品質。
- (三)、 如回收容器再使用，其清潔應依書面作業程序執行，而且應將先前的標示去除或抹滅。

## 玖、儲存和運銷

### 一、儲存

- (一)、 原料藥或中間產品的儲存，應建立書面作業程序，並予遵循。
- (二)、 應有適當環境設施，以儲存所有的原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品或原料藥。對於維持產品性能之重要儲存條件，應有維持此條件之紀錄。
- (三)、 如果沒有另一系統可防止非權責人員使用被隔離、拒用、送回、或回收之原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品或原料藥，則在決定其處理方式之前，應予以分開儲存於特定的暫時儲存區。

### 二、運銷

- (一)、 原料藥或中間產品的運銷，應建立書面作業程序，並予以遵循。
- (二)、 在品質管制部門之評估工作未完成前，原料藥或中間產品不應放行運銷給第三者。
- (三)、 原料藥或中間產品應以不影響其品質的方法運送。
- (四)、 原料藥或中間產品產品所須之特殊運送和儲存條件應於標示上說明，並應予以遵循。其條件應符合藥典之標準定義，或應精確的標明儲存的溫度。
- (五)、 應建立能迅速收回已運銷產品之系統

## 拾、品質管制

### 一、品質管理

#### (一)、 品質原則

1. 藥廠應委派有關資深人員，成立品質保證系統積極參與管理，其組織章程應以書面訂之。
2. 管理系統應包含組織架構、措施、程序、資源和執行，以確保原料藥之品質和純度。
3. 所有品質相關的活動於執行時應予以記錄。



4. 任何與已建立步驟之偏差，應予以記錄和說明。重要的偏差應予以調查、並將調查過程和結果記錄之。

## (二)、 內部品質稽核

1. 為確保原料藥之品質和純度，例行之內部稽核應依核可之時程執行。
2. 稽核發現之事項和矯正行動應予以記錄，並告知廠內負責人。經同意的矯正行動，應在一定的期限內以有效的方法完成。

## (三)、 品質審查

1. 應執行例行的原料藥品質審查以確認製程的一致性。此審查通常每年應執行並應訂定書面作業程序。至少應含下列項目：
  - (1) 審查關鍵步驟和所有產品測試的結果；
  - (2) 審查不符合規格之所有批次；
  - (3) 審查所有偏差和不符合事項及其相關調查；
  - (4) 審查任何應用於製程及分析方法之改變；
  - (5) 審查所有進行之安定性研究的結果；
  - (6) 審查所有品質相關的退回、怨訴及回收；
  - (7) 審查矯正行動之適當性；
  - (8) 審查再確效之必要性。

## 二、品質管制

### (一)、 品質管制部門

1. 藥廠品質管制部門和製造部門應分別獨立。
2. 品質管制部門應查核與核准所有與品質相關之文件之發行。
3. 品質管制部門可授權製造部門，執行製程中的檢驗和中間產品之放行。
4. 品質管制部門之職責及作業程序均應以書面定之，並應切實執行。而且應不只限於含下列之職責：
  - (1) 核准或拒用所有原料、包裝材料、標籤和原料藥。
  - (2) 審核及核准製造紀錄，以確保沒有錯誤和偏差。如有錯誤或偏差發生時，予以徹底的調查及解決。
  - (3) 核准或拒用委託其他公司製造、加工、包裝或操作中間產品或原料藥。

- (4) 審查及核可確效計畫書、產品、製造、設備或其他的改變及決定何時需要再確效。
- (5) 所有步驟、規格之核可或拒用，以及對影響原料藥或中間產品品質和純度之調查。
- (6) 應有適當的實驗室設施，供檢驗和審核(或拒用) 原料、包裝材料和原料藥。
- (7) 定期評估步驟、政策、製造和管制之執行結果。

## (二)、 規格

1. 應提供所有原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品或/和原料藥之規格，且應由品質管制部門核可。
2. 應有判定所有原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品或/和原料藥是否符合既定規格之方法。
3. 已建立化學合成步驟之每一種原料藥均應有不純物描述，以說明存在於代表性製程中已鑑別或未鑑別之不純物。

## 三、實驗室管制

### (一)、 一般管制

1. 由藥廠有關部門訂定之規格、標準品、取樣計畫、檢驗程序、或其他所規定之實驗室管制措施，及其有關之任何改變，均應經品質管制部門審定後方得執行。
2. 實驗室管制的各項作業應切實遵循並記錄執行過程，如與上述規定有所偏差，應加以記錄並作合理判釋。
3. 應訂定儀器、裝置、儀錶及記錄器等之校正書面作業程序，在適當的期間內予以校正。內容應明確規定校正方法、日程表、準確度及精密度的範圍，以及未能符合準確度/精密度範圍時的補救措施。不應使用不符合規格的儀器、裝置、儀錶及記錄器。
4. 對照標準品（例如經再純化後品質符合標準之產品）應予以適當之製備、鑑別、儲存、測試，以確保其適用性。對照標準品應與一級對照標準品比較後方適用。
5. 分析試劑之製備及標示應依據已建立之書面作業程序執行。分析試劑及標準品溶液應標示有效期間或再驗日期。

### (二)、 分析證明書

1. 原料藥廠應可提出每一批次之中間產品或原料藥可靠的分析證明書，以供索取。

2. 中間產品或原料藥之分析證明書，應含名稱、等級 (必要的話)，及批次號碼和放行日期。中間產品或原料藥無論使用有效日期或再驗日期，都應將有效日期或再驗日期顯示於標籤和分析證明書上。
3. 分析證明書應列出每個依據藥典或客戶要求之檢驗項目，含可接受標準，檢驗所得之數字結果 (如果檢驗之結果為數字者)。
4. 分析證明書應由品保單位權責人員簽名及註明日期、地址，如為分包裝或再製者，則分析證明書應含分包裝或再製者之地址、電話號碼及原製造廠之參考資料。
5. 如果分析證明書是由分包裝商，再製造商、經紀人或貿易商所發出，則分析證明書應顯示做分析的實驗室之名稱，地址和電話號碼。也應附上原製造廠之名稱，地址和原廠該批次分析證明書之複本。

### (三)、 運銷前的檢驗與放行

1. 每一批次的原料藥或中間產品，在放行前應執行適當的實驗室檢驗，以判定是否符合最終規格。
2. 不符合既定標準或規格的原料藥或中間產品應予以拒用。拒用的產品之重製或再製應遵循適當的書面作業程序。
3. 任何檢驗結果超出規格者，應依書面作業程序予以調查和記錄。
4. 再取樣和再檢驗，應依書面作業程序執行。
5. 要求不能含有害微生物之原料藥，應執行適當的微生物之檢驗。
6. 每一原料藥不純物描述之不純物量化或鑑別均應建檔並保存。不純物包括有機物、無機物和殘留有機溶劑。一般大於或等於 0.1% 以上之不純物應予鑑別。不純物描述的檢驗程序應以書面訂之，並據以執行。

### (四)、 原料藥之安定性試驗

1. 應有試驗計畫，以評估原料藥的安定性，並應依安定性試驗的結果，來決定適當的儲存條件及再驗日期。試驗計畫應予書面訂定並據以執行，包括：
  - (1) 每年用於執行安定性試驗之批次數目、取樣數量及測試期間；
  - (2) 用於安定性試驗的儲備樣品之儲存條件；
  - (3) 安定性試驗的方法應具安定性指標，並應予確效。
2. 安定性試驗之樣品，應儲存在模擬市售的容器中。例如：原料藥以聚乙烯袋放置在紙桶中出售，則應使用與市售同材質的袋子及較小型同材質的桶子，來包裝安定性試驗之樣品。

3. 安定性試驗一般包括三個連續量產批次的產品。若以往的研究數據或文獻資料顯示，該原料藥能至少維持兩年的安定，則初期的試驗可使用少於三批次的樣品。
4. 每年每一原料藥應有一個批次納入安定性試驗計畫中進行安定性試驗（該年無生產此產品除外），且一年至少測試一次，以決定適當有效期間及再驗日期。這些測試之紀錄應予保存。
5. 可採用放大試製的批次執行試驗，以暫訂有效期限，但需：
  - （1）放大試製批次所用的製法及程序是模擬量產製造規模使用的最終製程；
  - （2）其原料藥的品質符合量產生產產品之標準。
6. 如果製造場所、原料、包裝材料或製造程序改變，則應評估此改變是否影響原料藥的安定性。
7. 一般建議長期試驗第一年每三個月測定一次，第二年每六個月一次，之後每年一次，視情況而定。
8. 生物性原料藥或其他架儲期限一年或更短時間之原料藥，前三個月應每月測試，剩餘的時間則每三個月測試一次。

(五)、 有效期間及再驗日期

原料藥容器標籤或檢驗結果證明應列出有效期間或再驗日期，其訂定是基於安定性研究所導出之數據評估的結果。一般採用再驗日期而非有效期間。

(六)、 儲備樣品

1. 代表每批次之原料藥的儲備樣品，應保存至該批次有效期間後一年。至於標示再驗日期者為該批次運銷後三年。
2. 儲備樣品量應為足供所有規定檢驗所需要之兩倍以上，以判定原料藥是否符合規格。儲備樣品的儲存條件應與產品標示上所註明的相同，且應使用與上市產品相同或更好保存的包裝。
3. 除非目視檢查會影響儲備樣品的完整，否則具代表性之儲備樣品，每年至少應目視檢查一次是否有變質跡象。檢查結果應予以記錄及保存。

(七)、 試驗用動物

1. 用於測試原料、製程中中間產品及原料藥規格之動物，應予以養護及管制，以確保其適用性。
2. 動物應予以辨識及記錄其試驗的經歷過程。

## 四、變更管制

### (一)、變更管制之系統

1. 為了製程最適化及確保連續狀態的製程管制之持續運作，應建立一個正式的變更管制系統，用來評估及核准提出之規格、測試步驟、原料、設施、支援系統、設備、製造步驟、包裝材料或電腦硬軟體之改變。
2. 任何變更應由藥廠的適當部門加以草擬、審查及核准，而後再由品質管制部門加以審查及核定。
3. 當執行已被核定之變更時，須確定所有相關文件都已修正。
4. 當變更被執行後，應評估在改變後的第一個製造批次產品或檢驗之結果。
5. 對關鍵步驟改變而造成已建立之再驗或有效期間有潛在影響者，應對修改的製程，增加樣品以執行加速或長期之安定性試驗。
6. 製造和製程管制步驟的改變可能會影響原料藥之品質時，應告知使用之製劑廠。

### (二)、變更管制之分級

1. 變更管制之計畫應提供分級制來評估原料、製造場所、製造規模、製造設備及生產製程的變更。此分級的程序應用於決定何種程度的檢驗、確效及書面紀錄，以作為對一個已確效製程是否需要變更的判釋。依據變更的性質及程度，以及這些變更可能對製程造成的影響可分為次要改變及主要改變二種。總之，對已確效製程所作的變更應以科學化的判斷來決定需要那些附加的試驗及確效研究。
2. 次要改變應定義為對原料藥的重要屬性不致造成可偵測的影響者。這類變更不會使製程顯現任何可分辨的改變，故所需執行之檢驗及確效最少。例如設備之"同類取代"；如設備修復至原確效時的狀態，或使用相同的或類似的設備。若能妥善地安裝及驗證，應不致影響製程。
3. 主要改變應定義為可能對原料藥的重要品質屬性產生顯著的影響者。例如：改變最終結晶用的溶劑，可能對原料藥的不純物描述、物理屬性、及其他重要品質之屬性產生顯著的影響。這些變更應加以測試及必要時應予以再確效。

## 拾壹、紀錄與報告

### 一、文件系統

- (一)、所有用於生產原料藥或中間產品所使用的文件，應依書面作業程序予以製作、審查、核准和發行。

- (二)、所有文件的發行、修正、取代和廢止，均應有所管制，以保存修正之經歷。
- (三)、應建立保存適當文件系統之書面作業程序；如研發過程的紀錄、批量放大紀錄、技術移轉紀錄、製程確效紀錄、訓練紀錄、生產紀錄、管制紀錄、運銷紀錄和怨訴紀錄等。
- (四)、所有生產、控制和銷售之紀錄，尤其和原料藥批次相關者，其紀錄至少應保存至該批次有效期間後一年。對於訂有再驗日期的原料藥，其紀錄應保留至該批產品完全運銷後三年。
- (五)、所有原料及原料藥容器的紀錄至少應保存至該批次有效期間後一年。對於訂有再驗日期的原料藥，其紀錄應保留至該批產品完全運銷後三年。
- (六)、所有的紀錄正本或副本，由紀錄所記述之項目開始，一直到保存的期間內，應隨時可供衛生主管機關人員的稽查及影印。若經由電腦或其他方式可立即檢索的紀錄，亦可接受。
- (七)、紀錄可以正本、電子記錄或其真實影本，如：影印、微縮軟片或原始文件的其他真實影本等加以保存。如使用縮影技術，如微縮軟片，應具備隨時可以使用的閱讀機及複印裝置。
- (八)、書面紀錄應加以保存，這些數據可用於評估各原料藥的品質。每年至少要評估一次，以決定是否需要改變規格、製造、或管制程序。評估程序應以書面訂之，並據以遵循。應包括下列項目：
  1. 審查、核准或拒用之具代表性批次及其相關紀錄；
  2. 審查原料藥之製程改變、安定性數據/計畫書，怨訴、回收、退回、挽回，以及偏差之調查之執行。

## 二、設備清潔和使用紀錄

- (一)、主要設備的清洗及維護（例行性維護除外：如潤滑及調整），應有書面紀錄，其上載明日期、時間、原料藥或中間產品每批製造批次號碼和執行清潔人員。
- (二)、如果設備屬單一產品使用，而且這項產品的批次及製造係依數字順序進行，其清洗、維護及使用的紀錄可為批次紀錄的一部份，或可以分開保存（如設備日誌簿）。使用及檢查清洗及維護的人員，應在紀錄上註明日期，並簽名，以顯示該項工作業已完成。紀錄項目應依事情發生的先後順序排列。

## 三、原料、產品包裝材料及標示紀錄

紀錄內容應包括下列各項：

- (一)、 每次收貨時之每批原料、原料藥、中間產品、包裝材料及標示之鑑別名稱及數量、供應商名稱、在供應商處之批號 (若可得知)，接收編碼及接收日期等。若主要製造者並非供應商，則製造廠之公司名稱及地址，亦應一併登記，以確保原料藥或中間產品的品質；
- (二)、 執行任何測試或檢驗之結果及其結論；
- (三)、 各原料與中間產品個別的存貨紀錄應相符；
- (四)、 標示及原料藥包裝材料規格的測試及審查應以書面紀錄；
- (五)、 拒用之原料、原料藥包裝材料及標示等的處置。

#### 四、製造管制標準書

- (一)、 為確保批次與批次間的均一性，原料藥或中間產品的製造管制標準書，包括批次大小等，應由專人制訂，註明日期並簽名，再經由他人獨立審核，註明日期並簽名。製造管制標準書應由品質管制單位審查及核定，其制訂應有書面作業程序說明，且加以遵循。
- (二)、 製造管制標準書應包括：
  1. 原料藥或中間產品的名稱和識別參考碼 (有參考碼者)；
  2. 原料或中間產品完整清單，其名稱或代碼應能顯示品質特性；
  3. 正確的敘述每一原料或中間產品的重量或量測值，使用相同的稱量制度 (米制、常衡制、或藥衡制)；若有適當的辨識，允許合理的變異；
  4. 製造場所及主要製造設備；
  5. 製造步驟順序；
  6. 製程參數使用之範圍；
  7. 取樣步驟和製程管制及其可接受範圍；
  8. 完成個別製造步驟和/或全部製程之時間限制；
  9. 於適當的製程階段，敘述預期產量(率)或量測值之範圍；
  10. 預期產量(率)的說明，包括最大及最小的重量或預期產量百分率之範圍，超出該範圍即需進行調查；
  11. 原料藥或中間產品之儲存要求，包括包裝材料、標示和特殊儲存的條件；
  12. 完整的製造程序任何特別注意事項或參考資料。

#### 五、批次製造及管制紀錄

- (一)、 應建立每一批次原料藥的批次製造及管制紀錄，及其完整相關的資

料。

(二)、應含準確的製造程序或參考適當的製造管制標準書，查核其準確度、日期和簽名。

(三)、應含批次製造的每一個重要步驟，包括：

1. 日期、時間；
2. 每一個主要的使用設備名稱之識別；
3. 每一批次之特定識別，包括重量、檢驗結果及製造中使用之原料、中間產品和任何重製/再製產品之批號；
4. 關鍵製程參數之實際記錄結果；
5. 製程及實驗室管制結果；
6. 在適當製造階段的實際與理論產量(率)之比較說明；
7. 原料藥或中間產品的包裝及標示之描述；
8. 取樣之作業；
9. 操作每一個關鍵步驟時的執行者及直接監督者或核對者之簽名；
10. 任何偏差調查之執行及結果；
11. 放行檢驗的結果。

## 六、製造紀錄審核

(一)、應建立放行前之審查和核准批次製造、管制和實驗室紀錄(包含包裝及標示)及決定原料藥是否符合既定規格的書面作業程序，並予以遵循。

(二)、關鍵製造步驟的批次製造及管制紀錄，應由品質管制部門審查及核准，以確定批次放行或運銷前，符合已建立及核准的書面程序及規格。非關鍵製造步驟的批次製造及管制紀錄，可由合格之製造人員或其他單位人員依核可之步驟審核。

(三)、對於下列無法解釋的差異所進行之調查，應建立書面作業程序，並予以遵循：

1. 結果不符合製造管製標準書之預期產量(率)範圍者；
2. 不符合既定規格之批次；
3. 任何不符合既定規格之檢驗結果。

(四)、除調查原料藥失效或差異批次外，不論與此批次有關之其他批次是否已運銷，仍應加以調查。



(五)、應製備書面調查紀錄，其內容應包含：

1. 調查的原因；
2. 執行調查摘要應包括所有實驗室的檢驗及其結果；
3. 調查結果應包括調查中所有實驗室檢驗的結果；
4. 與失敗或差異相關的批次，所作的矯正行動及其結論；
5. 負責核定調查紀錄人員的簽名及日期。

## 七、實驗室紀錄

(一)、實驗室紀錄應包括為了需要確保符合已建立之既定規格、標準、檢驗和含量之測試，所獲得之所有數據：

1. 待測樣品的描述，包括：樣品來源、數量、批號或其他特定編號、取樣日期及測試日期。
2. 每種樣品檢驗方法的說明。
3. 依據方法之要求，每一樣品取用的重量或量測結果，及製備實驗室參考標準品、試劑和溶液及其測試數據或引用參考等之記錄。
4. 每次檢驗獲得之所有數據的完整記錄，包括由實驗室儀器所測得的圖表及圖譜，及其正確地判定，以顯示中間產品、原料藥、或製程及批次之檢驗結果。
5. 與檢驗相關的所有計算之紀錄，包括：量測單位、轉換係數及當量係數。
6. 檢驗結果的陳述，並包含如何測試原料、中間產品或原料藥等之品質、純度及與既定標準比較的結果。
7. 每次檢驗時執行人員的簽名、或縮寫名，以及測試日期。
8. 應由第二位人員的簽名、或縮寫名，以顯示其已對原始紀錄的正確性、完整性及符合既定的標準進行再審查。

(二)、應保存下列完整之紀錄

1. 任何已建立分析方法之修正，包括修正之理由，確認修定之結果的準確度和可信度至少與已建立方法相當之數據；
2. 實驗室參考標準品、試劑標準溶液之製備和檢驗；
3. 定期校正實驗室儀器、裝置、儀錶和記錄裝置；
4. 原料藥之所有安定性試驗的執行；
5. 不符合規格之調查。

## 八、運銷紀錄

運銷紀錄應含原料藥或中間產品名稱，收件人的名稱、日期、寄出數量、批號或控制號碼。

## 九、怨訴紀錄

- (一)、 應有特定的檔案以保存原料藥每一個怨訴的書面紀錄。
- (二)、 怨訴書面紀錄檔案應保存在原料藥之製造、加工、包裝之檔案中。若這些書面紀錄檔案能隨時取得供查閱，則此檔案亦可保存予他處。
- (三)、 原料藥的怨訴書面紀錄應至少保留到原料藥有效期間後一年或收到怨訴後一年，取時間較長者。若為有再驗日期的原料藥，此書面資料應保留到該批次運銷後三年。
- (四)、 怨訴書面紀錄應包括：
  1. 怨訴者姓名和地址；
  2. 提出怨訴者之姓名和電話號碼；
  3. 怨訴的性質 (含原料藥之名稱、批號)；
  4. 接到怨訴的日期；
  5. 初期的處理 (含日期及處理行動之人員)；
  6. 任何後續的處理；
  7. 提供原怨訴者之回覆的內容(含日期及被回覆者)；
  8. 對中間產品或原料藥處理的最後裁決。

## 拾貳、怨訴與退回原料藥(或中間產品)之處理

### 一、怨訴

- (一)、 對所有書面及口頭提出之怨訴，應以書面規定其處理作業程序，並遵循之。
- (二)、 無論口頭或書面的怨訴均應予記錄，而且依書面作業程序進行調查。
- (三)、 怨訴之紀錄應予保存，以作為評估未來的趨勢，與產品相關之怨訴頻率及其嚴重性。若有必要，應立即予以矯正。
- (四)、 回應訴怨而做之調查，應以書面記錄之，內容應包括調查結果及應採取的矯正措施。調查報告紀錄或其副本，應與調查前依既定程序執行之紀錄檔案一併保存。
- (五)、 若未進行調查，亦應以書面記錄之，內容應包括為何不需調查的理由，以及作此決定之負責人員姓名。

## 二、退回

- (一)、 退回原料藥或中間產品之接收、操作、檢驗和處置應建立書面作業程序，並予以遵循。
- (二)、 退回的原料藥或中間產品經鑑別後應分開儲存。
- (三)、 若被退回的原料藥或中間產品是回到庫存品存放處，則退回之原因不可是因品質的問題，而且所退回的原料藥產品之完整性應予以確認。
- (四)、 若無法確保被退回的原料藥或中間產品的品質或純度，則該產品應予以銷毀；若經重製或再製後尚能符合既定規格者，則可進行重製或再製。
- (五)、 原料藥或中間產品退回之紀錄應予以保存。

## 三、回收

- (一)、 應有書面作業程序規定在何種情況下需考量產品的回收。
- (二)、 回收之書面作業程序應包含有如何評估、通告及回收物應如何處置。
- (三)、 若發生嚴重不良反應事件或潛在生命威脅的情況時，應通報地方及中央衛生主管機關。

## 拾參、確效

### 一、確效政策

- (一)、 藥廠確效之政策、目標及達成的方法，應包括製程、清潔方法、分析方法、製程管制檢驗方法、電腦系統及設計、審查、核准人員之職責，及每一確效階段之文件，應建立書面作業程序。
- (二)、 所有原料藥製造步驟均應建立書面之確效作業計畫，並予以遵循。
- (三)、 確效研究為確保特定製造程序的可信度和一致性，以及使最終原料藥具均一性，並符合既定規格。

### 二、驗證

執行製程確效前，其使用的設施及設備應完成適當的驗證。驗證一般含下列項目：

- (一)、 設計驗證  
為一種確認作業，旨在確認設施或設備或系統能適合使用的目的。
- (二)、 安裝驗證  
為一種確認作業，旨在確認設施或設備於既訂條件下安裝，並能於

限制條件與耐受範圍內呈恆定性能之措施。

(三)、操作驗證

為一種確認作業，旨在確認設施或設備於其操作極限範圍與正常範圍內能正常運轉。

(四)、性能驗證

為一種確認作業，為操作驗證之一種，旨在確認設施或設備能持續穩定的表現其應有之性能。

三、製程確效

(一)、製程確效之執行應包括對最終原料藥品質及純度有重大影響的步驟：

1. 藉重要的產品屬性來鑑別原料藥。應考慮的屬性包括：化學純度、定性和定量的不純物描述；物理特性如粒徑大小、假/真密度、多項晶態形狀、水份及溶劑含量、均一度及微生物（產品易遭微生物污染者）。
2. 鑑別可能影響原料藥重要品質屬性的製程參數。重要的製程參數應由科學化的判斷來決定，通常依據產品的研究、放大試驗批次或製造經驗所獲得之資訊來訂定。
3. 訂定在例行製造與製程管制下的每一個重要製程參數之範圍。訂定重要製程參數之範圍所依據的數據，通常得自實驗室研究或放大試製的批次，除非此特殊的參數只能由量產規模時才能測得。

(二)、舉例可能定義為重要製程的步驟如下：

1. 相變化，如溶解或結晶；
2. 相分離，如過濾或離心；
3. 引起化學變化的步驟；
4. 改變溫度或 pH 的步驟；
5. 多種原料之混合步驟；
6. 操作步驟會引起表面積、粒徑大小、假/真密度、或均一度改變者。

(三)、在製程確效研究中主要製程參數（如反應時間、反應溫度、反應物之比例、濃度、壓力、pH 值、及不純物含量）應予控制及監測。與品質不相關的製程參數，例如使能量之消耗達最小化及設備使用的變異數控制，不需要包含於確效製程中。

製程確效應確認每一種原料藥之不純物描述是在規格限制內。而且是與製程發展時所測得或用於毒理研究之批次相似

(四)、製程確效計畫書

1. 應建立書面的確效計畫書明述如何執行製程確效。此計畫書應由品質管制部門和其他權責單位之審查和核准。
2. 確效計畫書應包含下列事項：
  - (1) 確效之目的和範圍；
  - (2) 確效負責部門之組織、人事及權責任務；
  - (3) 經適當判定後，選擇執行之確效種類；
  - (4) 製程確效作業實施的次數；
  - (5) 用於製程之原料及其品質 (如回收或新的溶劑)；
  - (6) 製程說明 (如化學品、操作單元、製程流程圖的討論)；
  - (7) 所有製程使用之主要設備，其種類/設計、安裝和操作驗證；
  - (8) 原料藥重要品質屬性；
  - (9) 重要製程參數和操作範圍；
  - (10) 取樣計畫 (如收集樣品之取樣點、頻率、量、和收集樣品的步驟)；
  - (11) 規格及檢驗數據；
  - (12) 達成確效可接受的標準；
  - (13) 當製程確效失敗時應遵循之步驟。
3. 任何確效計畫的改變應予適當的判定並以書面定之。

#### (五)、先期性確效

1. 先期性確效應用於原料藥運銷前，為新的或本質上經過修正所使用的製造製程。此種先期性確效的達成應包含依照已建立的確效計畫，對多次批次的製造、取樣及檢驗，以得到並評估已書面訂定作業程序之製程及分析管制的資訊。
2. 製程執行先期性確效時，應由實驗室研究及放大試製批次所得之數據確認重要的品質屬性和規格、重要步驟、控制範圍及製程中測試。經放大試製批次所獲得之數據應能提供再確認或改進先前之工作；生產放大批次所獲得之數據則應顯示出製程之一致性。
3. 製程確效執行的次數應依據製程的複雜性或製程改變之大小來考量。雖然一般的原則應採用連續三次合格的批次，但為保證製程的一致性，也可以另外增加批次加以證明 (如複雜的原料藥製程或完成時間較長的原料藥製程)。若確效失敗的原因與製程的本身無關 (如停電或設備損壞)，則此批次應由確效研究中去除，而再加入其他批次之確效數據。

4. 製程確效應使用能夠定量產品屬性品質的分析方法。分析數據結果應予評估。確效報告應經核准計畫書之相同單位予以核准。

#### (六)、併行性確效

1. 併行性確效可考量為先期性確效的一部分。批次有限不能在一定的時間內完成原料藥製程的確效，以致無法提供再次製造所需之參考數據，其原因包括：
  - (1) 僅生產有限批次的原料藥供臨床試驗用藥或罕見疾病用藥使用；
  - (2) 不常生產之原料藥批次（市場需求有限，多且複雜的製造步驟且完成時間長之製程）；
  - (3) 經由修正之製程所製造之原料藥批次（如確效製程之重要操作參數不在已證明之可接受範圍，且經密集分析測試者）。
2. 在上述情況下，藥廠應執行下列所有事項：
  - (1) 以書面說明在原料藥運貨銷售前未完成確效的原因；
  - (2) 除了原料藥放行運銷前之重複製造作業，應執行所有拾參、三、(五)節所討論之先期性確效的項目；
  - (3) 每一批原料藥製程中監測及檢驗及其結果，應可顯示原料藥生產的結果符合既定品質特性和規格（此數據也應納入確效計畫加以評估，以判定製程之一致性）；
  - (4) 品質管制部門應評估批次製造記錄、製程中管制、和由每一個批次製程操作之分析數據，以決定每一個批次是否放行。
3. 下列各項非執行確效之正確行為：
  - (1) 不當的延遲完成時間或避開有意義的確效；
  - (2) 在完成確效前的一段時間，生產運銷原料藥。
4. 原料藥在銷售前，製造的批次數量和頻率應足以完成確效，不應以上述情況之併行性確效取代。如果數據分析的結果顯示已生產銷售製程之確效尚未完成，在執行矯正且完成確效之前，不准銷售。

#### (七)、回溯性確效

1. 回溯性確效可應用於已建立之製程，且沒有會影響原料藥重要品質屬性的重要改變（如原料、設備、系統、設施或在製造的製程）。這種確效方式只有在過去的原料藥批次已有足夠的資料以顯示此製程可持續製造可接受的產品：
  - (1) 重要的產品屬性及其製程步驟參數已被鑑別，並有書面文件。

- (2) 以書面訂定製程中適當的規格及管制。
  - (3) 除了操作人員的過失或非設備適用性引起之失靈外，沒有異常的製程和產品上的失敗率。
  - (4) 已建立原料藥的不純物描述。
2. 確效計畫書應包含批次選擇的標準及用以評估判定製程一致性之分析數據。
  3. 由製程決定用於審查的批次數目。通常應檢測十到三十之連續批次的數據，以評估製程的一致性。任何不符規格之批次亦應包含在審查範圍內。在審查期間的所有被選用之批次應由同一製程所製得，並遵循相同之現行原料藥的管制措施及測試方法。另外增加對儲存樣品之檢測，可用以保證獲得製程回溯性確效必要之數據。
  4. 應由適當的人員評估所獲得之數據，並應製備含結果摘要和適當結論之最終確效報告。此報告應由原核准確效計畫書之單位審查和核准。
  5. 回溯性確效亦可作為先期性確效之補充和建立特定製程之信心之額外數據。

#### 四、確效審查

系統和製程確效應在一定的期間內予以評估，以確認操作方法仍為有效。

#### 五、清潔方法確效

- (一)、設備的清潔方法應予以確效。通常清潔確效應在可能直接產生污染或交叉污染，而影響產品品質之情況或製造的步驟執行。在早期合成的步驟，由於殘留物會在下個純化步驟移除，也許可以不需要經過確效的清潔方法。
- (二)、確效計畫書應明確的說明：待清潔之設備、方法、材料及程度、需要偵測及管制的參數和分析方法。此計畫書應指出取樣的方法（直接表面取樣、洗滌取樣），及如何收集、標示、及傳送至分析實驗室。
- (三)、清潔方法的確效應顯示設備真實的使用情況。如果不同原料藥或中間產品使用相同的設備，而且此設備的清潔是用相同的步驟，則可以選擇最差狀況的原料藥或中間產品進行確效。最差狀況產品的選擇應綜合考量下列因素，包括：效價、毒性、溶解度、安定性、或清潔困難度等。
- (四)、取樣的方法應能測出清洗後存在於設備表面的殘餘物之數量。取樣方法通常包括直接表面取樣、洗滌取樣或其他的方法（如直接萃取），以檢驗不可溶及可溶的殘留物。已確效的分析方法應具有足

夠的專一性及靈敏度，以偵測設備清潔後之殘留物或污染物。

- (五)、應依據最有害殘留物的性質訂定實際可行且能證實的限量範圍。最低濃度限量設定的方法應依據於原料藥或最有害殘留物之最小藥理、生理作用活性。
- (六)、原料藥要減少微生物負荷量和內毒素污染的製程，在進行設備清洗和衛生的研究時，應特別考量。(例如：非無菌原料藥用於製造非經腸道之製劑)。
- (七)、確效後之清潔步驟應有檢查的方法，以保證此清潔步驟用於例行之清潔是有效的。可能的話，設備亦應目視檢查其清潔度。

## 六、分析方法確效

- (一)、應清楚了解分析步驟之目的。
- (二)、除非採用最新藥典或主管機關文獻有記載之分析方法，否則分析方法須加以確效。所有分析方法適用性之確認應於真實情況下執行，並予以紀錄。
- (三)、應考慮下列典型的確效特性：
  1. 準確度；
  2. 精密度；
  3. 專一性；
  4. 最低檢測濃度；
  5. 最低定量濃度；
  6. 線性；
  7. 範圍；
  8. 耐變性；
- (四)、分析確效執行的程度應由分析的目的及原料藥製程的階段決定。

## 拾肆、臨床試驗用原料藥

### 一、一般原則

對新藥審查發展階段藥品的製造，不是所有前面章節的內容都適用。本章節提供此種特殊情況下特定的基準。

### 二、品質保證措施

- (一)、確保適當的品質管制措施及藥品優良製造規範原料藥作業基準的觀念已應用於每一批次臨床試驗用原料藥之核准機制。



- (二)、 生產臨床試驗用原料藥之製造應與製劑之臨床發展階段所用原料藥一致。製程和分析方法隨著對製程了解的增加和製劑由前臨床階段至臨床階段的改變，可有彈性修正。
- (三)、 生產欲使用於人類或動物臨床試驗用製劑之原料藥時，製造者應確保臨床試驗用原料藥是在合格之設施下製造，使用適當的製造和管制步驟，以確保原料藥之品質、安全和均一性。

### 三、品質管制部門

- (一)、 用於臨床用原料藥，亦應建立與商業化產品相當的獨立品質管制部門，以核准和拒用每批次之原料藥。
- (二)、 某些品質管制部門執行的一般檢驗，可以在其他的地方操作。
- (三)、 品質管制的檢驗應包含原料、包裝物、中間產品和原料藥的檢驗系統。
- (四)、 用於研究試驗之原料藥的標示，應予適當管制和鑑別。

### 四、設備和設施

- (一)、 在所有臨床發展試驗階段之原料藥製造，應訂定書面作業程序，以保證使用之設備已校正、清潔及適用。
- (二)、 設施使用之程序應確保原料、包裝材料、標示材料、中間產品和原料藥的操作，可避免污染及交叉污染。

### 五、原料管制

生產供臨床試驗階段用原料藥之原料，應予以檢驗評估，或應由供應者提供分析證明及鑑別檢驗結果。

### 六、製造和製程管制

- (一)、 實驗紀錄簿或批次製造紀錄，可用來做為製造臨床試驗用原料藥所需之書面資料；內容應包含所有製造有關的原料、容器、封蓋、包裝材料、標示材料、中間產品、原料藥、設備、製造和科學化的觀察。
- (二)、 預期產量(率)可較商業化之製造有更大的變異和定義。

### 七、製程確效

- (一)、 在早期的臨床階段，常常僅製造單一批次的原料藥。重要的製造改變可能使得製造批次之再現性困難或不準確，因此可只執行有限的製程確效。
- (二)、 當單一或有限之原料藥批次被製造作為臨床試驗用製劑之情況

下，併行性確效也許適用。所獲得之確效數據應包括大部分製程和最後步驟之檢驗數據，以顯示此製程產量和原料藥符合既定之規格和品質。

- (三)、先期性的確效應使用於最初生產為臨床試驗用之多個批次的原料藥，且無論這些原料藥的生產是否為放大試製或小量製造。當放大試製或小量製程被放大為商業化生產，其製程應進行完整之確效研究。

#### 八、變更管制及紀錄

- (一)、在臨床發展階段，當製程技術得到新資訊或放大生產時，預期會變更製程。
- (二)、所有製程的修正應予以適當的書面紀錄。

#### 九、實驗室管制

- (一)、用於評估臨床試驗用原料藥之分析，應基於科學原理。
- (二)、應建立儲備原料藥樣品之系統，並予以遵循。此系統應確保在產品核准、期滿或中斷新藥申請研究、新藥申請後，仍有足夠的儲備樣品及適當的保存期間。

#### 十、文件系統

- (一)、應建立確保臨床試驗在發展和原料藥製造所得之資料均以書面紀錄的系統。此類資料應併入製程發展報告中。
- (二)、用於支持臨床試驗用原料藥批次放行的分析方法之發展和執行，應予適當的書面紀錄。
- (三)、應有保存製造和控制紀錄之系統。此系統應確保紀錄在產品核准、期滿或中斷新藥申請研究、新藥申請後，仍有足夠及適當的保存期間。

#### 拾伍、委託製造或檢驗

- 一、委託者應評估製造或檢驗之受委託者，以確定受委託者之操作遵循藥品優良製造規範原料藥作業基準。
- 二、委託者與受委託者間應有書面之合約書，並詳細訂定雙方的義務。
- 三、合約書中應訂定賦予委託者評鑑受委託者品質之權利。
- 四、未得到委託者之評估和核准前，受委託者不應轉委託任何工作給其認可之第三者。

- 五、 受委託者應保存和隨時可提供製造或檢驗的資料。
- 六、 製程、設備、檢驗方法、規格或其他合約上的要求不應隨意變更，除非此變更已告知並經委託者核准者。
- 七、 委託者應負產品責任。

## 拾陸、代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商

### 一、適用範圍

本章節適用於不是原料藥原製造廠之任何第三者；如貿易、買賣、再標示、處理、分銷或儲存原料藥或中間產品者。

所有代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商須符合本基準之規定。

### 二、銷售之原料藥或中間產品之可追溯性

代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商須完整保有其銷售之原料藥或中間產品的可追溯性資料。書面紀錄應予以保存 [本基準拾壹、一、(四) 之內容]。並可提供，含：

- (一)、 原製造廠之識別；
- (二)、 原製造廠之地址；
- (三)、 訂購單；
- (四)、 提貨單 (運送紀錄)；
- (五)、 收據紀錄；
- (六)、 原料藥或中間產品名稱；
- (七)、 製造商製造批號；
- (八)、 運送及分銷紀錄；
- (九)、 所有可靠的分析證明書 (COA)，含原製造廠之分析證明書；
- (十)、 再驗日期或有效期間。

### 三、品質管理

代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商應建立書面作業程序，並依本基準所訂之內容，實施品質管理之系統。

### 四、原料藥或中間產品之再分包裝、再標示及持有之規定

- (一)、 原料藥或中間產品之再分包裝者、再標示者及其持有者，應遵循本基準之規定，以避免混雜或損害原料藥或中間產品之純度。
- (二)、 再分包裝應在適當的環境條件下操作，以避免污染或交叉污染。

### 五、安定性

如果原料藥或中間產品再分包裝的容器與原製造廠之種類不同，則應做安定性研究，以調整有效期間或再驗日期。

## 六、資訊交換(Transfer of Information)

- (一)、代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商應將由原料藥或中間產品製造廠之所有品質或法規的資訊交付給購買之客戶，反之亦同。
- (二)、代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商，應提供原製造廠之原料藥或中間產品的名稱和批次號碼，給購買之客戶。
- (三)、當衛生主管機關提出要求時，代理商應提供原製造廠原料藥或中間產品之鑑別的資料。可由原製造廠直接回覆衛生主管機關或依據代理商與原製造廠法律上授權的關係，經過授權的代理商回覆。(授權表示是原製造廠之授權)。
- (四)、分析證明書 (COA) 應符合於本基準拾、三、(二)章節之內容。

## 七、怨訴及回收之處理

- (一)、代理商、經紀人、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商應依本基準拾貳章保有怨訴及回收之紀錄。
- (二)、如果怨訴情況是屬於理由正當者，則代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商，應與原料藥或中間產品原製造廠仔細檢討此怨訴，以決定是否需要做更進一步的行動，並告知其他已接收到此原料藥或中間產品之購買客戶或衛生主管機關，且應調查怨訴及回收的原因，並由適當的當事者予以記錄及保存。
- (三)、如果原料藥或中間產品之怨訴歸因於原製造廠，則代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商保存的紀錄中，應含有由原料藥或中間產品所接受到的所有回覆的資料 (包含提供的日期及資訊)。

## 八、退回處理

退回的產品應依拾貳、二章節的規定處理。代理商、貿易商、經銷商、分包裝商、再標示商應保留退品產品的文件紀錄。

## 拾柒、生物技術製程原料藥

本規範是針對經由細胞培養/發酵製程所製造原料藥之特別基準。

### 一、通則

- (一)、 本章主要說明在前述章節中未能適當加以涵蓋的部份，針對使用天然或經由基因改造的生物有機體(organisms)，進行細胞培養或發酵來製造原料藥或中間產品特定的管制。本章與其他部分章節並非獨立而不相關的。一般而言，在其他章節所描述之原則是適用的。以傳統製程製造小分子量物質之發酵原理和利用基因改造或非基因改造生物有機體(organisms)來製造蛋白質及（或）多胜說之發酵原理是相同的，主要的不同是在管制的程度。本章節主要在強調其不同點。一般而言，用在生產蛋白質及（或）多胜說之生物技術製程的管制等級，較傳統發酵的管制為高。
- (二)、 「生物技術製程」是指以細胞或生物有機體經由基因重組(recombination DNA)，融合瘤 (hybridoma)，或其他生物技術來製造原料藥的製程。「生物技術製程」製造的原料藥，通常是大分子量成分，如蛋白質和多胜說，應依本章特定的規範來執行。一些小分子量的原料藥如抗生素，氨基酸，維生素，和碳水化合物，也可以用基因重組的技術來製造。這些小分子原料藥管制的程度和傳統的發酵相似。
- (三)、 「傳統發酵製程」係指用大自然原有的微生物或利用傳統方法來改造的菌株；例如用輻射或化學突變誘導；來生產原料藥。以傳統發酵生產的原料藥一般是小分子量的產品，如抗生素，氨基酸，維生素，和碳水化合物。
- (四)、 由細胞培養或發酵方法製造中間產品或原料藥的生物技術製程包括有：細胞培養，或由生物有機體來進行萃取和純化。要注意的是，在製程中可能會有新增的步驟。如物理化學性質的修飾。由於所使用的原料來源（培養基、緩衝液等成分）也可能提供潛在微生物污染源的生長環境。依據所使用的細胞或生物有機體來源、製備方法、原料藥及中間產品所要製造及使用的劑型，在製程中適當製造的階段，必須監測及管制生物負荷量、病毒污染和/或內毒素。
- (五)、 在製造過程中的所有步驟，應建立適當的管制，以確保原料藥和/或中間產品的品質。由於本基準是由細胞培養和發酵之階段開始，在這之前的步驟（如細胞庫 cell banking）應於適當的管制下操作。本基準適用於由細胞庫取出後，開始細胞培養或發酵階段後的製程。

- (六)、 應有適當的設備和環境管制以使污染的風險減少到最低的程度。應依據生產的步驟和條件 (開放、密閉、或適當管制的工作系統)，訂定環境品質可接受的標準和檢測的頻率。
- (七)、 製程管制一般應考慮：
1. 工作細胞庫之維護；
  2. 正確的細胞接種和細胞製程放大；
  3. 在發酵及組織培養中，關鍵操作參數之管制；
  4. 正確的在製程中監測細胞生長，存活能力 (對大部份細胞培養步驟)及生產率；
  5. 為避免在採收和收集純化過程中，造成原料藥或中間產品之污染 (尤其以微生物特性存在的污染源)及品質不良的影響，應採取適當確效管制程序，以除去細胞成分、細胞碎片和培養液；
  6. 當需要時，於適當的製造階段，監控微生物負荷量和內毒素的含量；
  7. 病毒安全性的考量應參考 ICH Q5A 規範所述「生物技術製程產品的品質」Quality of Biotechnological Products：由人類或動物細胞來源生產生物技術產品的病毒安全性評估 (Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.) 之病毒安全性考量。
- (八)、 必要時，應說明如何由產品去除培養液成分，宿主細胞之蛋白質及其他製程和產品相關的不純物和污染物。

## 二、細胞庫的維護和紀錄之保存

- (一)、 種源細胞庫應有嚴格的管制，只有經過授權的人員才可以執行取樣等作業。
- (二)、 細胞庫應保持在經過設計的儲存條件下，以維持細胞生存的能力和防止污染。
- (三)、 由細胞庫取用小瓶以及儲存條件之紀錄，應予以完整保存。
- (四)、 必要時，細胞庫應定期監測，以決定是否適合使用。
- (五)、 對於細胞庫更完整的討論，請參考 ICH 規範 Q5D 生物技術產品的品質 Quality of Biotechnological Products：細胞基質的衍生物及特性化用以生產生物技術產品及生物製劑 (Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products)。

## 三、細胞培養/發酵

- (一)、 當細胞基質，培養液，緩衝液，和氣體需要無菌充填時，應盡可能使用密閉或管制 (contained) 的系統。如果在開放的容器中進行細胞接種，細胞的移置或其他的添加物等 (如：培養基、緩衝液)，應有管制及操作步驟將污染的風險降到最低。
- (二)、 由於原料藥之品質會受到微生物污染的影響，使用開放容器之操作應在具有生物安全性之操作台或類似之管制環境中進行。
- (三)、 操作人員應穿戴適當的防護和特別的預防措施來進行細胞培養。
- (四)、 應監測關鍵的操作參數 (如溫度、pH、振盪速率、加入氣體、壓力)，以確保與已建立之步驟一致。細胞生長，存活率 (對大部分的細胞培養製程)，必要時，生產率也應該要予以監測。關鍵參數可能會隨不同製程而異。對傳統的發酵，有些參數 (如細胞存活率)，可以不需要監測。
- (五)、 組織培養的設備於使用完畢後，應予以清潔和滅菌 (sterilized)。必要時，發酵的設備應予以適當的清潔、衛生維護及滅菌。
- (六)、 培養液使用前應予以適當的滅菌，以保護原料藥的品質。
- (七)、 應有適當的管制程序，以測試污染及決定要採行的措施。該管制程序應包括評估產品污染所造成的影響、去除設備污染的步驟以及確保下一批次產品繼續生產不會受到污染的條件。如果在發酵製程中，發現有外來微生物，應予以適當的鑑別，必要時，該污染原對產品品質的影響應予以評估。評估的結果應做為該產品品質判定的考量。
- (八)、 污染事件結果的紀錄應予以保存。
- (九)、 如果在多種產品的生產過程中，有使用共用的儀器後，在不同產品利用該設備生產過程的前後，應採取適當的清潔措施，必要時，需採取適當的檢驗方法，將交叉污染的風險減少到最低。

#### 四、收集、分離及純化

- (一)、 收集步驟，無論是移除細胞、細胞成分或是收集分裂後的細胞碎片成分，應在適當的設備及特別設計的環境下操作，使污染的風險降到最低。
- (二)、 收集和純化的管制程序應包括除去生產用之生物有機體或對其進行不活化對處理，並除去細胞碎片和培養液成分 (用來減少分解、污染或品質降低的影響)，該管制的程序應有適當的確效，以確保每批中間產品或原料藥能取得一致的品質。
- (三)、 所有的設備使用後，應以適當的方法進行正確的清潔及衛生的管



制。如果製造過程是相同產品連續性多批次的生產，在不危害中間產品或原料藥的品質的情況下，使用的設備可以視情況不需特別加以處理。

- (四)、 如果使用開放系統，純化步驟應在能適當維持產品品質之環境的條件下操作。
- (五)、 如果多種產品使用同一設備，也許要增加一些適當的管制，例如使用專用的層析樹脂，或是增加必要的檢驗。

#### 五、病毒去除和去活性化步驟

- (一)、 更詳細的資料請參考 ICH 規範 Q5A 「生物技術製程產品的品質」 Quality of Biotechnological Products：由人類或動物細胞來源生產生物技術產品的病毒安全性評估（Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.）。
- (二)、 對某些製程，病毒去除和去活化是關鍵性的處理步驟，應在經過確效的參數範圍內操作。
- (三)、 應採取適當的預防措施，以防止病毒去除和去活性化步驟之前或之後的病毒污染。因此，開放性的操作應在與其他操作過程分開的場所進行，且需在獨立分開的空調管制區下進行。
- (四)、 不同純化的步驟，通常不使用相同的設備。如果使用相同的設備，則在再使用之前，設備應予以正確的清潔及採取衛生措施。應有特別的防範措施，以避免潛在的病毒，經由設備或環境，由先前步驟傳遞下來。