



## 《國際 GMP 標準專區》

### 對照樣品及留存樣品之管理

有鑒於近年來藥品仿冒、上市後藥品不良品通報事件頻傳，藥廠若對所製造的每批產品、甚至於所使用的原物料都留下足夠的樣品供辨識與檢查，將有助於調查與追蹤藥品品質不良的根本原因，或釐清藥品的真偽。國際 PIC/S GMP 規範原料與產品皆應留下足夠的樣品供必要時之檢查，並依據目的不同將樣品分為「對照樣品 (Reference sample)」及「留存樣品 (Retention sample)」。本編將針對國際 PIC/S GMP 對於對照樣品及留存樣品之規範條文 (總則 1.4、6.14 及附則 19) 與相關執行面議題進行探討。

#### 一、「對照樣品」及「留存樣品」之定義

##### (一) 對照樣品 (Reference sample)

為分析目的而儲存之樣品稱為「對照樣品」，是以產品製造過程中須經 QC 抽樣、分析檢驗/檢查後放行的樣品，皆需留下所謂的對照樣品，以供後續再次檢驗之需求，包括使用的所有原料、包裝材料 (直接包材與標示材料)、最終產品等放行檢驗之樣品，以及部分半成品/中間產品放行檢驗之樣品等。

##### (二) 留存樣品 (Retention sample)

為識別目的而儲存之樣品稱為「留存樣品」，是以每批完成最終包裝的產品皆需留下完整包裝型式之留存樣品，以供後續之外觀檢查與辨識需求，包括所有內容物、包裝、標示、病人用藥說明書、批號、未效日期等資訊，皆應完整保留。

#### 二、對照樣品之實務面探討

對照樣品係供分析檢驗用，與 QC 樣品抽樣原則一樣，應抽取具代表性的樣品，例如於製程的開始和結束或有重大介入後抽樣；應於樣品容器清楚標示其內容物、批號、抽樣日期、自哪個容器取樣等資訊。(PIC/S GMP 總則 6.12~6.13)。對照樣品留存管理，整理如下：

##### (一) 原料/半成品/中間產品

1. 儲存期間：產品放行後至少二年。
2. 樣品數量：應有足夠數量，至少在兩種時機，可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。在從事

每次分析對照時，應使用沒有打開的包裝品。

3. 儲存條件：依原料及半成品/中間產品之儲存條件（例如，視情形，以冷藏儲存）。
4. 儲存場所：於製造廠，樣品可追溯性之紀錄應予保存，並可供主管機關審閱。

#### (二) 包裝材料（直接包材與標示材料）

1. 儲存期間：相關最終產品之架儲期間屆滿。
2. 樣品數量：應有足夠數量，至少在兩種時機，可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。
3. 儲存條件：應確保印刷之包裝材料於整個儲存期間其內容之可讀性，例如避免光照導致字體模糊。而且也必須要考慮到溫度與濕度可能影響標籤的粘著特性。
4. 儲存場所：包裝場所應保存每一批次之直接包裝材料及業經印刷之包裝材料的對照樣品，樣品可追溯性之紀錄應予保存，並可供主管機關審閱。

#### (三) 最終產品

1. 儲存期間：該批產品之末效日期後一年。
2. 樣品數量：應有足夠數量，至少在兩種時機，可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。在從事每次分析對照時，應使用沒有打開的包裝品。
3. 儲存條件：最終產品通常應保存在其最終包裝中，或與直接容器相同材質的包裝中，並儲存在產品標示的儲存條件下。
4. 儲存場所：於製造廠或批次放行場所，樣品可追溯性之紀錄應予保存，並可供主管機關審閱。

實際執行過程中，可能有例外作法，例如：將經印刷之包裝材料的對照樣品視為留存樣品的一部份，或將最終產品之對照樣品與留存樣品合併留存，上述作法應評估並證明其正當性與合理性後，於對照樣品管理 SOP 中敘明，並確認所留存之樣品仍達到要求與目的。最終產品之對照樣品與留存樣品合併留存之相關要求於後段說明。

### 三、最終產品的留存樣品之實務面探討

#### (一) 最終產品之留存樣品管理，應在下列情況下為之：

1. 儲存期間：批次末效日期後至少一年。
2. 樣品數量：每批產品之每一包裝型態皆應至少抽取一個留存樣品。
3. 儲存條件：考量留存樣品不是為分析目的而保存，是以對於儲存溫度、濕度、光線沒有特別的要求，但在整個儲存期間應該確保印刷之包裝資料/包裝材料的可讀性，亦須考慮溫度與濕度可能影響標籤的粘著特性。

4. 儲存場所：最好是儲存在進行產品最終放行之場所，例如：產品許可持有者。產品若為委託製造，應由委託者保存，或保存在受託者的製造場所，但委託者可在幾小時內取得。

(二) 例外情況：

在一些例外情形下，例如產品價格昂貴、批量極小或架儲期短的藥品，為識別的目的，最終產品之留樣可能須採取其他替代方法，例如：

1. 當批次紀錄中留存之直接包裝材料、折盒的標示、病人用藥說明書、給藥輔助裝置等紀錄，足以包括完整目視檢查相關項目時，可採批次紀錄中留存之標示材料樣品取代完整包裝型式之留存樣品。
2. 若產品資訊直接打印於容器上（無法黏貼於批次中），則留下具批次專一性之直接與二級包材的彩色照片或影印本是可以接受的，但應確認相關資訊可以簡易地閱讀，且已含括完整目視檢查相關項目(包含批號與二級包裝材料的版本，以及直接貼在直接包裝上的任何標記)，並由負責人聲明相關的照片或影印本與該批放行產品是完全相同。但仍須注意，若包裝中使用特殊彩色膠、點字印刷資訊或其它特殊二級包裝標記時，僅保存彩色照片或影印本，可能無法達到識別目的。

上述相關作法應評估並證明其正當性與合理性後，於留存樣品管理 SOP 中敘明，並應予以文件化，確保其可追溯性，以確認所留存之樣品或文件仍達到要求與目的。

#### 四、最終產品之對照樣品合併留存樣品

執行最終產品留樣時，藥廠常將對照樣品與留存樣品統一留存，但仍須注意：

- (一) 最終產品之留存樣品應儲存在產品標示的儲存條件下。
- (二) 每一包裝型態應有一完整樣品可供識別用途。
- (三) 樣品數量至少可供 2 種時機執行分析，從事每次分析對照時，應使用沒有打開的包裝品。如果該等可互換的樣品已經為分析目的使用過時，則空的直接包材與二級包材連同其病人用藥說明書不得丟棄，而且應該像未打開的留存樣品一樣保存到儲存期間結束。

#### 五、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，許多未屆效期批次之藥品可能還在市場上，為使該等批次繼續留在市場上，製造者應做出詳細的安排，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，該樣品能夠易於取得及分析。

#### 六、參考資料：

1. 「98 年 PIC/S GMP 論壇講座」陳映樺演講內容。
2. PIC/S GMP 附則 19、總則 第一章、第五章、第六章及第七章。

3. 瑞士 Swissmedic 之 GMP/GDP 技術解讀文件「Retention samples」(文件編號 I-SMI.TI.03, Version No. 01)。

(社團法人台灣藥物品質協會彙整)

### 《法規公告》

1. 行政院衛生署、經濟部 99 年 2 月 26 日署授食字第 0991100269 號、經工字第 09904601110 號令修正「藥物製造工廠設廠標準」部分條文。  
(檔案下載 [http://www.fda.gov.tw/people\\_laws.aspx?peoplelawssn=1129&keyword=&classifysn=68&key\\_classify\\_belong=180](http://www.fda.gov.tw/people_laws.aspx?peoplelawssn=1129&keyword=&classifysn=68&key_classify_belong=180))
2. 經濟部 99 年 3 月 23 日經工字第 09904601720 號公告  
主旨：訂定「核准工廠登記時附加負擔」，並自即日生效。  
依據：工廠管理輔導法第十七條第一項第一款及第二項。  
公告事項：申請工廠登記如涉及消防法規定之公共危險物品及可燃性高壓氣體之製造、加工、儲存使用者，於核准工廠登記時附加負擔，嗣後倘有增加生產設備或動力，應經符合消防法規定之消防專業機構或消防設備師或消防設備士檢查工廠消防設備符合規定並出具證明文件，始准工廠變更登記。

### 《活動訊息》

1. 本局訂於 99 年 5 月 4、6 和 7 日分別於台灣大學凝態科學中心暨物理學館國際會議廳、國立成功大學國際會議廳及中國文化大學推管教育部台中分部辦理「GMP 無菌作業技術論壇(一)」(藥事人員繼續教育學分 3 小時)，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301 或 [pdatc@ms17.hinet.net](mailto:pdatc@ms17.hinet.net)，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
2. 本局為協助國內藥廠提升製造水準與國際接軌，特延續往年計畫持續委託社團法人台灣藥物品質協會辦理「提升西藥製劑藥廠 GMP 符合國際標準之赴廠輔導」，意者洽該協會報名，傳真(02)87928549 或電子郵件 [swlin@mail.tpqri.org.tw](mailto:swlin@mail.tpqri.org.tw)，簡章下載網址 <http://www.tpqri.org.tw>。
3. 本局為協助國內藥廠提升製造水準與國際接軌，特延續往年計畫持續委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「提升無菌製劑廠 GMP 作業符合國際標準之赴廠輔導」，意者洽該協會報名，電話(02)25509301、傳真(02)25554707 或電子郵件 [pdatc@ms17.hinet.net](mailto:pdatc@ms17.hinet.net)。
4. 國內西藥製造業者經過政府多年的教育宣導及輔導，不少國內業者早已著手於製藥水準的提升，儘管 PIC/S GMP 標準在今(99)年 2 月才正式公告，但自去(98)年 6 月政府鼓勵業者主動申請 PIC/S GMP 符合性評鑑以來，迄今已超過 20 家藥廠提出申請，並有 8 家藥廠查核通過，獲得全廠符合 PIC/S GMP 之認證，而該 8 家藥廠中不乏經美國 FDA 或歐盟國家之認可者，顯見

國內製藥水準已與先進國家並駕齊驅。

5. 衛生署為提升國產製藥品質及確保國人用藥安全，近年來致力於推動國內藥廠採用 PIC/S GMP 國際標準，並積極培養專業稽查人才，厚實稽查能力，提升 GMP 稽查系統與國際接軌。特地於今年度邀請前 PIC/S 主席，亦為前澳洲 TGA 稽查長 Mr. Robert Tribe，於 99 年 3 月 15 至 19 日訪台，針對我國藥品 GMP 稽查體系、品質系統及稽查員之稽查能力，分別從法規面、技術面到實務面作整體之觀察、評估與考核。Mr. Robert Tribe 於整體的總結報告中，表示我國稽查人員之稽查技術與方法已達 PIC/S 水準，稽查作業之規劃、安排、流程與技巧等皆有卓越之進步，且稽查品質系統之標準亦趨近 PIC/S，並強調我國藥廠 GMP 管理能力已達國際標準。

獲得國際 GMP 專家肯定我國藥品 GMP 稽查系統與稽查能力已達國際水準，實為一大鼓舞，提升製藥品質與保障民眾用藥安全一直是政府與業界共同的職責與目標，而我國稽查體系及國內製藥水準不斷的提升，將是藥品品質安全有效的進一步保證，也是跨足國際市場最重要的後盾。這次透過國際 GMP 專家的眼光，我們看見了曙光，期許在大家努力下，儘早向 PIC/S 國際組織成功叩關。



GMP 電子報 第 19 期

中華民國 99 年 4 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署食品藥物管理局

電話：(02)26531318

11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.fda.gov.tw>

發行人：康照洲

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉 楊若英

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 [gmp@fda.gov.tw](mailto:gmp@fda.gov.tw)