



《國際 GMP 標準專區》

產品品質檢討 (Product Quality Review)

產品品質檢討是所有經過許可之藥品的常規定期性或輪動式的品質檢討，包括僅供出口的產品也須執行品質檢討。產品品質檢討之執行是以確認既有製程的一致性、現行規格對於起始物與最終產品兩者之適當性為目標，以凸顯任何趨勢，並確認產品與製程改善。

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

一、如何執行產品品質檢討

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

檢討項目 1：用於產品之原料與包裝材料的檢討，特別是那些來自新的來源者（供應商）。

執行方法：

- (a) 在一年之中所接收之原料與包裝材料的所有批次之摘要及其核准狀態；
- (b) 原物料之供應商/製造廠的摘要；
- (c) 對於關鍵品質屬性，諸如，性狀描述、鑑別、乾燥減重/Karl Fischer 水分含量、粒子大小、相關物質與含量分析等之分析試驗的結果之編輯與分析；
- (d) 如果批次是以供應商的檢驗成績書為基礎放行時，應收集與分析供應商/製造廠所提供該批次檢驗成績書。
- (e) 所觀察到之任何重大偏離的相關細節摘要，例如，販售商批次的拒用。

檢討項目 2：關鍵製程管制與最終產品結果的檢討。

執行方法：

- (a) 得自該特定一年中製造總批次數的製程中試驗結果之收集與分析，諸如，重量差異、脆度、硬度、崩散時間、充填容量差異（例如，對於安瓿、小瓶、瓶）、pH 等。
- (b) 最終產品試驗結果的彙整與分析，諸如，性狀描述/外觀、鑑別、pH、乾燥減重/KF 水分含量、黏稠度、溶離度試驗、雜質與相關物質、分解

產物（若有的話）以及含量分析等。

檢討項目 3：不符合既定規格之所有批次的檢討及其調查。

執行方法：

- (a) 摘要說明不合格批次/產品數量，敘明不符合規格的批次及其經調查確認之根本原因。
- (b) 摘要說明不符合規格之理由（可歸屬的或不可歸屬的原因）
- (c) 摘要說明完成之調查報告及所採行矯正行動。

檢討項目 4：所有顯著偏離或不相符、其相關之調查以及因而採取的矯正與預防行動效果的檢討。

執行方法：

- (a) 將所有偏離或不相符合事件予以分類並將數據進行趨勢分析，並摘要說明偏離或不相符合之原因。
- (b) 採取之矯正預防措施的收集（使用趨勢分析）。

檢討項目 5：對製程或分析方法所執行之所有變更的檢討。

執行方法：

- (a) 如果有的話，摘要說明製程之變更內容，諸如：混合時間的變更、乾燥時間、著衣/包衣過程的變更、壓錠速度/時間的變更、充填速度的變更等。
- (b) 摘要說明分析方法之變更內容，諸如：溶劑、緩衝液、試藥、pH 的變更、移動相組成的變更、HPLC/ GC 方法參數，亦即流速、溫度、波長、操作時間的變更，以及 HPLC/GC 管柱的變更等。
- (c) 製程或分析方法變更對產品品質影響之檢討/報告。

檢討項目 6：提交/核准/否准之上市許可變更的檢討，包含對第三國家（限出口）的那些檔案文件在內。

執行方法：

- (a) 當產品品質檢討係依產品類型（如固型製劑、液體製劑）加以分組時，應摘要說明所持有該產品類型之本國與國外產品許可證之數量。
- (b) 對產品規格做出的變更及其核准狀態的摘要，及主管機關審查結果的書面文件。
- (c) 提交本國與外國主管機關但未被核准/否准之產品數量的摘要。

檢討項目 7：安定性監測計畫的結果以及任何不良趨勢的檢討。

執行方法：

- (a) 在檢討期間中執行安定性試驗之所有批次數目以及選擇該等批次執行試驗之理由的摘要。
- (b) 安定性試驗報告與結果之摘要，亦即，每一種條件（長期與加速試驗）下，試驗結果之偏離規格事件，連同安定性指標分析試驗所得結果的檢討。

檢討項目 8：所有品質相關之退回品、申訴與回收品以及在當時所執行的調查之

檢討。

執行方法：

- (a) 由於潛在品質缺陷退回之批次，連同退回的理由之摘要。
- (b) 在一年中收到之市場申訴，連同申訴的本質之摘要。
- (c) 回收之批次，連同回收的理由之摘要。
- (d) 在市場申訴之後所製作的調查報告以及防止再發生所採取之行動的收集。

檢討項目 9：任何其它先前產品製程或設備矯正行動之適當性的檢討。

執行方法：

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

檢討項目 10：為新上市許可及上市許可之變更所做之一個上市後許諾的檢討。

執行方法：

- (a) 與藥品主管機關，包含與外國藥品主管機關註冊，在規格方面之任何變更的摘要。
- (b) 陳述任何上市後許諾，並檢討這些許諾的狀態。

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

執行方法：

- (a) 生產與實驗室部門中設備/儀器數量的摘要。
- (b) 生產過程與品質管制(QC)實驗室中所使用之設備/公用設施的驗證/再驗證狀態之摘要，指出其是否已經經過驗證及其下一次驗證到期日。在 PQR 中將不會要求驗證、維護保養與校正等真實結果。

產品品質報告應與個別確效報告交互參照，在確效報告中可獲得的資訊不需要在 PQR 中重複。

檢討項目 12：技術協議書的檢討，以確保其更新到最新。

執行方法：

- (a) 涵蓋製藥廠與供應商之間關於生產與實驗室設備之週期性維護保養的技術要求之書面合約的檢討。僅摘要報告即可。
- (b) 如有委託製造/檢驗，應涵蓋委託者與受託者之間之技術要求的書面合約之檢討。僅摘要報告即可。
- (c) 這些技術協議需要每年進行檢討，以確定是否需要更進一步修訂/更新技術協議。

二、如何確認趨勢、解釋數據以及從這些數據導引出結論

1. 從批次或產品所產生之數據(若有的話)應該使用適當的統計學技術，例如：時間序列圖、管制圖等進行趨勢分析，以導引出結論。一旦製藥廠發現製程失去管制之虞，這個趨勢分析會幫助製藥廠採取任何矯正或預防行動。
2. 數據應進行趨勢分析，以確定：(i) 製程是否在管制之中，以及 (ii) 製程能

力。管制限度/限量應透過趨勢分析建立之。現行規格對於起始物/原料與最終產品的適當性也應該加以確定。另外，很重要的，要凸顯所觀察到的任何趨勢並且要確認產品與製程改善。如果發現製程失去管制或具低的有製程能力指數時，就應啟動並採取改善計劃與行動。

3. 數據可以使用下列技術進行分析：

(a) 管制圖表

應證明製程在管制中，證明製程在管制中的方法之一就是使用一般稱為 Shewhart 管制圖的製圖技術。該等管制圖表（例如：X-bar 圖、R-圖與移動範圍圖等）的使用，能使製藥廠決定較高與較低的管制限量/限度，並且確認趨勢（如：數據的向上趨勢、在中間移動等），以使其可以在發生偏離規格之前採取適當的行動。

(b) 製程能力研究

製程能力研究是用於決定一個製程是否穩定以及是否具有能力。製程能力指數是用於衡量數據如何完善適合規格限量/限度。時常使用的製程能力指數包含有 Cp 與 Cpk。Cp 是使用於評估製程的變異，Cpk 是使用於評估製程的集中性。對製藥廠很重要的，要對其製程計算其 Cp 與 Cpk 值並且進行分析，而且瞭解該等數據的解釋。建議 Cp/Cpk 值應以等於或大於 1.33 為目標值。製程能力研究協助製藥廠決定規格限量/限度設定是否適當，而且也用於凸顯不具能力的製程。然後，會要求製藥廠採取必要的改善計劃/行動。

4. 合適時，亦可以應用其它類型的統計學技術於產品品質檢討上。從該統計學分析所衍生的資訊應進行解釋並且導引出結論，以便確保該製程是在管制之中而且是具有能力的。

三、結論

產品品質檢討是優良製造規範的一個重要層面。執行年度產品品質檢討對於製藥廠與上市許可持有者是很重要的。製藥廠與上市許可持有者應評估檢討結果，並評估是否應採取矯正預防措施或任何再確效。對於該等矯正行動應該以適時且有效的方式完成。在上市許可持有者不是製藥廠時，雙方應有一個適當的技術協議書，以界定雙方在執行產品品質檢討上的各自職責。負責最終批次放行的被授權人應與上市許可持有者共同確保產品品質檢討是以適時的方式執行而且是準確的。年度產品品質檢討報告應經由被授權人及/或上市許可持有者簽署之。

（社團法人台灣藥物品質協會彙整）

《法規公告》

1. 行政院衛生署食品藥物管理局 99 年 9 月 2 日 FDA 藥字第 0991411456 號書函

主旨：邇來，報載檢、警、調單位陸續破獲使用含麻黃素類成分之感冒藥作

為產製安非他命毒品原料等案件，引發社會關注，茲為防制該類事件發生，本局對於該等製劑之加強防制策略，惠請貴會轉知所屬會員週知，俾利遵循，以免觸法，請 查照。

說明：

- 一、依據 99 年 7 月 6 日本局與藥業十二大公、學、協會第三次協商會議紀錄辦理。
- 二、茲為防制使用含麻黃素類成分之感冒藥作為產製安非他命毒品原料等事件發生，本署對於該等製劑之加強防制策略，經與各大公、協會討論後，決議如下：
 - (一) 生產麻黃素類製劑外銷之廠商，應提供對方國衛生主管機關出具之藥品許可證或同意輸入相關證明文件。
 - (二) 麻黃素類製劑之許可證持有者或其授權者申請輸出通關時，需提出對方國衛生機關同意輸入相關證明文件。
 - (三) 藥師（生）（包括藥商、藥局之監製或管理藥師）如大量（異於常情）販售 Pseudoephedrine 製劑，且經被查獲者，除自負刑事責任外，毋須俟判決定讞，應即依藥師法第 21 條第 2 項或第 6 項移付懲戒。
 - (四) 如查獲廠商販售予個人、藥局大量販賣，除採最重行政裁罰（處最高罰鍰、廢止許可證）、移付懲戒外，並將移送檢調單位、稅捐單位查辦。
 - (五) 對於上開違反相關規定之廠商等，除依違反行政處分，另對於藥廠無（或異常）運銷紀錄，列屬嚴重違反 GMP。
- 三、副本抄送各縣市衛生局，請加強查核轄區內各製藥廠、藥商、藥局（房）及醫療院所異常大量販售含麻黃素類成分之製劑予非藥局、非藥商及非醫療機構，違規者並請從重處辦。

2. 行政院衛生署食品藥物管理局 99 年 9 月 13 日 FDA 藥字第 0991411241 號書函

主旨：有關本局擬將低劑量維生素製劑藥品許可證，改以食品管理之相關措施，詳如說明段，請轉知所屬會員週知，請 查照。

說明：

- 一、為使維生素產品管理符合國際管理趨勢與社會期待，低劑量且使用上安全無虞的維生素產品，尤其是綜合維生素產品，將改以食品管理。
- 二、未來維生素製劑如其成分、含量及用途符合「食品添加物使用範圍及限量暨標規格標準」者，將改以食品管理。
- 三、依食品衛生管理相關規定，輸入錠狀、膠囊狀維生素產品，應至本局食品組申請食品查驗登記。國產維生素類錠狀、膠囊狀食品，其任一維生素之每日攝取量大於「國人膳食營養素參考攝取量」150%、小於「食品添加物使用範圍及限量暨標規格標準」者，亦於 100 年 1 月

1 日起受理查驗登記。本局並預計將於 101 年 5 月 1 日全面註銷該類維生素產品之藥品許可證。

四、因辦理食品查驗登記案件須審理期間，為避免各藥廠（商）於 101 年 5 月 1 日後，因產品無許可證而造成市場斷貨，惠請受影響之藥廠（商）早日（至少應提早二個月）申請食品查驗登記為宜。

五、為確保各會員之權益，惠請各公協會協助轉所有會員週知。

3. 行政院衛生署 99 年 9 月 24 日署授食字第 0991103438 號函

主旨：有關 PIC/S GMP 符合性資料審查之核備函，可涵蓋同劑型之 F No. 廠 GMP 備查函、國外藥廠工廠資料（PMF）、海外查廠及其第一、二、三階段確效等核備函乙項，本署原則同意，藥商於申請查驗登記案件得檢送 PIC/S GMP 符合性資料審查核備函取代前述相同劑型之個別核備函，請轉知所屬會員知照。

4. 行政院衛生署食品藥物管理局 99 年 10 月 14 日 FDA 藥字第 0991413371 號書函

主旨：為期醫療用抗生素類藥品在醫師詳細問診及照護下，達到最佳效益，及避免因流（濫）用而衍生「抗藥性菌株」及「人畜共通抗藥性菌株」之產生，危及民眾健康安全，本局除再次重申加強查處外，亦請 貴會轉知並輔導各相關會員自律，加強抗生素類藥品銷售、供應及調劑流向管控；並切勿任意未經醫師處方販售處方藥（抗生素）予民眾，請 查照。

說明：

一、副本抄送各縣市政府衛生局，請加強查核未經醫師處方販售處方藥（抗生素）之情事，並加強藥局（房）、西藥販賣業者及人用藥廠之稽查與宣導教育，避免流為非法，以維民眾健康安全。

二、副本抄送本局風險管理組，惠請 貴組對抗生素製劑工廠，於 GMP 後續查廠時，其產銷、庫存數量列為查核重點，避免流為非法。

《活動訊息》

1. 本局訂於 99 年 10 月 18 日於集思台大會議中心洛克廳辦理「無菌更衣作業研習會」(藥事人員繼續教育學分 4 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，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。

2. 本局訂於 99 年 10 月 20 及 21 日分別於台灣金融研訓院菁業堂及台南市勞工育樂中心第二會議室辦理 99 年度「藥廠 GMP 國際化說明會」(藥事人員繼續教育學分 3 小時)，意者洽社團法人台灣藥物品質協會報名，線上報名 <http://www.tpqri.org.tw>，聯絡人林聖文，電話(02)87928550，電子郵件信箱 swlin@mail.tpqri.org.tw。

3. 本局訂於 99 年 10 月 29 日於台中兆品酒店辦理 99 年度「藥廠 GMP 國際化說明會（微生物單元）」（藥事人員繼續教育學分 3 小時），意者洽社團法人台灣藥物品質協會報名，線上報名 <http://www.tpqri.org.tw>，聯絡人林聖文，電話(02)87928550，電子郵件信箱 swlin@mail.tpqri.org.tw。
4. 本局訂於 99 年 11 月 22 及 24 日分別於中國文化大學推管教育部高雄分部及集思台大會議中心阿基米德廳辦理「醫用氣體 GMP 作業研習會」（藥事人員繼續教育學分 3.5 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，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
5. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「GMP 無菌作業技術論壇（二）」（藥事人員繼續教育學分 2 小時），中區、南區和北區各於 99 年 8 月 26、27 及 31 日圓滿落幕，與會總人數 264 人。
6. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「醫用氣體 GMP 作業說明會（二）」（藥事人員繼續教育學分 2 小時），北區及南區各於 99 年 9 月 21 及 27 日圓滿落幕，與會總人數 83 人。
7. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「GMP 無菌作業技術論壇（三）」（藥事人員繼續教育學分 2 小時），南區、中區和北區各於 99 年 9 月 30 日、99 年 10 月 1 日及 99 年 10 月 5 日圓滿落幕，與會總人數 309 人。

GMP 電子報 第 22 期

中華民國 99 年 10 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