

## 2021年GMP藥廠說明會

# GMP查核要點與常見缺失

周榕庭 稽查員

食品藥物管理署 品質監督管理組

110年11月16日、17日

藥求安全，食在安心



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

# 報告大綱

品質系統查核要點

設施設備、生產與管制作業查核要點

文件與數據完整性查核要點

溫馨小提醒

# Part 1 品質系統查核要點

藥品優良運銷規範 GDP

藥品優良製造規範 GMP

## 優良藥品 全民用藥

1 源頭管理 **GMP**  
原料藥廠 藥品優良製造規範

4 醫療院所/藥局

# 近年嚴重違反GMP缺失項目

	107年	108年	109年	110年(1-10月)
1	批次製造紀錄未確實填寫，且未能由產品容器追溯原始批次相關資訊。	生產紀錄填寫不實、原料管理作業不實。	持續安定性試驗偏離規格未落實調查與處置。	生產/檢驗作業紀錄不實。
2	電腦發現多筆檢驗數據有疑慮。	產品檢驗報告未能適當判定與放行。	產品製程發生異常未經調查即重工，且未有重工紀錄。	製藥品質系統失靈，未能依GMP維護驗證設施設備及執行生產管制作業。
3	人員對於無菌製程之技術知識、監督與管理不足無法確保產品之無菌性。	產品未完成檢驗即放行販售、檢驗結果有疑慮。	生產與管制作業紀錄不實。	發現未有標示批次製造紀錄之產品。

# 強化上市後產品品質之監督作業

108年6月12日函知相關公協會轉知會員

- 各項檢驗數據應**忠實呈現**廠內實際的作業情形，不應掩飾失敗之數據。

本署近年列為  
後續查核重點

- 檢驗若不合格，應執行**完整的調查**以**確認根本原因**，並延伸至該品項**其他批次**及**其他品項**是否有類似情形，若未能證明其品質無虞，應自市面上回收。

- 執行適當之**矯正預防措施**，以確保類似情形不會再發生。

- 應先**暫停相關藥品之生產及出貨**作業，俟完成全面性調查及相關矯正預防措施，並經主管機關同意後始可恢復生產與出貨作業。

品質異常事件未能適當調查並改善/類似事件一再發生

- ➔ 致使產品品質產生疑慮 ➔ 視為嚴重違反GMP規定
- ➔ 依情節停止一部或全部之製造或檢驗作業

# 強化上市後產品品質之監督作業

108年9月6日函知相關公協會轉知會員

- 近年發現**持續性安定性試驗未依計畫時程執行**、未依藥典檢驗項目更新產品檢驗規格，或檢驗結果未能符合上市許可要求等情事。
- 廠內應**全面檢視持續性安定性試驗執行情形**，未完成檢驗或有品質疑慮之產品，應暫停供應，且未完成調查與改善前，亦應**暫停生產**。
- 若經查核發現有產品之**持續性安定性試驗未依規定執行者**，將評為**嚴重違反GMP規定**，並依涉案情節**停止一部或全部之製造或檢驗作業**，有疑慮之產品亦應**一併回收**。
- 藥廠應依西藥藥品優良製造規範規定，**落實藥品之各項檢驗作業與持續性安定性試驗**，品質被授權人亦應負起各項**監督管理及認可職責**，以確保產品品質符合上市許可的要求

# 製藥品質系統-1

## 建立有效的監測與管控系统(第一部1.4)

### 1.4

(xii) 對於計劃性變更的先期性評估及其實施前的核准，具有適當的安排；

(xiii) 在任何變更實施之後進行評估，以確認達成品質目標，並且對產品品質沒有非預期的不良影響；



# 製藥品質系統-2

1.13 品質風險的評估是基於科學知識、製程的經驗，最終並連結至病患之保護；品質風險管理過程的努力、正式化及文件化之程度應與風險程度相稱。

## 變更管制作業

附則  
15  
11.2

如果在產品生命週期中提出對起始原料、產品組成物、製程、設備、廠房設施、產品範圍、生產或測試的方法、批量、設計空間可能影響產品品質或再現性之計畫性的變更或任何其它變更時，應具備書面程序，以描述所要採取的行動。

附則  
15  
11.4

對於評估計畫性的變更應使用品質風險管理，以確定對於產品品質、製藥品質系統、文件系統、確效、法規狀態、校正、維護保養以及任何其他系統的潛在影響，以避免非預期的後果，並規劃必要的製程確效、確認或再驗證工作。

附則15  
11.5-  
11.7

11.5變更應依照製藥品質系統，經由權責人員或相關的職能人員予以授權與核准。  
11.6支持性數據，例如，文件複印本，在最終核准之前，應加以檢討以證明該變更之影響已經確認。  
11.7在變更執行之後，及合適時，應執行變更之有效性評估，以確認該變更已成功完成。

# 製藥品質系統-3

應每年執行  
一次

## 產品品質檢討(第一部1.10)

應包含賦形劑，  
供應鏈應涵蓋製  
造廠與供應商

(i)用於產品之原料及包裝材料，特別是那些來自新來源者之檢討，尤其是原料藥供應鏈之可追溯性的檢討；

不僅列出異常事件，  
並檢討其調查與處  
置作業

(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；

(ix)任何其他先前產品製程或設備矯正措施適當性之檢討；

(vii)安定性監測計畫的結果及任何不良趨勢之檢討；

應繪製趨勢圖並訂定不良趨勢之判定程序(不同批次數據應共同比較)

製程/分析方法/上市許可  
有關之變更均應確實列載  
並檢討

(x)為新上市許可及變更上市許可所做之上市後許諾之檢討；

(v)製程或分析方法所有變更之檢討；

# 製藥品質系統-4

應考量建立產品放行規格

## 產品品質評估常見缺失

未明訂各評估項目之具體執行程序

產品放行/安定性數據趨近規格下限，未適當檢討與處置

部分檢討事項/批次有缺漏或記載內容與實際不符

評估作業延宕/評估期程不合理

製程/安定性數據檢討項未繪製趨勢圖或未針對趨勢(適當)檢討

原物料之評估未包含賦形劑/原料藥供應鏈未同時包含製造廠與供應商

各評估項目僅列載有無或簡述變更或是否合格

廠內規範偏離趨勢(OOT)之判定程序

報告未落實審核

# 製藥品質系統-5

## 異常事件調查(第一部法源)

1.4 (xiv) 在偏差、質疑的產品缺陷與其他問題的調查上，應使用適當程度的根本原因分析。這可採品質風險管理原則予以確定之。

若問題的真正根本原因不能確定時，則應考慮辨別最可能的根本原因，並解決該等問題。在懷疑或確認人為錯誤為其原因時，應證明其合理性，以確保未曾忽略製程、程序或基於系統的錯誤或問題（若存在時）。應確認並採取適當的矯正行動與預防行動以回應其調查，該行動的有效性應根據品質風險管理原則加以監測與評估；

1.8(vii) 任何顯著的偏差均完整地記錄，並以確定根本原因為目標進行調查，並實施適當的矯正與預防行動；

1.9品質管制( iv)任何偏差均完整記錄並經調查。

5.44 與預期產率的任何顯著偏差均應予記錄並加以調查。

6.9任何偏離趨勢或規格數據應提出並進行調查。

6.35 (持續安定性試驗)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時，對於已放行至市場之受影響的產品批次，應向主管機關提報，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，考慮對於市面上產品之批次可能造成的衝擊。

# 製藥品質系統-6

## 申訴與產品回收-1

### 原則

- 當有品質缺陷（製造瑕疵、產品變質、發現仿冒品、不符合上市許可或產品規格檔案或任何其他嚴重品質問題）的情況下，可能導致藥品或研究用藥品回收或供應方面的異常限制時，應及時通知所有相關之主管機關。在市場上之產品被發現不符合上市許可的情況下，需要通知相關主管機關。
- 若有委外活動，合約應描述製造廠、上市許可持有者及/或委託者以及任何其他相關之第三方，在缺陷產品之評估、決策、傳播資訊與實施風險減低行動方面的角色及責任。有關合約的指引提供於第七章。該等合約亦應敘述如何聯繫品質缺陷管理及回收議題之各方責任者。

# 製藥品質系統-7

## 申訴與產品回收-2

### 品質缺陷調查程序

- 8.9 當啟動品質缺陷調查時，應具備程序以解決至少下列事項：
  - 所提報之品質缺陷的描述。
  - 品質缺陷程度的判定。對照及/或留存樣品之檢查或檢驗應被視為其中的一部分，在某些情況下，應執行批次製造紀錄、批次認可紀錄及批次運銷紀錄（特別是對於溫度敏感的產品）之檢討。
  - 需要向申訴人索取有缺陷產品的樣品或者退回品，並且在有提供樣品時的，需要進行適當的評估。
  - 基於品質缺陷的嚴重性及程度，評估品質缺陷造成的風險。
  - 關於在運銷網路中可能需要採取風險減低行動（如批次或產品回收）或其他行動的決策過程。
  - 受回收行動影響之任何市場，對病人藥品可得性衝擊之評估，並應將該衝擊通知相關主管機關。
  - 應就品質缺陷進行內部及外部之溝通與調查。
  - 識別品質缺陷的潛在根本原因。
  - 需要對該問題識別與執行適當矯正與預防行動，並評估該等矯正與預防行動之有效性。

# 製藥品質系統-8

## 申訴與產品回收-3

### 調查與決策

- 8.11 任一批次中如發現或懷疑有品質瑕疵時，應考慮檢查其他批次，或在某些情況下檢查其他產品，以確定其是否也受到影響。特別是可能含有該瑕疵批次之部分或瑕疵組成物的其他批次應加以調查。
- 8.12 品質缺陷調查應包括對過去品質缺陷報告或任何其他相關資訊的檢討，以發現需注意及可能進一步採取法規行動之特定或重發性問題的任何跡象。
- 8.13 在品質缺陷調查過程中及其之後所作出之決定應反映品質缺陷所呈現的風險程度，以及不符合上市許可/產品規格檔案或GMP要求的嚴重性。該決定應是及時的並採用與該些問題所呈現之風險程度相稱的方式，以確保病患的安全。
- 8.14 由於品質缺陷之性質及程度的全面資訊可能並非總是在調查早期階段可取得，因此在該調查中決策過程仍應確保在適當的時間點採取適當的風險減低行動。所有因品質缺陷而採取之決策與措施皆應加以文件化。

8.15 當品質缺陷可能造成產品回收或產品供應異常限制的情況下，製造廠應及時向上市許可持有者/委託者及所有相關主管機關提報品質缺陷。

# 製藥品質系統-9

## 申訴與產品回收-4

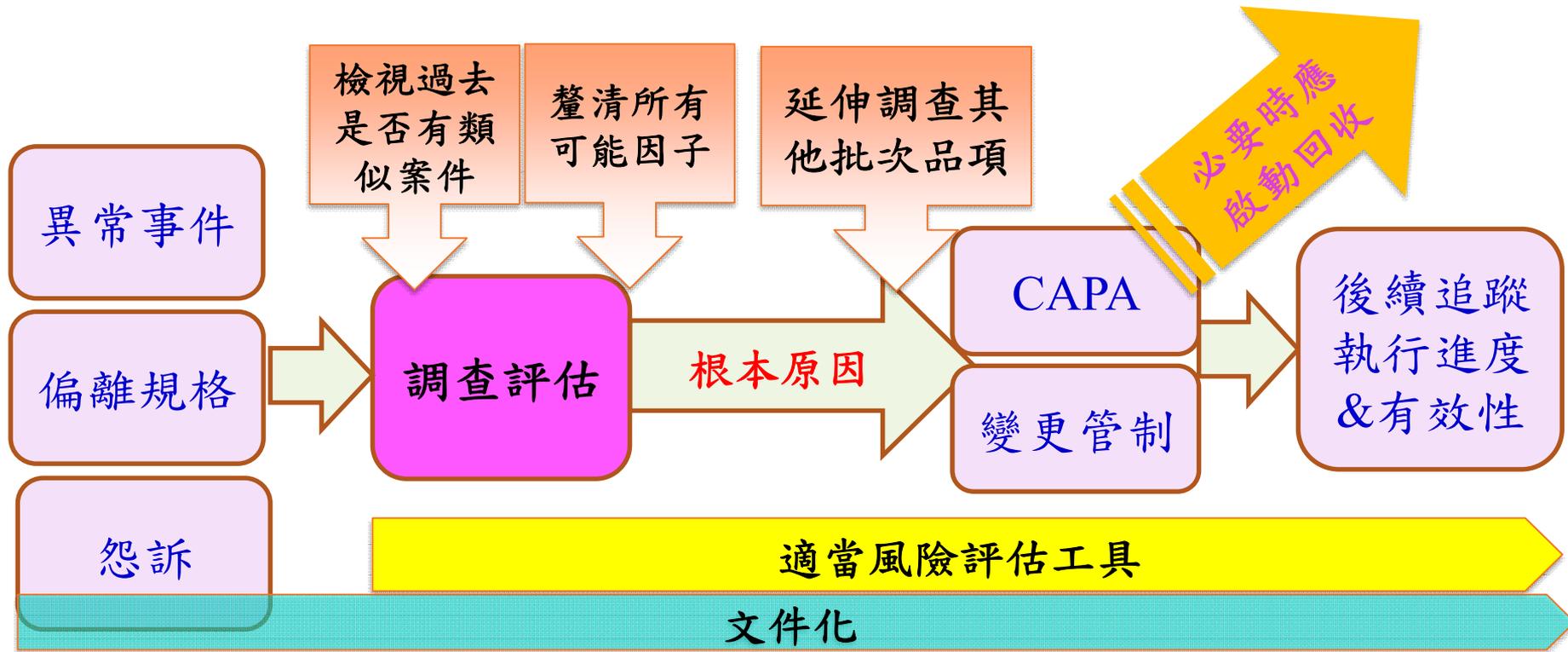
### 根本原因分析及矯正與預防行動

- 8.16在品質缺陷調查過程中應進行適當程度之**根本原因分析**工作。若無法確定品質缺陷的根本原因，應考慮**識別出最可能的根本原因並解決這些問題**。
- 8.17懷疑或識別人為錯誤為造成品質缺陷的原因時，應正式證明其**合理性**並小心謹慎，以確保未曾忽略製程、程序或基於系統的錯誤或問題（若存在時）。
- 8.18因應品質缺陷應識別並採取合適之**矯正與預防行動**。應監測並評估該等行動的**有效性**。
- 8.19為**需注意特定或重發性問題的任何跡象**，應檢討品質缺陷紀錄，且應定期執行趨勢分析。



# 製藥品質系統-10

## 異常事件調查作業-1



- ◆ 調查作業不應僅針對推測之可能原因將之合理化，而忽略真因。
- ◆ CAPA應為具體措施(通常教育訓練是不夠的)。
- ◆ 懷疑或確認人為錯誤為其原因時，應證明其合理性  
(須排除製程、程序或系統的錯誤)



# 製藥品質系統-11

## 異常事件調查作業-2

事件描述  
要具體

風險評估  
要合理

調查作業  
要完整  
有證據

掌握時效

矯正預防措施  
要回應根因

執行度&有效性  
要追蹤&要評估

產品再驗合格及產品報廢銷毀  
≠ 案件結束!!

# 製藥品質系統-12

## 異常事件調查之常見缺失



# 組織與人事

若發生缺失，矯正預防措施多為教育訓練，應重新評估教育訓練系統

配置足夠的合格人員

技術文件/報告之審核者應具備相關經驗與專業能力

人員訓練的實際效果應定期評估

明訂人員職責，責任不應過廣，不應有未經說明的重疊

人員應經適當訓練與考核

高階管理者提供足夠且適當的資源

訂定教育訓練講師資格

巧婦難為無米之炊

應具備相關經驗與能力

# 委外活動-1

## 7.4 委託者的責任

**委託者**的製藥品質系統應包括任何委外活動的管制與審查。委託者應確認備有程序，以確保對委外活動的管制負最終責任。這些程序應包括品質風險管理原則。

**7.4.1** 在委外活動進行前，委託者應負責評估受託者成功履行委外活動的合法性、合適性及能力。委託者也負責藉由契約，確保本指引所闡釋之優良製造規範的原則與指引受到遵循。

**7.4.2** 委託者應提供受託者所有必需的資訊及知識，以使其依產品相關的現行法規及上市許可，正確地履行約定的作業。委託者應確保受託者完全認知與本產品或工作有關之任何可能會對其廠房設施、設備、人員、其他原物料或其他產品造成危害的問題。

**7.4.3** 委託者應監督與檢討受託者的表現，以及識別與實施任何需要的改進。

**7.5** 委託者應負責審查及評估與委外活動相關之紀錄與結果。無論是由委託者親自或基於受託者之被授權人的確認，委託者應確保受託者所交付之所有產品及原物料皆依GMP及上市許可進行處理。

## 委外活動-2

### 1.4 (vii) 具備程序以確保委外活動的管理；

1.11 在製藥品質系統下，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。

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。

委託製造終止後仍確保完成持續安定  
性試驗

Part **2**

# 設施設備、生產與 管制作業查核要點

The infographic features a blue background with pink hearts at the top. The hearts contain the text '藥品優良運銷規範 GDP' and '藥品優良製造規範 GMP'. A cartoon pill character is on the left. The main title '優良藥品 全民用藥' is in large, bold, blue characters. Below it, the number '1' is followed by '源頭管理' and '原料藥廠', with a small 'GMP 藥品優良製造規範' box. An illustration of a laboratory with a microscope and test tubes is shown. Below that, the number '4' is followed by '醫療院所/藥局'. An illustration of a doctor in a white coat and glasses standing in front of a pharmacy building is shown.

# 廠房設施與設備-1

## 設施/設備/系統之驗證(附則15)

DQ

確認符合使用者需求規格

IQ

- 對照工程圖及規格，確認組件、儀器儀表、設備、管路工程與公用設施的正確安裝。
- 彙整供應商之操作指令/維護保養要求。
- 儀器儀表的校正。
- 建造材質的確認。

OQ

- 確保系統可按原設計運作。
- 能確認操作限度之上下限/最差狀況的條件的測試。

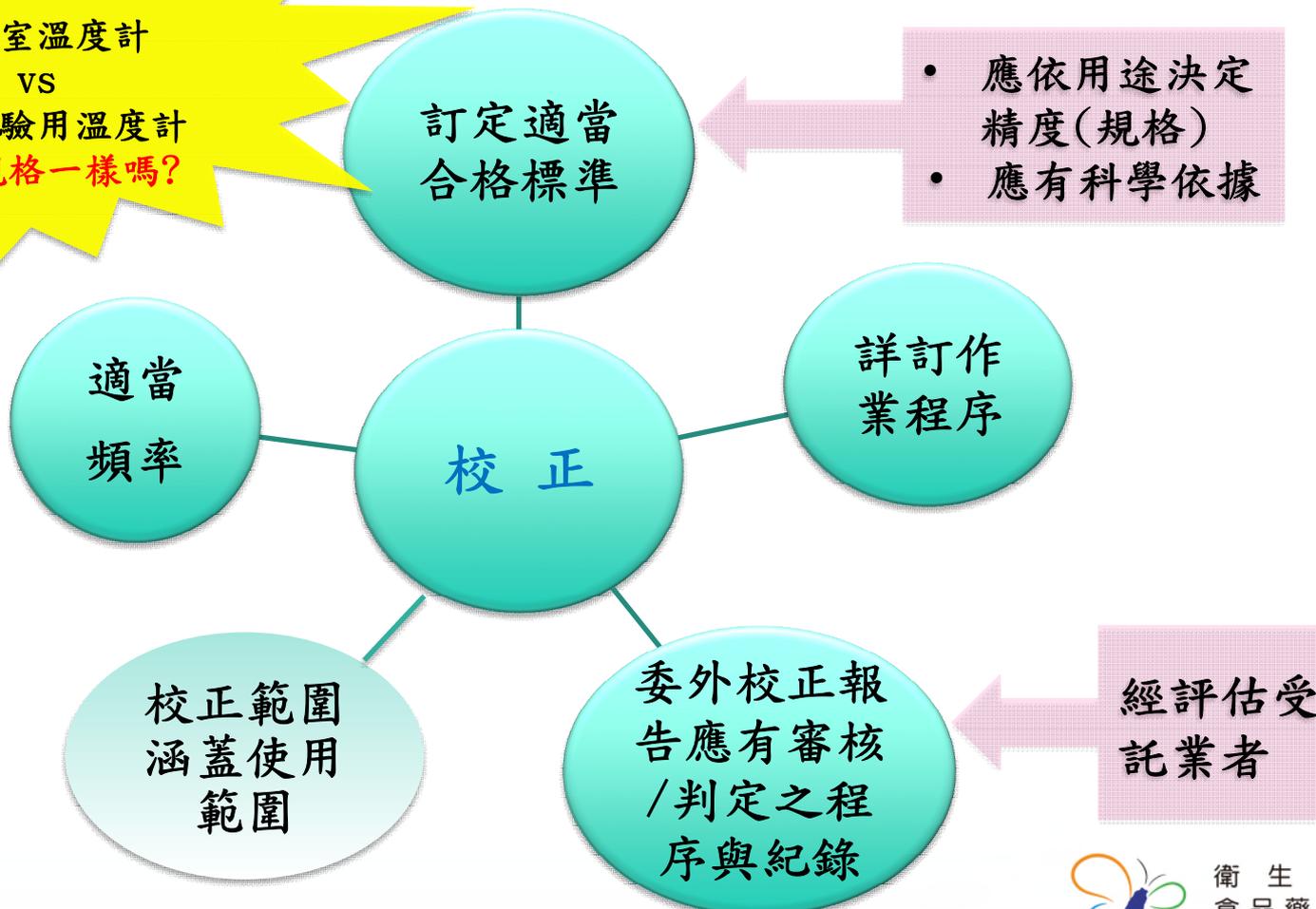
PQ

- 以最差狀況之批量測試。
- 用於確認製程管制之抽樣頻率，應證明其合理性。
- 測試應涵蓋預期的製程操作範圍。

# 廠房設施與設備-2

## 量測設備/儀表之校正

作業室溫度計  
VS  
溶離試驗用溫度計  
校正規格一樣嗎?



# 廠房設施與設備-3

## 設施設備之 設計與維護

- 會產生粉塵的情況，應採取特殊的措施以避免交叉污染並利於清潔。
- 落實設施設備儀表之維護保養(避免壓差計異常、設備生鏽、地板破損及設備/牆面油漆剝落等情形)。

## 設施設備之 清潔管理

- 設備清潔程序(含小清潔)應明訂並經確效/評估。
- 設備僅以潔淨且乾燥的狀態儲存。
- 設施設備應落實清潔。
- 設備之Clean/Dirty holding time應經評估。

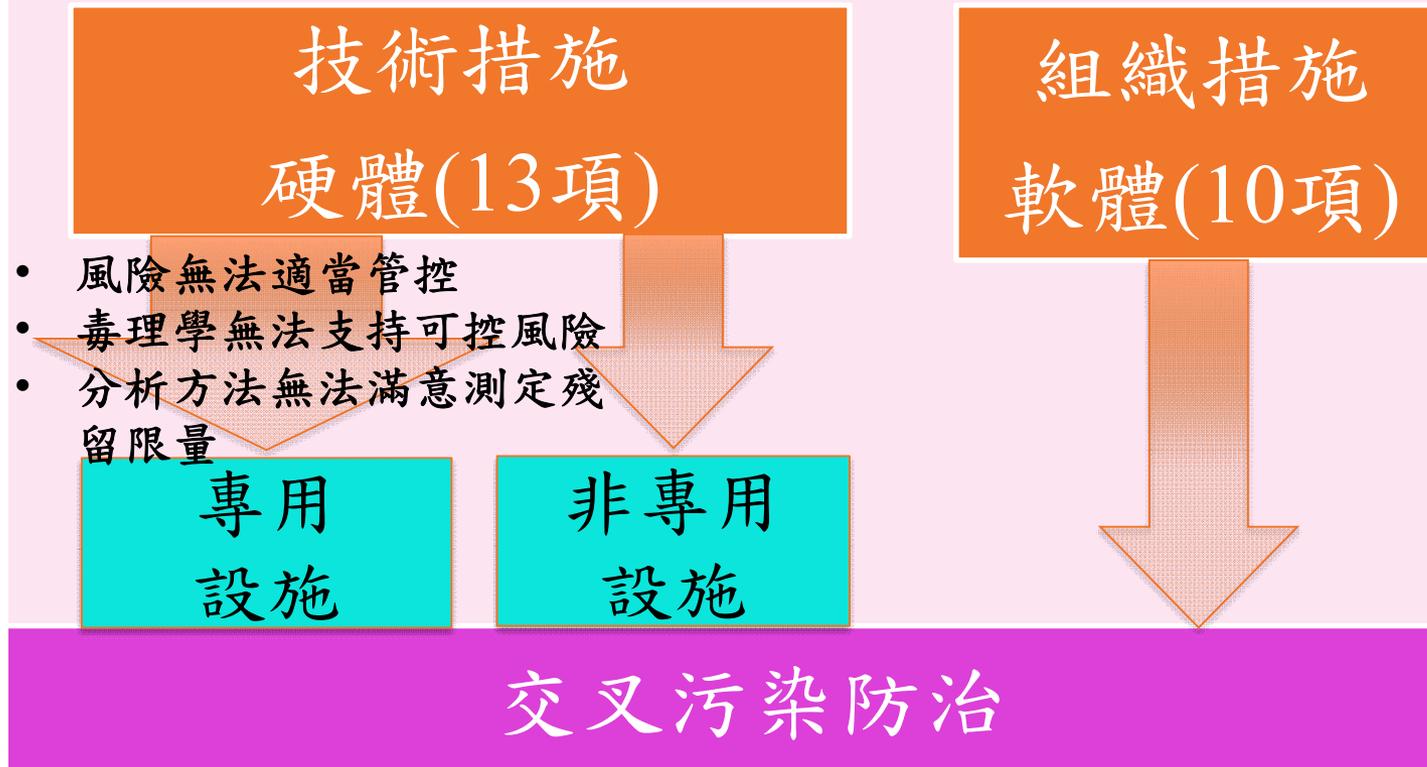
## 滅菌釜確效

- 應涵蓋廠內實際之所有裝載型式。
- 熱電偶(TC)於驗證前後均需校正，並適當訂定規格。
- 應具體規範(含圖示)各裝載型式物品/TC/BI擺放方式(BI/TC放置位置應為worst case)。
- 針對多孔性/硬質物件裝載應訂定平衡時間規格。

# 生產-1

## 交叉污染防治作業

### 品質風險管理(QRM) (含毒理學評估)



# 生產-2

- 落實原料之接收核對作業(應涵蓋廠名廠址)。
- 原料再驗期應依原料特性及歷史數據適當評估。
- 各階段之半成品Holding time應予界定及評估。
- 製程的每一階段均應防止產品及原物料受微生物及其他污染。

產品避免直接暴露於環境，並避免放置於地板或低處



避免以手碰觸原料/產品或與產品直接接觸之容器表面/物料

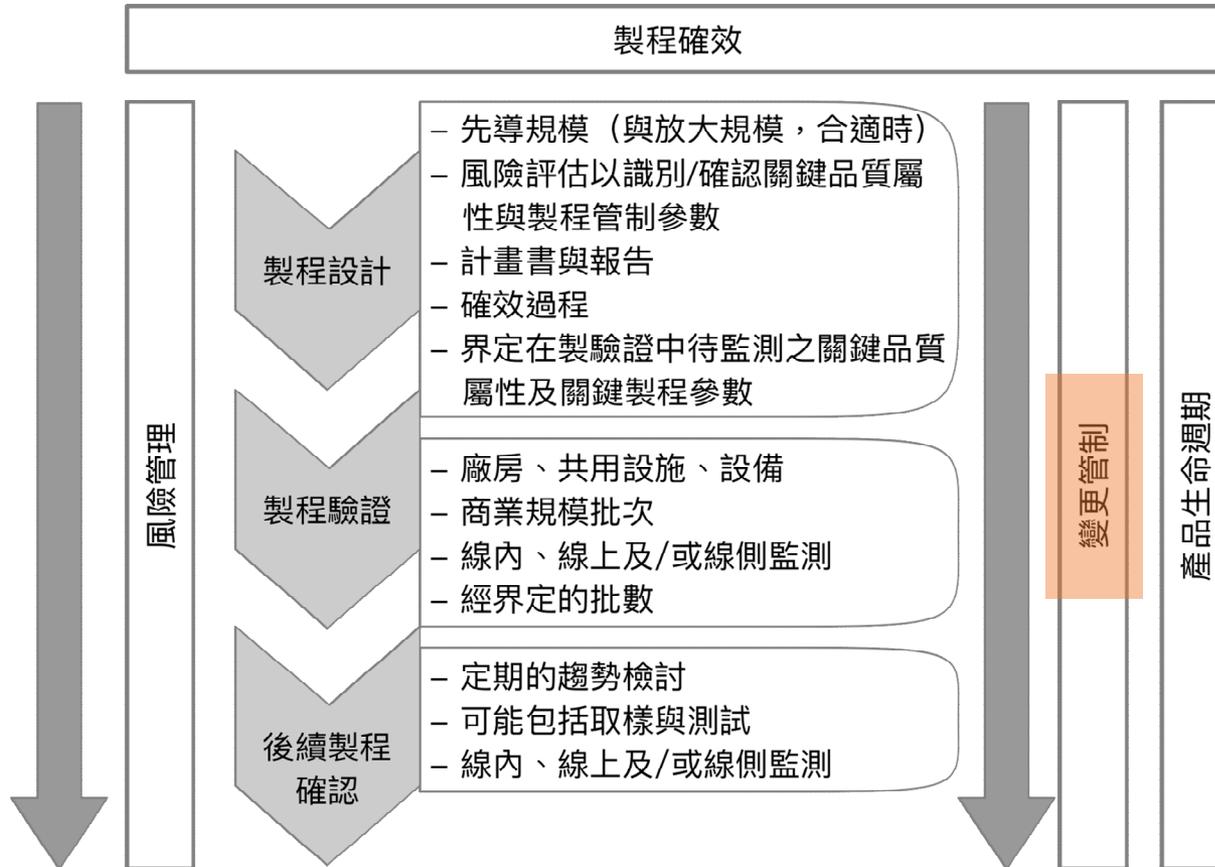


# 生產-3

- 落實分包裝作業後之清潔及作業前之清線。(避免混雜)
- 確實依製造管制標準書規範之流程與步驟作業。
- 確保人員熟悉權責業務內容(相關作業SOP應易於取得)。
- 製造管制標準書應規範各關鍵製程操作參數並確效。  
(無法適當設定參數之設備應考量其適用性)。
- 製程確效應符合附則15要求，製程確效計畫應明確規範CPP與CQA，並涵蓋製造管制標準書所載之參數範圍。另，抽樣計畫(數量與位置)應具代表性。

# 生產-4

## 製程確效



Reference: WHO Technical Report Series No. 992, 2015  
GMP: Validation, Appendix 7: non-sterile process validation

# 生產-5

## 無菌生產作業

- 無菌作業作業流程之應**適當設計**，以**減少人員介入A級區**之頻率，並避免手部以外之其他部位介入A級區。
- **無菌製程模擬作業(APS)**應涵蓋**產線無菌製程階段所有之worst case**。應有文件詳列產線所有產品之產品資訊與操作參數(供遴選worst case參數，非worst case產品)。
- **非過度滅菌產品**應**逐批抽樣執行負荷菌測試**(應在滅菌前抽樣)。
- 無菌區操作**人員應動作緩慢**，所有操作應**避免影響氣流**。
- **環境監控點位**應經適當評估，確認其**代表性**。
- 物品移入無菌區之**消毒程序**應**明確規範**並**確認有效性**。
- 無菌區使用之可滅菌組件應優先考量使用**前濕熱滅菌**，僅採**VHP方式**進行去污染之風險性應審慎評估。
- 應**證明空氣流動形態(動態)**不會造成污染風險。

# 品質管制-1

## 抽樣

### 附則1-127

無菌試驗所抽取之樣品，需為整個批次中的**代表性樣品**，應包含取自**最具污染風險**的部分(如無菌充填產品批次開始與結束時，及任何**重大介入**後充填的樣品；最終滅菌產品應考量取自**最冷點位置**)。

### 抽樣應具代表性

- 明訂取樣SOP(取樣量、檢測量、留樣量、安定性留樣量、工具、取樣地點、取樣容器、標示、取樣人員與訓練)。
- 取樣容器應依規定完整標示。
- 確保樣品適當儲存。

6.12 **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。所使用的抽樣計畫應基於風險管理方法，並適當地證明其合理性。

6.13 **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**。它們應以使混雜的風險減到最低，並使樣品免於受到不良儲存條件的方式進行管理。

# 品質管制-2

## 實驗室管理-1

### 人力與試驗管理

- 配置**足夠**且經**適當**訓練(考核)的**品管人力**。
- 明訂程序確保**(持續性)**安定性試驗依**預定**排程執行**(防呆)**。
- **排程**之試驗執行日期及**誤差**之天數應**合理**規範。
- 試驗應依**查驗登記**提交之**確效**方法執行，任何**異動**應主動申請變更。

### 設備儀器維護管理

- 配置**足夠**且可符合法規要求之**分析儀器**。
- 分析儀器**校驗範圍**應涵蓋**使用範圍**，並標示校驗狀態。
- 分析儀器、管柱與儀器**耗材**應**適當**管理並**記錄(確認效能狀態並記錄偏差情形)**。

# 品質管制-3

## 實驗室管理-2

### 樣品

- 樣品接收應留有適當紀錄(如人員/數量/流向等)。
- 樣品應適當管理並儲存於適當場所。
- 對照/留存樣品/安定性試驗樣品應依規定留樣且數量調和。
- 試驗結果未判定前先保留配製之檢品/標準品/試藥溶液(供調查)。

### 數據

- 試驗數據若採二重複，應規範數據之判讀方式及合格標準(如兩數據應分別符合規格及兩數據可接受之差異範圍)
- 關鍵參數與數據均應留有相關紀錄。

### 檢驗規格

查驗登記審查準則已更新~檢驗規格應依據最新版藥典

- 檢驗規格應定期審閱更新(確認新版藥典是否收載與更新)。
- 檢驗規格應詳訂操作程序，避免不同人間之操作誤差。

若發現人員於檢驗規格註記操作手法 ➡ 應檢視SOP完整性

# 品質管制-4

## 實驗室偏離規格之調查作業

- 明訂實驗室偏差/OOS相關程序。
- OOS：
  - 應有程序確保追溯連結類似事件。
  - 任何OOS依廠內SOP程序執行調查並留有紀錄。
  - 調查應完整(推測之原因應證實，實驗應控制變因，應一一排除可能因子)。
  - 應明訂retest之時機與程序(含測試之次數與最終結果之判定)，所有之retest需有嚴謹計畫並經QA核准。
- 確認根本原因後提出適當矯正預防措施，並追蹤執行進度。
- 評估矯正預防措施之有效性。

Part **3**

# 文件與數據完整性 查核要點

藥品優良  
運銷規範  
GDP

藥品優良  
製造規範  
GMP

## 優良藥品 全民用藥

**1** 源頭管理 **GMP**  
原料藥廠 藥品優良  
製造規範

**4** 醫療院所/藥局

# 文件-1

## 文件制定

- 文件應具有**明確的內容**且應為**獨特可確認的**。
- **SOP/作業指令/方法**應以**強制性格式**書寫。
- 文件應經**謹慎設計**、製作、審核及分發。
- **含指令的文件**，應以**有條理**的方式編排且**易於核對**。
- 訂定之程序應符合法規要求。

## 文件管理

- 來自**正本**之工作文件的複製，不得因複製過程導入任何**錯誤**。
- 文件落實**定期檢討**並防止**作廢文件**被誤用。
- **電子文件**之範本、表單及主文件應適當管制。
- **所有紀錄**應可供被授權人取得。

# 文件-2

## 數據完整性(Data Integrity)之GMP法源

- ✓ 應實施適當的管制，以確保文件的正確性、完整性、可得性與可讀性。原則
- ✓ 應具備適當的管制以確保在整個保存期間該記錄的完整性。應清楚界定與每個製造活動相關的紀錄及其存放處。必須具備安全管制，以確保在整個保存期間紀錄的完整性。(4.1、4.10)

- ✓ 手寫填入資料時，應以清晰、可讀且擦不掉的方式為之。(4.7)
- ✓ 採取每項行動時，即應記錄。因此，與藥品製造有關的所有重要活動皆可追溯。(4.8)
- ✓ 文件上對於填入項目所做的任何更改應予簽章並註明日期；該更改應允許讀取原來的資訊。(4.9)
- ✓ 每一製造的批次應該包含執行每一重要製程步驟之作業人員的簽名，合適時應有核對者的簽名(4.20、4.21)

# DI關鍵名詞定義及說明-1

## ALCOA+

數據品質屬性	要求	考量舉例
可追溯性 (Attributable)	能識別執行作業的個別人員。應有紀錄佐證該作業是由誰執行，以證明其為通過訓練及資格檢定的人員，此亦適用於對紀錄的變更(更正、修改、刪除等)。	(1) 關鍵數據指派覆核者核對作業人員之紀錄及簽名，並簽核負責。 (2) 禁止共用帳號，共用帳號會導致無法追溯至執行作業的個別人員。
清晰性 (Legible)	所有紀錄必須清晰可讀(易讀)原始數據及其他後續的修改不應模糊不清或被掩蓋。	設計表格時考量欄位空間是否足夠填寫資訊，空間不足易導致紀錄不清楚，難以識別。
同步性 (Contemporaneous)	執行或完成作業(包含行動、事件或決策)的當下，相關數據即被記錄。	確認作業人員確實即時填寫數據，不預填或事後補填數據。

# DI關鍵名詞定義及說明-2

## ALCOA+

數據品質屬性	要求	考量舉例
原始性 (Original)	數據應能維持或回復至最初被記錄的狀態，即原始數據或其真實副本，無論數據是以紙本或是電子形式被記錄。	<p>(1) <b>分析天平連接印表機</b>，降低人員誤判或刻意填寫不真實數據之風險，確保秤量結果之原始性。</p> <p>(2) 正確定義原始數據，如以電子或混合的電腦化系統產生數據，則不應將紙本數據定義為原始數據。</p> <p>(3) 保留原始電子數據，並具備適當管制措施<b>防止其被修改刪除</b>。</p>

# DI關鍵名詞定義及說明-3

## ALCOA+

數據品質屬性	要求	考量舉例
準確性 (Accurate)	<p>應確保數據、紀錄或其衍伸結果之準確性，須透過製藥品質系統的許多元素來支持，其中可能包含：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) 驗證、校正、維護，以及電腦化系統確效等與設備相關的元素。</li><li>(2) 數據管理政策及程序，包含數據審核程序，應由權責人員確認紀錄未有錯誤或未經授權的變更。</li><li>(3) 偏差管理，包括根本原因分析、影響評估及矯正預防措施。</li><li>(4) 經訓練及資格檢定的人員，了解並遵守標準作業程序，以及數據完整性的重要性。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>(1) 確認電腦化系統經過適當確效，符合作業需求。</li><li>(2) 確認作業執行人員已通過數據完整性相關教育訓練及資格審核。</li></ul>

# DI關鍵名詞定義及說明-4

## ALCOA+

數據品質屬性	要求	考量舉例
完整性 (Complete)	完整的數據包含所有數據及相關的詮釋數據，亦包括任何重複或重新分析的數據。	檢驗報告完整呈現，如以HPLC執行檢驗的報告中檢附因故中止之注射圖譜。
一致性 (Consistent)	所有作業之記錄皆依循優良文件作業規範執行；記錄的時序與實際事件的時序相符，且不會相互矛盾。	確認分析檢驗報告相關的各項作業之時序是合理的，例如樣品接收、秤量、檢品配製、上機等各項紀錄之時間不互相衝突。

# DI關鍵名詞定義及說明-5

## ALCOA+

數據品質屬性	要求	考量舉例
持久性 (Enduring)	紀錄必須被 <b>保存</b> 於經核可的媒介，且為於保留期間皆能存在的形式，代表它們必須在 <b>保留期間維持完好無損</b> ，並且以不可抹除/耐久的紀錄形式被取用	(1) 規範以 <b>熱感紙列印的紀錄</b> ，需另以 <b>一般紙質複印保存</b> 。 (2) 定期測試保留的數據可被取得及正確讀取。
可取得性 (Available)	紀錄必須在保留期間內 <b>隨時</b> 可供審閱，並以可閱讀的格式提供給所有負責審核的授權人員無論目的是為了放行、調查、趨勢分析、撰寫年度報告或是稽查。	設計具備邏輯性、易於搜尋及取得紀錄的方式保存數據。

# 108年8月公佈~數據管理及完整性作業指引

## 衛生福利部食品藥物管理署 函

機關地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號  
傳 真：02-27877023  
聯絡人及電話：顏宏家02-27877021  
電子郵件信箱：bobbyyan@fda.gov.tw

受文者：本署品質監督管理組

發文日期：中華民國108年8月2日

發文字號：FDA品字第1081103279號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品優良製造規範 - 數據管理及完整性作業指引

主旨：檢送「藥品優良製造規範—數據管理及完整性作業指引」，請轉知所屬會員，請查照。

說明：

- 一、旨揭指引係參酌國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）公布之「Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments」指引文件及國際上數據管理相關指引或技術文件所制定，供作國內製藥相關業者執行數據管理時之參考。
- 二、文件檔案可至本署官網（<http://www.fda.gov.tw>）「業務專區>製藥工廠管理（GMP/GDP）>法規公告>公告或函」下載。

參考多份國際文件  
嘔心瀝血之作

# 紙本文件/數據管制

- 應管控表單及實驗筆記本的分發/回收，不應有散裝之非管制文件。
- 紀錄應即時填寫於經核定之表單/紀錄本。~~(便條紙)~~
- 紀錄填寫錯誤應依規範之程序修改（重新~~謄寫~~）。
- 主管確實審核紀錄。
- 紙本報告應完整呈現試驗結果(如不合格數據/異常事件)。
- 微生物檢測項目可考量試驗結果拍照留存，供主管檢核或未來調查作業之用。
- 選用天秤、pH meter應可列印數據。

# 電腦系統權限管理

- 各級**權限分類**及其可行使之**功能**需明確定義並**確效**。
- **權限設定**：
  - Administrator權限設定應適當考量(QC主管不宜)。
  - 一般使用者權限不應具備可**刪除、修改**數據權限。
  - 一般使用者不宜具備**調整積分**權限。
  - 時間與**時區變更**之權限應鎖定。
- 電腦化系統權限**授權之建立、修改、取消**應留有紀錄。
- 建立**授權人員清單**。

# 電子數據管理

- 風險高之電子數據處理系統均應有 **Audit trails** 功能。
- **Audit trails** 應可適當追溯變更內容（非僅呈現是否變更）。
- 詳訂 **Audit trails(含系統)** 審核程序：
  - － 確認電子數據及紙本數據之符合性。
  - － 落實審核作業。
- 明訂數據檔案、序列(HPLC)及儲存資料夾之命名原則。
- 訂定定期監測備份檔案完整性、準確性及回復該數據的能力之程序。
- 定期備份(需含異地備份) 數據應包含 **audit trails**。
- 計算檢驗結果之 **Excel表單** 應適當管制(公式鎖定)，定期驗證公式之正確性。

# 國內常見數據完整性問題

不合格調整至合格/  
刪除不合格數據

實際檢驗未執行即  
有紀錄

圖譜分析  
時間重疊

挑選數據/  
未留有原始數據

追蹤稽核  
功能(追溯性)不足

電腦中有  
不明之產品數據

重覆試驗  
未說明原因

儀器/系統  
時間未定期校正

電腦權  
限管制不足

未定期審  
核電腦數據

未定期執  
行備份及  
回復測試

使用便條  
紙記錄/  
謄寫紀錄

Part **4**

# 溫馨小提醒

藥品優良  
運銷規範  
GDP

藥品優良  
製造規範  
GMP

## 優良藥品 全民用藥

**1** 源頭管理 **GMP**  
原料藥廠 藥品優良  
製造規範

**4** 醫療院所/藥局

# 查核申請資料之注意事項

## 例行性查核

- 於製造許可有效期限**屆期前6個月**內提出查核申請
- **前2次查核**缺失改善彙整說明(請列日期)
  - 非單次查核之2次回覆彙整說明
- 前次例行性查廠至今之**重大變更**(包含廠外倉庫及委受託業務，請載明**變更日期**)。

- 所附資料請一併檢附**電子檔**
- **避免膠裝**並清楚標示各附件
- 所附文件須為**最新**且正確之版本
- **GMP藥廠產品清冊一覽表**(依**新版劑型分類表**填列)
  - 自有/委託/受託生產清冊，若無者亦須書面註記

- **最新之彩色廠區平面圖紙本乙式3份**
  - 非全廠性**評鑑案者請標示**申請案所涉之區域範圍/設備儀器**
- **2批以上**申請產品**確效**(3年內生產)**批次**之檢驗成績書
  - 物流廠**請檢附全廠儲存藥品清單

## 評鑑

# 劑型核定-原則&注意事項

核定劑型之認定時間以食藥署107年6月11日(發布「西藥製造許可及GMP核定項目與作業內容之藥品劑型分類原則」)為分界點

107/6/11前已有3年內之生產事實者，依新原則於展延時一併核定相關劑型

如乳劑、小球劑、小球膠囊劑

藥廠應依新劑型分類原則於「GMP後續檢查申請表」及「GMP藥廠產品清冊一覽表」載明相關劑型(舊產品被歸類為新劑型者，務必清楚列載相關劑型)

自行生產品項 (列出所有產品之品項，包含「有生產」與「未生產」之品項)

備註：1. 無菌製劑產品請於備註欄加註為「無菌製備」或「最終滅菌」，無菌液體劑型產品請註明為大容量或小容量。

2. 許可證由公司(販賣業藥商)持有/產品非儲存於廠內倉庫者請於備註欄註明

3. 如為分段製造，請於備註欄加註階段別

編號	劑型 *註1	產品名稱	許可證字號	產品是否已完成確效	查驗登記核准之包裝型態	產品有效期限/完成安定性試驗時間	仿單標示之儲存溫度	最近三年生產批次清單 (批數多者此處填寫總批數，並另以附件詳列批號)	特殊產品類別 青黴素(1) 頭孢子菌素(2) 女性荷爾蒙(3) 細胞毒類(4) 一般抗生素(5) Penem類(6) 其他(7)-請說明	備註 *註1 *註2 *註3
1.				<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否						
2.				<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否						

- 參照GMP劑型
- 依劑型分列
- 未生產放後面
- 填寫3年生產批數(批號)
- 備註依規定填

「GMP藥廠產品清冊一覽表」之劑型與許可證資訊應與「藥廠現況調查表」一致

# 配合查核之注意事項

## 查核前

- 確認提供文件為最新版且內容正確
- 平面圖應有版次相關資訊
- 事先準備簡報
- 因故無法配合查廠應即函知本署並說明理由
- 確認製造許可核定內容是否有變更
- 完整提供重大變更清單

## 查核中

- 由權責人員回答問題(主管不搶答)
- 不憑印象回答
- 據實以告(避免小缺失變成大問題)
- 不急於查核期間提出改善資料/修期間訂SOP(應思考健全改善方案)
- 及時提供完整資料
- 避免訓斥作業人員

## 查核後改善

- 不宜以懲罰員工作為改善措施
- 應有各項缺失摘要改善說明
- 附件清楚編號
- 對應缺失欲呈現處應清楚標示
- 缺失有疑問可電詢
- 留廠備查將納入下次查核重點



歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>