

衛生福利部食品藥物管理署 112 年度
『持續提升國產藥品品質與 GMP 國際法規趨勢接軌計畫』

2023 年藥廠 GMP 主題論壇 『品質被授權人專業論壇』

主辦單位： **衛生福利部食品藥物管理署**
Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare

承辦單位： **TPQRI** 社團法人 **台灣藥物品質協會**
Taiwan Product Quality Research Institute

課程日期：112 年 6 月 16 日(台北場)

2023 年藥廠 GMP 主題論壇

『品質被授權人專業論壇』

北區議程表

議 程 表			
日期	時間	會議內容	主持人/講者
台北 6/16 (五)	08:30-09:00	報到/前測	--
	09:00-09:40	法規說明	食品藥物管理署 監管組
	09:40-10:30	GMP 藥廠之 QA 系統運作 I	益邦製藥股份有限公司 許弼強 經理
	10:30-10:50	中 場 休 息	
	10:50-12:30	GMP 藥廠之 QA 系統運作 II	益邦製藥股份有限公司 許弼強 經理
	12:30-13:30	午 餐 (午餐自理)	
	13:30-14:40	GMP 附則 16 由被授權人認可與批次放行 I	應元化學製藥股份有限公司 蔡豈翰 經理
	14:40-14:50	中 場 休 息	
	14:50-16:10	GMP 附則 16 由被授權人認可與批次放行 II	應元化學製藥股份有限公司 蔡豈翰 經理
	16:10-16:30	Q&A	講師/與會顧問
	16:30-17:00	繳交後測問卷	講師/工作人員
日 期		地 點	
台北場 112/6/16 (五)		臺大醫院國際會議中心 2F 201會議室 (台北市中正區徐州路2號)	

聯絡人：黃子庭 小姐/電話:(02)8792-8550/傳真:(02)8792-8549/E-mail:janet@mail.tpqri.org.tw

主辦單位：



執行單位：



講者簡歷

許弼強 / 益邦製藥股份有限公司 品保部 經理

學 歷：康乃爾大學 分子生物和遺傳學 博士
台灣大學 生物化學暨分子生物學 碩士

經 歷：益邦製藥 – 品保部 副理
益邦製藥 – 技術服務 主任

林中豪 / 衛生福利部食品藥物管理署 技正

學 歷：臺北醫藥大學 藥學研究所 碩士
臺北醫藥大學 藥學系 學士

經 歷：衛生福利部食品藥物管理署 – 薦任技正
行政院衛生署食品藥物管理局 – 薦任技士

蔡昱翰 / 應元化學製藥股份有限公司 品保部 經理

學 歷：靜宜大學 應用化學系 碩士

經 歷：應元化學 – 品保部 經理
德生製藥 – 品保部 廠務經理
生達化學 – 品管部 課長



社團法人台灣藥物品質協會
Taiwan Product Quality Research Institute

課程時數證明

序號

課程名稱：2023 年藥廠 GMP 說明會暨主題論壇「品質被授權人專業論壇」台北場次

學員姓名：_____

身分證字號：_____

課程日期：112 年 6 月 16 日

課程地點：臺大醫院國際會議中心 201

課程時數：6 小時

上課證明章

*時數證明請先填妥資料 (序號、姓名、身分證字號)，

課程結束後繳回意見調查表後，找工作人員蓋上課證明章，謝謝！



衛生福利部食品藥物管理署
Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare



社團法人台灣藥物品質協會
Taiwan Product Quality Research Institute

目錄

1. 法規	p.1
2.Introduction of Quality	p.13
3. Quality Tools and Quality Systems	p.20
4. QA Related cGMP Regulatory Requirements	p.31
5. PIC/S GMP 附則 16 由被授權人認可與批次放行	p.52

被授權人(Authorized Person · AP) 及最新GMP法規說明

品質監督管理組

林中豪 技正

112年6月15、16日



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

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

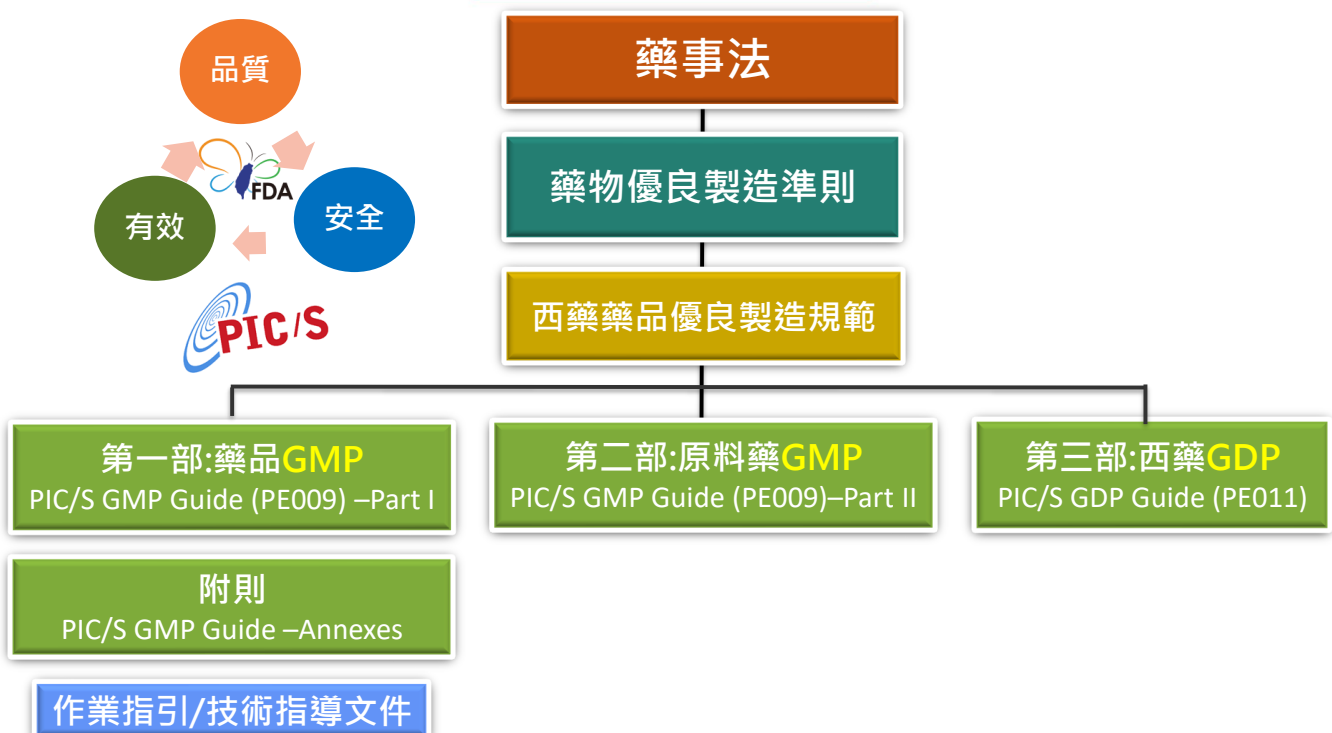
1

大綱

- 國際GMP法規與管理趨勢
 - 第一部 (AP相關之規定)
 - 附則16
 - 附則1
 - AP重要性
- 管理規定

Part 1 國際GMP法規與管理趨勢

GMP管理法規與國際接軌



PIC/S GMP (附則) (PE009-16)

1	無菌藥品的製造	✓	11	電腦化系統	✓
2A	人用再生醫療製劑的製造	✓	12	游離輻射在藥品製造上的應用	✓
2B	人用生物原料藥及產品的製造	✓	13	研究用藥品的製造	✓
3	放射性藥品的製造	✓	14	人類血液或血漿所衍生之產品的製造	✓
4	疫苗用動物用藥	✗	15	驗證及確效	✓
5	非疫苗用動物用藥	✗	16	被授權人(AP)之認可與批次放行	✓
6	醫用氣體的製造	✓	17	參數放行	✗
7	草本藥品的製造	✗	18	原料藥GMP·列part II	-
8	原料及包裝材料的抽樣	✓	19	對照樣品與留存樣品	✓
9	液劑、乳膏及軟膏的製造	✓	20	品質風險管理	✓
10	加壓計量劑量之吸入用氣化噴霧劑的製造	✓			

✓：公告之PIC/S GMP有收載者

近10年PIC/S GMP修正內容

修訂日期/版次	重點修訂內容	TFDA公告日期
1 March 2014 PE 009-11	1.修正「西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)」 2.修正Annex 2-生物藥品、Annex 14-血液製劑	2016.12.26公告 (部授食字第 1051106216號)
1 October 2015 PE 009-12	修正Annex 15:驗證及確效；另，第二部原料藥GMP新增品質風險管理	
1 January 2017 PE 009-13	修正Part I第一章製藥品質系統、第二章組織與人事、第六章品質管制及第七章委外活動	2017.9.28公告 (衛授食字第 1061105594號)
1 July 2018 PE 009-14	修正Part I第三章廠房設施與設備、第五章生產及第八章申訴與產品回收。(修正重點:共用廠房設施設備防止交叉汙染措施)	2019.5.13公告 (衛授食字第 1081102184號)
1 May 2021 PE 009-15	修正Annex 2，增訂「附則2A：人用再生醫療製劑的製造」及修訂「附則2B：人用生物原料藥及產品的製造」。	2022.7.27公告 (衛授食字第 1111103654號)
1 February 2022 PE 009-16	修正Annex 13(研究用藥品的製造)、新增Annex 16(授權人認可與批次放行)	2023.2.24公告 (衛授食字第 1121100795號)
9 September 2022 published in PIC/S website(Revised Annex 1)	修正Annex 1，納入ICH Q9品質風險管理、ICH Q10製藥品質系統及創新製藥領域技術之概念。將於112年8月25日正式生效，其中第8.123點(有關凍乾設備裝卸載方式及其滅菌頻率)之實施緩衝期則至113年8月25日。	2023.3.2預告(衛 授食字第 1121100350號)

PIC/S GMP-第一部 (AP相關) (PE009-16)

被授權人：為被管理者所承認具有必需的基礎科學與技術背景以及經驗的人。

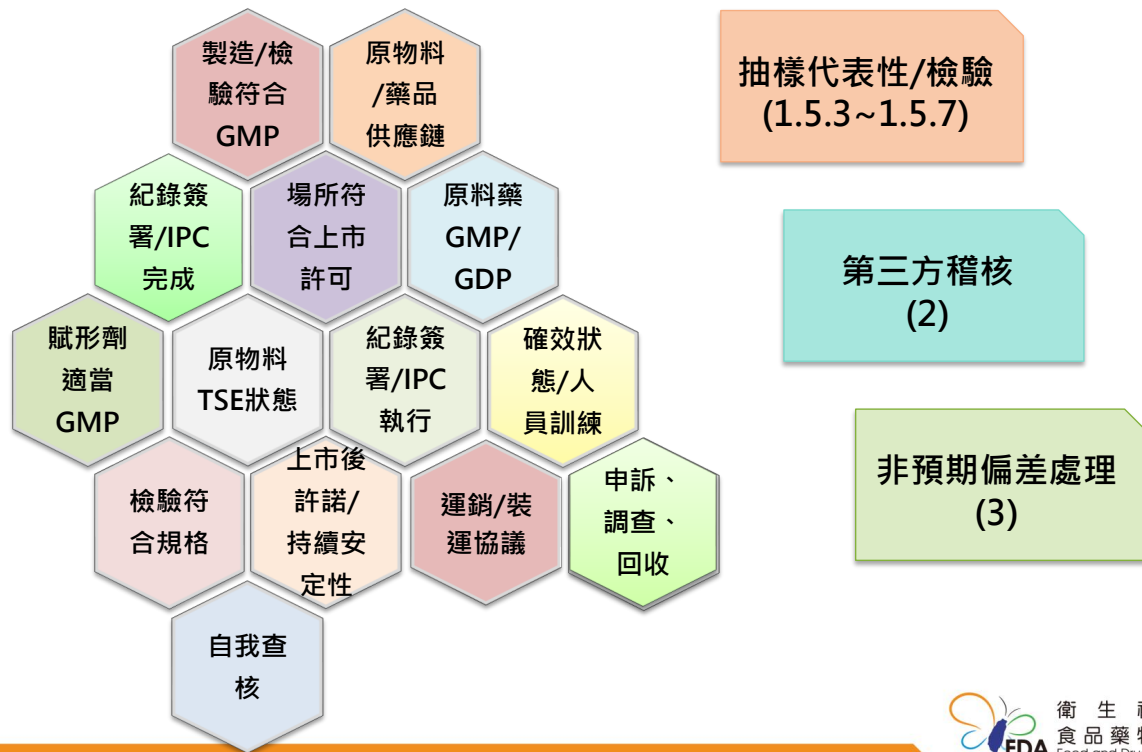
章節	條文
第1章原則	製造許可的持有者及被授權人另有其他法律責任。
1.4(xv)	未經被授權人認可每一生產批次皆已依上市許可及任何有關藥品之生產、管制及放行的法規之要求生產與管制前，該藥品不得銷售或供應。
1.9(vii)	每批產品，非經被授權人認可符合相關許可之要求，不得放行銷售或供應。
1.11	負責批次之最終核定的被授權人與上市許可持有者應確保品質檢討係適時執行且為準確的。
2.2	藥廠應有組織圖，其中，生產、品管主管與合適時2.5條所提及之品質保證或品質單位主管之間的關係，及被授權人的位置，應清楚地顯示於其管理架構中。
2.5	高層管理者應任命關鍵管理人員，包括生產主管、品質管制主管，以及如果這兩個人中至少有一位不負責產品之放行時，為放行之目的所指定的被授權人。
2.6	被授權人之職責可歸納如下： a) 被授權人必須確保每一批次藥品已遵循國家有效法律及依照上市許可的要求進行製造與檢查； b) 被授權人必須符合法規的資格要求，他們須在製造許可持有者指派下持續地履行其職責； c) 被授權人之職責可以進行委派，但僅限於其他被授權人。

PIC/S GMP -第一部 (AP相關) (PE009-16)

章節	條文
4.11	對於批次文件，特定的要求適用於必須保存至該批次之末效日期後一年，或保存至在該批次經由被授權人認可後至少五年，兩者取其較長者。
4.27	原物料及產品之放行與拒用，特別是由指派之被授權人員對最終產品放行供銷售，應有書面程序。
6.34	持續進行之安定性試驗的結果，應使關鍵人員，特別是被授權人能夠取得。
第7章原則	委託者之製藥品質系統應清楚規定，被授權人認可每批次產品放行之完整職責的行使方式。
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。
8.1	應由經過適當訓練及有經驗之人員，負責管理申訴與品質缺陷之調查，並決定採取之措施以管理由這些問題（包括回收）所帶來的任何潛在風險。除非有其他理由，這些人員應與銷售部門相互獨立。如果這些人員未包括所涉相關批次（一批或多批）放行證明之被授權人，被授權人應及時正式地執行任何調查、任何風險減低行動及任何回收作業。

PIC/S GMP -附則16 (PE009-16)

◆ 認可流程(職責1.7.1~1.7.21)



PIC/S GMP -附則1修訂

◆ 中華民國112年3月1日衛授食字第1121100350號預告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）」之附則1，預計於112年6月前完成正式公告。

- PIC/S於111年9月9日公布Revised Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products。
- 修正內容：
 - ✓ 重新調整條文架構及增加名詞定義（Glossary），且重新措辭以使GMP要求更為精準。
 - ✓ 強調品質風險管理（Quality Risk Management，QRM）之運用。
 - ✓ 詳細規範隔離裝置（Isolator）及限制進入屏障系統（RABS，Restricted Access Barrier System）兩種屏障系統之使用
 - ✓ 增加特定技術之章節如：凍晶乾燥（Lyophilization）、Form-Fill-Seal（FFS）及Blow-Fill-Seal（BFS）。

PIC/S GMP -附則1修訂(續)

- 本附則1除8.123點自113年8月25日施行外，其餘自112年8月25日施行。

章節 8.123	➢ 凍乾機的設計 ➢ 凍乾機滅菌
-------------	--

- 廠內差異評估(硬體、軟體等)，並擬定後續行動計畫與時程。

ICH Q10
GMP第一章原則

推動 - 製藥品質系統

(PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM)

品質目標

- 適合其預定用途
- 符合上市/臨床試驗許可的要求
- 不會因安全性、品質或有效性的不足而使病人陷於危險

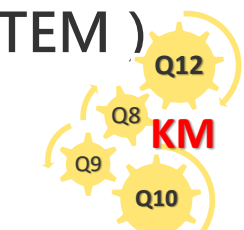
全員參與

- 高層管理者的責任
- 各部門及所有階層之人員的參與和許諾
- 供應商與經銷商的參與和許諾

品質系統

全面設計&正確實施的製藥品質系統

- 4 elements
- 製程性能及產品品質監控系統
 - CAPA -變更管理 -管理檢討



附則16 1.7

一般認知係被授權人將需要倚賴製藥品質系統，且被授權人應持續確保此倚賴具有完善根據。

建立與維持

關鍵決策者的責任

“ the keys to quality are in management’s hands ”

94% of quality problems are **system-driven** (due to common causes and are management's responsibility) and only 6% are **people-driven** (due to special causes)”

~ W. Edwards Deming
1900-1993



GMP Guide 第一章(1.5-1.6) 高層

管理者(senior management)

- 須充分配置資源，確保製藥品質系統(PQS)有效運作
 - 其領導與主動參與製藥品質系統(PQS) 至關重要
- 參與PQS運作的“定期管理審查”
 - 透過產品、製程、系統監控，發現Deviation/OOS/OOT，持續改善。

建立公司的優良品質文化

建立並承擔保護產品品質及
病人安全責任的環境

管理階層應讓員工了解其職
責對產品品質的重要性

品質文化

管理階層應以身作則，讓所
有人有一致正確的價值觀

管理階層應鼓勵員工自由的
溝通失敗與錯誤，以採取適
當CAPA

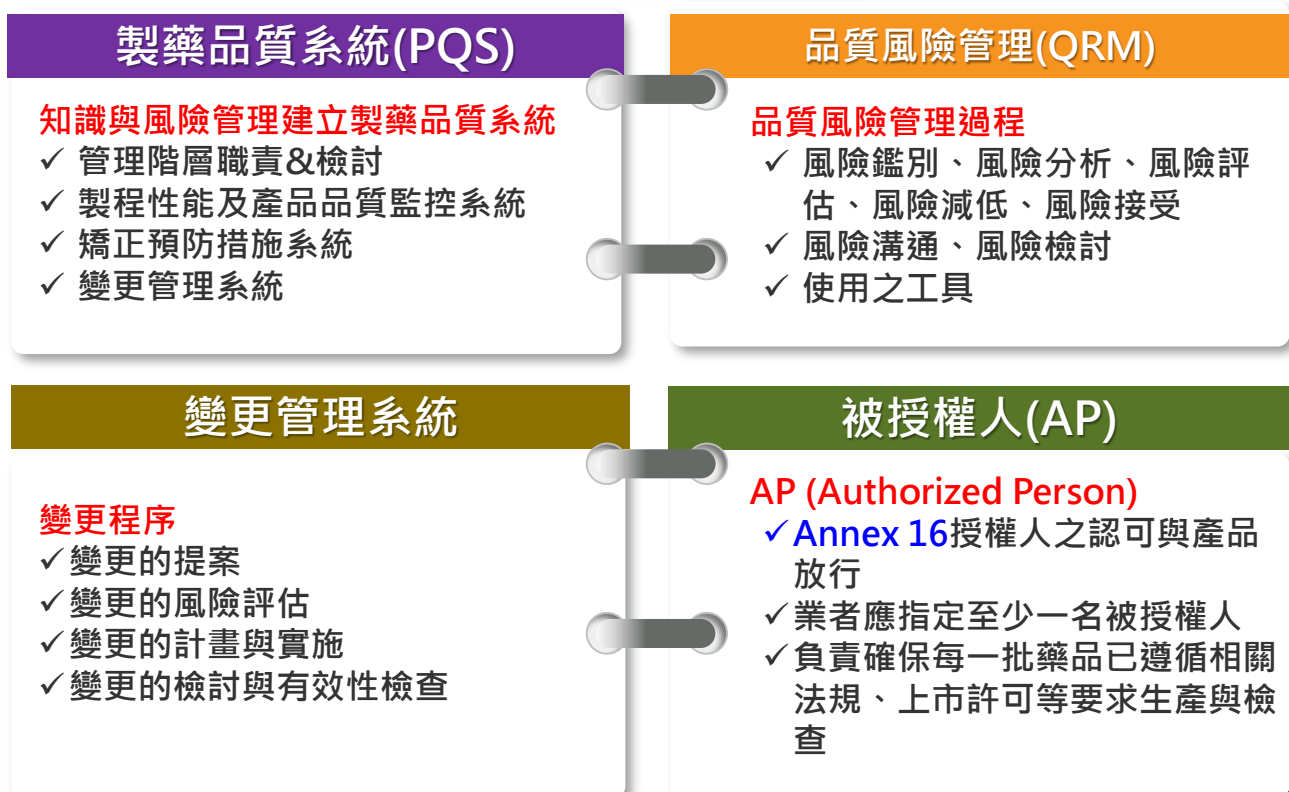
建立優良的品質文化以確保各項作業與數據之品質及完整性

製藥品質系統的組成與有效性評估

ICH Q10 : PQS核心概念，建立與維持有效的品質管理系統



從PIC/S GMP法規修正 看國際趨勢



Part 2 管理規定

品質被授權人(Authorized Person, AP)管理規定

- ◆ 108年4月24日請公協會轉知西藥製造業者設置AP人員管理規定：
 - 依據藥事法第57條、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)。
 - PIC/S GMP第一部2.5節規定，業者應指定至少一名被授權人，負責藥品批次放行之品質認可；第一部2.6節規定，被授權人須符合法規的資格要求。
 - 擬定之被授權人管理規定如下：
 - ① **學經歷**：公立或私立大專院校(含國外大專院校)之藥學、醫學、化學、化工、食品或生物科技等或醫藥相關科系畢業，且有3年以上從事人用藥品製造、品質管理實務經驗，具有必要專業倫理知識者。
 - ② **特殊產品其他要求**：從事人用生物藥品製造業者應有相關劑型藥品製造、品質管理5年以上實務經驗；從事人用無菌藥品製造業者應有相關劑型藥品製造、品質管理3年以上實務經驗。
 - ③ **持續教育訓練**：被授權人從業期間，每年應接受中央衛生主管機關或主管機關委託藥品相關機構辦理之GMP相關持續教育訓練至少24小時。
 - ④ **工作內容**：履行我國西藥藥品優良製造規範規定之工作內容，確保每一批次藥品已遵循我國相關法規及依照上市許可之要求進行製造、檢查與放行。
 - 自109年1月1日起，本署執行GMP檢查時，會將AP落實情形納入查核項目(查核時如有未符合以上規定時，列為缺失請廠商改善)。
 - 被授權人若有異動時，應比照關鍵人員主動向本署報備變更。

被授權人(Authorized Person, AP)管理規定-更新

- ◆ 112年4月18日請公協會轉知西藥製造業者設置AP人員管理**更新**規定：
 - 被授權人應履行我國西藥藥品優良製造規範規定之工作內容，就每一批次藥品已遵循我國相關法規及依照上市許可之要求進行製造與檢驗執行核對後始得放行。
 - 有關AP之學經歷、聘任資格及教育訓練之相關要求，依108年4月24日函文辦理。
 - 西藥製造業者任命之**被授權人將記載於本部核發之藥物製造許可**，另，被授權人若有異動時，應比照關鍵人員變更，主動透過食品藥物業者登錄平台(網址：<https://fadenbook.fda.gov.tw>)線上報備登錄。
 - 於112年5月19日前填復「被授權人資料表」，並將用印後之掃描檔以電子郵件傳送至本署信箱；資料表電子檔可至本署官網(<http://www.fda.gov.tw>)「業務專區>製藥工廠管理(GMP/GDP)>製藥工廠>公告或函」下載。
 - 自即日起，本部食品藥物管理署執行**GMP檢查**時，將依「西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)」中「**附則16**由被授權人認可與批次放行」之內容，進行**AP落實情形之重點查核**。

製造許可更新

主旨：貴公司 之製造許可【編號 (AP) 1】增列被授權人，詳如說明段，請查照。

說明：

- 一、依據 辦理。
- 二、旨揭許可前經本部 衛授食字 號 函同意展延製造許可可案，茲因該許可增列被授權人，爰前揭函文自本函發文日起失效，許可之登記事項如下：
 - (一)製造廠名稱：
 - (二)製造廠地址：
 - (三)監製藥師：
 - (四)核定劑型：

(五)核定作業內容：製造作業、分/包裝作業、實驗室作業、運銷作業。

(六)運銷作業項目(編號：)

(七)有效期限：

三、依藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法規定，貴公司新竹廠應於本製造許可有效期限屆期之六個月前，向本部食品藥物管理署主動提出申請展延；另，上開登記事項第(一)、(二)、(三)項變更，應於事實發生之日起30日內申請變更登記；第(四)、(五)、(六)項變更，應重新申請檢查。

四、貴公司 任命之被授權人 ；被授權人若有異動時，應比照關鍵人員變更，主動透過食品藥物業者登錄平台(網址：<https://fadenbook.fda.gov.tw>)線上報備登錄。

五、貴公司如認本處分有違法或不當，得依訴願法第14條第1項、第58條第1項規定，自處分書送達或公告期滿之次日起30日內，遞送訴願書至本部，由本部層轉訴願管轄機關行政院提起訴願。

被授權人資料表

衛生福利部食品藥物管理署
西藥製造業者被授權人(Authorized Person, AP)資料表

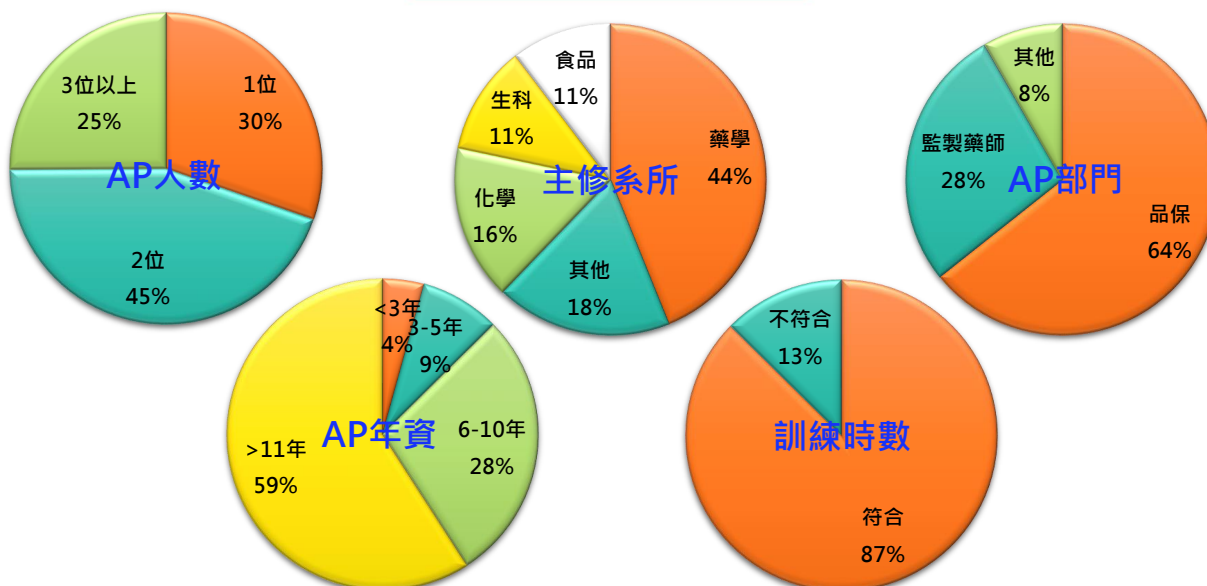
藥廠名稱：

填寫日期：

被授權人(AP)姓名	現職(部門/職稱/年資)	產品類型	監製藥師	藥師	學歷(大學(含)以上校名/系所)	經歷(公司/單位職稱/年資)	生物藥品實務	無菌藥品實務	近一年 GMP 相關教育訓練紀錄(小時)	主辦單位	時數
吳放行	管理部/監製藥師/8年	無菌	V	V	台灣大學藥理學研究所碩士 台灣大學藥學系學士	好棒藥品有限公司/品保部經理/5年	X	V	108年藥廠品質管理人員訓練系列一 108年藥廠品質管理人員訓練系列二 108年度無菌論壇(一) 108年度無菌論壇(二) 清潔方法確效研討會	藥物品質協會 藥物品質協會 無菌製劑協會 無菌製劑協會 醫藥工業技術發展中心	6 6 6 6 3
俞授權	品質保證部/資深經理/3年	非無菌	X	X	陽光大學基因體研究所碩士 品質大學環境工程學士	關史藥品有限公司製造部課長/6年	X	X	最終產品放行研討會 108年藥品 GDP 說明會 108年藥廠品質管理人員訓練系列三 最終產品放行研討會	醫藥工業技術發展中心 學名藥協會 藥物品質協會 醫藥工業技術發展中心	6 3 6 12

填寫人簽章：_____ 部門主管簽章：_____ 公司大小章：_____

國內被授權人之概況



- * 多數廠設有>1位AP人員(70%)
- * AP為藥師比例約44%，28%同時擔任監製藥師
- * 多數AP年資>3年(96%)
- * 多數AP教育訓練時數符合規定(87%)

Thank You!



Quality Assurance Operation in GMP Manufacturer

GMP 藥廠之QA 系統運作

Date: Jun2023

Speaker: Pichiang Hsu (許弼強)

Email: pichiang.hsu@gmail.com

Purpose of this talk

- To guide through **the content** of the Quality Operation.
- To provide some considerations, possible interpretations and where appropriate **examples**
- To link regulatory requirements to **inspectional considerations**

Table of contents

1. Introduction of Quality
2. Quality Tools and Quality Systems
3. QA Related cGMP Regulatory Requirements

3

1. Introduction of Quality

History of Quality

The quality profession has a long history. Joseph M. Juran (1988) has traced the practice of the quality profession back to the **ancient Egyptians** and the building of the pyramids. For centuries, quality was intrinsically associated with craftsmanship. This changed dramatically with the **Industrial Revolution**.

Modern quality practices originated in two stages:

1. mass inspection in the early 1900s
2. control chart around 1930

5

History of Quality

The next big push for quality emerged during **World War II** when suddenly peoples' lives could be destroyed by poor-quality products.

Two of the leading practitioners of the quality **profession**—**W. Edwards Deming** and **Joseph M. Juran**—established their professional credentials during this time.

Deming (1982) emphasized that the keys to quality are in management's hands — **94 percent** of quality problems are due to the **system** and only 6 percent are due to employees.

6

History of Quality



1900-1993

Deming's 14 points:

1. Create a constant purpose toward improvement
2. Adopt the new philosophy
3. Cease dependence on inspection to achieve quality
4. Work with one supplier
5. Continuous improvement
6. On-the-job training
7. Leadership
8. Drive out fear
9. Break down silos
10. No slogans
11. No quotas or numerical goals
12. Remove annual ratings or merits system
13. Institute of education and self-improvement programs
14. Involve all workers in the transformation

7

History of Quality

In the six decades since World War II ended, great quality leaders have emerged.

- Philip Crosby popularized the concept of *zero defects*
- Kaoru Ishikawa created the *Ishikawa diagram*.
- *Lean philosophy*
- *Six Sigma*

99.74% Good = 3 Sigma	99.9998% Good = 6 Sigma
20,000 lost articles of mail per hour	Seven articles lost per hour
Unsafe drinking water for almost 15 minutes each day	One unsafe minute every seven months
5000 incorrect surgical operations per week	1.7 incorrect operations per week
Two short or long landings at most major airports each day	One short or long landing every five years
200,000 wrong drug prescriptions each year	68 wrong prescriptions per year

8

What is Quality

The **totality of features** and **characteristics** of a **product or service** that bear on its ability to **satisfy stated or implied needs**. Not to be mistaken for “degree of excellence” or “fitness for use” which meet only part of the definition. (ISO 8402)

The degree to which a set of inherent properties of a **product, system or process** fulfils **requirements**. (ICH Q9)

A measure of a **product's** or **service's** ability to satisfy the **customer's** stated or implied needs. (FDA)

9

What is Quality

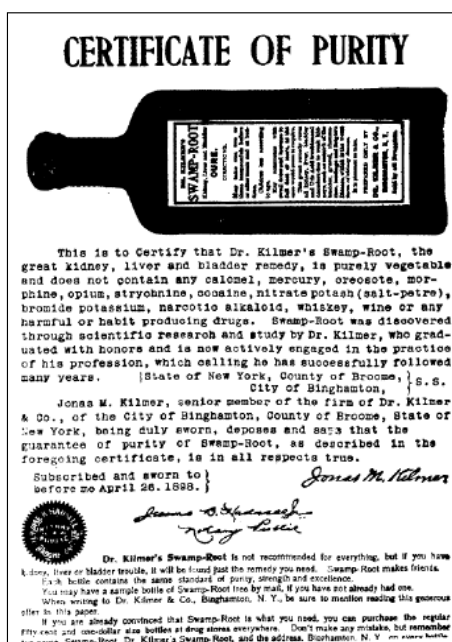
- Quality is not a program; it is an approach to **business**.
- Quality is a collection of powerful **tools and concepts** that are proven to work.
- Quality is defined by **customers** through their satisfaction.
- Quality includes **continual improvement** and breakthrough events.
- Quality increases customer satisfaction, reduces **cycle time and costs**, and eliminates **errors and rework**.

10

The importance of Product Quality

In December 1940, Winthrop Chemical accidentally produced **sulfathiazole tablets** contaminated with **phenobarbital**. Each tablet contained about **350 mg** of phenobarbital, while the average adult sleep-inducing dose was only **100-150 mg**. Used to treat bacterial infections, sulfathiazole had relatively low toxicity and was often prescribed in large doses. **Hundreds of deaths and injuries** resulted from the accidental intake of such large amounts of phenobarbital.

- Cross contamination
- Inefficient Recall

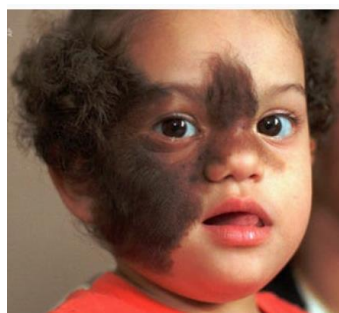


11

The Importance of Following GMP

Cross contamination issue – Aug 2019

More than a dozen children in Spain have been diagnosed with "**werewolf syndrome**" after an error resulted in medicine used to treat alopecia and **hair loss** being sold as **heartburn** medicine for children.



12

Quality vs. Business

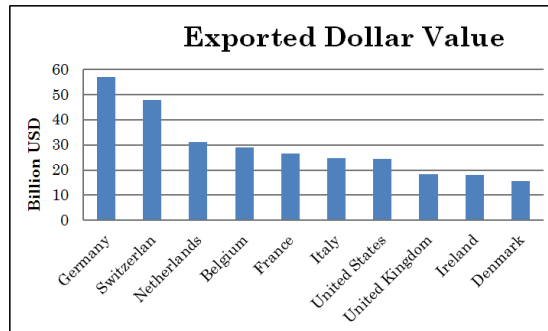
Drugs and Medicine Exports by Country

August 27, 2020 by [Daniel Workman](#)

Countries

Below are the 10 countries that **exported the highest dollar value** worth of drugs and medicines during 2019.

- Germany: \$56.9 billion
- Switzerland: \$47.8 billion
- Netherlands: \$31.1 billion
- Belgium: \$29 billion
- France: \$26.6 billion
- Italy: \$24.8 billion
- **United States**: \$24.3 billion
- United Kingdom: \$18.3 billion
- Ireland: \$17.9 billion
- Denmark: \$15.5 billion



13

Quality vs. Business

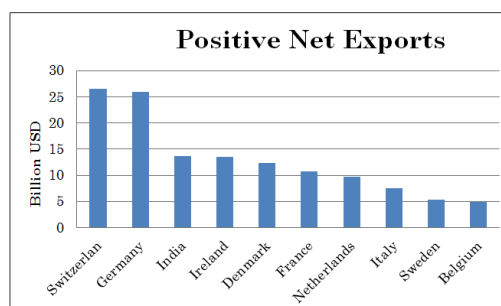
Drugs and Medicine Exports by Country

August 27, 2020 by [Daniel Workman](#)

Advantages

The following countries posted the **highest positive net exports** for drugs and medicines during 2019. Investopedia defines net exports as the value of a country's total exports minus the value of its total imports.

- Switzerland: \$26.5 billion
- Germany: \$26 billion
- **India**: \$13.7 billion
- Ireland: \$13.6 billion
- Denmark: \$12.3 billion
- France: \$10.8 billion
- Netherlands: \$9.7 billion
- Italy: \$7.5 billion
- Sweden: \$5.3 billion
- Belgium: \$4.9 billion



14

Quality vs. Business

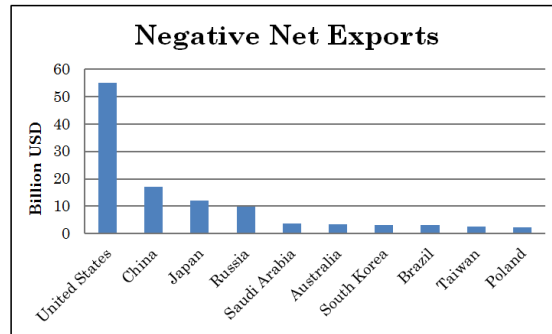
Drugs and Medicine Exports by Country

August 27, 2020 by [Daniel Workman](#)

Opportunities

The following countries posted the **highest negative net exports** for drugs and medicines during 2019.

- **United States**: -\$55.1 billion
- **China**: -\$17 billion
- **Japan**: -\$12.1 billion
- Russia: -\$9.9 billion
- Saudi Arabia: -\$3.8 billion
- Australia: -\$3.3 billion
- **South Korea**: -\$3.2 billion
- Brazil: -\$3 billion
- **Taiwan**: -\$2.6 billion
- Poland: -\$2.3 billion



15

2. Quality Tools and Quality Systems

Quality Operation

QA	QC
Defect Prevention	Defect Identification
Proactive Approach	Reaction Approach
Managerial Tool	Corrective Tool
Process Oriented	Product Oriented
Everyone's Responsibility	Specific Team's Responsibility

Modified from <https://techqualitypedia.com/>

17

7 Quality Tools

- Cause and Effect Diagrams
- Pareto Charts
- Flow Charts
- Check sheet
- Scatter Plots
- Control (Run) Charts
- Histograms

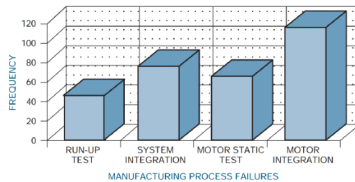
18

7 Quality Tools

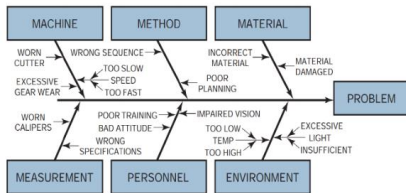
Check sheet

Reason	Day					
	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Total
Wrong number						20
Info request						10
Boss						19
Total	12	6	10	8	13	49

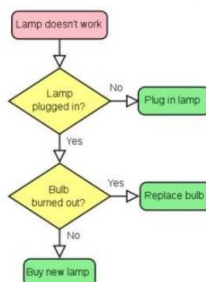
Histograms



Cause and Effect Diagrams

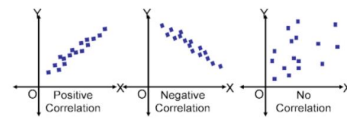


Flow Charts

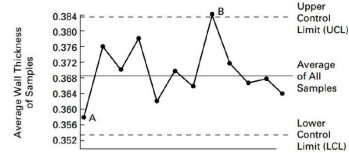


Scatter Plots

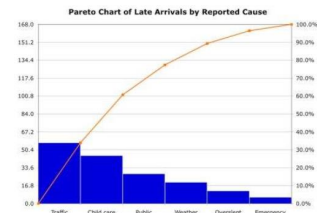
SCATTER PLOT EXAMPLES



Control (Run) Charts

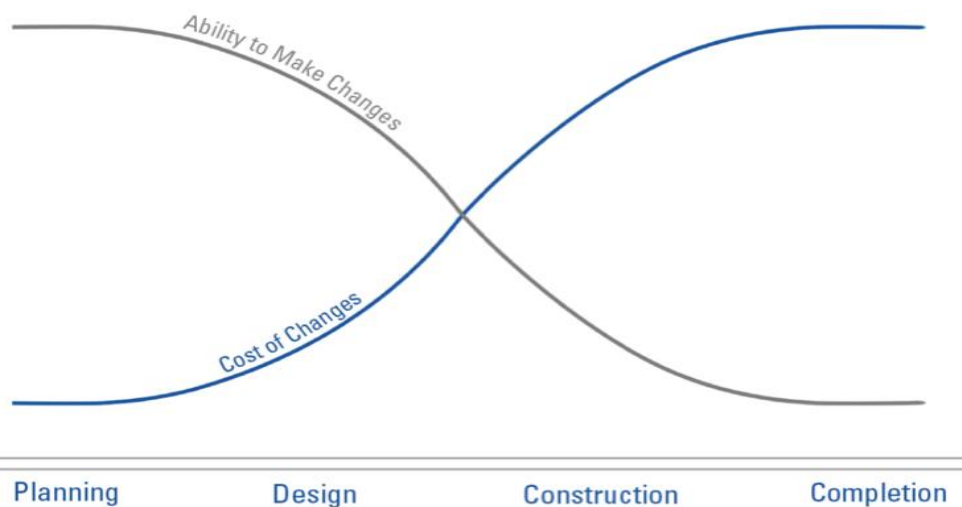


Pareto Charts



19

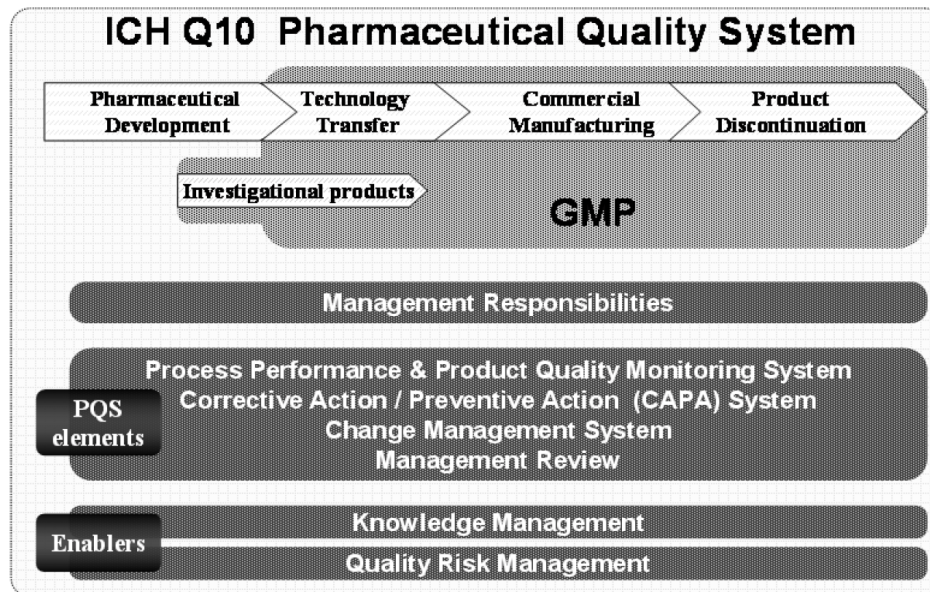
Build up a Firm Foundation



<https://www.awhooker.com/resources/cost-changes/>

20

What is PQS?



21

What is PQS?

ICH Q10, Pharmaceutical Quality System

- ICH Q10 demonstrates industry and regulatory authorities' support of an **effective pharmaceutical quality system** to enhance the **quality** and **availability of medicines** around the world in the interest of **public health**.
- Implementation of ICH Q10 throughout the **product lifecycle** should facilitate **innovation** and **continual improvement** and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.

22

The Importance of Building an Effective PQS

- Compliance with cGMP – Lower the risk of **regulatory enforcements** and **product recall**
- Maintain a good company brand name – run a more **competitive business**
- Continuous improvement – **reduce cost** and **increase product quality**
- Reduce regulatory submission timeline (ICH Q12) – increase **market share**

23

Typical FDA Warning Letter Recommendation

CGMP Consultant Recommended

Based upon the nature of the deviations we identified at your firm, **we strongly recommend engaging a consultant qualified to evaluate your operations to assist your firm in meeting CGMP requirements.** Your use of a consultant does not relieve your firm's obligation to comply with CGMP. Your firm's executive management remains responsible for resolving all deficiencies and systemic flaws to ensure ongoing CGMP compliance.



24

Developing Quality Management System



Pic Source: <https://www.lawyer-monthly.com/2019/07/ai-lawyers-vs-humans-7-skills-that-cant-be-replaced-by-artificial-intelligence/>

25

25

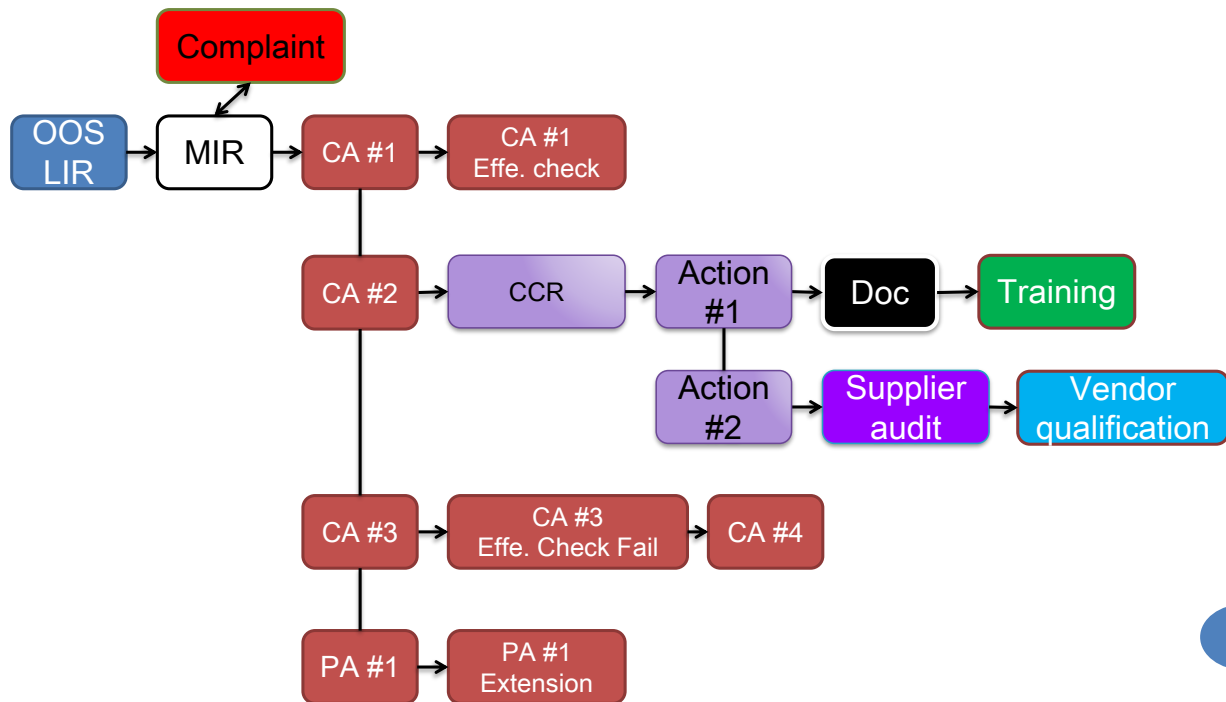
What is Quality Management System (QMS)?



<https://amplelogic.com/qms-software-for-pharmaceutical-industry/>

26

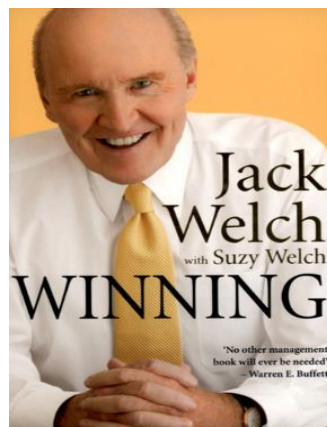
Quality Management System Operation



27

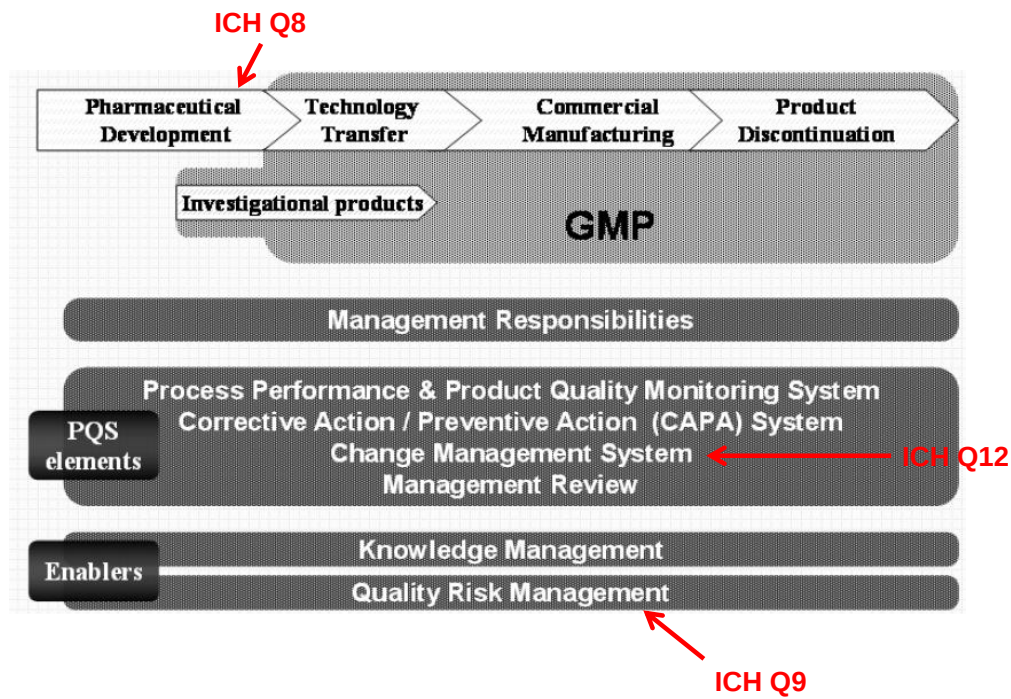
“An organization's ability to learn, and translate that learning into action rapidly, is the ultimate competitive advantage.”

— Jack Welch



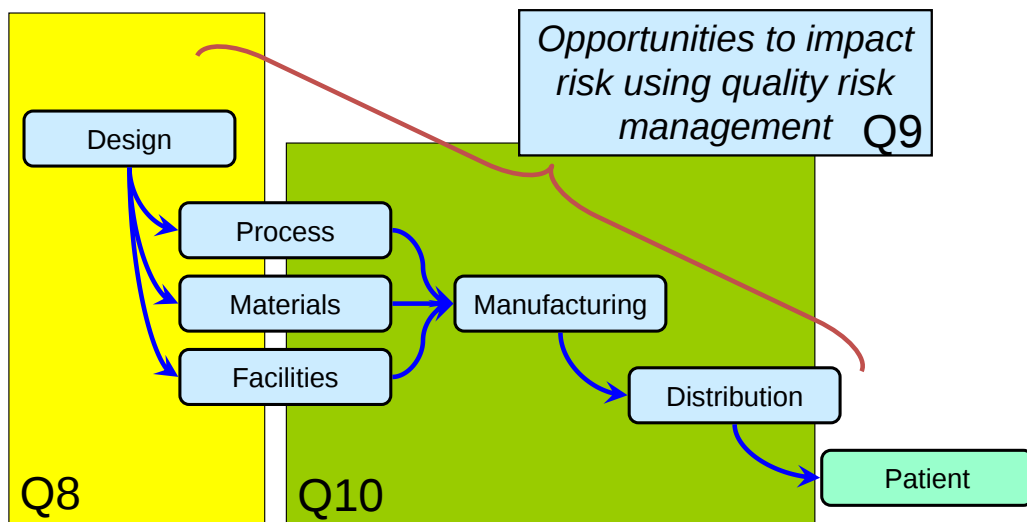
28

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System



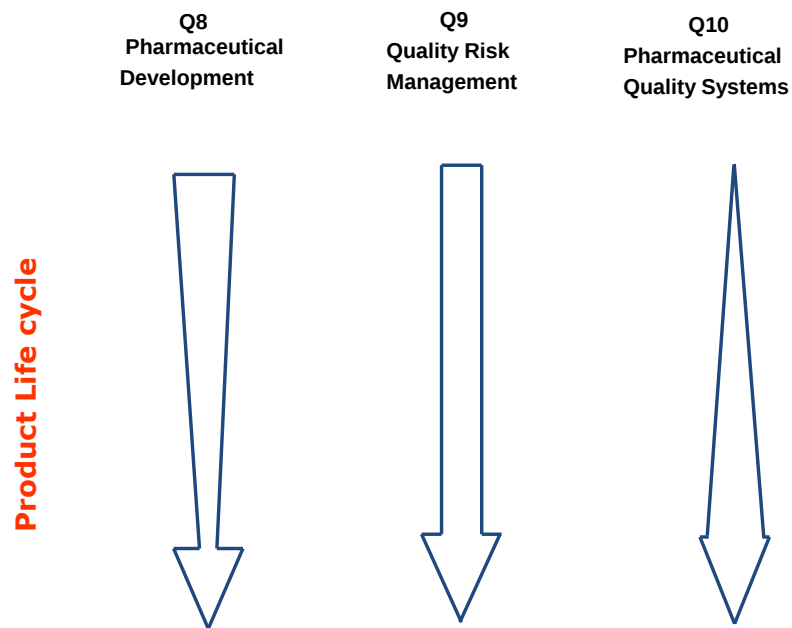
29

ICH Q8, Q9, and Q10



30

ICH Q8, Q9, and Q10



31

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

PQS Enablers:

1. Quality risk management (ICH Q9)
2. Knowledge management

32

ICH Q9 – Principles

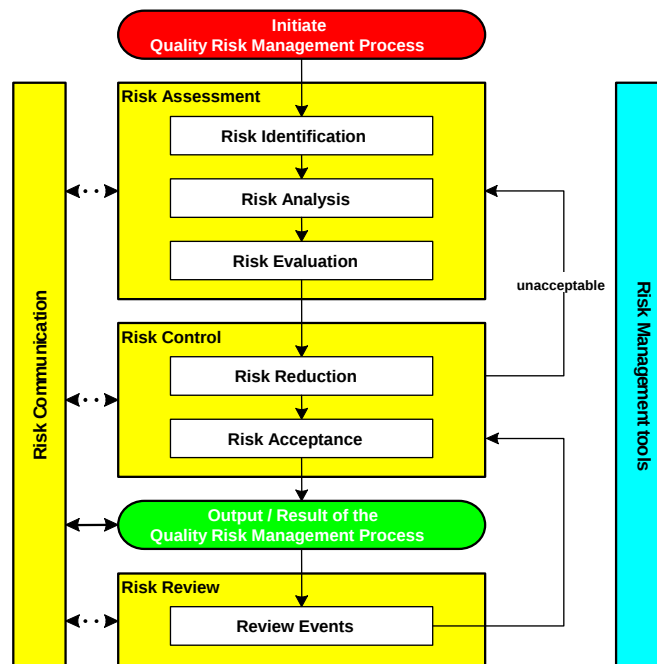
Two primary principles:

The evaluation of the risk to quality should be **based on scientific knowledge** and ultimately link to the **protection of the patient**

The **level of effort**, formality and documentation of the quality risk management process should be **commensurate with the level of risk**

33

QRM General Process

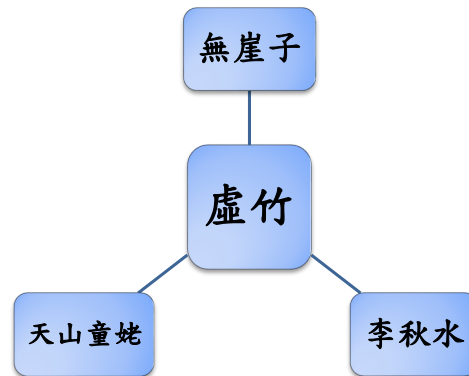


34

ICH Q10 – Knowledge Management



Pic Source: <https://baike.sogou.com/v118120.htm/>



35

35

ICH Q10 – Knowledge Management

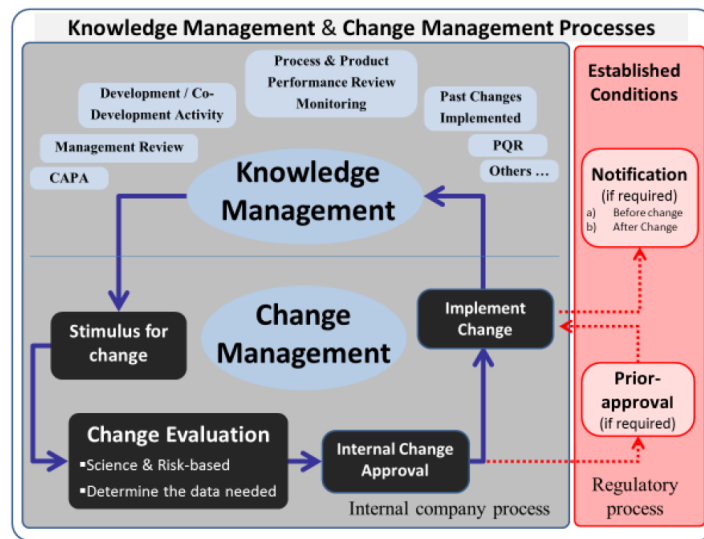
- **Knowledge management (KM)** is a systematic approach to **acquiring, analysing, storing** and **disseminating** information related to products, manufacturing processes and components.

- ICH Q10

36

Knowledge Management and Change Management

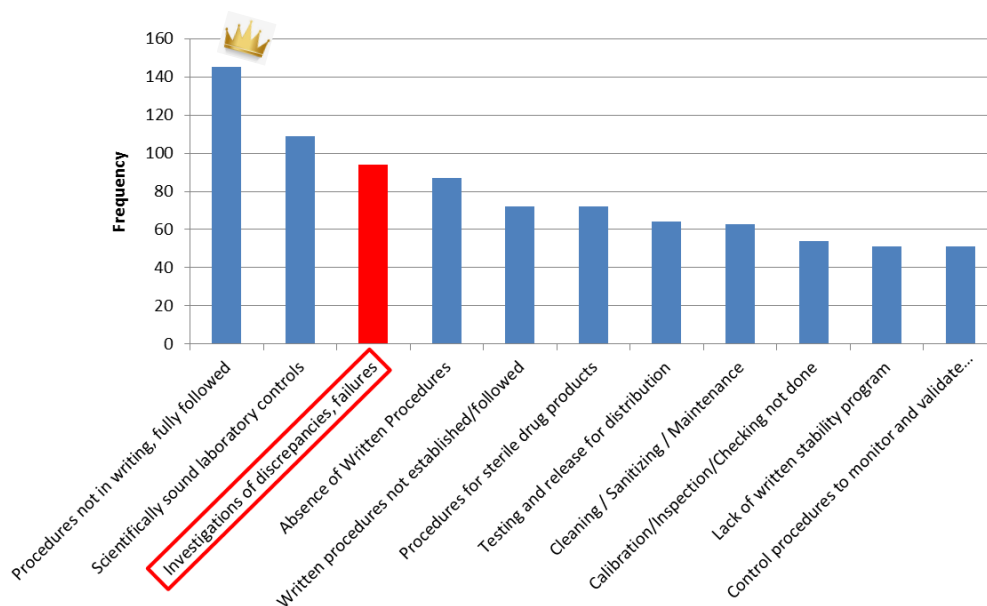
ICH Q12



37

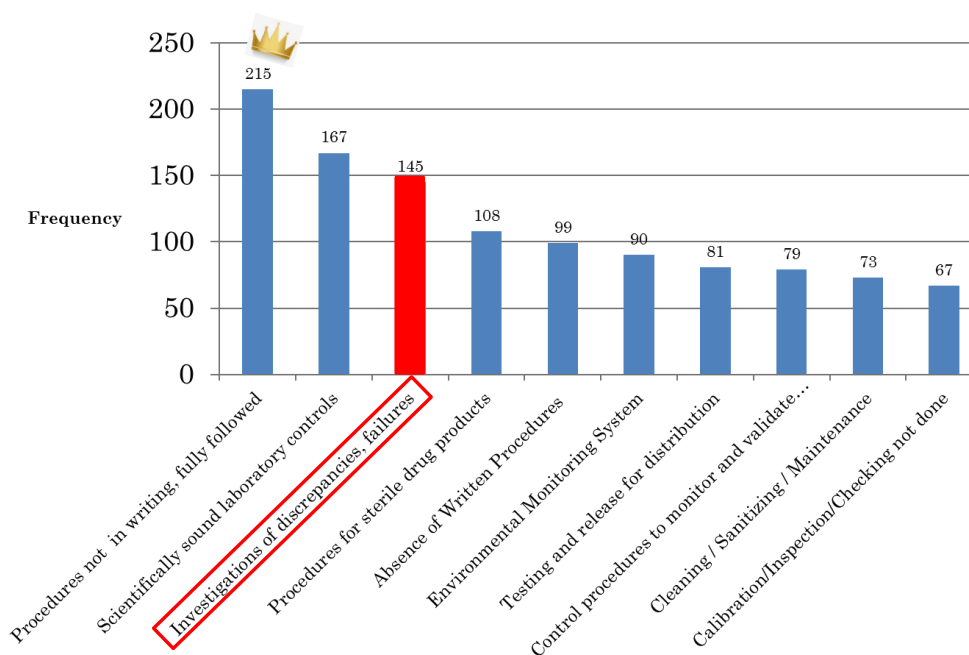
3. QA Related cGMP Regulatory Requirements

2014 FDA TOP 10 CITATIONS



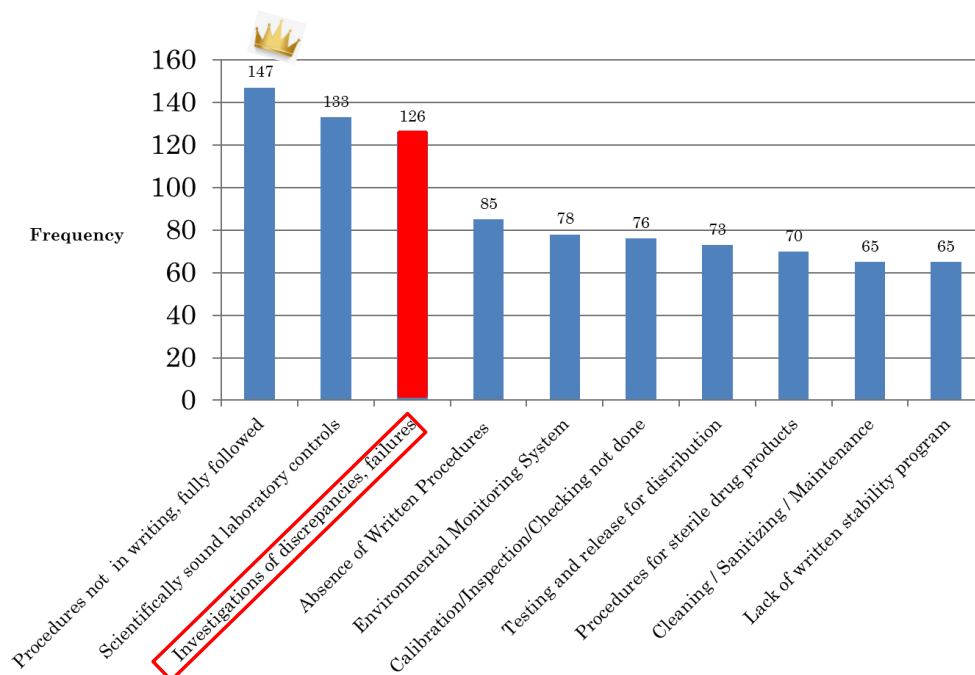
39

2015 FDA TOP 10 CITATIONS



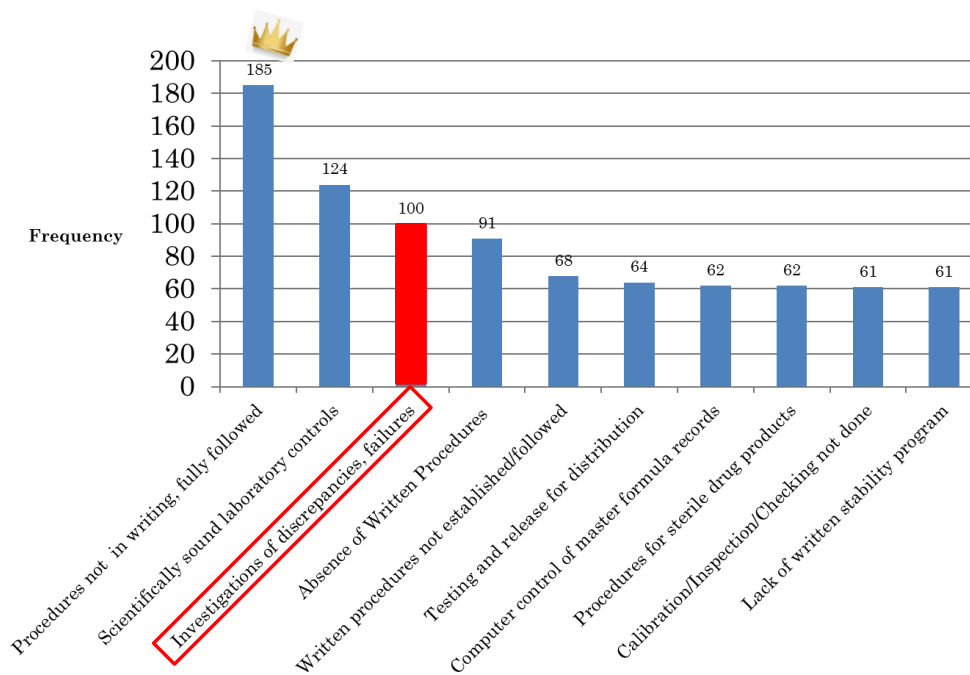
40

2016 FDA TOP 10 CITATIONS



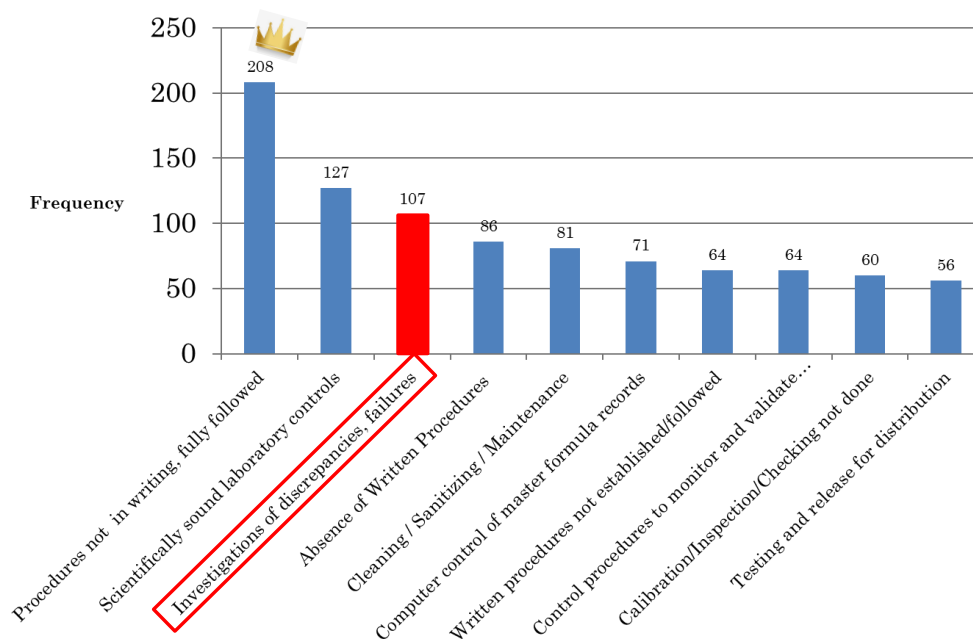
41

2017 FDA TOP 10 CITATIONS



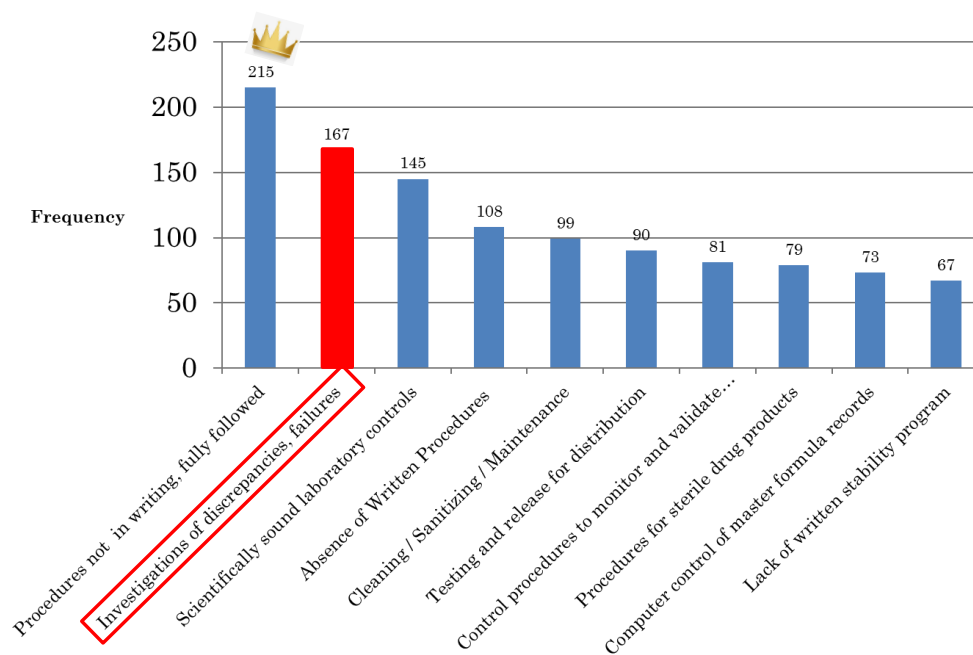
42

2018 FDA TOP 10 CITATIONS



43

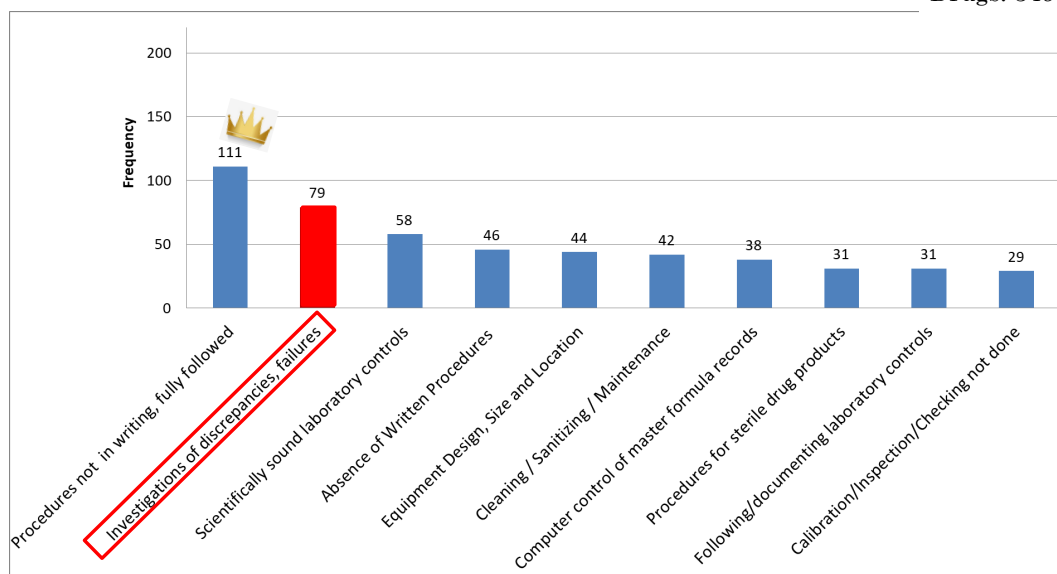
2019 FDA TOP 10 CITATION



44

2020 FDA TOP 10 CITATION

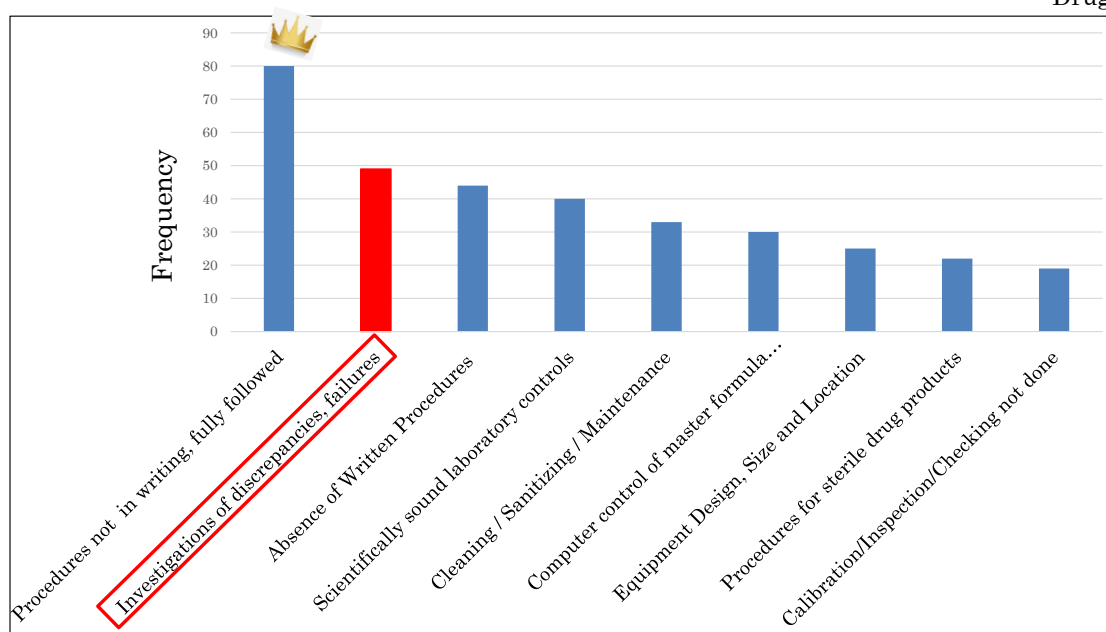
Drugs: 349 483-Forms



45

2021 FDA TOP 10 CITATION

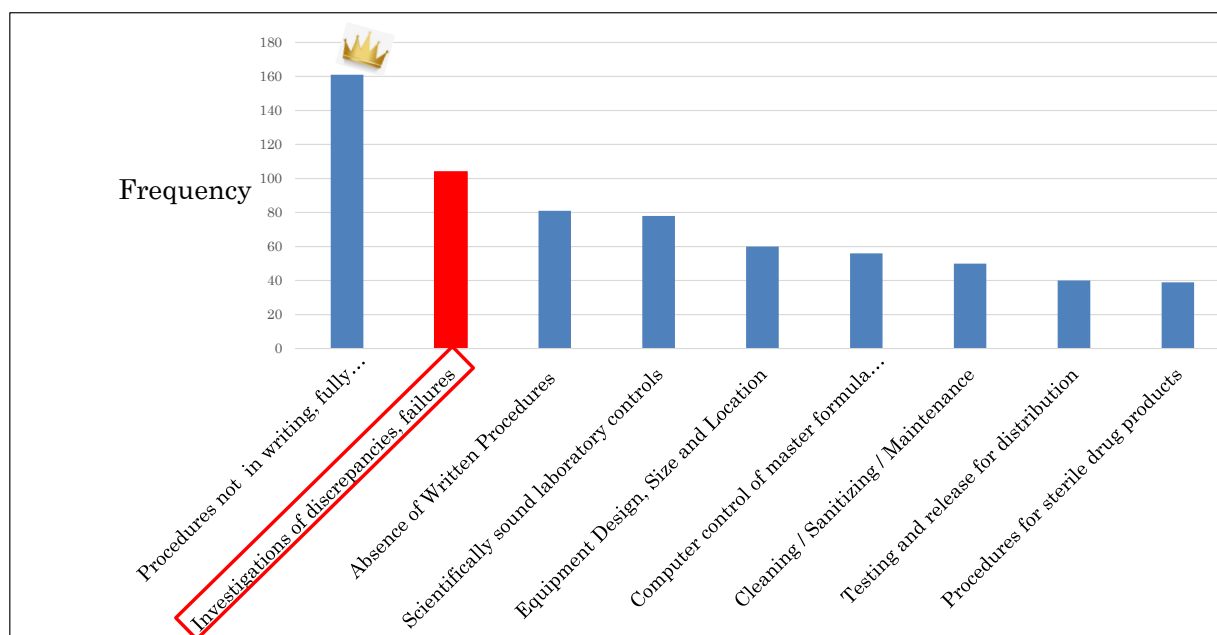
Drugs: 215 483-Forms



46

2022 FDA TOP 10 CITATION

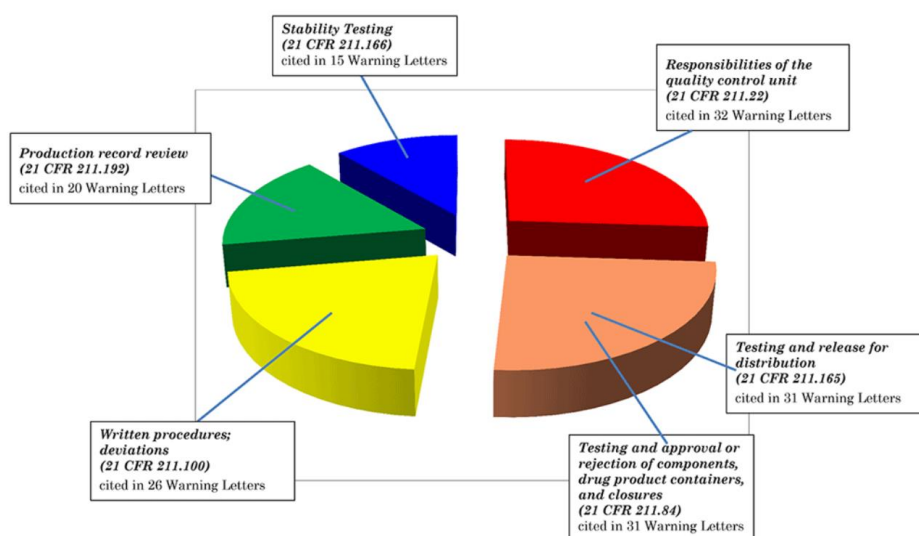
Drugs: 466 483-Forms



47

The Most Frequent GMP Deficiencies

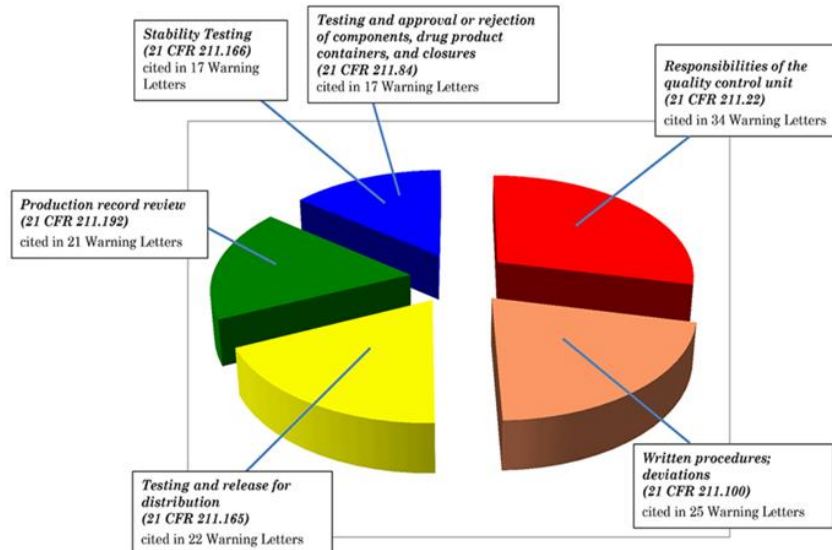
The „Top Five“ Warning Letter Citations (Drugs) in FY 2018



48

The Most Frequent GMP Deficiencies

The „Top Five“ Warning Letter Citations (Drugs) from Oct 2018 – June 2019



49

The Most Frequent GMP Deficiencies

2019

The **responsibilities of the quality control unit** laid out in 21 CFR 211.22 was the top most-cited issue



50

FDA's Expectations of QA Operation

Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)

September 2006
Pharmaceutical CGMPs

51

FDA's Expectations of QA Operation

- Has the authority to **create, monitor, implement** a **quality system**
- Ensuring **operations** associated with all systems are appropriately **planned, approved, conducted, and monitored**
- **Assessing the suitability** of incoming components and related materials, labeling, in-process materials, and finished products
- Ensuring **procedures** and **specifications** are **appropriate** and **followed**, including those under contract to the manufacturer
- Evaluating manufacturing process **performance** against specifications and limits
- **Reviewing** and **approving** production and maintenance procedures and associated records

52

FDA's Expectations of QA Operation

- Reviewing production records and **investigating discrepancies**
- **Auditing** and performing **trend analyses**
- **Approving or rejects** incoming materials, in-process materials, and finished products
- Determining the acceptability of each **batch for release**
- **Promoting quality** in throughout general practices
- Remaining **independent** of product and process development units

53

QA Operations

Quality Management

1. Lot Numbering
2. Corrective and Preventative Actions
3. Internal Audits
4. Product Quality Review
5. Investigations and Deviations
6. Rejection
7. Complaints
8. Recalls
9. Supplier Qualification and Auditing
10. Change Control
11. Raw Materials and Finish Goods Release
12. Reserve and Retention Samples
13. Stability Monitoring

54

QA Operations

Documentation and Records

1. Documentation System and Specifications
2. Equipment Maintenance, Cleaning and Use Records
3. Record of RM, Intermediate, Labeling, and Packaging Materials
4. Master Production Records
5. Batch Production Records

55

QA Operations

Materials Management

1. Receipt and Quarantine
2. Sampling and Testing of Incoming Materials
3. Re-evaluation
4. Warehousing and Distribution Procedures
5. Label Issuance and Control

56

QA Operations

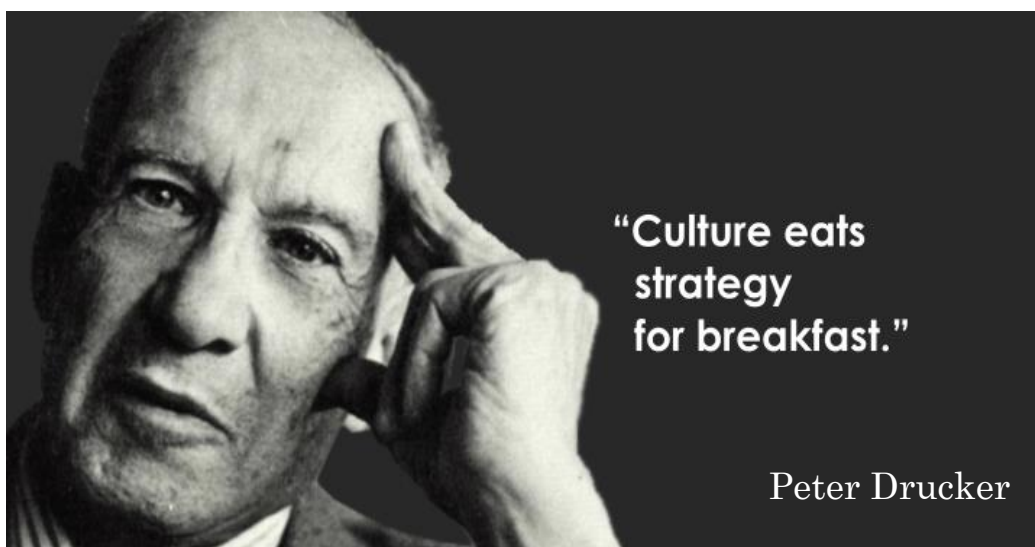
Validation and Qualification

1. Equipment Qualification
2. Process Validation Program
3. Cleaning Validation (cross contamination)
4. Validation of Analytical Methods
5. Computer System Validation (data integrity)



57

What is the Quality Culture of your Firm?



Pic Source: <https://www.ravissant.nl/ravissant-blog/culture-eats-strategy-for-breakfast/>

58

Quality Culture of an Organization

Quality Culture of an Organization

Stage	Observable/Measurable Behavior
1	Employees do not follow SOPs even when they are being directly supervised.
2	Employees follow SOPs only when they are being directly supervised.
3	Employees follow SOPs even when not directly supervised.
4	An employee will correct the non-adherent or non-compliant behavior of a co-worker in the absence of a supervisor.

How to quantify it?

59

ISPE Risk-MaPP Volume 7

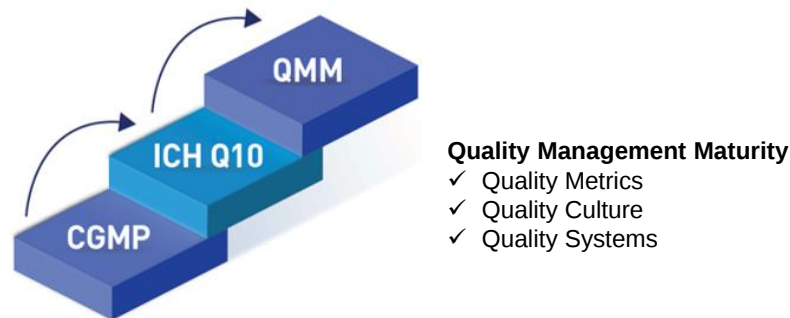
FDA Notices (FR Vol. 87, No. 46)/ 09Mar2022

Quality Metrics Reporting Program

60

Quality Metrics (QM)

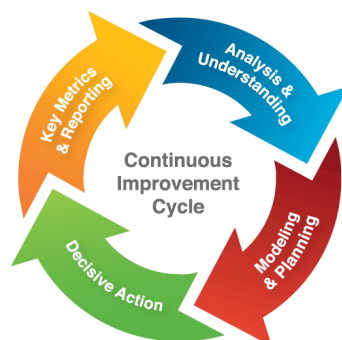
- For pharmaceutical manufacturing, quality metrics are an objective way to **measure, evaluate, and monitor the product and process lifecycle**. Quality metrics data may lead to **higher levels** of safety, efficacy, delivery, and performance.



61

Quality Metrics (QM)

Failure to update and innovate manufacturing practices and **lack of operational reliability** (i.e., state of control) can lead to **quality problems** that have a negative impact on public health.



62

The Importance of Quality Metrics

○ For Manufacturer:

- Contribute to a manufacturer's ability to develop an effective Pharmaceutical Quality System (PQS) for these data provide insight into manufacturing performance and enable the identification of opportunities for updates and innovation to manufacturing practices.
- An effective PQS ensures both sustainable compliance and supply chain robustness.
- Play an important role in supplier selection and can inform the oversight of contract activities and material suppliers, as well as help determine appropriate monitoring activities to minimize supply chain disruptions.

63

The Importance of Quality Metrics

○ For FDA:

- Assist in developing compliance and inspection policies and practices.
- Enhance FDA's risk-based inspection scheduling, reducing the frequency and/or length of routine surveillance inspections for establishments with QM that suggest sustainable compliance.
- Improve prediction and possibly mitigation of future drug shortages.
- Provide ongoing insight into an establishment's operations between inspections.

64

Proposed Direction for FDA QM Program

- To provide **flexibility** to manufacturers, FDA would focus **less on standardization** of quality metrics and definitions.
- Instead, FDA would **identify practice areas** that are critical to ensure sustainable product quality and availability and would permit manufacturers **to select a metric(s) from each practice area** that are meaningful and enable establishments to identify continual improvement opportunities.
- FDA has identified the following **four general practice areas** as appropriate at this time for the QM Reporting Program:
 - (1) Manufacturing Process Performance
 - (2) PQS Effectiveness
 - (3) Laboratory Performance
 - (4) Supply Chain Robustness

65

For Example

Quality Metrics	% / score	%	Score
MIR Closed on time (30 days)		100%	5
LIR Closed on time (30 days)		90 - 99%	4
MIR CAPA Completed on time		70 - 89%	3
LIR CAPA Completed on time		50 - 69%	2
Complaint Closed on time (30 days)		<50%	1
Regulatory Commitments completed by pre-set due date			
APR approve on time			
% GMP training on time			
Supplier audit on time			

Total Score	Risk Level
9 - 25	High
26 - 35	Medium
36 - 45	Low

66

Regulatory Guidelines for Pharmaceutical Industry

cGMPs = current Good Manufacturing Practices

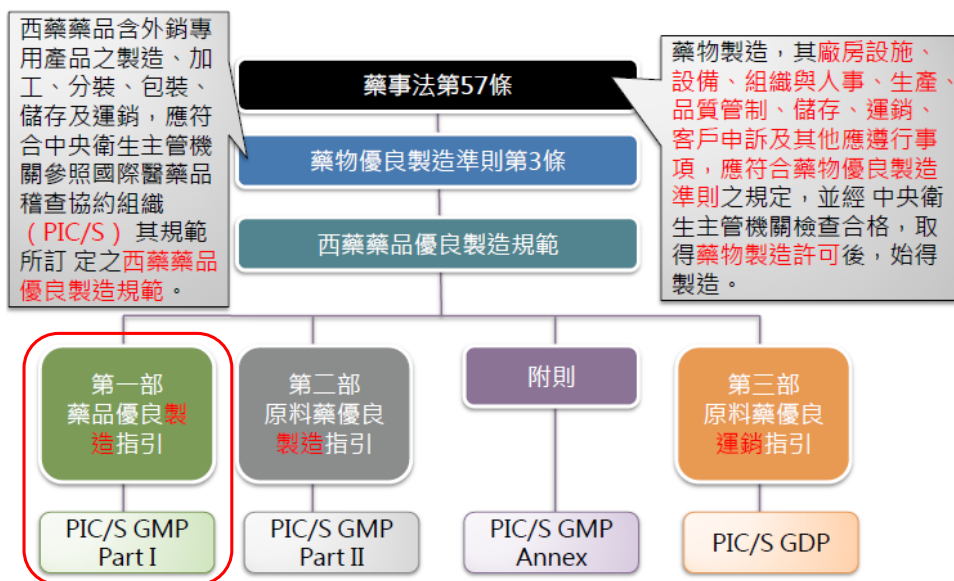
- US FDA 21CFR Part 210&211
- EU GMP, EudraLex (EMA)
- PIC/S GMP guideline (TFDA – 西藥藥品優良製造規範)
- ICH guidance, WHO guidance, and more....

Regulations are a **minimum** that must be met.



67

Regulatory Requirements in Taiwan



68

Regulatory Requirements from TFDA



西藥藥品優良製造規範 (第一部)

PIC/S : Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Part I)

PE009-13 (1 January 2017)

© PIC/S January 2017

69

Regulatory Requirements from TFDA

目 錄

第一章 製藥品質系統 (PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM)	3
第二章 組織與人事 (PERSONNEL)	18
第三章 廠房設施與設備 (PREMISES AND EQUIPMENT)	27
第四章 文件 (DOCUMENTATION)	35
第五章 生產 (PRODUCTION)	52
第六章 品質管制 (QUALITY CONTROL)	65
第七章 委外活動 (OUTSOURCED ACTIVITIES)	80
第八章 申訴與產品回收 (COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL)	86
第九章 自我查核 (SELF INSPECTION)	89

70

Regulatory Requirements from TFDA

Chapter 1, PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM - Principle

為可靠達成該品質目標，應有全面設計並正確實施的製藥品質系統(PQS, Pharmaceutical Quality System)。該系統涵蓋優良製造規範(GMP, Good Manufacturing Practice)及品質風險管理(QRM, Quality Risk Management)

1.4. 適合藥品製造的製藥品質系統應確保下列事項：

(iv) 生產和管制作業應予清楚界定，並採用優良製造規範 – Org Chart

(vi) 為正確之原料與包裝材料的製造、供應與使用、供應商的選擇與監督，以及為確認每次交貨都是來自經核准的供應鏈等進行安排 – ASL

71

Regulatory Requirements from TFDA

(vii) 具備程序，以確保委外活動的管理 – SQM

(ix) 在批次放行及在偏差的調查中，應考慮產品與製程監測的結果，並採取預防行動，以避免在未來發生潛在的偏差 – Investigation and CAPA

(x) 半製品/中間產品的所有必要管制，以及任何其他製程中管制與確效均已執行 – Validation

(xii) 考慮法規管理的通報與核准（需要時），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 – CCR

(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 – Root Cause Analysis

(xvi) 藥品之儲存、運銷及後續的處理應有妥善的安排，以確保在架儲期間能維持其品質 – GDP

72

Regulatory Requirements from TFDA

(xvii) 有自我查核及/或品質稽查的程序，以定期評估製藥品質系統之有效性及適用性 – [Internal Audit](#)

1.6 製藥品質系統之運作應有定期管理審查，並有高層管理者參與，以確認對於產品、製程與系統本身的持續改善機會 – [Quality Council](#)

1.10 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。前述之檢討通常應每年執行一次並加以文件化 – [APQR](#)

73

Regulatory Requirements from TFDA

Chapter 2, PERSONNEL – Principle

所有人員均應認知優良製造規範的原則與其息息相關，並接受**職前及持續的訓練**，包括與工作有關的衛生指導 – [Training](#)

2.5 高層管理者應任命關鍵管理人員，包括**生產主管、品質管制主管**，以及如果這兩個人中至少有一位不負責產品之放行時，為放行之目的所指定的**被授權人**。重要的職位通常應由專職人員擔任。生產和品質管制部門的主管應**相互獨立** – [Org Chart](#)

2.15 詳細的衛生計畫應予建立，並針對工廠內的不同需求調適。該計畫應包括人員健康、衛生習慣及服裝等相關程序 – [Hygiene and Gowning](#)

74

Regulatory Requirements from TFDA

2.19 生產區及儲存區應禁止飲食、嚼食或吸煙，或是儲存食物、飲料、菸類或個人的醫療用品 – [Walk Through](#)

2.20 工作人員應避免雙手直接接觸暴露的產品及與產品接觸之設備的任何部分 – [Walk Through](#)

Chapter, 4 DOCUMENTATION – Principle

優良文件是構成品質保證系統必要的部分，而且是符合/遵循GMP要求之操作的關鍵 – [Documentation](#)

4.7 手寫填入資料時，應以**清晰、可讀且擦不掉**的方式為之

4.8 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**

4.9 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。合適時，**更改理由應記錄之**。

75

Regulatory Requirements from TFDA

Chapter 8, COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL – Principle

所有**申訴**及其他可能之瑕疵產品有關的資訊，均應遵循書面的程序詳實審核。為對所有意外事件作準備，應設計一套系統，以便必要時，能立即且有效地自市場**回收**已知或懷疑其有瑕疵的產品 – [Complaint & Recall](#)

Chapter 9, SELF INSPECTION – Principle

為監測優良製造規範原則之實施與遵守，應執行**自我查核**，並就必要的**矯正措施**提出建議 – [Self Inspection](#)

76

QA Level Up

子曰：

下士殺人懷石盤

中士殺人用舌端

上士殺人使筆端



初階 QA 靠體力

中階 QA 有舌功

高階 QA 好筆功



77

Thank you for your attention

Questions?



PIC/S GMP 附則16

由被授權人認可與批次放行

(Certification by the Authorized Person and Batch Release)

2023.06.15(高雄) / 2023.06.16(台北)

簡報者：蔡豈翰

1



PIC/S GMP 附則16

被授權人(AP)

到目前，我們的思考

(1) 是否能依 **Annex 16** 的內容，清楚知道 **AP** 需負責之工作與要求？

(2) **AP** 是僅需負責最終產品認可？
還是須 **確認** 包含整個批次製造與檢查過程？

(3) 目前貴公司報備 **AP** 人數？

(4) 如果只有一位，符合實際作業要求？

2



PIC/S GMP 附則16

被授權人(AP)

到目前，我們的思考

(5) 風險評估(採低度風險)

AP一個人承擔全部責任？

還是分擔責任？

(6) 哪些部門需要有AP？

(生產？/ 品保？/ 品管？)

(7) 經報備AP能相互代理？

(8) 未報備的AP能代理？

3



PIC/S GMP 附則16

被授權人(AP)

到目前，我們的思考

(9) 如果執行認可的AP

不須執行文件審核 / 核准，

**是否能主動知道除批次紀錄外相關
文件均已完成？**

4



PIC/S GMP 附則16

範圍：

藥品製造廠：是涵蓋於 PIC/S 範圍內。

輸入藥品批次認可：採自願性符合。

5



PIC/S GMP 附則16

範圍：

藥品批次放行的基本安排

是由其上市許可(MA)所界定；

本附則中的任何內容都不應凌駕於該些安排之上。

(如果沒有訂定優於上市許可之產品放行規格??)

6



PIC/S GMP 附則16

批次放行流程包括：

依所界定之放行程序進行**批次製造與檢驗**之核對。*(這句法規有說核對一定需要由AP?)*

由被授權人對**最終產品批次之認可**，表示該批次符合**GMP**及其上市許可之要求；此代表批次之品質放行。

產品最終批次移轉至可銷售庫存及 / 或出口應有由被授權人執行之**認可**；若此移轉發生於**認可**場所外之其他場所時，場所間應有文件化之書面協議。

7



PIC/S GMP 附則16

一般原則

藥品於其生命週期內之安全、品質與療效之表現的最終責任在於上市許可持有者(MAH)。

但被授權人有責任**確保**每一個別批次之**製造與檢查**符合國家的上市許可與**GMP**要求。

8



PIC/S GMP 附則16

確保：確實的保證

製造與檢查：

製造(GMP 術語彙編)：

為藥品的原物料與物品的採購、生產、品質管制、放行、儲存、運銷以及相關管制的所有作業。

9



PIC/S GMP 附則16

因此

MAH責任：

確保藥品品質與安全在生命週期內

AP責任：

確保批次製造與檢查符合規範

(含條文**1.6**~**1.7**內容)

10



PIC/S GMP 附則16

1. 認可流程

1.1 每一最終產品批次於放行銷售、供應或輸出前必須經被授權人認可。認可僅能由製造廠及 / 或輸入商的被授權人為之。

1.2 涉及批次認可或確認之任何被授權人，必須對其所負責之階段具備足夠知識。被授權人必須能證明其持續接受對於產品類別、製程、技術提升及 GMP 變更之訓練。

11



PIC/S GMP 附則16

- 最終產品批次的認可(附則16術語彙編)：
按本附則中所界定，這是在一份文件中經由被授權人的認可，而且是代表批次在放行銷售或運銷之前的批次品質放行。

12

PIC/S GMP 附則16

○ 確認(附則16術語彙編)：

按照與負責認可最終產品批次的被授權人在放行前的書面同意，由被授權人所簽署的聲明用以說明製程或檢驗已依照GMP與相關上市許可或臨床試驗許可、產品規格檔案及 / 或技術協議(如適用)執行。提供確認的被授權人對該確認的活動負責。

13



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Ref. Ares(2015)4234460 - 12/10/2015

Medicinal products – quality, safety and efficacy

Brussels, 12 October 2015

EudraLex

Volume 4

EU Guidelines for
Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release

Legal basis for publishing the detailed guidelines: Article 47 of Directive 2001/83/EC, as amended, on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

14



EU (Qualified Person) Directive 2001/83/EC Article 49

(1) QP應持有藥學、醫學、獸醫學、化學、製藥化學與技術、生物學等之大學學歷或其他認可之學歷。

(2) 須接受最短一年的理論與實務訓練。

15



EU Qualified Person Directive 2001/83/EC

(3) 理論或實務課程包含實驗物理學、普通及無機化學、有機化學、分析化學、製藥化學，包含藥物分析、普通及應用生物化學、生理學、微生物學、藥理學、製藥技術、毒理學、生藥學等。

(4) QP應在藥品的品質分析、活性成分的定量分析、確保藥物品質所需的測試與檢查之活動，持續至少兩年的實務經驗。

16



PIC/S GMP 附則16

1. 認可流程

1.3 批次通過認可前之製造、輸入、檢驗與儲存之多個階段可能涉及多個場所。無論涉及幾個場所，對最終產品進行認可之被授權人必須確保所有所需步驟於被接受之製藥品質系統下完成，以確保該批次符合 **GMP**、上市許可以及認可執行所在國家的其他要求。

17



PIC/S GMP 附則16

1. 認可流程

1.4 各製造場所必須至少有一名被授權人。

1.4.1 對於僅進行某批次產品部分製造作業之場所，該場所之被授權人必須至少確認於該場所進行之作業符合**GMP**及各方間書面協議條款(詳述該場所負責之作業)。若被授權人負責提供該等作業符合相關上市許可之確認，則被授權人應可取得所需部分之上市許可細節。

18



PIC/S GMP 附則16

1. 認可流程

1.4.2 對最終產品批次進行認可之被授權人，可承擔對該批次製造之所有階段的全部責任，或可與其他對該批次製造與管制之特定步驟提供確認的被授權人分擔此責任。該些被授權人可能為其他被授權人於相同製造許可持有者下作業，或於不同製造許可持有者下作業。

19



PIC/S GMP 附則16

1. 認可流程

1.4.3 被授權人間關於批次符合性之責任分擔必須界定於書面協議中。該文件需詳述關於評估任何偏差對批次符合GMP與上市許可影響之責任。

20



PIC/S GMP 附則16

1. 認可流程

1.5 依國家法律，於國家主管機關管轄區域外製造之藥品，該批次移轉至可銷售庫存前之實際輸入與認可為製造的最後階段。

1.5.1 於本附則第 1 條規定之認可流程，適用預定於國內市場放行或出口之所有藥品，無論其供應鏈之複雜性及所涉及製造場所之全球位置。

21



PIC/S GMP 附則16

1. 認可流程

1.6 批次認可前，被授權人必須確保履行下列業務責任：

- i. 依經由國家主管機關許可之條款進行認可。
- ii. 符合國家法律之任何追加職責與要求。
- iii. 認可係依照本附則與依照國家法律記錄。

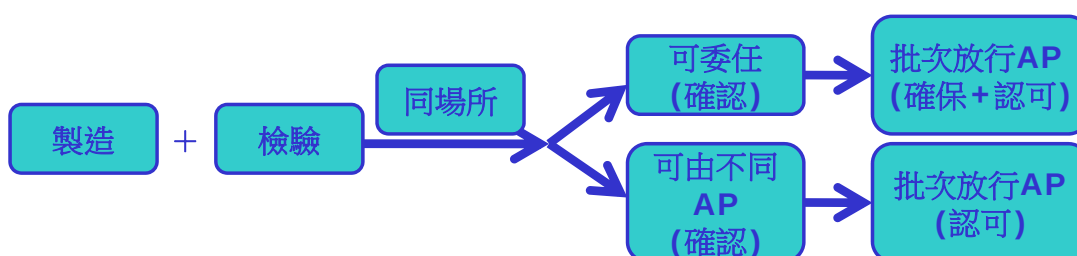
22

PIC/S GMP 附則16

1.7 此外，被授權人有責任**確保**第**1.7.1**至**1.7.21**項被確實遵守。該等工作可**委任**給經受過適當訓練之人員或第三方。一般認知係被授權人將需要倚賴製藥品質系統，且被授權人應持續**確保**此倚賴具有完善根據。

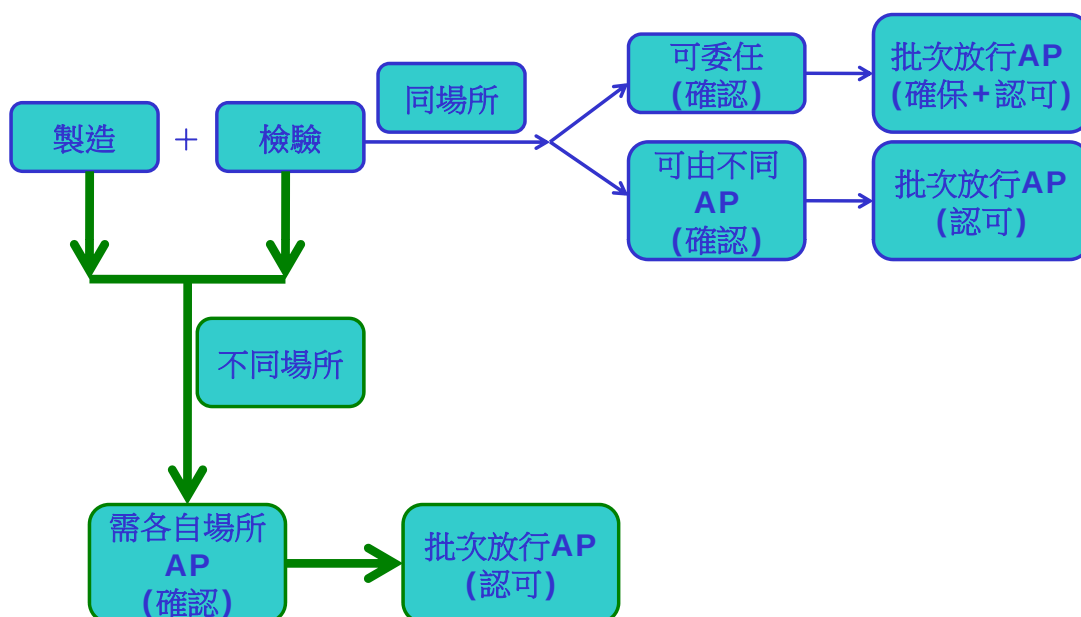
23

PIC/S GMP 附則16



24

PIC/S GMP 附則16



25

PIC/S GMP 附則16

1.7 此外，被授權人有責任**確保**第**1.7.1**至**1.7.21**項被確實遵守。該等工作可**委任**給經受過適當訓練之人員或第三方。一般認知係被授權人將需要倚賴製藥品質系統，且被授權人應持續**確保**此倚賴具有完善根據。

26



PIC/S GMP 附則16

1.7.1 與藥品之製造及檢驗相關的活動已依照**GMP**與其原則執行。

1.7.2 原料藥與藥品直到認可階段，其整個供應鏈經文件化且可供被授權人取得。其應包括藥品之起始物 / 原料及包裝材料的製造場所，以及透過製程風險評估被認為關鍵之任何其他原物料。該文件最好應為納入各方之全面圖表格式，包括關鍵步驟的轉包商在內，例如對於無菌操作之組件與設備的滅菌。

27



PIC/S GMP 附則16

1.7.3 已執行涉及藥品製造與檢驗及原料藥製造之場所的所有稽查，且該稽查報告可供被授權人取得以執行認可。

(內部稽核及供應商查核)

1.7.4 所有製造、分析與認可之場所均符合對於預定管轄範圍之上市許可的條款。

28



PIC/S GMP 附則16

1.7.5 所有製造活動與檢驗活動均與上市許可中所描述的活動一致。

(國內成品規格；外銷專用成品規格)

(製造：流程、參數)

1.7.6 批次所使用之起始原料及包裝材料的來源與規格符合上市許可。具備供應商品質管理系統以**確保**僅有符合品質之原物料被供應。

(不同料源之**API**規格)

29



PIC/S GMP 附則16

1.7.7 對於藥品，其原料藥已依照**GMP**製造，且必要時，依照原料藥**GDP**運銷。

1.7.8 用於製造人用藥品之原料藥原則上於符合下列兩項要求時輸入：

- i. 該原料藥依照 **GMP** 標準製造；且合適時，已依照國家法律，以原料藥**GDP**運銷；並且
- ii. 該原料藥製造廠依照國家法律有符合**GMP**之證據。

30



PIC/S GMP 附則16

1.7.9 製造藥品所使用之賦型劑依適當之優良製造規範製造。可行時應依照 **PI045-1**：確認人用藥品賦型劑合適 **GMP** 之正式化風險評估指引。

1.7.10 合適時，用於批次製造之所有原物料的**TSE**(傳染性海綿狀腦病)狀態符合上市許可之條款。

*(部分原料 須有 **BSE/TSE free certificate**)*

1.7.11 所有紀錄由適當人員完成與**背書**。所有要求之製程中管制及檢查已執行。

31



PIC/S GMP 附則16

1.7.12 所有製造與檢驗過程維持在確效的狀態。人員經適當訓練及資格檢定。

*(**GMP 5.26** 製程及程序應執行定期關鍵性再確效，以確保其維持達成預定結果的能力。)*

1.7.13 成品品質管制檢驗數據符合上市許可中描述之成品規格，或被授權時，符合實時放行檢驗程序。

(符合上市許可之成品規格≠藥典規格)

32



PIC/S GMP 附則16

1.7.14 與產品製造或檢驗相關之任何法規上市後許諾已解決。持續進行之安定性數據持續支持認可。

(安定性數據及趨勢)

(產品品質評估報告)

33



PIC/S GMP 附則16

1.7.15 已評估對產品製造及檢驗之任何變更的衝擊，且已完成任何附加檢查與檢驗。

(ex: 藥典+廠規)

1.7.16 與批次認可相關之所有調查(包括偏離規格及偏離趨勢之調查)已完成至充分的程度以支持認可。

34



PIC/S GMP 附則16

1.7.17 如有對於批次可能有影響之任何持續進行之申訴、調查或回收，該批次不應被認可。

1.7.18 備有所需之技術協議。

1.7.19 自我查核計畫進行中且為現行的。

35



PIC/S GMP 附則16

1.7.20 備有運銷與裝運之適當協議。

1.7.21 國家法律要求時，包裝已貼上安全性特徵，使批發經銷商及被授權或具資格人員向大眾供應藥品可：

- i. 確認該藥品之真實性；
- ii. 辨識個別包裝；及
- iii. 經由檢查裝置確認外包裝是否被竄改。

36



條文	製造	檢驗
1.7.1	已依 GMP 及其原則	已依 GMP 及其原則
1.7.2	供應鏈經文件化	
1.7.3	場所已完成稽查，且報告可取得	場所已完成稽查，且報告可取得
1.7.4	場所符合上市許可	場所符合上市許可
1.7.5	活動與上市許可活動一致	活動與上市許可活動一致
1.7.6	起始原料與包裝材料符合上市許可	
1.7.7	使用之 API 已依 GMP 製造 GDP 運銷	
1.7.8	使用輸入之 API 需依 GMP 製造 GDP 運銷	
1.7.9	使用之賦形劑依適當之優良製造規範製造	
1.7.10	原物料需有 TSE 狀態符合上市許可	
1.7.11	製程中管制紀錄已完成並由人員背書	
1.7.12	維持在確效狀態	維持在確效狀態
1.7.13		成品規格符合上市許可
1.7.14		持續安定性持續支持
1.7.15	任何變更的衝擊已完成檢查	任何變更的衝擊已完成檢驗
1.7.16		OOS/OOT 已完成調查
1.7.17	有影響之任何申訴或回收?	
1.7.18	備有所需之技術協議	備有所需之技術協議
1.7.19	自我查核為最新	自我查核為最新
1.7.20	備有運銷裝運協議	
1.7.21	包裝已貼上安全特徵	

37



條文	製造	檢驗
1.7.1	已依 GMP 及其原則	已依 GMP 及其原則
1.7.2	供應鏈經文件化	
1.7.3	場所已完成稽查，且報告可取得	場所已完成稽查，且報告可取得
1.7.4	場所符合上市許可	場所符合上市許可
1.7.5	活動與上市許可活動一致	活動與上市許可活動一致
1.7.6	起始原料與包裝材料符合上市許可	
1.7.7	使用之 API 已依 GMP 製造 GDP 運銷	
1.7.8	使用輸入之 API 需依 GMP 製造 GDP 運銷	
1.7.9	使用之賦形劑依適當之優良製造規範製造	
1.7.10	原物料需有 TSE 狀態符合上市許可	
1.7.11	製程中管制紀錄已完成並由人員背書	
1.7.12	維持在確效狀態	維持在確效狀態
1.7.13		成品規格符合上市許可
1.7.14		持續安定性持續支持
1.7.15	任何變更的衝擊已完成檢查	任何變更的衝擊已完成檢驗
1.7.16		OOS/OOT 已完成調查
1.7.17	有影響之任何申訴或回收?	
1.7.18	備有所需之技術協議	備有所需之技術協議
1.7.19	自我查核為最新	自我查核為最新
1.7.20	備有運銷裝運協議	
1.7.21	包裝已貼上安全特徵	

納入最終成品
放行檢查表中

38

條文	製造	檢驗
1.7.1	已依 GMP 及其原則	已依 GMP 及其原則
1.7.2	供應鏈經文件化	
1.7.3	場所已完成稽查，且報告可取得	場所已完成稽查，且報告可取得
1.7.4	場所符合上市許可	場所符合上市許可
1.7.5	活動與上市許可活動一致	活動與上市許可活動一致
1.7.6	起始原料與包裝材料符合上市許可	
1.7.7	使用之 API 已依 GMP 製造 GDP 運銷	
1.7.8	使用輸入之 API 需依 GMP 製造 GDP 運銷	
1.7.9	使用之賦形劑依適當之優良製造規範製造	
1.7.10	原物料需有 TSE 狀態符合上市許可	
1.7.11	製程中管制紀錄已完成並由人員背書	
1.7.12	維持在確效狀態	維持在確效狀態
1.7.13		成品規格符合上市許可
1.7.14		持續安定性持續支持
1.7.15	任何變更的衝擊已完成檢查	任何變更的衝擊已完成檢查
1.7.16		OOS/OOT 已完成調查
1.7.17	有影響之任何申訴或回收?	
1.7.18	備有所需之技術協議	備有所需之技術協議
1.7.19	自我查核為最新	自我查核為最新
1.7.20	備有運銷裝運協議	
1.7.21	包裝已貼上安全特徵	

可由製造或檢驗
AP 確認
或委任後由
負責認可 AP 確保

39

PIC/S GMP 附則16

2. 倚賴第三方之 GMP 評估，例如稽查

在有些情況，被授權人將倚賴產品製造中所涉及場所的製藥品質系統之正確運作，而且這可能經由從第三方所執行的稽核衍生。

2.1 倚賴第三方評估(例如稽核)必須符合本規範第七章之規定，以適當界定、同意及管制任何委外活動。

40



PIC/S GMP 附則16

2. 倚賴第三方之 **GMP** 評估，例如稽查

2.2 稽查報告之核准應特別注意：

- i. 稽查報告應明敘一般**GMP**要求，例如品質管理系統，與所供應產品之所有相關生產與品質管制程序，例如原料藥製造、品質管制檢驗、直接包裝等。產出的詳細稽核報告應準確地描述所有受稽核範圍。
- ii. 應確定原料藥與藥品之製造及品質管制是否符合 **GMP**，或如於其他管轄區域製造時，其 **GMP**至少等同於各國家主管機關之**GMP**。

41



PIC/S GMP 附則16

2. 倚賴第三方之 **GMP** 評估，例如稽查

2.2 稽查報告之核准應特別注意：

- iii. 若為委外活動，應確認符合上市許可。
- iv. 被授權人應**確保**已對第三方稽核報告進行書面之最終評估與核准。被授權人應可取得有利於審查稽查結果及持續倚賴委外活動之所有文件。

42



PIC/S GMP 附則16

2. 倚賴第三方之 GMP 評估，例如稽查

2.2 稽查報告之核准應特別注意：

- v. 對產品品質有關鍵影響的委外活動，應依照本規範附則20所描述之品質風險管理原則界定。故被授權人於認可相關批次前，應瞭解對產品品質有關鍵影響的稽核結果。

43



PIC/S GMP 附則16

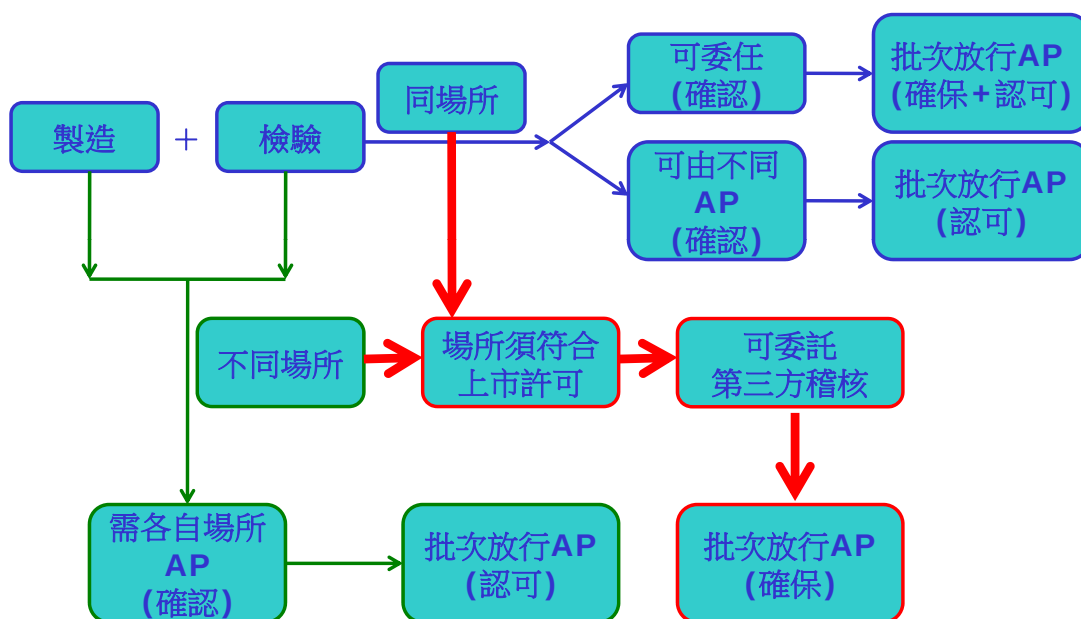
2. 倚賴第三方之 GMP 評估，例如稽查

2.2 稽查報告之核准應特別注意：

- vi. 再稽核應依照品質風險管理原則執行。

44

PIC/S GMP 附則16



45

PIC/S GMP 附則16

3. 非預期偏差之處理

當關於製造過程及 / 或分析管制方法與上市許可內所包含的細節及 / 或GMP發生非預期的偏差時，倘原料藥、賦形劑、包裝材料與藥品符合查驗登記規格，則被授權人可考慮確認符合性或者認可此一批次。該偏差應進行徹底調查並且矯正根本原因。為了該產品的持續生產，這可能需要提交上市許可變更申請。

因原料粒徑不同 導致 打錠參數變更

46



PIC/S GMP 附則16

3. 非預期偏差之處理

3.1 偏差之影響應根據品質風險管理過程，使用例如本規範附則**20**中所述之適當方法進行評估。品質風險管理過程應包括下列內容：

47



PIC/S GMP 附則16

3. 非預期偏差之處理

i. 偏差對所關注之批次的品質、安全性或有效性之潛在影響的評估與該影響可忽略不計之結論。

ii. 考慮將受影響批次納入持續進行之安定性計畫中的需要。

GMP 6.33 某些情況，應在持續進行的安定性計畫 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，...

iii. 關於生物藥品，考慮與核准過程的任何偏差對安全性與有效性可能會有非預期的影響。

48



PIC/S GMP 附則16

3. 非預期偏差之處理

考量於單一批次製造與管制中可能由一位以上的被授權人分擔責任，執行藥品批次認可之被授權人應了解並考慮潛在影響符合GMP及/或上市許可之任何偏差。

49



PIC/S GMP 附則16

4. 批次放行

4.1 藥品批次應如上述僅由被授權人認可後放行銷售或供應於市場。批次被認可前，藥品應保持於製造場所，或以隔離狀態裝運至獲得相關國家主管機關核准為此目的之其他場所。

GMP 5.4.3 藥品未得到書面授權可銷售前，該等批次不得移至可銷售品庫存。

50



PIC/S GMP 附則16

4. 批次放行

4.2 應具備安全措施確保未經認可之批次不被移轉至可銷售庫存中，其可能為實體措施(例如使用隔離與標籤)，或電子措施(例如使用經確效之電腦化系統)。未經認可之批次由一核准場所移至另一核准場所時，應維持防止提前放行之安全措施。

ex: 待驗中產品其場所管理者為成品倉庫管理人時，是否會先將未被認可之批次產品，執行揀理貨並打包出貨?

51



PIC/S GMP 附則16

4. 批次放行

將被授權人的認可通知進行移轉至可銷售庫存之場所，應於技術協議中界定該通知之必要步驟。由被授權人對此場所的此類通知應當是正式的而且明確的，並且應受本規範第一部第四章的要求所管制。

52

PIC/S GMP 附則16

4. 批次放行

4.3 考慮製造廠對最終產品的認可，國家法律可能要求上市許可持有者對當地市場進行特地放行。

53

附錄 1 (APPENDIX I)

確認藥品部分製造的建議內容

(Recommended content of the confirmation of the partial manufacturing of a medicinal product)

[執行製造活動之製藥廠的信頭 (全銜與地址等)]	[LETTER HEAD OF MANUFACTURER WHO CARRIED OUT THE MANUFACTURING ACTIVITY]
1. 產品名稱與製造階段的描述 (例如, 乙醯胺酚 500 mg 錠, 分裝成泡殼包裝)。	1. Name of the product and description of the manufacturing stage (e.g. paracetamol 500 mg tablets, primary packaging into blister packs).
2. 批號。	2. Batch number.
3. 執行部分製造之場所的名稱與地址。	3. Name and address of the site carrying out the partial manufacturing.
4. 技術品質協議之引述 (依照 GMP 指引第七章)。	4. Reference to the Technical Quality Agreement (in accordance with Chapter 7 of the PIC/S GMP Guide).
5. 確認聲明 本人茲確認在技術品質協議中所提及之製造階段已完全符合[插入管轄區域]的 GMP 要求並且按照由[認可與放行此批次的委託者/廠]所提供之確保符合上市許可要求的協議中所描述之條款執行。	5. Confirmation statement. I hereby confirm that the manufacturing stages referred to in the Technical Quality Agreement have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the [insert jurisdiction] and the terms described in the Agreement for ensuring compliance with the requirements of the Marketing Authorisation(s) as provided by [Contract Giver/manufacture certifying and releasing the batch].
6. 確認部分製造之被授權人的姓名。	6. Name of the Authorised Person confirming the partial manufacturing.
7. 確認部分製造之被授權人的簽章。	7. Signature of Authorised Person confirming the partial manufacturing.
8. 簽章日期。	8. Date of signature.

附錄 2 (APPENDIX II)

藥品批次認可的建議內容

(Recommended content of the Batch Certificate for Medicinal Products)

[批次認可與放行製造廠的信頭 (全銜與地址等)]	[LETTER HEAD OF THE BATCH CERTIFYING AND RELEASING MANUFACTURER]
1. 品名、強度/效價、劑型與包裝尺寸 (與最終產品包裝上的文字一致)。	1. Name, strength/potency, dosage form and package size (identical to the text on the finished product package).
2. 最終產品批號。	2. Batch number of the finished product.
3. 批次目的地之國家名稱。	3. Name of the destination country/countries of the batch.
4. 認可聲明 本人茲認可本批最終產品之所有製造階段已完全符合[插入管轄區域]的 GMP 要求並且[適用時]符合目的地國家之上市許可的要求執行。	4. Certification statement. I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the [insert jurisdiction] and [as applicable] with the requirements of the Marketing Authorisation(s) of the destination country/countries.
5. 認可批次之被授權人的姓名。	5. Name of the Authorised Person certifying the batch.
6. 認可批次之被授權人的簽章。	6. Signature of the Authorised Person certifying the batch.
7. 簽章日期。	7. Date of signature.

55

PIC/S GMP 附則16

總結：

被授權人(AP)

1. 執行最終產品批次認可。
2. 批次放行前，GMP符合性確認可委任，或由不同AP執行確認。
3. 如委任，放行前執行認可之AP仍需確保每一個別批次之製造與檢查符合條文1.7.1～1.7.21。
4. 將條文1.7.1～1.7.21納入放行檢查表中。
5. 各製造場所須有獨立AP。

56



PIC/S GMP 附則16

總結：

被授權人(AP)

6. 執行批次認可/確認之AP，需具備足夠相關知識。
7. AP應確保已對第三方稽核報告進行書面之最終評估與核准。
8. 任何偏差經AP確認符合性後，應通知負責批次認可之AP執行最終產品認可。
9. 每一批次需有經AP簽署之認可聲明書。
10. 認真思考 公司僅有一位AP，合適？

57



PIC/S GMP 附則16

Thank you
for your attention!

58