

## 醫用氣體GMP技術議題說明

本報告係101年『醫用氣體GMP技術討論會』之重要技術議題及對這些議題所討論出來的『建議』。

這些『建議』是與會者之意見交流的結果，僅供參考。

102. 3/25(南區)、3/27(北區)

泰福壽/  社團法人中華無菌製劑協會

### 議題一：供應商評選與管理

#### 1. 供應商的類別

原料[例如：大宗液氧……]

容器[例如：鋼瓶、小液罐……]

標示材料[例如：標籤、仿單……]

其他[例如：……]

## 議題一：供應商評選與管理

建議：

- (1). 依供應品類別區分：醫用氣體業者的供應商可能包括提供醫用氣體、醫療器材、設備、儀器、組件、服務的供應者。以供應品類別來區分大致可分類如下：
  - A. 原料供應商：包括醫用液態氧氣、醫用二氧化碳及醫用氧化亞氮、氧化亞氮之起始原料及製程中原料，等之供應者；
  - B. 直接包材(容器)供應商：包括鋼瓶、小液罐、槽車槽體及儲槽，等之供應者；
  - C. 設備/儀器供應商：包括各種生產用設備及實驗室分析儀器，等之供應者；
  - D. 間接包材供應商：包括標籤、仿單、等之供應者；
  - E. 承接服務工作供應商：包括運輸、設備/儀器維護、水壓測試、水質檢驗、等之提供者。
- (2). 依供應商等級區分：
  - A. 合格供應商：經依供應商資格認可程序予以認可的供應商；
  - B. 既有供應商：未經資格認可，但基於客觀證據可以合理的期望能供應符合要求之供應品的供應商，亦稱之為有條件的暫時供應商(temporary conditional supplier)；
  - C. 新供應商：未曾有過交易的供應商。

3

## 議題一：供應商評選與管理

### 2. 制定「合格供應商」之資格

建議：可制定「供應商資格表」，以下資料可供制定該項資格的參考：

- (1). 基本資格：例如：
  - A. 供應醫用氣體原料之供應商，應具備製造業或販賣業藥商許可執照及藥品製造(或販賣)許可證；
  - B. 接受委託運輸之受託者，應具備交通部及其他相關機關核給的許可證明；
  - C. 接受委託檢驗的單位需有衛生主管機關核可的證明；
  - D. 接受委託鋼瓶水壓試驗的業者，應具備相關主管機關或單位/機構核給的場所及人員之資格證明。
- (2). 其他資格：能夠持續提供符合品質要求之供應品的能力。例如：
  - A. 供應品(或其樣品)是否符合品質要求；
  - B. 供應商的品質系統實施狀況；
  - C. 供應商的既往實績；
  - D. 交期；
  - E. 供應商之資源能力(例如：場所大小、設施設備狀況、人數及其資質、財務狀況、等)；等等。

於「供應商資格表」中將各類供應商所應具備的資格逐項列出，「基本資格」為必要條件。非必要條件宜逐項配分，有關品質的項目之配分不得太低。且應明定總分須達多少分方可列為「合格供應商」。

4

## 議題一：供應商評選與管理

### 3. 評選「合格供應商」

#### 建議：

- (1). 可採「問卷調查」或「實地稽核」等方式。
- (2). 不論採「問卷調查」或「實地稽核」，均須先製作「供應商問卷調查表」或「供應商稽核查核表」。參考前項「供應商資格表」的資格條件項目，逐項敘明並給予配分；
- (3). 組成供應商評鑑小組，由權責單位發出「供應商問卷調查表」，或由該小組進行現場稽核；
- (4). 由供應商評鑑小組彙整問卷調查或現場稽核之結果，依「供應商資格表」之標準評定是否為合格供應商。
- (5). 建立「合格供應商清冊」。

## 議題一：供應商評選與管理

### 4. 對「合格供應商」做後續管理

#### 建議：

- (1). 先建立「不合格供應商標準」。
- (2). 所有供應商的所有交貨，均應建立詳細清冊；包括所有交貨的驗收/拒收、數量、日期、等等資料。
- (3). 定期審查這些紀錄，並與「不合格供應商標準」相比較，如達不合格供應商標準者，即改列為不合格供應商。

### 議題一：供應商評選與管理

#### 5. 鋼瓶委外進行水壓試驗時，宜對委外水壓試驗站進行評估與監督建議：

- (1). 可參考「中華民國工業氣體協會無縫鋼瓶安全檢查站稽核評估表」定期進行評估及監督。
- (2). 進行評估與監督時，宜特別留意下列事項：
  - A. 氣體協會認證合格書或壓力容氣協會授權書；
  - B. 根據高壓鋼瓶檢查處理要點實施安全檢查；
  - C. 水壓耐壓試驗機校正報告；
  - D. 檢驗合格之鋼瓶於瓶頸處裝合格識別環及刻印日期；
  - E. 鋼瓶檢驗人員之執照；
  - F. 水壓測試合格報告及登錄；
  - G. 不合格容器之處理；
  - H. 試驗用水水質符合飲用水之水質檢驗報告。

### 議題二：運銷回收作業

#### 1. 運銷方式 [例如：自己運送、委託運輸公司、其他……]

建議：國內廠商目前的運銷方式大致有下列3種，可供參考：

- (1). 客戶自行到公司(工廠)取貨；
- (2). 由公司(工廠)運送至客戶端；
- (3). 委託合格運輸公司或同業運送至客戶端。

## 議題二：運銷回收作業

### 2. 不同的運銷方式各需有哪些要件才能有效地追蹤產品的流向

建議：

- (1). 應遵守PIC/S GMP 總則第8.13 條的規定：「運銷紀錄應易為負責回收的人員取得，且應包含關於批發商和直銷客戶的充分資訊(連同地址、上/下班時間的電話/傳真號碼、送交的批次和數量)，包含輸出的產品和醫療用樣品在內。」
- (2). 鋼瓶與瓶閥的管理，請參考100年度第二次「醫用氣體GMP技術討論會」之「議題三」的相關資料(見下頁[註：])。
- (3). 不論哪種運銷方式，都宜建立合法客戶清冊，包含客戶的合法性資料及其基本資料。並至少應有依據PIC/S GMP 總則第8.13 條規定之「運銷紀錄」。
- (4). 也可考慮使用Bar-code 系統、無線射頻識別系統(RFID)、衛星定位系統(GPS)、無線通訊網路系統(GPRS)、手持式行動裝置(PDA)、貨物追蹤系統(PTS)等先進物流管理系統。

9

[註：]

100 年度第二次「醫用氣體GMP技術討論會」之「議題三」的相關資料：

議題三：明訂鋼瓶及瓶閥的可追溯性

說明：

1. 依附則六第5.3.3 條：「醫用氣體之灌注歧管與鋼瓶應專用於單一種醫用氣體或已知的醫用混合氣體(參閱3.2.2)。應備有確保鋼瓶與閥之可追溯的系統。」
2. 已知目前國內每支鋼瓶都有刻鋼瓶號碼，在鋼瓶的壽命週期中，可隨時登錄鋼號，因此可據以追溯每支鋼瓶的流向(比以產品批號來追蹤更有效)，但可能有些廠商目前還沒有落實依鋼瓶之鋼號來做每支鋼瓶的流向紀錄，所以這些廠商可能無法達到以鋼瓶號碼來做追溯的目的。

10

3.EMA 之GMP Q&A 中提到鋼瓶灌充醫用氣體時，應記錄下列項目以使能達到可追溯性：

- **瓶體(Shell)**：爲了安全的理由，瓶體均應予個別識別(特定的參照號碼，specific reference)，從而可追溯個別的瓶體。最近一次水壓試驗(或相等性試驗)的日期應予記錄。
- **閥件**：對於簡單閥件的場合，應記錄閥件的類型，以及閥件的製造商及(或)系列號碼(如果可取得時)。對於整合式閥件的場合，應確保每一閥件的可追溯性。其紀錄尤其應包括整合式閥件的類型(包括版本)、閥件的個別識別號碼(identification reference)、製造商的名稱，上一次(或下一次)定期預防維護日期、以及對該閥件所做的所有預防維護的細節。
- **瓶體+閥件**：每個瓶體與閥件的組合體應可被追蹤。
- **最終產品**：製造批次紀錄應包括每一批最終產品之各鋼瓶的個別識別號碼(identification references) (參見歐盟GMP 指引附則6 第17(g)和(m)條)。
- **運銷**：運銷紀錄應包括送交每一客戶之鋼瓶的個別識別號碼(identification references)。

因此建議：鋼瓶應以鋼號管理，逐支登錄接收、檢整(sorting)、清潔、充填前檢查、充填、貼標、發貨……等等作業，將鋼號逐支登錄於批次紀錄及發貨紀錄，俾能具逐支的可追溯性。瓶閥的可追溯系統宜參照相關國際規範加強自我管理。

## 議題二：運銷回收作業

### 3. 執行產品回收之有效性的評估

建議：

- (1). 公司(工廠)內的「產品回收SOP」須經由與該SOP 相關聯的公司(工廠)內部的所有人員、客戶的人員、及運輸公司的人員，詳細閱讀並確認其為可行。
- (2). 產品回收演練可採預先設定之回收產品的「實物回收演練」或「模擬回收演練」。
- (3). 依據公司(工廠)內的「產品回收SOP」，擬定「產品回收演練計畫書」，可參考軍事演習、消防演習、工安演習等演習方式來製作該項演練計畫書。該計畫書應明確規定應由哪個人員在哪个時間在哪个地點發出哪些指令或做哪些動作，所有指令與動作應有邏輯上的一貫性。整個演練過程中所需的文件表單應事先備妥，所須通訊設備亦應備妥，甚至所有「指令」的內容亦宜書面化……。很重要的是要確定各項動作應完成的時限。

13

- (4). 規劃好演練的日期之後，即依照前述的「產品回收演練計畫書」的指示，於該日期進行演練。
- (5). 演練過程應予詳實紀錄，必要時可配合相機及(或)錄影機做紀錄。
- (6). 演練完畢之後，即召集參與演練之主要人員檢討演練的成效與得失。
- (7). 如果沒有任何缺失，即可確認該「產品回收SOP」的有效性。如果有任何缺失，即應就該些缺失進行調查以找出原因，並對該些原因進行矯正預防措施，並從而修正該「產品回收SOP」。

14

## 議題二：運銷回收作業

### 4. 客戶持有之鋼瓶/低溫容器（包含容器規格、顏色、標示...）之管理方式

建議：

- (1). 槽車、其他低溫容器、鋼瓶及鋁質瓶等醫用氣體容器，應參照相關公定書的規定，明定其品質規格及驗收時的檢驗方法。
- (2). 以上醫用氣體容器應於新品驗收或重大維修後，依前述檢驗方法檢驗，以確認符合其品質規格。
- (3). 以上醫用氣體容器之所有權人，不論是自有或客戶所有，其規格、顏色、標示等事項，除均應符合藥品許可證查驗登記資料所述之內容外，亦應符合我國藥政主管機關的有關規定。
- (4). 附件二「鋼瓶與低溫容器之顏色與標示」資料，可供醫用氣體容器之標示等方面的參考。
- (5). 醫用氣體公司(工廠)應於灌充前確認每一醫用氣體容器之標示均符合規定方予灌充。

15

## 議題三：選用鋼瓶測漏液

說明：歐洲工業氣體協會(EIGA)有下述文件可供參考：Leak Detection Fluids Cylinder Packages。要點：

- (1). 不應使用家庭清潔用的soap-based溶液型測漏液(因為可能含有污染物或有害成分，或可能含有礦物油、植物油、脂肪酸等污染物而易著火)。
- (2). 測漏液有泡沫、液態、噴霧等類型；品項很多、有不少專利品。
- (3). 測漏液的可能危害有：損傷鋼瓶及(或)閥件、著火等。
- (4). 含Ammonium基的測漏液會腐蝕含銅材質之組件；含鹵素離子(尤其是氯化物)的測漏液會使鋁合金鋼瓶產生凹陷。
- (5). 不少市售「對氧氣安全」的測漏液，已被發現其乾燥的殘留物在高壓氣態氧或液態氧中會燃燒。

16



### 議題三：如何選用鋼瓶測漏液

說明：

(6). 對於測漏液的選用，不易做出特定的建議，使用者應決定哪種測漏液最適合其本身的用途。以下是對於測漏液選用的一般性建議：

- 避免使用含 Ammonia / Ammonium 基的測漏液。  
Ammonium 有可能在第三者將測漏液重新分包裝於噴霧罐時，被引入(introduce)測漏液。
- 避免使用會造成腐蝕的測漏液。  
參考文獻：STM G188, Standard Specification for Leak Detector Solutions Intended for Use on Brasses and Other Copper Alloys, and ASTM G186, Standard Test Method for Determining Whether Gas-Leak-Detector Fluid Solutions Can Cause Stress Corrosion Cracking of Brass Alloys 等標準有提供測漏液對於黃銅及銅合金可能造成腐蝕的評估方法。

### 議題三：如何選用鋼瓶測漏液

說明：

(6).

- 依 MIL-PRF-25567, Performance Specification: Leak Detection Compounds, Oxygen Systems 等標準，經由測漏液之殘留物的自然溫度的判定等方法，以評估並選用與氧氣及其他氧化劑(oxidizer)能夠相容的測漏液。
- 避免使用含有鹵素的測漏液，尤其是應用在鋁合金鋼瓶的場合。
- 在能與使用方法及測漏液製造商建議相一致之原則下，將測漏液稀釋到最稀濃度。
- 避免腐蝕性測漏液(例如：酸及鹼)。
- 考量對於環境及暴露於該測漏液之人員的可能危害。

### 議題三：如何選用鋼瓶測漏液

**建議：**參考前述一般性建議慎選測漏液；不要使用含有皂基成分的測漏液；測漏液應有成分標示；測漏液不宜含有鹵素及(或) Ammonia / Ammonium基成分。

### 議題四：灌充廠如何確認委託灌充者之鋼瓶業經認可水壓試驗站測試

**說明：**

- (1). 目前可行方法係以水壓試驗環來做認定，惟水壓試驗站之認可單位的認可程序(例如赴站現場查核)可能不同。
  - (2). 參考資料：EIGA Position Paper PP-26 - March 2009  
FILLING OF CUSTOMER OWNED MEDICAL GAS CYLINDERS .....
- 3 醫用氣體鋼瓶充填優良實務：
- 3.1 有製造許可時，製造許可之持有者應依GMP規定運作。甚至在主管機關沒有要求製造許可時，GMP規定仍應適用於患者使用之所有鋼瓶的充填，包括非鋼瓶充填者所擁有的鋼瓶。
  - 3.2 當主管機關有要求上市(銷售)許可時，則上市許可持有者應於上市許可上明確規定鋼瓶與閥件細節。

## 議題四：灌充廠如何確認委託灌充者之鋼瓶業經認可水壓試驗站測試

說明：

### 3.3 技術契約

當被充填之鋼瓶的所有者非鋼瓶充填者時，鋼瓶充填者與鋼瓶所有者之間應有技術契約。 該契約應：

- 明訂鋼瓶所有者與鋼瓶充填者之間的特定責任；
- 詳述鋼瓶的規格，包括：
  - 詳述會與鋼瓶shell及瓶閥之wetted表面接觸之材質(材料)，它們會影響鋼瓶內氣體的安定性。
  - 明訂valve seals / seats所使用之polymer與潤滑劑、以及各組件的潔淨度  
(依照 ISO 15001 (Anaesthetic and Respiratory Equipment - Compatibility with Oxygen)及EIGA Document IGC Doc 73/08 (Design Considerations to mitigate the Potential Risks of Toxicity when using Non-metallic Materials in High Pressure Breathing Gas Systems)的規定。

21

- 明訂鋼瓶如何標示，包括：
  - 當有被要求時，識別鋼瓶所有者與上市許可號碼之要求；
  - 產品使用之任何特定細節；
  - 需與鋼瓶包裝連同使用的資料及夾頁(仿單等)。
- 明訂由誰負責確保鋼瓶在充填前業經必需之法規規定的試驗。
- 明訂回收事件的姓名及電話號碼。

22

#### 議題四：灌充廠如何確認委託灌充者之鋼瓶業經認可水壓試驗站測試

**建議：**灌充廠與委託灌充者(例如經銷商)應有委託灌充契約，內容包括鋼瓶的規格及該規格之依據、鋼瓶水壓試驗站的名稱、水壓試驗站的被認可文件、委託者對該水壓試驗站的供應商認可資料(供應商認可程序可參考101年度第二次品質論壇、亦可參考本份文件的「議題一：供應商評選與管理」之「5. 鋼瓶委外進行水壓試驗時，宜對委外水壓試驗站進行評估與監督」的內容。

灌充廠應隨時確保委託灌充者遵循該委託灌充契約、並確認水壓試驗環的正確性。衛生主管機關於必要時可赴該鋼瓶水壓試驗站執行現場查核。