

# 歐洲藥品局(EMA)的 GMDP 常見問題集(FAQs)

此內容適用於人用和動物用藥。

EMA 提供 [GMP/GDP Inspectors Working Group](#) 討論和商定有關 GMP 和 GDP 的 FAQs。

工作組提供 Q&As，(額外的)解釋(歐盟委員會(EC)發佈的)EU GMP 和 GDP 指南。工作組依需求，準備(這些) Q&As。

當 EC 更新(相關)指南時，EMA (可能)刪除個別 Q&As。

## Code

- H: (適用於)人用藥
- V: (適用於)動物用藥

### EU GMP guide part I：藥品基本要求：Ch 1：PQS (New Jul 2018)

#### Q1 產品品質回顧(PQR)的頻率？

**A1** (預計)每年 1 次產品回顧。回顧時間範圍可依製造和活動持續時間(適當)調整，並具充分理由。時間框架標準(timeframe criteria)應建立在 SOP。趨勢可含從前一時期收集的結果，以確保其穩健性(robustness)。(即使)在回顧期間無製造，品質和監管回顧也應依 sec 1.10 進行，含安定性結果、退回、申訴、回收、偏差(含驗證和確效偏差)和監管背景。還應回顧上次 PQR。

### EU GMP guide part I：藥品基本要求：Ch 3：設備

#### Q1 金屬檢測機是否應(常規)用於(某些)劑型製程中，如：打錠和充填膠囊？(H+V Feb 2015)

**A1** 金屬(可能)來自原材料及(製程中)設備，(其中)金屬部件(可能)由於操作條件或設備損壞而產生碎片。建議將金屬檢測機用於(易出現此情況的)製程。為避免常規使用金屬探測器，公司須證明已辨識並管理風險，故無需在此(特定)製程中使用金屬探測器。

### EU GMP guide part I：藥品基本要求：Ch 3：共用生產設施

#### Q1 實施基於風險的交叉污染生產預防及“關於在共用設施中設置 HBEL 用於製造不同藥品的風險辨識的指南”(H+V Apr 2018)

- A1**
- Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and 'Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012) (updated 30/04/2018)
  - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

### EU GMP guide part I：藥品基本要求：Ch 5：生產

**Q1 是否接受第 3 方 audit? (H+V Jul 2006)**

**A1 作為**(已發佈的)指南的([Community procedures](#))的一部分，主管機關 **inspection** (起始材料的)活性物質(AS)製造廠所(site)設施時。指南指出：(預計)生產授權持有人(manufacturing-authorisation holder)audit **AS** 供應商，**取得**(他們使用的)AS“是否遵循 GMP 製造”的保證。小型製造商(可能)**沒有**(足夠的)專業知識(或資源)自行 audit。

[GMP guideline](#) Sec 5.25 **要求**起始材料購自(經**批准**的)供應商，且製造商對供應商有(特定和透徹的)**瞭解**。

由生產授權持有者(manufacturing-authorisation holder)**自行** audit 應是製造商**品質保證系統(QAS)**的組成部分，並**符合**(基本的)GMP 要求，即由(適當合格和訓練有素的)員工遵循(批准的)流程執行，且應(適當地)**記錄**。主管機關**可**視需要(對此)**inspect**。

若**涉及**第 3 方，則**安排**應受(ch 7 of the [GMP guideline](#) 的)**約束**。應有**證據**表明，委託者(contract-giver)已(依上述)**評估**受託者(contract-acceptor)。

(有關)各方應**知悉**，如需，應**提供** audit 報告和(與 audit 有關的)其他文件，**供**主管機關 **inspection**。(通常)應**提供**(足夠的)保證，即(第三方進行的)audit 結果是**可信**的(credible)，**達免除**(waiving)由製造授權持有者(manufacturing-authorisation holder)自行 audit 之目的。然，還須(令人滿意地)**證明**不存在利益衝突。利益衝突(可)歸因於：

- (執行 audit 的組織與被 audit 組織間的)**商業關係**
- auditor 的個人**衝突**(conflict)，近期(過去 3 年內)**受雇**於被 audit 組織(或在其中**牟利**)。

專題(topic)應安排於技術合約中。委託者(contract-giver)**採取**的任何措施，皆**應**記錄於文件，如：auditor **簽署**的承諾書。

同理，(上述原則)**適用於****不同**生產授權持有者(使用**同一** **AS** 的供應商)間，**允許**共享 audit 報告(allow sharing of audit reports)，(前提是)**證明** audit 範圍(適用於)共同(感興趣)的 **AS**。

**Q2 是否可在藥品的包裝中使用多個批號？ (H+V Dec 2020)**

**A2** GMP inspector 已**討論**「在**藥品**包裝上出現多個批號」的可取性(desirability)。

當**散裝**(bulk)包裝為多個子批時，公司(通常)使用與成品批不同的散裝批號。(通常)有**編碼格式**(numbering format)會含與散裝批和成品批**通用**的元素，可(清楚地)將其**聯繫**。(通常)採後綴(suffix)、前綴(prefix)或兩者的形式，**呈現**差異。

inspector 關注的問題是，當散裝和成品批號完全不同，兩者間無(明顯的)聯繫時。(儘管)製造商有可追溯性系統，然 inspector 認為這是不可取的做法，應避免。造成(這種情況)的主要原因是

- 患者和醫療保健專業人員(可能)誤認包裝錯誤
- 醫院常從外包裝中取出產品，(可能)會失去可追溯性
- 回收時(可能)出現混淆，致行動(可能)無效

可接受的是，(可能)在包裝上顯示多個批號的特殊情況，如：組合產品包裝。建議製造商與(相關)監管機關討論個案。所有情況，皆須保持可追溯性。

**Q3** 對 AS 供應鏈的文件和確證(verification)，有何期望(要求)(ref. Para 5.29, Ch 5 EU GMP Guide)? (H+V Aug 2015)

**A3** 每種 AS 的供應鏈須建立回復至(back to)AS 起始材料的製造。應記錄於文件，且須保持最新。與該供應鏈(相關的)風險應正式文件化。對每批(運入的)AS 的管控，應含確證(verification)是否來自(經批准的)供應商和(經批准的)製造商。應定期確證(verify)(供應批的)整個供應鏈，以建立該批追溯到 AS 的起始材料製造商的記錄追蹤(documented trail)。此確證(verification)的頻率應基於風險。

**Q4** 是否可包裝(1 級和/或 2 級包裝)多批的同一產品(如：片劑、膠囊、錠劑)，以便將單批作為「超級批(super batch)」獲得? (H+V Jul 2018)

**A4** (通常)應避免使用此法，因每批原料皆由(相同數量的)材料製成，且應保留為具(唯一批號的)單批的成品(finish)藥品。故，(任何)其他方法皆應經由應用 QRM 原則(充分)證明，(至少)考量以下標準

- 設備使用時間
- 無法均質的藥品藥物形式(pharmaceutical form)(片劑、膠囊等)
- 各藥品的效期
- 持續安定性研究(ongoing stability study)的設計和結果
- (每批的)參考樣品計劃(reference samples plan)
- 藥品的關鍵性(criticality)及(任何)品質問題(可能)引起的短缺風險
- (事先)獲得 MAH 的批准

無論 QRM 的結果如何，僅當組合的「超級批」的每個批皆須經上市許可(MA)檔案中(規定的)所有 IPC 和成品測試時，方能接受此法。

若(發生)回收，應回收整個「超級批」。

**Q5** 平行貿易(parallel trade)藥品包裝上(出現的)批號有何要求? (New Dec 2020)

**A5** 以平行貿易為目的 **重貼標**或**重包裝**的藥品，應符合與平行運銷貿易包裝(parallel distributed traded pack)上(出現的)批號有關的(任何)特定國家立法或指南。

在**無**(具體的)國家立法(或指導的)情況，外包裝**應僅** 1 個批號，由平行貿易商**分配**(allocated by the parallel trader)。分配的批號**應含** 2 個組成部分；

(1)原包裝的**批號**，和

(2)**辨識**重包裝/重貼標批的**唯一**代碼(unique code)

重包裝批的代碼**可含**數位或字母(或 2 者的)組合。(平行貿易商的)批號應遵循上述原則，**由組成 1(原製造商批號)後接組成 2(同批重包裝/重貼標(相關的)代碼)**。(任何)偏離此法的行為**皆應提交**給監管機關並**獲授權**。原批號和平行貿易商批號間的**可追溯性**，且應**記錄**在製造商重包裝紀錄。

(人用)藥品情況，平行貿易商在(重新)放置 safety feature 時，生成的 UI 應**反映**(上述的)2 組分批號。根據 Art 34(4) of [Commission Delegated Regulation \(EU\) 2016/161](#)，原批號和平行貿易商的 2 組批號間的**連結**，應**保存**於 EU 存儲庫系統中。在重包裝作業期間，應用於主包裝組成(如：泡罩條、瓶子標籤等)的(任何)批號**應與**應用於重包裝/重貼標籤的產品外紙箱批號**相同**。

#### EU GMP guide part I：藥品基本要求：Ch 8：申訴、品質缺陷和產品回收

**Q1** 何謂 EU GMP 的「品質缺陷回報(quality defect reporting)」要求？

**A1** (可疑的)產品品質缺陷(如：產品變質、包裝混淆等)**應回報**(負責製造廠的)**主管機關**或(位於 EEA 外的)製造廠的進口商、及供應各 EEA 市場的**主管機關**。若影響 EU 全區授權產品(CAP)的產品，須**通報**(notification)EMA。該通報(notification)應在採取任何市場行動**前**發出。(除非)根據 Ch 8 的 para 8.26，高嚴重性**致**需市場行動，**需立即**採取行動保護患者(或動物的)健康。

**確認**品質缺陷**無需**完成調查。當現有資訊**支持**發現問題時，及對患者/動物(潛在風險的)初步評估，**表明**(可能)導致市場行動時，**應啟動**回報。(通常)應在確認需報後的 **1 個**工作日內，**通報**主管機關。

若(懷疑)品質缺陷**涉及**多個製造廠所(site)，則應在技術協定中**定義**回報責任(reporting responsibility)。除非另有正當理由，否則(通常)期望/要求 MAH 和(最終)EU 批認可的廠所，應**起頭**回報(lead on reporting)。

**鼓勵**製造商**通報**(notify)其**國家主管機關(NCA)**(或廠所位於 EEA 外的 EU 監管機關)已確認的嚴重 GMP 問題，(這些)問題(可能)**導致**需採取市場行動的(可疑)產品缺陷(如：media fill 失敗、嚴重設備故障等)。**確認**嚴重 GMP 問題**無需**完成調查；當現有資訊**確認**檢測到問題時，應**啟動**回報。

(可能)導致異常供應限制的嚴重 GMP 問題，應根據 [Art 23\(2\) of Directive 2001/83/EC](#), [Art 27 of Directive 2001/82/EC](#), [Regulation 726/2004](#) and [EMA guidance](#)<sup>1</sup> 中(規定的)法律義務，通報 MAH 和(相關)主管機關：

若(由 EEA 當局頒發的)MA 藥品在第三國(或多個)銷售，則 MAH 應立即通知(forthwith inform)相關的 EU 主管機關(或銷售該藥品的任何國家主管機關/NCA)施加的任何禁令或限制(prohibition or restriction)，及(可能)影響有關藥品益處和風險評估的(任何其他)新資訊(如：回收或嚴重 GMP 問題)。即使(受禁令或限制的)特定批未於 EEA 銷售，亦是如此。

若國家主管機關(NCA)對應回報哪些品質缺陷和報告時程表，制定額外的期望/要求，應遵守。

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000238.jsp&mid=WC0b01ac0580024593](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000238.jsp&mid=WC0b01ac0580024593)

**Q2** 就產品回收，在供應鏈的哪個階段視為「投放市場」(ref: Ch 8 para 8.21)？

**A2** 在《Compilation of Community Procedures》中，定義批回收為：“從運銷鏈和使用者中撤回批的行動。批回收(可能)是部分的，因該批僅從選定運銷商或使用者中撤回”該定義涵蓋製造后的(所有)點到最終使用者(患者)的整個運銷鏈。另，MAH 或其子公司(可能)是供應鏈中的參與者，(某些情況)充當運銷商。此種情況，MAH(或其子公司)也應視為運銷鏈的一部分。

以下情況，藥品批視為已「投放市場」：

- QP 已認可批放行，並已在(批發前/主要批發商等的)庫存管理系統上出售等。
- QP 已批認可並供應給(製造商無法進一步管控的產品)轉到可銷售庫存的設施。即使在批發前/主要批發商網路中，亦是如此。
- 製造商(或主要批發商)直接供應客戶的供應鏈模式(如：藥房)的情況，從第 1 批供應客戶該批產品時，算已投放市場。

產品投放市場后，應將(提議的所有)回收行動通知國家主管機關(NCA)。MAH 可證明該批已調和(reconcile)而不發布回收通報(recall notice)的情況，NCA 同意不需在整個運銷網路中公布回收信息(public recall communication)。

眾所周知，(某些)短效期產品(如：放射性藥物、ATMP 等)(可能)在認可(certification)前隔離運輸(shipped under quarantine)。隔離期間可在 PQS 內管理「批檢索(Retrieval)」。

EU GMP guide part II：作為起始原料的 AS 基本要求：AS 的 GMP 合規性

**Q1** 如何證明 AS 製造商符合 GMP 要求？(H+V Apr 2011)

**A1** 經 [Directive 2001/83/EC as amended](#) ([Directive 2001/82/EC](#) for veterinary medicinal products) 規定，生產許可持有人(manufacturing-authorisation holder)有義務僅使用(依 GMP 詳敘指南製造的)AS 作為起始材料。故，該立法將責任賦予使用 AS 的 MAHs，且未預見(foresee)對 AS 製造商的強制性例行 inspection。

提供“如何建立 AS 製造商的 GMP 合規性”指導，本網站發佈文件，含“主管機關對(作為起始材料的)AS 製造商廠所的設施進行(適當的)inspection 的指導”，作為 [Community procedures](#) 的一部分。文件指出，(預計)生產許可持有人(manufacturing-authorisation holder)通常經由對 AS 供應商的 audit，確保(使用的)AS 是遵循 GMP 製造。

另，本頁關於 AS 製造商 audit 的(一些)問答，提供進一步指導。

**Q2** 若 AS 供應商已由(EEA 成員國的)檢查機關 inspect 且具(有效的)GMP 證書，我是否需 audit AS 供應商？(H+V Jul 2006)

**A2** 製造授權持有人(Manufacturing-authorisation holder)有時會將 inspector 的角色與自己的義務混淆。然(儘管如此)，當 EEA、MRA 合作夥伴或其他認可機關簽發的 inspection 報告或 GMP 證書可用時，(這些)可為製造授權持有人提供有用資訊。

僅靠這些並不能履行製造授權持有人的法定義務或 [GMP guideline sec 5.29](#) 的要求。然，但製造商可(基於風險的方法)將 inspection 結果與其他支持資訊一併使用，以確定(自己的)AS 供應商 audit 計劃的優先順序。

**Q3** 是否可根據問卷調查、文件審查、ISO 9000 認證、分析測試結果和(供應商的)歷史經驗等，進行遠程評估？(H+V July 2016)

**A3** EEA 檢查機關(通常)不贊成「書審」，因無法提供與現場評估相同水平保證，然確實接受在(基於風險的)策略中，發揮作用。

在可獲得近期的(積極)inspection 資料和過去(已完成令人滿意)的 audit 情況下，(這些)規定(可能)特別適用。然不能取代對 AS 供應商的現場 audit，但可為製造商「audit 計劃」中(有用的)臨時措施(interim and temporary measure)。

**Q4** 新要求對藥品進口商有何影響？(H+V Jul 2006)

**A4** 進口商是製造授權持有人(manufacturing-authorisation holder)，故適用 Art 46f/50f of [Directive 2001/83\(2\)](#) 規定的義務。對進口商而言，由(使用 AS 作為起始材料的)第 3 國製造商進行第 2 方 audit 的可能性(可能)是另一選擇。

進口商已有義務**確保**第 3 國製造商**遵守**與 European Community 相當的 GMP 標準，並**應**根據 ch7 of the [GMP guideline](#) 作出安排。故，應(完全滿意的)是：第 3 國製造商已充分**證明**(用於運往 European Community 產品的)AS，是按照 GMP 製造的。

進口商(當然)可選擇在 AS 供應商處(或通過第 3 方)**確證**(verify)GMP 標準。無論哪個選項，上述問題和答案，亦是相關的。

**Q5** 是否可要求 AS 製造商**自願** inspection ? (H+V Feb 2015)

**A5** 首先，僅**使用**(按照 GMP 製造的)AS 的責任由生產授權(MA)持有人承擔。EEA 對 AS 製造商的 inspection 並**不能**免除 MA 持有人的責任。

Art 111 (1f) of [Directive 2001/83/EC](#) and Art 80(1) of [Regulation \(EU\) 2019/6](#) 規定，(有關)成員國的主管機關**根據**製造商的具體要求，對起始材料製造商 **inspection**。Inspection 請求**應向**廠所(site)的 EEA 主管機關**提出**，若廠所位於第三國，則應向(使用起始材料的)藥品製造廠的主管機關提出。若**非**此情況，可**聯繫**(任何)EEA 當局。

因主管機關(主要)使用(基於**風險**的)原則**規劃**起始材料 inspection，故**無法**保證此類要求會得到滿足(當原料製造商**申請**自願 inspection 時，**不構成**主管機關**啟動** inspection 的義務)。

**Q6** **通知**(notice) 要求申請人提交 QPD，**證明**(所用的)AS 是按照 GMP 製造的。... (H+V Sep 2008)

**A6** 對於**通知**申請人要求提交 QPD，證明所使用的 AS 是按照 GMP 製造的。(產品中的)AS 被廣泛使用，然(通常)**不**作為藥物 AS，我在確認合規性時遇到(一些)困難。應如何處理，以提供所需的 QPD ? (H+V Sep 2008)

(完全)**符合**(成品和 AS 的)GMP 是生產授權持有人(manufacturing-authorisation holder)的法律義務。認識到，對於少數藥品，AS(主要)用途**不在**藥品，故生產商(可能)**不**旨在滿足(微不足道的業務量)藥品客戶的特定要求。

(通常)應**尋求**替代來源，然特殊情況下，生產授權持有人(manufacturing-authorisation holder)應**評估**和**記錄** GMP 的遵守程度，並為**接受**(任何)減損(derogation)，**提供**(基於風險的)理由。

QPD 應(詳細)**聲明** (與 GMP 相同水平保證的)標準依據。EMA **收集**此法的經驗，作為今後**討論** guidelines(相關修正案的)基礎。

**Q7** (經滅菌的)AS 製造商，(需準備的)GMP 文件內容 ? (Jul 2010)

**A7** Jan 2019 **更新**：Q&A 已由藥品、AS、賦形劑和 1 級包材的滅菌 Guideline **取代**。(有關)詳細資訊，請見本 Guideline。

GMP 對(作為起始材料的)AS 的基本要求(EU [GMP guideline part II](#))僅適用於 AS 無菌前的製造。(無菌 AS 的)滅菌和無菌處理不在本 [guideline](#) 範疇，應遵循藥品 GMP (Commission Directive 2003/94/EC 藥品基本要求中解釋，含 annex 1 of the EU [GMP guideline part I](#))。意指：(任何)對 AS 滅菌和(隨後)無菌處理的 AS 製造商，須提交自 EEA 當局或(適用)MRA 或其他(共同體安排的)主關機管的有效生產授權(valid manufacturing authorisation)或 GMP 證書。

AS 製造商須向 MAA 或 MAH 提交(有關)AS 滅菌過程的數據(含確效數據)，以含在(為成品提交的)檔案中，並由許可機關批准。

**Q8** Inspection 期間，為什麼 inspector(有時)會要求查看(ask to see)藥品製造商對 AS 製造商進行的 audit 報告？(H+V May 2013)

**A8** Inspector(可能)需在 inspection 期間查看 audit 報告，作為評估生產授權持有人的(系統的)一部分，以確認 AS 製造商(或供應商)的 GMP 合規性。Inspector 期望根據要求看到(這些報告的)全部細節，含從受審核廠所(the audited site)收到的回覆、(對所提出的缺失或所作承諾的)結案說明。

**Q9** Inspector 對藥品製造商(針對 AS 製造商)進行的 audit 報告內容，有何期望(要求)？(H+V May 2013)

**A9** 報告內容(至少)應含

- (完整的)廠所(site)郵政地址。Auditor 須全名辨識(identify)，並記錄雇主。若 audit 是代表(其他方)進行，應在報告中明確說明此點。若 audit 報告是經由第 3 方獲得，則製造授權持有人(manufacturing-authorisation holder)有責任確保(audit 報告的)有效性和公正性。(參與 audit 的)關鍵人員(key staff)的身份(應連同其角色)一併記錄。應記錄安排 audit 的人員的(完整)聯繫方式，含聯繫方式(e-mail、phone no)。應記錄 audit 日期，若無在現場整天，則應敘明(等效的)全天日期。應(於 audit 期間)記錄理由。若遇特殊情況，audit 限縮在(比 audit 範圍要求的)更少的現場天數，則應解釋原因，並應證明(廠所 GMP 狀態)結論是合理的。這應含公司所有權、廠所年齡、(僱用的)員工總數及受 audit 的特定產品。每種(受 audit 的)AS，還應敘明其在製造中的作用，如：廠所是進行全部製造(或僅部分)。
- **audit 範圍**應(明確)說明，如：涵蓋哪些活動(針對 EU GMP part II / 人用藥品註冊技術要求 ICH Q7 章節)。(未涵蓋的) audit 活動也應明確記錄。Auditor 應確定特定於受 audit 廠所(或產品的)高風險區域。如：這(可能)含，但不限於：
  - 製程、清潔或確效
  - 與(其他)AS 或(其他)物質，交叉污染的風險
  - (可能)產生未知雜質
  - (經由)物料搬運(或包裝)，致材料和產品混淆的風險
  - 變更管制

- 偏差記錄或管理
- (AS 容器的)安全密封及管控(貨物的)安全或溫度
- **後續(Subsequent) audit** 作為(持續性)供應商 audit 計劃(ongoing supplier audit program)的一部分時，(可能)縮小範圍，(重點)關注最高風險區。於此情況，應**確定**(identify)最高風險區並**說明**理由。
- **清單應記錄**(直接列入) audit 範圍，含：(所有)AS 及(生產廠所的)其他 AS 或中間體(或其他產品)。

應(清楚地)**記錄**(audit 的)產品、製造階段和建築物。若**拒絕**廠所的(任何)相關區域，應**記錄**並**解釋**。清單應**澄清**(audit 範圍內)有哪些 **AS** 是在**多用途**設備(或建築物)中作為最終產品(或任何中段製造)。

- 應**記錄**前 audit 日期：由同一(或**代表**同一)製造授權持有人所執行。若(任何) audit **無**敘明 GMP 合規狀態，則應有(**記錄**原因的)簡扼摘要。
- EU GMP part II(每個**適用**章節)皆應**構成**報告，並**總結**(所審查的)內容，key finding 和(相應的)法規要求。報告應明確**說明**(檢查的/examined) finding，(特別)著重**高**風險區。audit 期間任何(辨識出的/identified)GMP 缺失(deficiency)皆**須**明確記錄，並**定義**嚴重度(criticality defined)。應在報告(或支持的 SOP 中)**解釋**(分類缺失的)系統，如：嚴重缺失、主要缺失(或次要缺失)。
- AS 製造商的 CAPA report 應經 Auditor **審查**(review)。Auditor 應**評估**(assess)CAPA report 及(完成)時程表，以**確定**(改善 finding 的回覆)是否合適。應**要求**提供(與風險相稱的)進一步**釐清**(或完成**證據**)。
- Auditor 收到和評估 CAPA report 后，應**記錄**對 CAPA 的(簡要)**評估**。應在(最後)報告中**提出**總體建議(overall recommendation)。摘要(summary)應含 Auditor 是否**認定**(regard)行動令人滿意。(負責的)QP 應**確保**受託者(或他/她)**同意**最終報告的總體建議。QP **不得**在不知(Auditor 積極建議)的情況，**放行**(release)相關藥品。該建議**應**含現場的 GMP 合規狀態，及 Auditor 是否**支持**(成品製造現場**接收**材料的)任何**降低**管控。
- 應**建議**(擬定的)再評估週期。
- 最終報告(final report)應(至少)由 lead auditor **簽署**(含日期)。

**Q10** 如何取得 AS auditor **資格**(qualify)？(H + V May 2013)

**A10** Auditor 應**具**(足夠的)科學、技術和(其他)經驗，使其**能**對 **AS** 製造商進行(計劃範圍及相關的)**充分**和**徹底**的 audit。若(擬議的) Auditor 在 **AS** 製造領域**缺乏**(適當水準的)直接經驗，他(或她)應在(與 audit 有關的)領域**接受**(紀錄在案的)培訓和評估方案，同時考量 Auditor(在 audit 中的)(預期)**作用**和 audit 期間(可能)遇到的**技術**。Auditor 還須**接受**培訓和評估，**了解**他們對 EU GMP part II 及一般 audit 技術的**知識**和**理解**。**培訓**和**評估**應(完整)記錄在案。

(合約 Auditor 的)資格和經驗與製造授權持有人(manufacturing-authorisation holder)(自己的) Auditor 具相同要求。

**Q11** AS 製造商的(例行) re-inspection 頻率為？ (H+V Feb 2015)

**A11** Art 111 (1b) of Directive 2001/83/EC 要求成員國建立監督制度，含(位於所領地的)AS 製造商、進口商或運銷商的廠所，在基於風險，進行(適當)頻率的 inspection。

根據《Compilation of Union Procedures》中提供的「(基於風險的)藥品製造商 inspection 計劃」文件，無菌和生物的 AS 認為是(相對)較高的風險。故，主管機關可決定(將這些物質)提交更高(或設定的)inspection 頻率。

**Q12** 描述(註冊文件的)AS 章節時，(適用於處方中的)生物 AS 的賦形劑，GMP 要求為何？ (H+V Feb 2017)

**A12** [Q&As on Quality Part 1](#) 說明：可描述於 CTD 3.2.S。

對於生物 AS 的生產，適用 Part II and Annex 2 of the GMP guidelines。雖 QRM 原則也適用於處方中的生物 AS，然(下面)描述的 GMP part 1 的(某些)面向更合適，且至少應為：

- 應強調(配組建 formulated AS 的)賦形劑的管理。應根據 GMP Part I., 4.14 定義賦形劑規格 (specification)，並應用歐洲藥典個論(monographs of the EP)。應基於 QRM，批准、維護和 audit 賦形劑供應商，符合 GMP Part I, 5.29 和 EU [guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use](#)。建立藥品製造商和賦形劑製造商間的協定，應根據 GMP Part I, 5.28。

(用於 formulated AS 的)賦形劑取樣，應符合 GMP Annex 8。(賦形劑的)留存樣品(retention sample)應由藥品製造商負責(根據 GMP Part I., 1.9 (viii)和 GMP Annex 19)。

(formulated AS 的)製造商所使用的賦形劑，應於 PQR 中討論(根據 GMP Part I., 1.10 (i))。

- 應考量根據 GMP Annex 2, 67 and GMP Part I., 6.28，(由 formulated AS 所製成的)藥品批，納入持續安定計劃中，以(最長)保存時間(holding time)的藥品儲存。
- 委外作業時，應經(充分)應用 Chapter 7 of the GMP part I guideline 的要求，與(中間藥品生產)委外作業相同的方式，管理(formulated AS 的)生產。

**EU GMP guide part II：**(作為起始原料的)AS 的基本要求：研究用藥品(IMP)中 AS 的 GMP 合規性

**Q1** 生產 IMP 中，作為起始材料的 AS，是否須遵守 GMP？ (H Jul 2006)

**A1** Directives [2001/82/EC](#) and [2001/83/EC](#) 修訂案，含生產授權持有人僅使用(按照 GMP 製造的)AS 的義務。另，規定對 AS 製造商進行 inspection，但僅限於(某些)特定情況。

IMP 不受影響，因於此情況，(製造授權持有人的)義務規範於 [Directive 2005/28/EC](#)，然不含對 AS 的相應要求。另，part II of the [GMP guideline](#) 的前言中亦明確此點。

Part II of the [GMP guideline](#) 確實含(關於用作 IMP 起始材料的)新 AS 的簡短篇幅，(這些)仍為建議，無強制性。然，(無論是否)用於製造 IMP，(用於製造上市產品的)AS 已要求符合 GMP。

EU GMP guide annexes：補充要求：Annex 1：無菌藥品的製造

**Q1** 如何確證(verify)滅菌後的濾器完整性測試(PSIT)？(H+V Jun 2007)

**A1** Annex 1, para 85 規定：「PSIT 應使用前確證，使用后立即以(適當的)法確認(confirm)，如：bubble-point、擴散流(diffusive-flow)或持壓測試(pressure-hold test)。

滅菌濾器過程(可能)造成物理壓力。如：過程中高溫(可能)致濾器變形，(可能)致流體通道大於 0.2μm 致(不允許尺寸的)顆粒通過。濾器性能因持續使用而改善(improve)，因顆粒阻塞單一路徑並排除(remove)較小顆粒，致(順勢的)導向較大路徑。故，濾器應在滅菌后、使用前(PUPSIT)和使用后，再測試。

另，應原位(in situ)測試，確證(verify)濾器(含外殼)完整性。

**Q2** 當(最終滅菌藥品的)成品批由多個滅菌器負載組成時，無菌試驗的抽樣要求為何？(H+V Oct 2008)

**A2** (無菌試驗的)抽樣計劃應考量 [GMP guideline](#) 術語表對批的定義及 annex 1 sec 93 (sec 127 in the Feb 2008 revision)的建議。每個滅菌器負載(Each steriliser load)認為是一個獨立子批。故，每個子批皆應進行一次無菌試驗。每次上樣滅菌器的樣品數量應符合要求([EP requirements](#), sec 2.6.1.3)。

是否有(任何)例外條款？

(滅菌週期已達 overkill level 的)大容量注射劑，可根據(與監管機關商定的)特定內部流程(specific internal procedure)接受替代抽樣計劃(除非，[MA](#) 已指定/specify)。

該流程應說明需從每個滅菌器中取樣，含驗證滅菌器時確定(identify)的最冷位置。(每次裝載的)樣品數量應根據「基於風險的方法」定義，每批樣品總數應符合要求([EP requirements](#), sec 2.6.1.3)。另一種需變更(現有相關 [MA](#) 的)備選方案是參數放行(parametric release)，達免除「無菌試驗」需求。

**Q3** (EU GMP annex 1 的)2008 修訂版，有哪些(主要)變更？(H+V Jan 2010)

**A3** 修訂版提供更新指南，如下

- (潔淨室)環境潔淨度分類
- 培養基模擬指南

- **小瓶封蓋指南**
- (滅菌前的)生物負荷(bioburden)**監測**

**Q4** Annex 的新修訂含(若干)**修訂**要求。EU 當局正**採取**哪些步驟，**確保** EU GMP inspector 於 inspection 期間，對新版 annex 的要求**進行**(一致性)解釋？(H+V Jan 2010)

**A4** 來自 EU GMP inspector 與 [Swissmedic](#) inspector **合作**，就修訂后對 annex 的解釋，**編寫**諧和化指南(harmonized guidance)，**供** inspector 在 inspection 製造商時使用。該文件隨後由 PIC/S : GMP annex 1 (2008 修訂版)：無菌**藥品**生產(最重要變更的)解釋**提出**並**通過**做為指導草案。

**Q5** (無菌生產的)產品，應在哪**監測**生物負荷(bioburden)？(H+V May 2013)

**A5** Jan2019 更新：藥品、AS、賦形劑和 1 級容器「滅菌指南」已**取代** Q&A。有關詳細資訊，見本指南。

根據 EU [GMP guideline](#) (annex 1)，滅菌**前**應**監測**生物負荷，測試**每批**產品。

(常規)商業生產，應在無菌過濾**前立即**測試「散裝溶液(bulk solution)」生物負荷。若額外**安裝**預(除菌)濾器，可在(預)過濾**前**取樣及測試生物負荷。然，在 2 個過濾步驟間，溶液**無**停留(no holding time)

**Q6** (可**接受**的)**最大**生物負荷水平是多少？(H+V May 2013)

**A6** Jan2019 更新：藥品、AS、賦形劑和 1 級容器「滅菌指南」已**取代** Q&A。有關詳細資訊，見本指南。

(生物負荷的)規格限值：**NMT10CFU/100ml**，**符合**(人用和動物用)關於成品劑型製造指導的說明([CPMP/QWP/486/95](#) 和 [EMA/CVMP/126/95](#))。

安裝(預)濾器時，(除非)另有說明，否則(原則上)首次過濾前的生物負荷限值：**10CFU/100ml**。從 GMP 角度，(強烈**建議**)這樣做。採用**較高**生物負荷限值的理由，**不應**以(2 個連續的)高能(high capacity)細菌截留濾器**證明**。

然，**提交**(適當的)理由(**涉及**發酵或其他生物或草藥成分的製程、純淨水用於眼用製劑等)時，(預)過濾前的生物負荷限值**高於** 10CFU/100ml(可能)是**可**接受的。於此情況，應**證明**第 1 個濾器於最後 1 次過濾前，達生物負荷 **NMT10CFU/100 ml**，**符合**成品劑型製造指南(CPMP/ QWP/486/95 和 EMA/CVMP/126/95)。

**Q7** 是否需**遵循**(更新的) ISO 14644 part 1 standard 要求？

**A7** Annex 1 of the EU GMP guide 目前修訂中，將**考量**(更新的)ISO 標準。同時，(潔淨室設施的)驗證或再驗證(qualification or re-qualification)，**藥品製造商****可**參考 Annex C (大顆粒計數/ counting of macroparticles)應用於(更新的)ISO 標準，或**繼續**遵循原 ISO 標準。然，例行監測應**繼續**遵循(現有版) Annex 1。

**Q8 逆滲透製造 WFI****A8 Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies - Final****EU GMP guide annexes：補充要求：Annex 8：起始和包材取樣：甘油(Glycerol)****Q1 說明國際甘油污染事件的背景？(H+V Dec 2007)**

**A1** 世界各地有零星報告：**供應**(被二甘醇/diethylene glycol (DEG)污染的)甘油，**致**(受污染產品的)患者死亡和(嚴重)罹病。

2006 底，咳嗽糖漿中(受 DEG 污染的)甘油在巴拿馬造成約 50 人死亡。1995-1996 海地的 1 次類似事件中，對乙醯氨基酚(paracetamol)糖漿中(受 DEG 污染的)甘油，造成至少 80 人死亡。據報導，阿根廷、孟加拉國、印度和奈及利亞還發生了其他事件，造成數百名兒童死亡。1937 美國發生一起中毒事件，致 107 人攝入(受 DEG 污染的)磺胺丹藥(sulphanilamide elixir)后，死亡。

(這些)甘油事件與(工業級的)**意外**交叉污染有關。(某些)情況與**故意**替代有關。

最近案例，顯示以下相似之處：

- 產品中，製藥商使用(受污染的甘油)，**未**全數鑒別(或檢測)，以**確定**甘油原料中的 DEG
- (受污染產品的)藥品製造商**依賴**供應商提供的 COA
- **無法**經由 COA 得知甘油來源。(隨附的)甘油 COA，(可能)是原件副本**加上**運銷商頁首。藥用產品製造商**不易**得知甘油供應鏈，因甘油(可能)在製造和藥用產品製造商間，多次銷售

**Q2 如何保護 EU 患者免受 EU 產品中(發生的)類似污染？(H+V Dec 2007)**

**A2** EU GMP **要求**(所有)製造公司**確認**(所有)原材料於**收貨**時，皆經**檢查**，**確認**鑒別和品質。主管機關希望(要求)產品製造商，(定期)**確保**(根據 EP monograph)檢驗(進貨的)甘油樣品。

限量檢測(EP monograph)：甘油中 NMT **0.1%** DEG。

**Q3 GMP Annex 8 規定：**要求**(每箱)鑒別試驗。然，經**確效**的供應鏈，**可**減免(derogation)。此減免的(所購得的)甘油，可使用？(H+V Dec 2007)**

**A3** Annex 8 確實規定**放寬**(relaxation)對(每箱的)鑒別試驗，這是正確的。然(指出)，若中間商(broker or intermediate)**參與**供應鏈，通常是**不可能**的。

甘油是一種商品，廣泛用於食品和其他行業。一般而言，甘油供應鏈往往複雜且漫長。中間商(broker)**參與**供應鏈，很常見。

**Q4 EU 製造商**購買**甘油(或**供應**含甘油藥物的第三國製造商)，**採取**的措施？(H+V Dec 2007)**

**A4** 公司**設計**供應商保證和**進貨**管控計劃時，應**考量**甘油是 1 種**高**風險材料。

公司應能展示(exhibit)對起始材料供應鏈的良好理解(good knowledge)，並將(這些)知識和 QRM 原則應用於供應鏈管理計劃。檢查員(Inspector)努力確保供應鏈的驗證(qualification)，基於(對甘油等)高風險材料具(明顯的)穩健性。期望(要求)例行程序，對每個容器行鑒別試驗和 EP 限量試驗(limit test for DEG)。

**Q5** DEG 的 EP 限量試驗涉及 GC，(可能)不易執行於多數量容器(large number of containers)。(H+V Dec 2007)

**A5** 認同此點，(目前)正考量替代方案，以期對(個論中的)鑒別試驗(可能的)變更。EP DEG 限量試驗仍是確認(符合個論)的官方法。

**Q6** 上市許可申請(MAA)的藥物評估，是否有(任何)注意事項？(H+V Jul 2008)

**A6** 新 MA 送審文件(或對含有甘油的藥品)，既有 MA(相關)變更案(如：使用甘油為賦形劑)，應確認收到甘油批時應用的試驗法，以管控與產品的(特定預期)用途(相關的)潛在 DEG 污染風險。除鑒別試驗甘油外，還應(DEG 的)含量試驗。(適當的)管控 DEG，已收錄於 EP 甘油個論中。

**Q7** 我司生產外用產品。本指南是否適用？(H+V Jul 2008)

**A7** 若公司生產外用的產品，且證明(這些)產品中存在 DEG 的(較)低風險時，監管機關(supervisory authority)可接受在每個容器上省略 DEG 檢測。

EU GMP guide annexes：補充要求：Annex 8：起始和包材取樣：使用 NIR 技術行容器鑒別試驗

**Q1** 原料註冊規格(specification)含(常規或藥典法)用於確認的鑒別試驗。然，希望使用 NIR...

**A1** 原料註冊規格(specification)含(常規或藥典法)用於確認的鑒別試驗。然，希望使用 NIR 對(用於製造注射劑產品的起始材料的)每個容器行鑒別試驗。是否可接受此替代方案？

GMP Annex 8 指出，(通常)僅從所有容器中取樣並對每個樣品鑒別試驗，方能確保鑒別(整批)起始材料。允許僅對(已建立確效流程的)容器行部分取樣，確保無任何(起始材料的)容器錯誤標示。然，annex 接敘明，用於(腸胃外產品的)起始材料，不可能有(令人滿意地)確效步驟。

除非對(所有)受影響的產品提交偏差(variation)/變更查驗登記，否則應執行(登記時的既定條件/ECs)鑒別試驗。然，額外執行的試驗，不在限制範疇，使用 NIR 確認容器式(container-wise)鑒別試驗可提供(有用的)資訊。於此情況，對具(統計代表性的)複合樣品行 (statistically representative composite sample) 登記法確認鑒別，並輔以對每個容器的 NIR，視為滿足上市許可(MA)要求。

NIR 法應根據 [guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations](#) 執行確效。

EU GMP guide annexes：補充要求：Annex 11：電腦化系統

**Q1** 應對範本等電子文件實施(適當的)管控。電子試算表範本(template of spreadsheet)有何具體要求？(H+V Feb 2011)

**A1** 電子試算表範本(template of spreadsheet)有助於**避免**(從先前計算中殘餘的)數據**錯誤**計算。應(適當)**檢查**準確性和可靠性(annex 11 p7.1)。存儲方式應**確保**(適當的)**版本**管控(ch 4 p4.1)。

**Q2** 使用電子試算表(spreadsheet)，需哪些類型的準確性**檢查**(annex 11 p 6)? (H+V Feb 2011)

**A2** 應(適當)**實施**和(風險評估的)**管控**，**確保**數據完整性。應能(以**非**蓄意覆蓋公式的方式)**保護**計算和檔。應**防止**非蓄意輸入(**不**適當的)數據類型或導致錯誤訊息(如：數字欄中輸入文字或個位數欄中輸入 10 以上的數字)。鼓勵所謂的「**邊界檢查**(boundary check)」。

**Q3** **確效**電子試算表，是否有(任何特定的)注意事項?(H+V Feb 2011)

**A3** (至少)對含**自定代碼**(custom code)的電子試算表(如：(應用程式的)Visual Basic)，**確效**需根據 para 4 of annex 11。應**確證**(Verify)公式或(其他類型的)演算法的**正確性**。

**Q4** 需**採取**哪些措施，**確保**資料庫的數據安全(security)?(H+V Feb 2011)

**A4** 數據安全含 DI、可靠性和可用性。**確效**(基於資料庫或包容性的)系統，應考量：

- **執行**流程和機制，**確保**數據安全，並**保持**數據的含義和邏輯安排
- **負載**測試，同時**考量**資料庫的未來(預期)增長和**監測**(資料庫飽和度的)工具
- 系統生命週期結束時，(必要)數據**遷移**的(預防)措施(annex 11 P17)

**Q5** (建議)在系統(生命週期的)哪些階段進行**風險管理**(RM)？(H+V Feb 2011)

**A5** RM 應**貫穿**整個生命週期。應進行第 1 次風險評估以**確定**系統的 GMP 關鍵性，即系統是否對**患者安全**、**產品品質**或**數據完整性**產生影響？URS(通常)考量(潛在)風險下**制定**，並**構成**第 1 次正式風險評估的基礎。

應在進一步(更詳細的)風險評估中**評價**(evaluate)複雜系統，以**確定**關鍵功能。(有助於)**確保**確效活動(validation activity)**涵蓋**(所有)關鍵功能。

RM 含**實施**(適當的)管控及**確證**(verify)。

**Q6** 舊系統回溯性確效時，是否**需** URS?(H+V Feb 2011)

**A6** **檢查**電腦化系統是否**適合**預期目的的方法是**定義** URS，並**分析**差距，**確定**回溯性的確效內容。應**確證**(verify)URS。

**Q7** 再確效電腦化系統的**周期**?(H+V Feb 2011)

**A7** 應**定期**審查(review) 電腦化系統，確認仍處於確效狀態。定期**評價**(evaluate)應含(如適用)當前**功能範圍**、**偏差紀錄**、**變更紀錄**、**升級歷史紀錄**、**性能**、**可靠性**和**安全性**。再評價和再確效周期應基於(系統的)**關鍵**程度。

**Q8** 電子數據和檔(data and document)的**存儲時間**？(H+V Feb 2011)

**A8** 存儲電子數據和檔的要求與紙本文件無區別。應確保(用於電子紀錄的)電子簽章(ES)，在(整個)儲存期內有效。

**Q9** 小型設備的(相關)確效？(H+V Feb 2011)

**A9** 小型設備(通常是)廣泛使用的現成設備。於此情況，開發生命週期主要由供應商管控。故，製藥客戶應根據(通用)品質標準合理評估(assess)供應商(開發軟體的)能力。

需供應商評估，且需依(預期用途的)要求確證(verify)應用程式。從(監管的)角度，由「實施生命週期(implementation life-cycle)」驅動實現。(至少)需解決以下事項

- (預期用途的)要求定義，含過程限制。應含聲明，指示數據是存儲或傳輸到另一個系統。根據小型設備的定義，數據不是永久存儲，而是臨時存儲，使用者不得修改。故，限制使用者登訪(access)處理，是可接受的。需確保(影響設備行為的)參數數據，未經(適當)許可，不得更改
- 風險評估，考量(預期)用途和與(小型設備支援的)過程相關的患者風險
- 評估供應商(vendor)
- 供應商提供(可用的)文件清單，(特別是)描述(所用)方法和(計算)演算法的文件(若適用)。亦可含供應商證書或(詳細說明供應商執行的)測試的同等證書
- 校正證書(若適用)
- 依風險評估結果，制定確效計劃
- 確證(verification)測試，證明設備滿足(預期)用途的要求。(可能)等同於 PQ

小型製造設備(有時)僅配備微處理器和軟體，無法執行高階管理功能。另，(這些)設備，數據(通常是瞬態/暫存態。因(後者)，不存在非蓄意修改數據的風險。故，無需 audit trail，用戶訪視(可能)僅限參數管制功能。

**Q10** 若系統列印輸出時，無法呈現自輸入原條目後的(任何)變更數據歷程，可接受哪些替換管控方案？(H+V Feb 2011)

**A10** 若供應商不支援此功能，可描述流程(procedure)，敘明：須列印輸出(相關)audit trail 報告，並手動連結到支持批放行的紀錄。

EU GMP guide annexes：補充要求：Annex 13

**Q1** 製程中的哪個階段(加工或摻入活性物質(AS))，而視為中間體(產品)，因而認定為 IMP？(H Jun 2007)

**A1** Commission Directive 2001/20/EC 定義 IMP 為「(臨床試驗中試驗(T)或對照(R)的)AS 或安慰劑的藥物形式，含：已取得 MA 而不同於授權形式的使用或組裝(配製或包裝)的產品，或用於(未授權的)適應症時，或獲取(有關)授權表/仿單(authorised form)的更多資訊時。

若 AS 以包裝形式用於臨床試驗，視為 IMP。(任何)此類包裝操作 **僅能** 由持有 IMP 製造授權的工廠進行。

若產品用於臨床試驗，(任何形式的)AS 與其他物質**混合**或**加工**，(也會導致)需 IMP 生產授權。

**物理**加工(如：研磨 API)**不**構成 IMP 製造。

以上**非**指重組。(關於)此主題的指南，正制定中。

**Q2** (向主管機關)提交或受理申請**前**，(可能)需 QP **認可**(Certify)批放行，(研究中心的)QP 如何**確保**符合臨床試驗申請的要求？(H Jun 2007)

**A2** (生產藥品中間體的)工廠的 QP，應**確保**產品的生產和管控**符合** EU GMP，(特別是) annex **13** 的要求。

應根據(參與 IMP 其他製造活動的)**廠所**(Site)的)QP 和其他技術人員的**貢獻**(屬性)，**制定**產品規格檔 (PSF)。臨床試驗委託者(sponsor)也**應**參與過程。雖(可能)是基本形式(rudimentary form)且含(很少的)細節，然應隨產品知識的**發展**(evolve)而**開發**，含**關鍵**(critical)參數和管控規格(specification)。PSF 應根據 annex **13** 中(設想的/envisaged)產品開發，進行更新和發展。

PSF 的開發應根據技術協定(TA)或各製造廠地間的(一些)TA 進行**管理**。(這些)應含負責產品(最終)**認可**批放行的 QP 和委託者(sponsor)(若已指定)。(任何)情況，(只有)在委託者(sponsor)**確定**該產品已**按照**(批准的)臨床試驗申請條款(如：annex **13.44** 的要求)生產時，方可將產品(最終)**認可**批放行到試驗場所(trial site)。這在 annex **13.40** 和 **13.44** 中定義：“委託者(sponsor)應**確保** QP 在認可時，(考量的)要素與根據 Art **9(2)** of Directive 2001/20/EC (通知的)資訊一致。

**Q3** 是否可在試驗研究者場所(investigator site)**包裝**或**貼標**?(H Sep 2007)

**A3** (通常)**僅**在國家主管機關(NCA)**授予**現場製造許可下，才有可能。

根據 Art 9(1) of Directive 2005/28/EC，“Art 13(1) of Directive 2001/20/EC 規定的授權，對於 IMP 的全部和部分製造，及分割、包裝或展示的各製程，**均應**要求「授權許可」。

然，Art 9(2) of Directive 2005/28/EC 預見**豁免**此義務：“根據 Art 13(1) of Directive 2001/20/EC 規定，在使用或包裝前，若(這些)製程是由**其他人**執行此類製程，如：藥劑師(或成員國合法授權)，且 IMP 旨在**專用於**(這些)機構。另，**應**參考 sec 33 of annex 13 關於(任何)**重貼標**以**延長**效期的內容。

**Q4** 誰**負責**於試驗研究者場所(the investigator site)的包裝或貼標作業？(H Sep 2007)

**A4** 委託者(sponsor)負最終責任。(如可能)應尋求(IMP 製造商的)QP 或(試驗研究者場所的)臨床試驗藥劑師的建議：

- 適當/足夠的(adequacy)設施(備)(如：儲存條件等)
- 適當/足夠的(adequacy) SOP
- 培訓相關人員，如：GMP 要求和(任何 IMP 協議的)特定要求
- (執行作業的)書面指示(written instruction)
- 記錄(執行作業的)表格
- 落實檢查
- 保留留存樣品(retention sample)
- 保留紀錄

**Q5** 當 IMP 從製造商運輸到運銷商或試驗研究場所(investigator site)時，誰負責運輸和儲存條件？(H May 2009)

**A5** 委託者(sponsor)應管控(IMP 的)整個運銷鏈，從製造或輸入 EEA，至供應到試驗研究場所(investigator site)，以確保(guarantee)IMP 以(適當)方式儲存、運輸和處理。

當 IMP 來自第三國時，進口商負責確認(verify)產品的運輸和儲存條件是否合適。對於源自 EEA 內的商品，製造商負責運輸和儲存條件。應在技術協議中規定委託者(sponsor)、製造商、進口商和運銷商(若使用)各自的責任。

**Q6** 應採取哪些措施確保 IMP 在製造商或運銷商與試驗研究場所(investigator site)間運輸保持在適當條件？(H May 2009)

**A6** 運輸儲存條件應使用能顯示溫度波動的(合適)溫度測量設備(如：溫度記錄器/ Temperature Logger)進行確效或監測(validated or monitored)。選擇運輸方式應考量是否影響(產品的)性質和敏感性(nature and sensitivity)，並應確保及時將 IMP 運輸到試驗研究場所(investigator site)

外包裝上應張貼標籤，顯示最終目的地、製造商或委託者(sponsor)的名稱及(所需的)儲存條件。

**Q7** 應採取哪些措施確保 IMP 儲存在試驗研究場所(investigator site)保持在適當條件？(H May 2009)

**A7** IMP 應包裝，以防止儲存受污染和(不可接受的)變質。委託者(sponsor)應確定 IMP(可接受的)儲存溫度和(任何其他必需的)條件(如：避光)。

委託者(sponsor)應確保所有相關方(如：監測員、試驗研究員、藥師、儲存管理員)，瞭解(這些)條件及無法滿足條件時，應採取的行動。

適當情況，應有儲存 IMP 的**限制區域**(restricted area)。應**使用**適當手段(如：每天)**監測**溫度(如：儲存區和設備)，如：溫度記錄器(temperature recorder)，或(至少)以適當頻率(如：每天)**記錄**最高和最低溫度。

**Q8** 試驗研究場所(investigator site)應**制定**哪些(關於 IMP 的)書面流程？(H May 2009)

**A8** 委託者(sponsor)應**確保**書面流程，含試驗研究員(或機構)在**處理**和**儲存** IMP 時，應遵循的指示。(這些)步驟應**涉及**充分和安全的接收、處理、儲存。相關情況下，給藥前(任何)重組程序(reconstitution process)、從受試者**檢索**(retrieval)未使用的產品、及將未使用的 IMP 退還給委託者(sponsor)(或**替代**處置方案，若經委託者(sponsor)**授權**並**符合**(適用的)監管要求)。

流程應**說明**(instruction)：不滿足規定的條件時，應採取的行動。

**Q9** 上述流程，試驗研究場所(investigator site)須**留存**哪些紀錄？(H May 2009)

**A9** 委託者(sponsor)應**確保** GCP ch8「進行臨床試驗的基本文件(essential document)」中列出的文件得**留存**，並**可供**(授權審查的)各方查閱。

EU GMP guide annexes：補充要求：Annex **16** (Updated May 2018)

**Q1** 一個廠所(site)可有多個 QP 批認可(certification of batch)?

**A1** EU 法律要求製造商**至少** 1 個 QP 可供，故 1 個廠所(可能)有多個 QP，皆可代表製造商對批認可(certification of batch)。

**Q2** (給定的)批認可(certification of batch)，是否可**涉及**多個 QP?

**A2** EU GMP Annex16 為**不同**製造廠所(site)進行(批的)不同生產階段，**提供**指導。

於此情況，正確製造批的**總**責任，在於 QP 在放行銷售前，對該批**進行**最終認可。在單製造地點，**不同的** QP 也(可能)**負責**對(批的)**不同**製造階段認可。然(同之前)，在放行前進行(最終)認可的 QP 對根據 GMP 和上市許可(MA)進行批生產，**負**全部責任。

**Q3** **處理**意外偏差(unexpected deviation)的背景，(藥品的)註冊規格範圍(scope of registered specification)所含**內容**？...

**A3** **處理**意外偏差的背景，(藥品的)註冊規格範圍所含**內容**?/何謂「意外」偏差?/ Annex 16 是否**允許**對(受同一意外偏差影響的)多個批進行 QP 認可?

為了滿足 Annex 16 sec 3 **處理**意外偏差的標準，須**滿足**活性物質(AS)、賦形劑、包裝材料和藥品的(所有)註冊規範

(藥品的)註冊規範，包括：(含申請 MA 中的)半製品(in-process)、散裝(bulk)和成品規格。

(註冊規格的) 製程中關鍵性(可能)會有所不同，具體取決於(檢測的)品質屬性、對後續製程的影響及(檢測成品的)品質屬性的能力。故，風險評估確認對製程(或產品)無影響品質時，可接受(製程中的)規格偏差。

故，處理意外偏差，不符合註冊規範(除非根據 QRM 原則，可接受製程中規格的偏差)。亦不屬 Annex 16 sec 3 範圍，QP 無法根據 Annex 16 規定，認可受影響的批。

### 何謂「意外」偏差?

製程(本身的)設計應符合註冊要求(適合目的)。發現前，偏差可認為是“意外的”。若監管已確認需避免中斷供應(supply disruption)，則(此後的)重複偏差，不再是“意外”，(而是)可考量(進行中的)CAPA 及滿足 Annex 16 para 3.1 規定時，QP 接受及認可(certification)。

計劃偏差(或因 MAH 與製造商間的錯誤溝通)而引起的偏差(如：若 MAH 未通知製造商 MA 的相關變更)，不屬 para 3.1 範圍。如需，MAH 應提交申請註冊變更 MA。

### Annex 16 是否允許對(受同一意外偏差影響的)多個批，進行 QP 認可(certification)？

若發現意外偏差時，已製造和/或檢測多個批，則可根據 Annex 16 sec 3 規定，考量對(所有這些)批進行 QP 認可(certification)。

發現後，與製程(和/或分析管控法的)重覆偏差，應視為變更，且須提交(受影響的)MA 變更。特殊情況，避免中斷供應，可在(進行中的)CAPA 時，(同時)繼續 QP 認可；見上述「意外」偏差 Q&A。

### EU GMP guide annexes：補充要求：Annex 19 對照及留存樣品(Updated)

**Q1** 每批無菌藥品是否需保留(足夠數量)樣品，以便在 2 個不同場合，進行無菌試驗?(H+V Oct 2008)

**A1** 為留存目的，沒必要留存(EP 個論(monograph)的)重複性無菌試驗 Table 2.6.1.3 中(要求的)全部樣品數量(放行目的)。只需(足夠的)數量，以進行 2 次確認性無菌試驗，即使用個論 Table 2.6.1.2 中(所述的)最小數量。

**Q2** 何種情況，(EU GMP part I Annex 19 sec 2.1 所述的)完全包裝單位(適用)豁免留存樣品(retention sample)?(H+V Dec 2013)

**A2** 何種情況，(EU GMP part I Annex 19 sec 2.1 所述的)完全包裝單位(適用)豁免留存樣品(retention sample)：“(可能)存在特殊情況，無需留存重複樣品即可滿足此要求，如：小批量包裝用於不同的市場(或非常昂貴藥品)”?(H+V Dec 2013)

首先，監管(supervisory authority)應根據製造商的要求授予(此類)豁免。當滿足以下 1 項(或多項)時，(有關)當局可同意此點：

- 批量小於 50 個單位

- 高價/低容量藥品和由主管機關確定為高價格藥品
- 大尺寸(1 個)包裝單位，如：(一些動物用)預混料或(用於醫院的)包裝

若已重包裝平行輸入/運銷藥品，不豁免保留(keep)完全包裝單位。此豁免意指“重複樣品”，於此情況，平行運銷商/輸入商無需對照樣品(reference sample)。

另一方面，若平行輸入商/運銷商未打開(源產品/source product 的)2 級包裝，則僅需保留(retain)用於額外包裝材料的樣品。

**Q3** (在監管同意滿足 Q1)提到的標準情況，(完整包裝單位除外)何者應保留(retain)? (H+V Dec 2013)

**A3** 須保留(keep)帶有印刷/印記(print/imprint)的原始批(特定)1 級包材(若有)，(所有)原始批(特定)2 級包材，如：(帶有印刷/印記(含盲文)的)標籤和仿單(leaflet)，及助劑/dosing aid(若有)。

(使用完整包裝單位的)複印件(photocopy)替代留存樣品(retention sample)是不可接受，因(某些)細節(如：盲文和全息圖(hologram)) (可能)無法正確呈現。

**Q4** 對照和留存樣品(reference and retention sample)的不同要求，是否適用於(某些)藥品? (H+V Dec 2013)

**A4** annex 13(IMP)涵蓋留存樣品(retention sample)相關的要求。對體恤使用的藥品(compassionate use medicinal products)、臨時生產的藥品等，(可能)有特定的國家要求。

## GMP 通則

**Q1** EU 和 WHO 對 GMP 的要求的區別? (H Jul 2006)

**A1** EU GMP 原則和指南在 [Directive 2003/94/EC](#) (人用藥物)和 [Directive 91/412/EEC](#)(動物用藥物)中規定。(這些)原則和指南以 EU GMP 指南及其 annex 形式，提供進一步的詳細指導。

WHO 發佈(自己的)GMP 指導檔。

(儘管)EU 和 WHO 的 GMP guidance 在(某些)細節上確有不同，然主要原則保持不變。EU 要求符合 WHO 所有建議。

## GMP 證書(certificate)、不合規聲明和生產授權

**Q1** 由於生產授權和 GMP 證書已上傳到 EudraGMDP 資料庫，我是否需紙質副本，以支持監管提交? (Apr 2017)

**A1** 出現在 EudraGMDP 資料庫中的文件，由國家主管機關(NCA)經由安全網路上傳，保證其真實性。向 EU 當局提交文件不需紙質文件，因可參考 EudraGMDP 資料庫。

EU 當局意識到，(這些)文件也用於支持(第三國的)監管提交，且(有時)會提出各種附加要求，含加註副本。鑒於 EudraGMDP 資料庫中(條目的)完整性，EU 當局(強烈鼓勵)依賴該資料庫。

對資料庫中的證書/授權有(任何)需求(疑問)，應向頒發機關提出。

**Q2** 何謂 GMP 證書，與藥品(medicinal product)證書(亦稱製藥產品(pharmaceutical product)證書)和 EP 個論適用性(suitability)證書，有何區別?(H+V Jul 2006)

**A2** GMP 證書：GMP inspection 後，由(負責 inspection 的)主管機關簽發證書，(用於)確認受查核廠所 (inspected site)的 GMP 合規性狀態。

GMP 證書：針對(特定)廠所的，但根據 inspection 範圍，可僅限於特定活動 (如：與(特定產品相關的)製造活動)。經(修訂的) Directives [2001/82/EC](#) 及 [2001/83/EC](#) 規定，每次 GMP inspection 後，若 inspection 結果表明製造商符合 GMP，則應在 inspection 後 **90 天內頒發** GMP 證書給製造商。

CMP 證書：是由(授予上市許可的)主管機關頒發的產品特定證書(product-specific certificate)。EMA **代表** EU 委員會，為中央授權的產品(centrally authorised product)簽發 CMP。CMP 是在 WHO(關於國際貿易中藥品品質)的認證計劃的背景下發佈，以確認產品上市授權狀態。(這些)證書還確認生產廠所的 GMP 合規性狀態。CMP(主要)由公司用於申請(支持將其藥品輸出至)監管系統不發達的(less-developed regulatory system)國家。

CEP 證書：由 EDQM 頒發的證書，用於確認某種活性物質(AS)是根據 EP 相關個論(或傳播海綿狀腦病個論)的要求生產。CEP **可供**公司在提交上市許可申請(MAA)時使用，並取代上市許可檔案中 AS 所需的大部分檔。EDQM 可在 CEP 認證計劃的背景下，**要求**對 AS 製造商進行 GMP inspection。

**A3** 該機關是否頒發 GMP 證書?(H+V Jul 2006)

**Q3** 否，由(負責 inspection 的)主管機關頒發 GMP 證書，或將不合規條目輸入 EudraGMP 資料庫。

**Q4** 哪些 EU 和 EEA 機關進行相互認可的(mutually recognised) inspection 並頒發 GMP 證書?(H+V Nov 2011)

**A4** 所有(進行 inspection 的)EU 和 EEA 國家主管機關(NCA)都有義務在 EudraGMP 資料庫中輸入 GMP 證書。故，資料庫中(出現的)任何 GMP 證書皆相互認可，且資料庫會對證書驗證(authenticates)。

若未在資料庫中找到證書，應聯繫頒發機關(the issuing authority)。

**Q5** 如何解除 GMP 不合規聲明？(Sep 2017)

**A5** 原則上，僅在 EU 機關進行新的 inspection 並頒發 GMP 證書後，方能取消 GMP 不合規聲明。實務上，這(可能)會給(位於第 3 國的)製造商帶來困難(difficulty)。

對(位於第 3 國的)廠所，GMP 不合規聲明(可能)意味著該廠所不再列於上市許可(MA)或申請中，故沒理由進行(新的)EU inspection。然，EU inspection 機關承認(acknowledge)，製造商隨後(可能)會採取補救措施，使廠所達(可接受的)合規水平。然，因無意(no intention)傳達該廠所繼續以(不可接受的)不合規水平運作，且鑒於無觸發(新的) inspection 機制。然，發證機關將發布澄清說明(在 Eudra GMDP 中長期出現不遵守聲明的期間)。

Inspection 協調

**Q1** 當局(Agency)是否**進行** GMP inspection ? (H+V Jul 2006)

**A1** 當局**不**進行 inspection。由(EEA 成員國的)國家主管機關(NCA)**執行**，與集中上市許可(CMA)流程下的產品有關。

**Q2** 若(第 3 國的)廠所**計劃**向 EEA 輸出產品，是否可**自願申請** GMP inspection ? (H+V Jul 2006)

**A2** (通常)此情況，inspection **需**由上市許可(MA)申請商觸發。(也許)**可**自願要求 inspection，然由於主管機關有(其他)優先事項，故**不**保證(這種)能滿足此要求。

為探索(這種)可能，應與(輸入產品至 EEA 的成員國)機關**聯繫**。然，**鼓勵**申請人於提交前，**聯繫**(有關)機關，以利(第 3 國的) inspection 規劃。

**Q3** 當提交 EEA (新的)申請時並認為有必要進行 GMP inspection 時，由**哪個**主管機關進行 inspection ? (H+V Jul 2006)

**A3** 若廠所位於 EEA，則由廠所(**所在**成員國)的主管機關 inspection。

對於位於 EEA 國家外的廠所，負責 inspection 的機關(“監管機關”)是輸入國(所在領土內)的廠所。若監管機關因(任何)原因**無法** inspection，可**委託**另一 EEA 主管機關。

若廠所(所在國)與 European Community 間**簽訂**相互承認協定(MRA)，則 MRA 夥伴機關進行的 GMP inspection 結果，(通常)得到 EU 機關的認可。

## 數據完整性(New Aug 2016)

### 數據完整性(DI)

DI 使製藥商和監管機關能做出良好決定。此為 EU GMP Ch1 中(描述的)PQS 基本要求，(同理)**適用於**手動(紙本)和電子系統。

**促進**品質文化及**實施**確保 DI 的組織和技術措施，是高級管理層的責任。需公司內各級員工、公司供應商和運銷商的**參與和承諾**。

高級管理層應**確保**根據 QRM 原則評估、減輕和傳達 DI 風險。**分配**給(DI 措施的)**努力**和**資源**應與產品品質風險**相稱**，並與(其他)品質保證資源需求相**平衡**。在**確定**(identify)長期措施以達(理想)管控狀態時，應**採取**(臨時)措施以**減輕**風險(mitigate risk)，並應**監測**有效性。

Q&A **描述**(有助於)成功實施(參與 PIC/S 監管機關發佈的)現有指南的基本原則。應與國家指南、藥品立法和 [Eudralex volume 4](#) 中發佈的 GMP 標準，一起閱讀。

DI(對品質保證和公共衛生保護)的重要性，應**納入**人員培訓方案。

- [WHO - Annex 5: guidance on good data and record management practices](#)

**Q1** 如何**評估**數據風險？

**A1** 數據風險評估，應**考量**數據(無意 involuntary /或蓄意/deliberate 的)修改、刪除或重建中的**脆弱性** (vulnerability)。**防止**(未授權的)活動和**提高**可見性/可檢測性的管控措施，可作為風險緩解措施(risk mitigating action)。

(可能)**增加** DI 故障風險的要因範例：含具(開放式和主觀結果的)複雜、不一致的程序。(一致、明確和客觀的)簡單任務(task)，可**降低**風險。

風險評估應含**流程**重點(如：生產、QC)，而**非**僅考量 IT 系統的功能(或複雜性)。需考量的要因，含：

- 流(製)程**複雜性**
- 流(製)程**一致性**、**自動化程度**/人機介面
- 輸出/結果的**主觀性**
- 流(製)程是開放式的或定義明確的

可**確保**在風險評估過程中，已**考量**關乎 IT 系統的手動介面。(單機的)電腦化系統確效(可能)**不會**降低 DI 風險，(特別是)當使用者能**影響**(確效系統中報告的)數據時。

**Q2** 如何**評估**數據關鍵性？

**A2** 數據(影響哪些決定)的**重要性**(可能)不同，數據(對決定)的**影響**也(可能)不同。(有關)數據**關鍵性**，需考量的要點，含：

- 數據會**影響**什麼決定？例如：在做出批放行**決定**時，**確定**是否符合 CQAs 的數據，比倉庫清潔紀錄更重要。
- 數據對產品品質(或安全)的**影響**？例如：對於口服錠劑，AS 含量(Assay)數據對產品品質(和安全)的影響大於尺寸數據。

**Q3** 何謂“數據**生命週期**”？

**A3** 數據生命週期：意指數據如何**生成**、**處理**、**報告**、**檢查**、**用於決定**、**存儲**和最終(於留存期結束時)**丟棄**。

與產品(或程序)相關的數據，(可能)跨越生命週期中的(各種)界限，如：

- IT 系統
  - 品質系統的應用
  - 生產
  - 分析
  - 庫存管理系統
  - 資料儲存(備份和存檔)
- 組織
  - **內部**(如：在生產、QC 和 QA 間)
  - **外部**(如：合約委/受託者間)

- 。基於雲端應用程式和儲存

**Q4** 為何「數據生命週期」管理對確保(有效的)DI 措施很重要？

**A4** DI 在(生命週期的)任何階段，都(可能)受影響。故，理解(各類型的)數據(或紀錄)的生命週期要素，並確保在(所有)階段進行(與數據關鍵性和風險成比例的)管控，非常重要。

**Q5** 審查(review)「數據生命週期」時，應考量的重點？

**A5** 數據生命週期，意指：

- 數據的產生和記錄(generation and recording)
- 處理成(processing into)可用的資訊
- 檢查(報告數據和處理資訊的)完整性和準確性
- 用於決定的數據(或結果)
- 數據的留存和檢索，防止數據遺失或(未授權的)修改
- 在數據生命周期結束時，以受控方式停用(Retiring)或處置(disposal)數據

審查“數據生命週期”(適用於紙本和電子紀錄，(儘管)管控措施的應用(可能)有所不同。對電腦化系統，「數據生命週期」審查應由程序擁有者(如：生產、QC)與(了解系統架構的)IT 人員合作執行。EU GMP Annex 11 para 4.3 要求的(電腦化系統的)描述，可幫助此審查。運用關鍵性思維技能(application of critical thinking skill)，不僅對辨識(identify)數據治理(data governance)的差距很重要，且(對於)挑戰現有流程和(系統管控的)有效性，也很重要。

(數據生命週期)階段間的職責分離(segregation)，經由減少個人(不被發現下)更改、歪曲或偽造數據的機會，提供(防止 DI 故障的)保障。

(在數據生命周期)審查的每個階段，皆應考量數據風險。

**Q6** 數據生命週期：在評估(數據的)生成和記錄時，應考量的風險？

**A6** 在確定風險和管控措施時，應考量：

- 原始數據的建立方式和地點(即紙質或電子)
- 哪些詮釋數據(metadata)與數據相關聯(associate)，以確保完整、準確和(可追溯的)紀錄，同時考量 ALCOA 原則。是否允許重建(reconstruction)紀錄
- 資料和詮釋數據的位置
- 系統是否要求記錄時，數據保存到永久記憶體中，或臨時緩衝區：對(某些)電腦化的分析和製造設備，數據(可能)臨時存儲於本機，後續再傳輸到永久存儲位置(如：伺服器)。在“臨時”存儲期間，修改、刪除或重建數據的 audit trail 規定，(通常)侷限(limited) audit trail。此為 DI 風險。刪除(臨時記憶體的)使用(或減少數據存儲在臨時記憶體的時間)，可降低(不可被偵測的)數據操作風險。

- 是否可重建、修改或刪除原始數據和詮釋數據：對紙本紀錄的管控，於本指南的(其他)部分討論。

電腦化系統管控(可能)更複雜，含設置使用者許可權(privilege)和系統配置，以限制(或阻止)訪問修改數據。請務必查看(所有)數據訪問機會，含 IT 服務人員(helpdesk staff)，他們(可能)會根據數據使用者的請求，進行變更。然，(這些)變更應在品質系統內進程序管控、可見和批准。

- 如何將數據傳輸到其他位置(或系統)，進行處理或存儲：應保護數據在傳輸到其他系統(如：處理、審查或存儲)期間，避免蓄意(或無意)遺失或修改的可能性。應保護紙本紀錄不被修改(或替換)。應確效電子介面，以證明安全性和數據沒有損壞，(特別是)當系統需介面以不同的結構(或檔案格式)呈現數據時。

處理數據的人員，是否有能力影響報告的哪些數據(或呈現方式)？

**Q7** 數據生命週期：在評估將數據處理為可用資訊時，應考量的風險？

**A7** 在確定風險和管控措施時，應考量：

- 如何處理數據：數據處理方法應經批准、可辨識和版本管控。在電子數據處理下，應(酌情)鎖定方法，防止未經授權的修改。
- 如何記錄數據處理：應記錄處理方法。在原始數據(被多次處理的)情況下，每次迭代(iteration)(含方法和結果)皆應可供數據檢查員(Checker)確認(verification)。
- (處理數據的人)是否有能力影響(報告的)數據(或數據的呈現方式)：若使用者可選擇數據，(即使)不允許使用者對數據進行(任何)變更的“確效系統”，(也可能)面臨風險(如：打印、製成報告或傳輸以供處理)。含將活動作為多次執行單獨事件，並報告其中 1 次(重複的)預期結果。

數據呈現(如：變更圖形報告的比例，以增強或減少分析峰的呈現)也會影響決定，而影響 DI。

**Q8** 數據生命週期：檢查報告數據和(處理信息的)完整性和準確性時，應考量的風險？

**A8** 在確定風險和管控措施時，應考量：

- 原始數據(含原始數據格式/format)是否可供查詢：應保留(preserve)原始數據(電子或紙本)的格式，並以允許與數據交互(如：搜索、查詢)的方式，提供給數據審查者(reviewer)。此法(有助於)對紀錄進行(基於風險的)審查，且可減少管理負擔，如：使用(經確效的) audit trail “異常報告”而非(繁重的)逐行審查。
- 是否有(任何時段)的數據，未 audit trail?這(可能)會提供修改數據的機會，而數據審查者(隨後)是看不到的。應實施(額外的)管控措施，以降低未公開數據(操縱的)風險。
- 數據審閱者是否可查看(visibility)和訪視(所有)生成的數據：這應含失敗或中止活動的(任何)數據(其已被排除在處理或最終決定程序外的差異或異常數據)。(所有)可見的數據可防止(選擇性的)數據報告或“測試至合規”。

- 數據審閱者是否具對(所有)數據處理的可見性和訪視權：確保從原始數據中獲得的最終結果是基於(良好的)科學依據，且(任何)數據排除(或對處理方法的變更)，皆基於(良好的)科學依據。(所有)處理信息的可見性，提供保護，防止未公開的“處理至合規”。

**Q9** 數據生命週期：使用數據(或結果)做出決定時，應考量的風險？

**A9** 在確定風險和管控措施時，應考量的面向：

- 何時做出合格/失敗(pass / fail)的決定：若將紀錄(原始數據或處理后的結果)保存到永久記憶體前，做出(數據可接受的)決定，使用者(可能)有機會操作數據，以提供(令人滿意的)結果，致 audit trail 無變更紀錄。數據審閱者無法察覺(not be visible)。

當電腦化系統在數據輸入過程完成前，會提醒使用者(不合規的)輸入(即使用者“保存(save)”數據輸入)或將紀錄保存在臨時記憶體中時，這是一個(特別的)考量因素。

**Q10** 數據生命週期：留存(retain)和檢索數據，以防止數據遺失或(未經授權的)修改時，應考量的風險？

**A10** 在確定風險和管控措施時，應考量的面向：

- 存儲數據的方式/位置：數據(紙本或電子)的存儲，應位於安全的位置，僅限授權人員訪視。存儲位置須提供(足夠的)保護，防止因水、火等造成的損壞。
- 有哪些防止(遺失或未經授權的)修改措施：數據安全措施應(至少)與早期數據生命週期階段應用的措施相同。回溯性的數據修訂(如：經由 IT 服務台(helpdesk)或資料庫修訂)應由 PQS 管控，並(適當)劃分職責和核准程序(approval process)。
- 數據是否(以允許重建活動的方式)備份：應確效備份安排，證明在 IT 系統故障後回復(restore)數據的能力。在詮釋數據(metadata)(含相關作業系統事件日誌(OS event log))與原始數據存儲於(不同的)檔位置下，應(仔細)設計備份過程，確保含重建紀錄(所需的)所有數據。同理，「真實副本(紙本紀錄)」可複製在紙張、縮微膠捲或電子上，並存儲在(單獨的)位置。
- 何謂所有權(ownership)/檢索安排(retrieval arrangement)，(特別是)考量委外活動(或數據存儲)：應制定技術協議(TA)，符合 GMP guide (Part I Ch 7 and Part II Sec 16)的要求。

**Q11** 數據生命週期：在數據生命週期結束時，以受控方式停用(或處置)數據時，應考量的風險？

**A11** 在確定風險和管控措施時，應考量的面向：

- 數據留存期(retention period)：這受限於法規要求和數據關鍵性的影響。在考量單一產品的數據時，相較於(常規的)商業批數據，關鍵試驗數據(pivotal trial data)和製程/分析確效數據的數據保留需求，(可能)不同。
- 如何授權數據處理：(任何)數據處理，皆應在品質系統內獲得批准，並遵循“確保符合所需數據保留期的程序”辦理。

**Q12** EU GMP 是否要求實施 DI 的特定流程(specific procedure)？

**A12** 無需特定流程，然提供 1 份概述(組織數據治理總體方法的)摘要文件，(可能)是有助益的。

(合規的) PQS 會生成和評估大量數據。雖(所有)數據都對 GMP 合規性有總體影響，然(不同的)數據對產品品質產生不同程度的影響。

經由在數據生命週期的每個階段，考量數據風險和關鍵性，可實現 DI 的 QRM (ICH Q9)方法。用於(管控措施的)努力應與(這種)數據風險和關鍵性評估相稱。

風險辨識、減緩、審查和溝通的方法，應是反覆運算的(iterative)，並整合到 PQS 中。這應提供高階管理層監督，並根據 ICH Q9 和 Q10 原則，在 DI 和一般 GMP 優先順序間，取得平衡。

**Q13** 現有 EU GMP 與 Eudralex vol 4 公佈的活性物質(DS)和劑型(DP)(相關的)製藥行業 DI 要求(ALCOA)，是如何規定？

**A13** 監管對 DI 的(主要)要求是遵守 ALCOA(原則要求)。下表提供 ALCOA 原則與 EU GMP(參考的)連結 (Part I, Part II 和 Annex 11)：

|                                                                                                                                         | Basic Requirements<br>for <u>DP</u><br>(Part I): Ch 4 <sup>(1)</sup> / Ch 6 <sup>(2)</sup> | Basic Requirements<br>for <u>DS</u> used as Starting<br>Materials (Part II) :<br>Ch 5 <sup>(3)</sup> / Ch 6 <sup>(4)</sup> | Annex 11<br>(Computerized System)        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>A</b> tributable (data can be assigned to the individual performing the task)                                                        | [4.20, c & f]<br>[4.21, c & i]<br>[4.29, e]                                                | [6.14]<br>[6.18]<br>[6.52]                                                                                                 | [2]<br>[12.4]<br>[15]                    |
| <b>L</b> egible (data can be read by eye or electronically and retained in a permanent format)                                          | [4.1] [4.2] [4.7] [4.8]<br>[4.9] [4.10]                                                    | [5.43]<br>[6.11] [6.14]<br>[6.15] [6.50]                                                                                   | [7.1]<br>[9]<br>[10]<br>[17]             |
| <b>C</b> ontemporaneous (data is created at the time the activity is performed)                                                         | [4.8]                                                                                      | [6.14]                                                                                                                     | [12.4]<br>[14]                           |
| <b>O</b> riginal (data is in the same format as it was initially generated, or as a 'verified copy', which retains content and meaning) | [4.9]<br>[4.27]<br>[Para "Record"]                                                         | [6.14]<br>[6.15]<br>[6.16]                                                                                                 | [8.2]<br>[9]                             |
| <b>A</b> ccurate (data is true / reflective of the activity or measurement performed)                                                   | [4.1]<br>[6.17]                                                                            | [5.40] [5.45]<br>[6.6]                                                                                                     | [Para "Principles"]<br>[5] [6] [10] [11] |

<sup>1</sup>Chapter 4 (Part I): Documentation

<sup>2</sup>Chapter 6 (Part I): Quality control

<sup>3</sup>Chapter 5 (Part II): Process equipment (computerized system)

<sup>4</sup>Chapter 6 (Part II): Documentation and records

**Q14** 公司應如何設計和管控紙本文件系統，以防止(未經授權)重新創建 GMP 數據？

**A14** 用於手動記錄的範本(空白)表格，可在電子系統(Word、Excel 等)中創建(creat)。(相應)主文件應以電子或紙本版本進行核准和控制。對於範本(空白)表單，應考量(以下)要求：

- 具唯一(unique)參考編號(含版本)，且含(相應的)SOP 編號
- 存儲，應確保(適當的方式)管控版本
- 若以電子簽章，應使用(安全的)電子簽章

應管控範本紀錄(如：發行“空白”表單)。根據數據風險和關鍵性，應(酌情)考量(以下)要求：

- 經由使用(帶頁碼的)裝訂日誌或其他(適當的)系統，啟用(發行的)空白表單的可追溯性。對於活頁範本表格，分發日期、順序發行編號、(分發副本的)數量、(分發空白表單的)部門等，應知道。
- (分發副本的)設計應避免影印，使用安全印章(secure stamp)，或使用(工作區或其他適當系統中沒有的)色紙(色碼)。

**Q15** 應採取哪些管控措施以確保保留(preserve)原始電子數據？

**A15** 電腦化系統的設計應確保符合 DI 原則。系統設計應作出規定，無法刪除原始數據，並留存(retention)能反映(對原始數據所做的)變更的 audit trail。

**Q16** 為何審查(review)電子數據很重要？

**A16** 對於(從電子系統生成的)數據，電子數據是原始紀錄，在做出批放行決定和(與 GMP 相關活動相關的)其他決定(如：批准安定性結果、分析方法確效等)前，須審查和評價(evaluate)。若審查僅基於列印輸出，則紀錄(可能)會被排除在審查過程外，其中(可能)含(未經調查的)不合格數據(或其他異常數據)。審查原始電子數據應能降低風險，並能發掘(detection)數據刪除、修改、複製、重複使用和捏造，(這些)皆為(常見的)DI 缺失(failure)。

範例，供參：

(無效的)HPLC/GC 檢測的原始數據，被單獨存儲於 QC 原始數據包(package)中，未含在審查中。

上述情況，審查層析數據包的流程(procedure)不審查電子原始數據或審查(與分析相關)audit trail。致將紀錄排除在審查外，並致無法看到(在處理和報告數據期間所做的)變更。該公司無法對(無效的)數據，提供(任何)解釋。

**Q17** 是否可接受(基於風險的)電子數據審查(review)？

**A17** 是。審查電子數據期間，可適用 QRM 原則，基於科學(合理的情況)下，允許(例外)審查。

異常報告(通常)用作集中審查電子數據的工具(例如：(但不限於)電子批紀錄)。異常報告可快速向審核員突顯批審核中(最關鍵的)要素之一，即異常。(完整電子批錄的)審查級別，(可能)因例外情況及(對特定過程的)信心和經驗水平而異。須對自動化系統和輸出批異常報告，完成(適當的)測試和確效，以確保功能符合 GMP 的庶務(business)和法規要求。

**Q18** 對與 DI 相關的自檢計劃，何要求(期望)?

**A18** 自檢期間，應審查(review)公司對數據(治理政策/流程)的持續遵守，以確保持續有效。(可能)含(Q3-Q9 中討論的)數據生命週期的要素。

**Q19** 我司對委外(給另 1 家公司的)(GMP 活動)的 DI，有何責任？

**A19** DI 要求應納入(公司的)委外作業商/供應商資格/保證計劃和相關流程。

除擁有(自己的)數據治理系統外，亦應確認(verify)委外活動的受託者(公司)的系統，具(充分的)可參比性(comparable systems)。受託者應採用與委託者同等管控水平。

對受託者的(能力和遵守/ competency and compliance 的)正式評估，應(首先)在批准委託前進行。爾後，應基於風險以(適當的)頻率，定期確認(verify)。

**Q20** 接收方(委託者)如何建立對供應商(受託者)提供的 CoA 等文件，具(有效性的)信心？

**A20** 接收方應了解供應商(為生成 CoA 而)實施的系統和流程。應(作出)安排，確保通知/notify(系統的)重大變化，並定期審查(review)(這些)安排的有效性。

(與委外活動相關的)數據(通常)以報告格式(如：CoA)作為摘要數據(summary data)提供。(這些)摘要文件由受託者例行審查，故定期審查受託者 DI(如：on-site audit)，具更大意義，以便建立和維持對(所提供的)摘要數據，具信心。

**Q21** 現場(on-site)和/或非現場(off-site)校正的「校正服務合約」提供者的要求(期望)?是否需 audit(這些)公司的場所(premises)?

**A21** 使用 QRM 原則評估(數據)關鍵性和風險，公司在做出服務合約決定時，應對服務提供者(實施的)數據治理系統評估。可(經由)對服務提供者提交的信息，進行 on-site audit 或書面(desk-based)評估而實現。

**Q22** 若我司認可的(approval)合約商收到監管發出的(有關)DI 的警告信/不合規聲明，對我司的要求(期望)為何？

**A22** 若我司認可的合約商(如：活性物質製造商、成品製造商、QC 實驗室等)收到監管發出的(有關)DI 的警告信/不合規聲明，對我司的要求(期望)為何？

公司應使用 QRM 原則，評估其製造/放行產品的風險。應根據要求向檢查員(Inspector)提供風險評估。

根據風險評估結果，應採取(適當)行動，(可能)需將合約商(從核准的合約商名單上)除名。若合約商合規情況(可能)導致供應(異常)中斷，則應諮詢(相關)監管。

**Q23** 藥品供應鏈的 DI，(我司責任的)起/迄範圍？

**A23** 供應鏈中的(所有)參與者，在總體(overall) DI 和產品品質保證方面，都發揮重要作用。

從(起始材料的)製造，直到將藥品交付給授權(或有權向公眾提供藥品)的人員，都應實施數據治理系統。

(相關)責任和界限應記錄在(相關方間的)合約。確保整個供應鏈(合規性)的最終責任，在於批認可的QP。

#### GDP 要求 (Updated Jan 2023)

**Q1** 外包裝無(任何)預定義儲存條件的藥品，不監控儲存條件，是否可接受?

**A1** 否。根據 Guideline on declaration of storage conditions (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2)，MAH 須提供 25°C/60%(RH)儲存條件下的安定性數據，或 30°C/65% RH(長期)和 40°C/75% RH(加速)，以證明未聲明於藥品標籤。

該安定性數據根據歐洲 climate zone I (temperate) and II (Mediterranean/subtropical)的溫/濕度條件生成的。欲了解更多，請見 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations forty-third report, Annex 2: Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products。

「無標籤聲明」意指：控管措施應到位，以維持與氣候帶 I 和 II(相關的)條件。故，在儲存/運輸過程，應監測溫度。應設置(適當的)溫控限值，確保產品安定性不受影響。

**Q2** 中間商(broker)可在 EEA 外的各方間，行中間商活動(Brokering activity)?(new Jan 2023)

**A2** 否。2013/11/5 關於人用藥品 GDP 指南 para 10.4 v)規定：“確認(verify)供應批發運銷商(supplying wholesale distributor)持有運銷授權、供應製造商(或輸入商)持有製造授權及其客戶供應商授權，在 CMS 供應藥品的流程”。

(意指)供應商和客戶皆應位於 EEA。(EEA 外的)供應商和(客戶的)中間商活動不屬 EU 立法(GDP 指南)範疇。

**Q3** 中間商是否可在無 EEA 上市許可(MA)的情況(然於 EEA 外的國家/地區擁有上市許可)從事藥品中間商活動?(new Jan 2023)

**A3** 否。2013/11/5 關於人用藥品 GDP 指南在 para 10.4 iv 指出：“確保所代理的藥品具有上市許可的流程”。意指藥品須在(至少 1 個)EEA 成員國獲上市許可。

#### Art. 23 (3) of regulation 2021/1248 要求：動物用藥轉為可銷售庫存前的接收檢查(New Oct. 2022)

**Q1** WDA 持有人的工作人員可要求和管控什麼樣的上市放行證明(proof)，以確保從另一個成員國收到的動物用藥藥，轉入可銷售庫存?(Oct. 2022)

**A1** 批發商應(首先)確保在 EU 運銷的所有動物用藥均已獲上市許可、註冊或(其他)類型的許可(平行貿易、進口許可.....)。另，應確保獲銷售授權前，不得(於 EU 和 EEA 的動物用藥)轉入可銷售庫存。

根據 [article 97 of Regulation 2019/6](#)，負責生產和批放行的 QP 應起草(draw up)1 份管控報告，證明每批動物用藥均依 GMP 生產，並依 MA 條款進行測試。此類管控報告適用於(整個)EU。

[Art. 97 of regulation 2019/6](#) 規定管控動物用藥批次。1 成員國若檢附(QP 簽署的)管控報告，則可於另 1 成員國銷售。

此情形，批發商應檢查來自另 1 成員國的動物用藥批次是否具製造商 QP 批認可的證據。(這種)檢查可經由不同方式進行：紙本檢查(管控報告的副本)、電子檢查或與供應商(製造商或批發商)商定的(其他)等效系統。

### 活性物質(AS)註冊(New July 2018)

**Q1** 人用藥品中(使用的)活性物質(AS)製造商和進口商的註冊要求為何?

**A1** 根據 [Article 52a of Directive 2001/83/EC](#) 要求：描述對 AS(和 AS 中間體，即 crude AS 或(其他)AS 中間體，製造在(監管檔案中的)製造商和輸入商的註冊要求，如下

|              |              | Active substances for human use | Active substance intermediates for human use |
|--------------|--------------|---------------------------------|----------------------------------------------|
| Registration | Manufacturer | Yes                             | Yes                                          |
|              | Distributor  | Yes                             | No                                           |
|              | Importer     | Yes                             | No                                           |

### EU GMP guide part IV：ATMP 的 GMP 要求：針對 ATMP 的 GMP 指南(New Jun 2019)

**Q1** 使用 OOS 批：(經授權的)細胞或(基於 ATMP 的)組織

**A1** EMA 的再生醫療委員會(CAT)與 GMDP 查核員工作組(IWG)和生物製品工作組一起準備了 1 份關於使用 OOS 批：(經授權的)細胞或(基於 ATMP 的)組織(如下)

- [Questions and answers on the use of out-of-specification batches of authorised cell/tissue-based advanced therapy medicinal products](#)

**Q2** 免於對(從第 3 國輸入 EU 的) ATMP 的批管控

**A2** Refer to [Questions and answers on the exemption from batch controls carried out on ATMPs imported into the European Union from a third country](#)

**Q3** 用於轉移遺傳物質(genetic material)，(以製造 ATMP 的)生物源起始材料製造的 GMP 原則(New Apr 2021)

**A3** Refer to: [Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs](#)

### (用作動物用藥起始原料的)活性物質(AS)的要求(New Feb 2022)

**Q1** (用作動物用藥起始原料的)AS，是否須符合 GMP？

**A1** 是，在 EU<sup>1</sup> 輸入或(生產的)動物用藥中，(用作起始原料的)AS 須按照 AS 的 GMP 生產。無論 AS 是在 EU(或第 3 國)生產，[Article 93\(1\)\(j\) of the Regulation](#) 規定義務，均適用。[Directive 2001/82/EC](#)<sup>2</sup> 已規定該義務。

在 Regulation (EU) 2019/6<sup>3</sup>(動物用藥法規)的 Article 93(2)提及：(用作起始原料的)動物用藥和 AS 的特定 GMP 被採納前，藥品 GMP Part II(及相關 annex)適用<sup>4</sup>於(用作起始材料的)AS 的基本要求(人用和動物用產品)。

<sup>1</sup> For the purposes of this document, reference to the Union should be understood as including also the EEA countries.

<sup>2</sup> Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to veterinary medicinal products (OJ L 311, 28.11.2001, p. 1).

<sup>3</sup> Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC, OJ L4, 7.01.2019, p.4.

<sup>4</sup> [https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en).

**Q2** 《動物用藥條例》對(用作動物用藥起始原料的)AS，是否有新的義務？

**A2** 是，動物用藥法規要求動物用藥的製造商和輸入商：

- 確認(verify)EU 的製造商、輸入商和運銷商，採購 AS 是否已在所在成員國境內註冊(他們的)活動<sup>1</sup>
- 根據對(採購 AS 的)製造商、運銷商和輸入商的風險評估，執行 audit。<sup>2</sup>

根據 Article 95 of the Regulation，在 EU 領土外設立的 AS 生產廠所，無需註冊其活動。然，若 AS 用於(EU 銷售的)動物用藥中，(相關)動物用藥的製造商(或輸入商)廠所，需被 audit。

AS 生產廠所存在有效 GMP 證書(由 EU 當局(或第 3 國當局)在有效的 MRA 背景下頒發)。可為製造商和輸入商考量的動物用藥，連同(基於風險的方法的)其他支持性資訊，以確定 Article 93(1)(l) of the Regulation 中(預見的)藥品製造商的 audit 義務範圍(即確定(自己的)AS 供應商 audit 計劃的優先順序)。<sup>3</sup>

故，雖(用作動物用藥起始原料的)AS 生產廠所(可能)有興趣從 EU 主管當局取得 GMP 證書。然，請見與自願 inspection 請求(相關的)Q5。

<sup>1</sup> Article 93(1)(k) and Article 95 of the Veterinary Medicines Regulation.

<sup>2</sup> Article 93(1)(l). It is noted that the conduct of audits was already foreseen as part of the recommendations in the Good Manufacturing Guidelines (e.g. Section 5.29 of the Chapter 5, Part I of the EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use).

<sup>3</sup> Article 93(1)(l) and Article 95 of the Veterinary Medicines Regulation.

<sup>4</sup> Reference is also made to [EMA Q&A on EU GMP guide part II](#): Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances, question n°2.

**Q3** 如何獲頒 GMP 證書？

**A3** 《動物用藥條例》Article 94(1) to (3)描述在 inspection 成功後獲頒 GMP 證書的流程。若 inspection 結果(是該廠所)不符合 EU GMP，則輸入該資訊於(製造和批發運銷的)數據庫。

根據該 Article 2(2) of the Regulation，同樣流程適用於動物用藥生產廠所的證書和(用作起始原料的)AS 生產廠所的證書，無論是否在 EU。與自願 inspection 請求(相關見 Q5)。

**Q4** 生產廠所是否須取得 GMP 證書？

**A4** 動物用藥的生產廠所需具 EU GMP 證書，無論是否位於 EU。具體而言，《動物用藥條例》Article 94(5) of the Veterinary Medicines Regulation 要求動物用藥輸入商確保在 EU 外設立的(任何此類產品的)生產廠所均具 EU 主管部門頒發的 GMP 證書，除非 MRA(適用第 3 國)。<sup>1</sup>

僅生產(用作動物用藥起始原料的)AS 的生產廠所不需 GMP 證書。<sup>2</sup> 然，須確保 AS 符合 EU GMP，如 Q1 和 Q2。

<sup>1</sup> Reference is also made to the Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf)

<sup>2</sup> Article 2(2) provides that Articles 94 and 95 apply also to active substances used as starting materials. This cross-reference should be read in conjunction with the specific wording of the cross-referred provisions. To this effect, it is noted that Article 95 specifically deals with active substances used as starting materials, while paragraphs (1) to (4) of Article 94 are neutrally worded and apply therefore to both finished products and active substances. In contrast, paragraph (5) of Article 94 explicitly refers to veterinary medicinal products and not to active substances.

另，認為(在 EU 外建立的)AS 生產廠所，應具 GMP 證書將與法規的總體方案相矛盾，含 audit 要求(動物用藥輸入商和製造商的新義務，保證 AS 是按照 GMP 生產)且會違背立法的主要目標之一；即，增加動物用藥的可用性(availability)。

**Q5** 動物用藥原料藥生產企業，是否可自願申請 GMP inspection?

**A5** 是。應向廠所所在的 EEA 主管當局提出 inspection 請求，或若廠所位於第 3 國，則應向(用於生產動物用藥的起始原料的 AS)主管當局提出，或(輸入商所在的)成員國。若非此情況，可聯繫(任何)EEA 機構。

由於主管當局主要使用(基於風險的)原則來計劃 inspection，故無法保證會滿足此類要求。故，(當用作動物用藥起始原料的)AS 製造商申請自願 inspection 時，這並不構成主管當局觸發 inspection 的義務。

根據 para (1) to (3) of Article 94 頒發 EU GMP 證書的流程，適用於(用作起始原料的)AS 製造商(另見 Q3)。

最後，需強調，製造商/輸入商須確保僅使用(根據適用 GMP 製造的)AS。<sup>1</sup> EEA 當局對 AS 製造商的 inspection 並不能免除製造授權持有人的這一責任，然，若 Q2 所述，(可能)與確定 audit 範圍有關。

<sup>1</sup> Article 93(1)(j).

**Q6** 在 EU 輸入或生產的(用作動物用藥起始原料的)AS 製造商，是否接受 EU 當局的 inspection?

**A6** 是。《動物用藥條例》Article 94(4) of the Veterinary Medicines Regulation(連同其 Article 2(2))含動物用藥的生產廠所和(動物用藥中使用的)AS 的生產廠所。故，國家主管當局、機構或 EU 委員會可要求對(用作起始原料的)AS 製造商進行 inspection，含第 3 國製造商。

可執行的 inspection :

1. 作為(在 EU 成立的)AS 製造商註冊的一部分(Article 95)
2. 在對動物用藥製造商/輸入商和 AS 製造商/輸入商進行的(基於風險的)定期確認(verification)範圍內。Article 123(1) of the Regulation 要求主管當局對動物用藥的製造商/輸入商和 AS 的製造商/輸入商進行管控。(這些)管控應根據(基於風險的)方法定期進行，(至少)考量：
  - 與廠所(site)活動(及其位置相關的)內在風險
  - (關於)廠所管控結果和(過往合規性的)歷史紀錄
  - (任何可能)表明不合規的信息
  - 違規行為對公共衛生、動物健康、動物福利和環境的(潛在)影響。
3. 當(有關)起始物料受 EP monograph (Article 125)約束時，為確認(verify)為獲得適用性證書(certificate of suitability, COS)而提交的數據，是否符合 EP monograph。
4. 據“MRA”，應第 3 國主管當局的要求。

**Q7** 在決定是否觸發 EU inspection 時，是否可考量第 3 國主管部門進行的 inspection?

**A7** 是，當存在涵蓋 AS GMP 的 MRA 時，在決定是否需對(用作起始材料的)AS 的生產廠所進行 inspection 時，會考量 MRA 執行的 inspection 結果。

Source

[Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers)  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>