

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「提升無菌藥品製造品質及稽查品質達國際標準之研究」

醫用氣體製造 GMP 作業論壇

日期：（北區）民國 103 年 6 月 13 日

（南區）民國 103 年 6 月 16 日

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位：(TPDA) 社團法人中華無菌製劑協會

講 師 資 料

秦福壽 GMP 顧問/社團法人中華無菌製劑協會

鄭蔚泓 品保工程師/三福氣體股份有限公司觀音二廠

黃瑜君 藥師/亞東工業氣體股份有限公司台中分公司

時 間 表

時 間	主 題	講師人選
13:30 13:40	長官致詞	TFDA 風管組代表
13:40 15:00	➤ 新修訂之 PIC/S GMP (PE009-10) 第四章文件及附則六醫用氣體的製造	TPDA 秦福壽顧問
15:00 15:20	休 息	
15:20 16:00	➤ 醫用氣體 GMP 作業實務經驗分享	三福氣體 鄭蔚泓藥師
16:00 16:40	➤ 醫用氣體 GMP 作業自我查核	亞東氣體 黃瑜君藥師
16:40 17:00	➤ 交流討論	長官及講師

目 錄

頁次

- ◆ 新修訂之 PIC/S GMP (PE009-10)第四章文件及附則六
醫用氣體的製造
 - PIC/S GMP 第一部第 4 章文件..... A-3
 - PIC/S GMP 附則 6 醫用氣體的製造..... A-19
- ◆ 醫用氣體 GMP 作業實務經驗分享..... B-1
- ◆ 醫用氣體 GMP 作業自我查核..... C-1

103「提升無菌藥品製造品質及稽查品質達國際標準之研究」

－ (103)醫用氣體製造GMP作業論壇

委辦：食品藥物管理署(TFDA)風險管理組

承辦：社團法人中華無菌製劑協會(TPDA)

1

(103)醫用氣體製造**GMP**作業論壇

1. 長官致詞
2. 新修訂之PIC/S GMP (PE009-10)第四章
文件及附則六醫用氣體的製造 (80分鐘)
3. 醫用氣體GMP作業實務經驗分享 (40分鐘)
4. 醫用氣體GMP作業自我查核 (40分鐘)
5. 交流討論 (20分鐘)

2

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

2. 新修訂之PIC/S GMP (PE009-10)第四章 「文件」及附則六「醫用氣體的製造」

103.6/13(北區)、6/16(南區)

秦福壽/中華無菌製劑協會

3

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

我國PIC/S GMP公布之沿革：

- 96年8月 國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)藥品優良製造
規範指導手冊(總則+附則)
- 100年1月 國際醫藥品稽查協約組織藥品優良製造指引(第
一部、附則) - PE009-9 (1 September 2009)
[修訂第1章、附則1；新增附則20]
- 102年5月 西藥藥品優良製造規範(第二部：原料藥)
- PE009-9
- 103年3月 西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)
PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products (Part I、Annexes)
PE009-10 (1 January 2013)
[修訂第4章(文件)、附則6(醫用氣體的製造)、附則7、附
則11(電腦化系統)、附則13]

4

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

PIC/S GMP第一部第4章 文件

1. 新版本條文

(其差異為標楷體加底線的文字)

2. 新舊版本差異概要

5

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

103年3月新版第4章「文件」的主要修訂：

1. 增列「所需要的GMP文件」。
2. 第4.1條至第4.9條：改寫，使更明晰，無特別修訂。
3. 第4.10條至第4.12條：新增批次文件保存規定，使製造業者可適用品質風險管理原則。
4. 第4.13條至第4.21條：新增某些指示類文件及紀錄類文件之內容的規定。
5. 第4.29條：增列一些應有的文件(實際上，原來已有要求這些文件，只是該項要求未明確)。

6

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

原則

變更：新版於「原則」章節提供更詳盡的文件方面的指引，並將舊版第4.9條有關電子化數據或照相等方式之數據，部分改列到新版「原則」，使涵蓋電子數據之處理。其他部分則併入附則11電腦化系統。

7

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

原則

優良文件是構成品質保證系統必要的部分，而且是符合GMP要求之操作的關鍵。所使用之各種類型的文件與檔案資料，應在製造廠的品質管理系統中充分地界定。文件可能以多種形式存在，包括以紙本的、電子的或照像的資料。文件製作系統的主要目的，必須建立、管制、監控與記錄所有活動，該等活動會直接或間接影響藥物產品品質的所有層面。品質管理系統除提供各種流程以及任何觀察之評估的充分紀錄外，還應包含足夠的指導細節，以利共同理解這些要求，並使這些要求之持續應用得以證明。

8

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

原則

用於管理與記錄GMP符合性之文件有兩種主要類型，包括指令（指導、要求）與紀錄/報告。應依適當的優良文件製作規範製作相關類型的文件。

應實施適當的管制，以確保文件的正確性、完整性、可得性與可讀性。指導文件應無錯誤並且可以以書面取得。「書面」意指在檔案資料上所記錄或文件化的數據，藉以成為可讀取的形式。

9

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

所需要的 **GMP** 文件（按類型）

變更：新版增列文件之分類及各類型文件的定義，使文件系統更明確。

10

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

所需要的 **GMP** 文件 (按類型)

工廠基本資料 (Site Master File)：描述製造廠之GMP相關活動的文件。

指令 (指導或要求) 類型

規格：詳細描述在製造期間所使用的或所取得的原物料或產品必須符合的要求。規格是作為品質評估的基礎。

製造配方、操作/加工、分/包裝與檢驗的指令：提供所要使用之所有原料、設備與電腦化系統（如有）的細節，並且規定所有操作/加工、分/包裝、取樣與檢驗的指導。所要使用的製程中管制與製程分析技術，連同允收標準（合適時），應該加以規定。

11

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

所需要的 **GMP** 文件 (按類型)

指令 (指導或要求) 類型

程序：（或稱為標準作業程序，簡稱SOPs），對於執行某些操作/作業給予指導。

計畫書：對於執行與記錄某些需謹慎操作/作業給予指令。

技術協議：委託者與受託者之間對於委外活動的協議。

紀錄/報告類型

紀錄：提供所採取之各種行動的證據，以證明遵循指令，例如：活動、事件、調查及在製造批次的情況下，每一個產品批次的歷史，包含其運銷在內。紀錄包括使用於產生其他紀錄的原始數據。對於電子紀錄，受管制的使用者應界定哪些數據要當作原始數據使用。至少，應將所有據以決定品質的數據，界定為原始數據。

12

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

所需要的 GMP 文件（按類型）

紀錄/報告類型

分析證明書：提供關於產品或原物料樣品之檢驗結果的摘要(註)，連同對所陳述之規格符合性的評估。

(註) 或者，本證明書可以全部或部分根據來自依照所核准之上市許可檔案文件的批次相關製程分析技術 (PAT)、參數或計量學之即時數據 (摘要與異常報告) 的評估。

報告：將特定的運用、計畫或調查的執行/處理，連同結果、結論與建議加以文件化。

13

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

文件的產生與管制

4.1 應界定所有文件的類型並遵守之。此等要求同樣適用於文件檔案資料類型的所有形式。複雜性系統需經理解、完善文件化、確效，並具備適當的管制。許多文件（指令及/或記錄）可能以混合形式存在，亦即，有些文件是以電子化為基礎，其它則以紙本為基礎。對於混合系統與同質系統兩者，其正本、法定副本、數據處理與紀錄之關係與管制措施需加以陳述。對於電子文件，例如樣本、表單與主文件應執行適當管制。應具備適當的管制以確保在整個保存期間該記錄的完整。

變更：本條文為新增。提供更明確的指引，使業者易於遵循。

14

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

文件的產生與管制

4.2 文件應經謹慎設計、製作、審核及分發。合適時，該等文件應符合產品規格檔案、製造與上市許可文件的相關部分。來自正本之工作文件的複製，不得因複製過程導入任何錯誤。

變更：提供更明確的指引。第一句來自舊版第4.3條，第二句來自舊版第4.4條。

15

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

文件的產生與管制

4.3 含指令的文件應由適當且經授權的人員核定、簽章並註明日期。文件應具有明確之內容且應為獨特可確認的。
生效日期應加以界定。

變更：提供更明確的指引。第二句來自舊版第4.4條。新增生效日期之規定。

4.4 含指令的文件，應以有條理的方式編排且易於核對。文件之格式與語文應配合其預定的用途。標準作業程序、作業指令與方法皆應以強制性的格式書寫。

變更：提供更明確的指引。舊版第4.4條最後一句移至新版第4.2條。

16

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

文件的產生與管制

4.5 品質管理系統內的文件應定期檢討且應保持其最新版本。
。當一份文件經修訂後，應有一系統運作，以防止作廢文件被誤用。

變更：提供更明確的指引，使適用於品質管理系統(QMS)。

4.6 文件本身不得用手寫，但需手寫填入數據時，應有足夠的空間供此類數據的填入。

17

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

優良文件製作規範

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。

變更：舊版第4.8條之紀錄保存規定移至新版第4.10至4.12條。

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。

變更：本條文來自舊版第4.7條。

18

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

文件保存

變更：新版第4.10條至第4.12條取代舊版第4.8條第二句「這些紀錄(採取每項行動時的紀錄)應保存至最終產品的末效日期後至少一年」。
提供更明確的指引與詳細的規定，以利於依風險基礎的方法來做文件保存。

19

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

文件保存

- 4.10 應清楚界定與每個製造活動相關的紀錄及其存放處。必須具備安全管制，以確保在整個保存期間紀錄的完整性，且合適時必須進行確效。
- 4.11 對於批次文件，特定的要求適用於必須保存到該批次之末效日期後一年，或保存到在該批次經由被授權人認定後至少五年，兩者取其較長者。對於研究用藥品，批次文件必須保存到所使用之該批次的最終臨床試驗完成後或試驗正式中止後至少五年。對於文件之保存的其它要求，可能敘述於特定類型產品（例如，新興治療藥品）之相關法規中，並規定某些文件應採用較長的保存期限。

20

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

文件保存

4.12 對於其他類型的文件，保存期限將依其作業活動而定

。上市許可資訊的關鍵文件，包含原始數據（例如：與確效或安定性相關者）在內，應在該上市許可仍然有效的期間加以保存。當數據已由一套完整的新數據取代時，將某些文件（例如，支持確效報告或安定性報告的原始數據）廢除，視為可接受的。對此文件廢除的正當性證明應加以文件化，且應考慮批次文件保存的要求；例如，在製程確效數據的情況中，其所伴隨的原始數據應予保存，其期限應至少與基於該確效作業所支持放行的所有批次紀錄的期間相同。

21

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

下節提供所需文件的一些實例。為確保產品品質與病患安全，品質管理系統應敘明所需要的所有文件。

22

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

規格

4.13 原料、包裝材料及最終產品，應有適當經核准且註明日期的規格。

變更：刪除舊版第4.10條對於所有中間產品與待分包裝產品之規定，並於第4.15條允許依風險基礎(關鍵步驟)來處理這項規定。

23

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

規格

原料及包裝材料的規格

4.14 原料及直接包裝或印刷包裝材料之規格，如果可行，應包括下列項目：

- a) 原物料的描述，包括：
 - 指定的名稱及內部的參考代碼；
 - 藥典個論的參考資料（如有時）；
 - 認可的供應商，及其原始的生產者（如可能時）；
 - 印刷材料的樣本；
- b) 抽樣、檢驗的指示；
- c) 具有合格標準範圍之定性及定量的要求；
- d) 儲存的條件及注意事項；
- e) 再驗前的最長儲存期間。

24

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

規格

半製品/中間產品及待分/包裝產品的規格

4.15 對於**關鍵步驟的**、採購或發送之半製品/中間產品與待分/包裝產品應具有規格。合適時，這些規格應類似於原料或最終產品的規格。

變更：舊版第4.12條改寫為新版第4.15條，以允許中間產品與待分包裝產品之規格的規定依風險基礎(關鍵步驟)來處理。

25

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

規格

最終產品的規格

4.16 最終產品規格應包括或提供下列項目：

- a) 產品之指定名稱及其參考代碼（可行時）；
- b) 配方
- c) 產品劑型及包裝細節的描述；
- d) 抽樣及檢驗的指示；
- e) 具有合格標準範圍之定性及定量的要求；
- f) 儲存條件及任何特別處理的注意事項（可行時）；
- g) 架儲期。

26

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

製造配方及操作指令

對於所要製造的每一個產品與批量應有經核准的書面製造配方與操作指令。

變更：刪除舊版將製造配方與操作指令合併為一份文件的建議。

27

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

製造配方及操作指令

4.17 製造配方應包括下列項目：

- a) 產品名稱及其規格有關的產品參考代碼；
- b) 產品劑型、含量及批量的描述；
- c) 所有使用之原料及其用量的清單，並應敘明在操作過程中可能喪失之任何物質；
- d) 說明預期最終產率及其允收範圍，以及相關半製品/中間產品產率（可行時）。

變更：刪除舊版之c)項的「並描述其指定的名稱及專有的代碼」。

28

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

製造配方及操作指令

4.18 操作指令應包括下列項目：

- a) 作業場所及主要設備的說明；
- b) 準備關鍵設備所要使用的方法（例如清潔、組裝、校正、滅菌）或該等方法的參考資料；
- c) 檢查其設備與工作場所無先前的產品、亦無非本製程所需的文件或原物料，且該設備是潔淨並適合使用；**
- d) 詳細的逐步操作指令【例如，原物料的檢查/核對、前處理、添加原物料的順序、關鍵製程參數（時間、溫度等）】；
- e) 任何製程中管制的指令及其範圍；
- f) 必要時，待分/包裝產品之儲存要求；可行時，包括其容器、標示及特別的儲存條件；
- g) 應遵守的任何特別注意事項。

變更：新增c)項的規定。

29

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

分/包裝指令

4.19 每項產品的包裝量與形式應有經核准的分/包裝指令。這些指令通常應包括下列項目或其參考資料：

- a) 產品名稱，包括待分/包裝產品與最終產品的批號；
- b) 劑型，及其含量（可行時）的描述；
- c) 包裝量，以產品在最終容器的數量、重量或容量表示；
- d) 所需全部包裝材料的清單，包括其數量、尺寸與型式及每種包裝材料之規格有關的代碼或參考號碼；
- e) 合適時，相關已印刷之包裝材料的實例或複製品，以及產品批號及架儲期打印位置之樣本；
- f) 檢查其設備與工作場所站無先前的產品、亦無非本包裝作業所需文件或原物料（清線），且該設備是潔淨並適合使用；**
- g) 應遵行的特別注意事項，包括謹慎檢查作業區與設備，以確認作業開始前已完成分/包裝線的清線工作；
- h) 分/包裝作業之描述，包括任何重要的輔助作業及所需使用的設備；
- i) 製程中管制的細節，並有抽樣指令及允收範圍。

變更：新增a)項之文字。舊版第18條第2段移至本條f)項，使更符邏輯。

30

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

批次製造紀錄

4.20 每一製造的批次應保存其批次製造紀錄，且依據現行認可的製造配方及操作指令。並且應該包含下列資訊：

- a) 產品名稱與批號；
- b) 生產之開始、重要中間階段及完成的日期與時間；
- c) 執行每一重要製程步驟之作業人員的簽名，以及合適時，這些作業應有核對者的簽名；
- d) 每一原料的批號及/或分析管制的號碼以及實際秤取之重量（包括所添加之任何收回或重處理的半製品之批號及重量）；
- e) 任何相關之操作作業或事件及使用之主要設備；
- f) 製程中管制的紀錄、執行該管制人員的簽名及結果；
- g) 製造的不同階段及相關階段所獲得產品之產率；
- h) 特別問題之備註，包含來自製造配方及操作指令之任何偏差的詳細記錄，並有經簽章認可；

i) 經由該製程操作的負責人員核准。

註：經確效的製程如為持續監測與管制時，則自動產生的報告可能侷限於符合性摘要與異常/偏離規格（OOS）數據報告。

變更：新增i)項及註。

31

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

批次分/包裝紀錄

4.21 每一操作批次或部分批次應保存其批次分/包裝紀錄，該記錄應依據分/包裝指令的相關部分。 批次分/包裝紀錄應包含下列資訊：

- a) 產品名稱與批號；
- b) 分/包裝作業的日期及時間；
- c) 執行每一重要分/包裝步驟之作業人員的簽名，以及合適時，這些作業應有核對者的簽名；
- d) 分/包裝指令之識別與符合性的核對紀錄，至少包含製程中管制的結果；
- e) 執行分/包裝作業的細節，包含使用的設備與分/包裝線的參考資料；
- f) 每當可能時，使用之印刷包裝材料的樣品，包括批次代碼、末效日期及任何附加套印的樣本；
- g) 特別問題或異常事件之備註，包含來自分/包裝指令之任何偏差的詳細記錄，並有經簽章認可；
- h) 所有發出、使用、銷毀或退回庫存之印刷的包裝材料與待分/包裝產品的數量、參考號碼或其識別，及所得之產品數量，以提供適當的數量調和。在分/包裝期間備有穩固的電子管制時，不包含這個資訊可能具有其正當性；
- i) 經由該分/包裝作業的負責人員核准。

變更：新增a)、h)項之文字及i)項。 舊版c)及d)項併為新版c)項。

32

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

程序與紀錄

接收

4.22 每一原料（包括待分/包裝產品、半製品/中間產品或最終產品）、直接包裝材料、間接包裝材料及印刷包裝材料於每次交貨時的接收，皆應有書面程序與紀錄。

變更：提供更詳盡說明。

4.23 接收紀錄應包括：

- a) 送貨單及容器上原物料之名稱；
- b) 原物料之「廠內」的名稱及/或代碼（如異於a時）；
- c) 接收日期；
- d) 供應商的名稱及製造廠的名稱；
- e) 製造廠的批號或參考號碼；
- f) 接收的總量及容器的數目；
- g) 接收後指定的批號；
- h) 任何相關的加註。

變更：刪除舊版之h)項的舉例(例如：容器的狀態)。

4.24 應有原料、包裝材料及合適時其他材料的廠內標示、隔離/待驗及儲存的書面程序。

33

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

程序與紀錄

抽樣

4.25 抽樣應有書面程序。該程序應包括所要使用的方法與設備、抽樣量及應遵守的預防措施，以避免原物料的污染或其品質的降低。

變更：稍微改寫，刪除舊版「該程序應包括被授權抽樣之人員」。

檢驗

4.26 在不同製造階段檢驗原物料及產品，應有書面的程序。該程序描述使用的方法及設備。執行的檢驗應加以記錄。

變更：稍微改寫。

34

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

程序與紀錄

其他

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。所有紀錄應可供被授權人取得。應備有系統，以顯示特別的觀察所見，以及對於關鍵數據之任何變更。

變更：第二句新增。

4.28 應保存每一產品之運銷紀錄，以利必要時該批次的回收。

變更：刪除舊版之「參見第八章」這5個字。

35

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

程序與紀錄

其他

4.29 對下列事項應有書面的政策、程序、計畫書、報告及所採取行動或已達成結論的相關紀錄，合適時，包含下列實例：

- 製程、設備與系統的確效與驗證；
- 設備之組裝及校正；
- 技術移轉；
- 維護保養、清潔與滅菌處理；
- 人事，包含人員簽名清單、在GMP與技術事務、衣著與衛生上的訓練以及確認訓練的有效性；
- 環境監測；
- 防蟲鼠；
- 申訴；
- 回收；
- 退回；
- 變更管制；
- 偏差與不符合的調查；
- 內部品質/GMP符合性稽查；
- 紀錄的摘要（合適時）（例如，產品品質檢討）；
- 供應商稽查。

變更：新增幾份文件。這些文件本就是實施GMP就會有的，只是之前版本未特別提及。

36

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

程序與紀錄

其他

4.30 主要的製造與檢驗設備應有清楚的操作程序。

4.31 應保存主要或關鍵的分析檢驗、生產設備及產品生產區域的日誌。合適時，該日誌應依時序記錄任何使用的區域、設備/方法、校正、維護保養及清潔或維修作業，包含執行這些操作的日期與人員的簽名。

變更：提供更詳盡之指示(原為主要或關鍵設備)。

4.32 品質管理系統內的文件清單應加以維護。

變更：本條新增。此項規定是明顯需要的，只是之前版本未特別提及。

37

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

PIC/S GMP附則6 醫用氣體的製造

1. 新舊版內文比較

新舊版PICS GMP附則六之比較.docx

2. 新舊版差異概要

[因本次更新幾乎將舊版全面改寫，故不易將新舊版條文做對照來比較差異；因此，先提供我整理的「新舊版PIC/S GMP附則六之比較」供各位課後參讀，本課堂上謹以下列投影片概述新舊版本的差異。]

38

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

103年3月新版附則6(醫用氣體的製造)的主要修訂：

1. 整個附則全面改寫：使更詳盡與明晰，也同時特別引入品質風險管理於各種場合的應用。
2. 第5條至第6條：擴增訓練方面的規定，包括員工要了解藥品對於患者之危害的訓練，以及次承包商的員工應經由製造業者訓練。
3. 第17條至第18條：第17條增刪某些批次紀錄應有的項目，使更明晰與實際；第18條為新增條文，特定適用於送交醫院之大宗氣體的批次紀錄。

39

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

PIC/S GMP附則6 醫用氣體的製造

2. 新舊版差異概要

40

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

1. 新版將醫用氣體製造分為原料藥氣體與醫用氣體兩部分。因此調整舊版本的條文順序(例如：將「5.2 大宗氣體生產」的條文調整到新版的「原料藥氣體製造」章節之下； 將「6.1 水壓試驗用水之水質……」由「品質管制」章節調整到新版的「鋼瓶與移動式低溫容器的灌充與標示」章節之下、等等)。
2. 新版將醫用氣體製造分為原料藥氣體製造與醫用氣體製造兩類，上市許可文件檔案中應敘明該產品是屬於哪一類。

41

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

3. 新版將醫用氣體之「生產與純化步驟」歸類於「原料藥製造」之領域。而氣體從初始儲存預定供製劑使用起，即進入製劑的領域。
原料藥氣體製造應遵循GMP Part II及其相關附則，
醫用氣體製造則應遵循GMP Part I及其相關附則。
連續製程中在原料藥氣體的製造與藥品的製造之間，沒有中間儲存的例外情況是可能的。該完整過程（從原料藥起始物到最終產品）應認定為屬於製劑領域。這在上市許可文件檔案中應清楚地陳述。

42

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

4.關於新版「原料藥氣體製造」(舊版「5.2大宗氣體生產」):

新增：第1條：

- a). 空分廠的『空氣』雖不需被認為是Part II之原料藥的『起始物』，但製造廠應確保週遭空氣的品質是適合所建立的製程，而且在週遭空氣品質的任何變化，不得影響原料藥氣體的品質。
- b). 使用於確認儲存條件與末效日期/再驗日期（第二部，第1.6章）之持續安定性試驗相關要求（第二部，第11.5章），不適用於初始安定性試驗已由文獻資料取代的情況。
- c). 除另有規定，留樣品/留存樣品的要求（第二部，第11.7章）不適用於原料藥氣體。

新增：第2條：經由連續製程之原料藥氣體的生產（如：空氣分離），應持續監測其品質。此監測的結果應以允許趨勢評估的方式保存之。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

新增：第3條 此外：

- a). 大宗原料藥氣體之輸送與交貨應遵循下述對醫用氣體的要求（本附則第19至21條）；
- b). 原料藥氣體灌充到鋼瓶或移動式低溫容器，應遵循下述對醫用氣體（本附則第22至37條）以及第二部第9章的要求。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

4.關於新版「原料藥氣體製造」(舊版「5.2大宗氣體生產」):

刪除: 「5.2.4 分離與純化步驟應予確效」;

刪除: 「5.2.6 監控製程的電腦系統應予確效」;

刪除: 「5.2.7 連續製程應定義其『批』」;

刪除: 「5.2.9 空氣壓縮期間與醫用氣體有接觸的冷卻用水應監測微生物」。

(以上刪除項目, 在Part I、附則或Part II另有規定, 例如Part II對於原料藥之用水水質另有規定、附則11已規範電腦化系統確效。)

45

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

註: 關於新版「醫用氣體的製造」章節:

內文如下:

通常, 醫用氣體的製造是在密閉的設備中進行, 因此, 產品受環境污染是最少的。然而, 污染(或與其它氣體的交叉污染)的風險可能會發生, 特別是由於容器的重複使用。

第4條 適用於鋼瓶的要求亦應適用於集束鋼瓶(儲存與運送有遮蓋者除外)。

(與舊版之敘述無差異意義。)

46

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

5.在「人事」章節：

修訂：將舊版「2.1 產品放行被授權人應具備醫用氣體之生產與管制的全面知識。」修訂為新版：

第5條 參與醫用氣體之生產與運銷的所有人員，應接受適用於這類產品的適當GMP訓練。他們應知道關鍵性的重要層面，以及這些產品對患者的潛在危害。

第6條 可能影響醫用氣體品質之轉包商的人員（如：負責鋼瓶或閥門維護保養的人員應經適當訓練。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

6.在「廠房設施」章節：

於第7條明確說明：符合醫用氣體的規格且製造作業依照GMP標準執行時，則醫用與非醫用氣體之鋼瓶及移動式低溫容器可在同一區域中進行檢查、準備、灌充、儲存。

於第8條：新版對於鋼瓶與低溫容器作業（舊版為空鋼瓶與鋼瓶）時，應有的明確識別與隔離，將舊版的待充填、已充填、待驗、合格、不合格區，修訂為待檢查、待灌充、待驗、認可、拒用、準備交貨。其隔離方法增列標示(labels)方法。

於第9條：新版將舊版的「氣體鋼瓶存放應有遮蓋……以確保鋼瓶被使用時維持於清潔狀態」，修訂為「經分類整理或維護保養後的空鋼瓶/家用低溫容器，與經灌充的鋼瓶/家用低溫容器應在遮蓋下儲存，以避免不良的天氣狀況。經灌充的鋼瓶/家用低溫容器的儲存方式，應確保其將以潔淨的狀態交貨，並與其將被使用之環境相符合。」

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

7.在「設備」章節：

刪除：舊版之「3.2.1 所有製造與檢驗用設備應予驗證並定期校正」
(GMP通則已有明訂)。

於新版第11條增加：必須使用轉接器來繞過(bypass)特定的灌充填連接系統之某些場合，應予小心管制。

新版第13條：供應醫用與非醫用氣體之歧管的共通系統，僅在有經過確效的能夠防止從非醫用氣體管線回流到醫用氣體管線的方法才可被接受。(相當於舊版第3.2.4條)

新版第14條增加：充填歧管應專用於單一氣體，但在經評估判斷為合理及執行管制之下，該充填歧管可用於充填其他醫療用(medical)目的之氣體；然後，灌充應經由時段切換方式執行之。

新版第16條：當槽車回到醫用氣體的使用時(在第12條所述條件中運送非醫用氣體後，或在維護保養操作後)，其程序應描述所要採取的措施。這應包括分析測試。(相當於舊版第3.2.5條)

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

8.在「文件」章節：

對於舊版「4.1 鋼瓶之充填批次紀錄的規定」，將舊版的15項中的6項做修訂：

刪除：所使用之灌站的參照、充填前後之鋼瓶的大小與數量、充填操作之人員姓名、品管試驗結果/校正結果/標準氣體規格、充填作業之督導人員的同意簽署。

增加：批號、用於灌充操作之氣體的批次參考資料及其狀態、灌充前之鋼瓶/移動式低溫容器的數量(包括個別參考資料與水容積)、最終產品規格及品質管制測試結果(包括測試設備校正狀態之參照)、拒用鋼瓶/移動式低溫容器的數量(包括個別的識別參考資料及拒用原因)、由被授權人員的認可聲明、日期與簽章。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

新版第17條 鋼瓶批次紀錄內容	舊版第4.1條 鋼瓶批次紀錄內容
a) 產品名稱；	➤ 產品名稱；
b) 批號；	➤ 灌充日期與時間；
c) 灌充日期與時間；	➤ 所涉及使用之灌充站；
d) 執行每一重要步驟（例如：清線、接收、灌充前準備、灌充等）之人員的身分識別；	➤ 所使用之設備；
e) 使用於灌充操作之氣體的批次參考資料如同第22 條所述，包括其狀態在內；	➤ 該氣體或混合氣體中各組成氣體之名稱及相關規格；
f) 所使用之設備（例如：灌充歧管）；	➤ 灌充前所執行的作業；
g) 在灌充之前，鋼瓶/移動式低溫容器的數量，包含個別識別參考資料與水容積在內；	➤ 灌充前、後之鋼瓶數量與大小
h) 灌充前所執行的作業（參見第30 條）；	➤ 執行灌充作業之人員姓名；

51

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

新版第17條 鋼瓶批次紀錄內容	舊版第4.1條 鋼瓶批次紀錄內容
i) 需要確保在標準條件下正確灌充之關鍵參數；	➤ 各重要灌充步驟之操作人員簽章（如清線、鋼瓶接收、鋼瓶排空等）；
j) 確保容器已完成灌充之檢查結果	➤ 需要確保在標準條件下正確灌充之關鍵參數；
k) 批次標籤的樣品；	➤ 品管檢驗之結果，以及在每一檢驗前設備進行校正時，其對照氣體規格與校正核對結果；
l) 最終產品的規格與品質管制測試的結果（包含測試設備校正狀態之參照）；	➤ 確保容器已完成灌充之檢查結果；
m) 拒用之鋼瓶/移動式低溫容器的數量，並有個別的識別參考資料與拒用的原因；	➤ 批次代碼標籤之樣品；
n) 任何問題或異常事件之詳細資料與灌充指令之任何偏差的簽章認可	➤ 任何問題或異常事件之詳細資料，與灌充指令之任何偏差的簽章認可；
o) 由被授權人員的認可聲明、日期與簽章。	➤ 顯示負責灌充作業主管之認可、簽章及日期。

52

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

8.在「文件」章節：

新版新增第18條：每批要運交醫院儲槽的氣體，應保存其紀錄。

這類紀錄應包含下列項目。其內容共10項：

- 產品名稱；
- 批號；
- 經認可之批次的儲槽（槽車）之識別參考資料；
- 經認可之批次的儲槽（槽車）之識別參考資料；
- 執行儲槽（槽車）灌充之人員的身分識別；
- 供應槽車（儲槽）的參考資料，適用時，來源氣體的參考資料；
- 關於灌充操作的相關細節；
- 最終產品的規格與品質管制測試的結果（包含測試設備校正狀態之參照）；
- 任何問題或異常事件的細節及與灌充指令之任何偏差的簽章認可；
- 由被授權人員的認可聲明、日期與簽章。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

9.在「生產」章節之「低溫氣體與液化氣體的輸送與交貨」次章節：

新版第19條：該輸送作業應經確效以防止污染。該輸送作業之輸送管線應配備逆止閥或其他合適的替代品。伸縮連接裝置、耦合軟管及接頭應在使用前以相關的氣體進行沖吹。

（相當於舊版第5.2.10條）

新版第20條：用於充填儲槽及槽車的輸送軟管應配備產品專一性的連接頭。使用轉接器連接非該氣體之專用儲槽及槽車時，應予充分管制。（舊版第3.2.2條）

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

10.在「生產」章節之「鋼瓶與移動式低溫容器的灌充與標示」次章節：

修訂：全文中許多「容器(container)」均修訂為「鋼瓶/移動式低溫容器(cylinder/mobile cryogenic vessel)」。

新版第24條新增：最低壓力殘壓閥要具有逆止機轉。

新版第25條新增：搭配醫療器材使用時，其維護作業應包含醫材製造廠的維護保養指示。

新版第26條修訂：鋼瓶水壓試驗所使用的水應該至少符合飲用水品質（舊版第6.1條 用於水壓測試的水，至少應符合飲用水品質，並應例行監測微生物學上的污染。）

新版第28條新增：鋼瓶、移動式低溫容器、閥件委外維護保養及修理時，承包商應經核准、定約、稽核。

55

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

10.在「生產」章節之「鋼瓶與移動式低溫容器的灌充與標示」次章節：

第5.3.6條有較大的修訂：

舊版：灌充作業前的檢查應包括下列各項：

- 檢查鋼瓶內之殘壓〈> 3~5 bars〉，以確保鋼瓶未排空。
- 無殘壓之鋼瓶應另外存放供追加的測試，以確保未被水或其他污染物污染。該測試可包含經確效之方法予以清潔或證明可行時的目視檢查。

修訂：充填前應執行的檢查包括(新版第30條)：

- a) 鋼瓶：依照所界定的程序執行檢查，以確保每一個鋼瓶的殘壓為正壓；
 - 如鋼瓶有最低壓力殘壓閥，當沒有信號指出有正的殘壓時，應該檢查閥門的正確功能，且如果顯示閥門不能發揮正確功能時，鋼瓶應送維護保養，
 - 如鋼瓶沒有最低壓力殘壓閥，當沒有正的殘壓時，該鋼瓶應另予存放，以執行追加措施，確認其未被水或其他污染物所污染；追加措施可包括內部目視檢查，並使用經確效的方法清潔；
- f) 檢查閥門下次執行測試的日期（對於需定期測試的閥門）；

56

新版第30條 灌充之前所要執行的檢查包括	舊版第5.3.6條 灌充作業前的檢查應包括
a) 鋼瓶：依照所界定的程序執行檢查，以確保每一個鋼瓶的殘壓為正壓； - 如鋼瓶有最低壓力殘壓閥，當沒有信號指出有正的殘壓時，應該檢查閥門的正確功能，且如果顯示閥門不能發揮正確功能時，鋼瓶應送維護保養， - 如鋼瓶沒有最低壓力殘壓閥，當沒有正的殘壓時，該鋼瓶應另予存放，以執行追加措施，確認其未被水或其他污染物所污染；追加措施可包括內部目視檢查並使用經確效的方法清潔；	➤ 檢查鋼瓶內之殘壓（> 3~5 bars），以確保鋼瓶未排空。
b) 確保所有先前批次之標籤已移除的檢查	➤ 無殘壓之鋼瓶應另外存放供追加的測試，以確保未被水或其他污染物污染該測試可包含經確效之方法予以清潔或證明可行時的目視檢查。
c) 任何損毀之產品標籤已移除並更換的檢查；	➤ 確保所有批次標籤以及損壞之其他標籤均已移除。

新版第30條 灌充之前所要執行的檢查包括	舊版第5.3.6條 灌充作業前的檢查應包括
d) 外部目視檢查每一鋼瓶、移動式低溫容器與閥門之凹陷、電弧燒傷、破片、其他損害及油污污染，必要時應進行清潔	➤ 目視檢查每一閥及鋼瓶之外部是否有凹陷、電弧燒傷、破片、其他損傷及油污污染等。鋼瓶應以適當方式予以清潔、測試與維護。
e) 檢查每一鋼瓶、移動式低溫容器出口連接頭，以確定其為特定氣體的正確類型	➤ 檢查每一個鋼瓶或低溫容器閥的連接以確定其為特定醫用氣體用之正確類型。
f) 檢查閥門下次執行測試的日期（對於需定期測試的閥門）；	➤ 檢查鋼瓶之「測試代碼日期」，以確定已執行水壓測試或其相當的測試，且依國家或國際規範的要求仍然有效
g) 檢查鋼瓶或移動式低溫容器，以確保已經執行任何由國家或國際法規所要求的測試（例如：鋼瓶的水壓試驗或同等的測試），而且仍然有效；	➤ 檢查並確定每一鋼瓶符合相關標準之色碼規定。
h) 確定每一容器按上市許可規定編以色碼（相關國家/國際標準的顏色編碼）的檢查。	

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

第5.3.6條有較大的修訂：舊版：灌充作業前的檢查應包括下列各項：

- 檢查鋼瓶內之殘壓〈> 3~5 bars〉，以確保鋼瓶未排空。
- 無殘壓之鋼瓶應另外存放供追加的測試，以確保未被水或其他污染物污染。該測試可包含經確效之方法予以清潔或證明可行時的目視檢查。

修訂：充填前應執行的檢查包括(新版第30條)：(a). 鋼瓶應依既定程序檢查，以確保每支鋼瓶有正壓；

- 有殘壓閥但無顯示正壓，則應檢查閥件的正確功能，如功能不當則應送維修；
- 如無殘壓閥且無正壓，則應另外存放供追加的措施，以確保未被水或其他污染物污染。該措施可包含內部目視檢查後再經確效之方法予以清潔。

(f). 新增：需定期測試的閥件，應檢查下次試驗日期。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

10.在「生產」章節之「鋼瓶與移動式低溫容器的灌充與標示」次章節：第5.3.7條亦有較大的修訂：舊版：回收之鋼瓶應如下處理：

- 任何殘留於鋼瓶的氣體，應抽氣移除〈至少達到殘留 150 mbar 之絕對壓力〉； 或
- 將每一鋼瓶洩壓後，以確效過的方法沖吹〈部分加壓至少達7 bar，然後洩壓。〉

配置有殘壓〈正壓〉閥的鋼瓶，如為正壓時，在150 mbar 真空下，一次排空即已足夠。如以其他替代方法時，則對每一個鋼瓶的殘留氣體，應執行全項分析。

修訂為第32條：收回供再灌充之鋼瓶，應依據上市許可所界定的程序小心準備，以使污染的風險減到最低。抽氣排空及/或沖吹操作等程序應經確效。

新增第33條：收回供再灌充之移動式低溫容器，應依據上市許可所界定的程序小心準備，以使污染的風險減到最低。尤其是無殘壓之移動式容器，應使用經確效的方法準備。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

新版第32條	舊版第5.3.7條 回收之鋼瓶應如下處理
收回供再灌充之鋼瓶，應依據上市許可所界定的程序小心準備，以使污染的風險減到最低。抽氣排空及/或沖吹操作等程序應經確效。	➤ 任何殘留於鋼瓶的氣體，應抽氣移除〈至少達到殘留 150 mbar 之絕對壓力〉；或 ➤ 將每一鋼瓶洩壓後，以確效過的方法沖吹〈部分加壓至少達7 bar，然後洩壓。〉 配置有殘壓〈正壓〉閥的鋼瓶，如為正壓時，在150 mbar 真空下，一次排空即已足夠。如以其他替代方法時，則對每一個鋼瓶的殘留氣體，應執行全項分析。
注意：對於壓縮氣體，在15°C、200 巴的灌充壓力下，其雜質理論上限為500ppm v/v（其他灌充壓力也相當）。	

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

10.在「生產」章節之「鋼瓶與移動式低溫容器的灌充與標示」次章節：

舊版第5.3.8條修訂為新版第34條：於充填過程中輕觸鋼瓶外表，如微溫則表示適當充填。修訂為：應有適當檢查，以確保每一個鋼瓶/移動式低溫容器已經正確灌充。

舊版第6.9條修訂為新版第35條：洩漏試驗應於「試驗」後完成，修訂為應於「抽樣」後完成。

新版第36條新增：灌充後，鋼瓶閥門應予加蓋，以保護出口免受污染。鋼瓶與移動式低溫容器應加裝防竄改易顯封緘或裝置。

舊版第5.3.9條修訂為新版第37條：每一鋼瓶應標示「批號及(或)充填日期及失效日期」，修訂為「批號及末效日期」。

舊版第6.6條修訂為新版第38條：將兩種或兩種以上不同氣體，在灌充前之管線上混合或直接灌入鋼瓶內混合以生產醫用氣體時，其混合過程應經確效，以確保每一鋼瓶氣體業經適當混合且為均質。

(舊版第6.6條：經由同一歧管灌充兩種或兩種以上氣體於同一鋼瓶中混合時，在每一歧管灌充作業週期中，應至少取一鋼瓶測試其同一性與含量分析；必要時對所有的組成氣體之水分含量與混合氣體中之平衡氣體〈balance gas〉之同一性進行測試。當鋼瓶個別灌充時，每一鋼瓶應測試其所有組成氣體之同一性與含量分析，以及在每一不中斷的灌充週期中，至少一個鋼瓶應測試其混合氣體中之平衡氣體的同一性。)

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

11.在「品質管制」章節：

舊版第6.2條修訂為新版第39條：「每一」醫用氣體應依其規格檢驗及放行。此外，「每一」醫用氣體應「以充分頻率做藥典規定的全項目檢驗」。修訂為「每批」醫用氣體(鋼瓶、移動式低溫容器、醫院儲槽)應依「上市許可的要求進行測試，並經認可」。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

11.在「品質管制」章節：

新版第40.(a)條相當於舊版第6.4條

新版第40.(b)條相當於舊版第6.5條

新版第40.(c)條相當於舊版第6.6條(關於混合氣體)[本條為混合氣體之規定，國內目前無混合氣體之醫用氣體；故從略]

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

11.在「品質管制」章節：

新版第40條新增：如無合理證明，應執行水分含量測試。

[可能EU GMP採EP規格]

新版第40條新增：能提供至少具相等品質保證的其它抽樣與檢驗程序，可能可以證明其合理。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

11.在「品質管制」章節：

修訂：舊版第6.7條及第6.8條修訂為新版第38條

[本條為混合氣體之規定，國內目前無混合氣體之醫用氣體；故從略]

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

11.在「品質管制」章節：

修訂：第6.10條：每一家用低溫容器均應做鑑別及含量。

新版(41條)增加：僅於每一容器被灌充前，其剩餘氣體被證明維持其關鍵屬性者，方可採行批次測試。

修訂：第6.11條修訂為新版第42條：客戶保留的「低溫容器」修訂為「低溫容器（醫院的儲槽或家用低溫容器）」。「客戶保留的低溫容器應定期檢驗以證實其內容物符合藥典規定」修訂為「若隨交貨檢附槽車內容物之分析證明書，則灌充後無須抽樣，然而，應證明容器中的氣體在連續再灌充期間維持其規格」。

修訂：第6.12條：除有特別規定，不需保留樣品。

修訂為新版(43條)：除另有規定，對照樣品與留存樣品是不需要的。

新增第44條：以文獻資料取代初始安定性研究者，持續進行之安定性研究是不需要的。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

12.在「包裝氣體的運送」章節：

修訂：標題由「儲存與放行」修訂為「包裝氣體的運送」。

刪除：「7.1 已充填鋼瓶應予待驗直到被授權人放行」

(GMP通則已有明訂)。

刪除：「7.3 儲存安排應允許不同氣體及充滿/空的鋼瓶之隔離，

並且允許依先進先出(FIFO)進行庫存輪換。」

(GMP第一部已有明訂)。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

12.在「包裝氣體的運送」章節：

修訂：第7.2條及第7.4條修訂為新版9、45條。

舊版：7.2 氣體之鋼瓶應在遮蔽下儲存且不受極端溫度的影響。儲存的區域應為潔淨、乾燥且通風良好並無可燃物，以確保鋼瓶保持潔淨直至使用時。

7.4 氣體鋼瓶在運送期間應避免不良氣候條件，對於在冰凍時會發生相分離之混合氣體，其儲存與運輸應有特定的條件。

新版9：經分類整理或維護保養後的空鋼瓶/家用低溫容器，與經灌充的鋼瓶/家用低溫容器應在遮蓋下儲存，以避免不良的天氣狀況。經灌充的鋼瓶/家用低溫容器的儲存方式，應確保其將以潔淨的狀態交貨，並與其將被使用之環境相符合。

新版45：經灌充之氣體鋼瓶與家用低溫容器，在運送期間應加以保護，特別是交付客戶時，其潔淨狀態能與將被使用的環境相符合。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

新版第9條	舊版第7.2條
經分類整理或維護保養後的空鋼瓶/家用低溫容器，與經灌充的鋼瓶/家用低溫容器應在遮蓋下儲存，以避免不良的天氣狀況。經灌充的鋼瓶/家用低溫容器的儲存方式，應確保其將以潔淨的狀態交貨，並與其將被使用之環境相符合。	氣體之鋼瓶應在遮蔽下儲存且不受極端溫度的影響。儲存的區域應為潔淨、乾燥且通風良好並無可燃物，以確保鋼瓶保持潔淨直至使用時。
新版第45條	舊版第7.4條
經灌充之氣體鋼瓶與家用低溫容器，在運送期間應加以保護，特別是交付客戶時，其潔淨狀態能與將被使用的環境相符合。	氣體鋼瓶在運送期間應避免不良氣候條件，對於在冰凍時會發生相分離之混合氣體，其儲存與運輸應有特定的條件。

(103)醫用氣體製造GMP作業論壇

13.在「術語彙編」章節：修訂前後均各有23個。

刪除：Air separation plant、Area、Blowing down
、Bulk gas、Cryogenic vessel共5個。

新增：Active substance gas、Air separation、
Home cryogenic vessel、Mobile cryogenic
vessel、Vent共5個。

修訂：Compressed gas、Container、Cryogenic gas
、Cylinder、Cylinder bundle、Evacuate、
Gas、Hydrostatic pressure test、
Liquefied gas、Manifold、Maximum
theoretical residual impurity、Medicinal
gas、Minimum pressure retention valve、
Purge、Tank、Tanker共16個。



醫用氣體GMP作業實務經驗分享

三福氣體 鄭蔚泓

1



- 實施醫用氣體 GMP之準備
- 稽核前準備
- 稽核重點與改善
- 通過稽核後之作業
- GMP實施於作業之實務
- 總結

2



實施醫用氣體 GMP之準備

- 內部溝通
 - GMP內容的解讀
 - GMP 條文閱讀
 - 無菌製劑協會研討會參與
 - 內部部門溝通評估
 - 生產費用增加
 - 人事成本增加
 - 生產作業時間增加
 - 分析儀器(標準氣)採購
 - 生產設備(管路)環境(動線)更新

3



稽核前準備

- 設備
 - 生產設備、檢驗儀器、驗證報告
 - 標準作業程序完整性、人員資格、關鍵人員職責、教育訓練

4

- 文件-檢查
 - 更新內容，遺漏、簽核不完整，確保所有資料正確性
 - 批次紀錄-各產品批號列表
 - 產品安定性試驗
 - OOC OOS紀錄
 - 客戶抱怨紀錄
 - 變更管制
 - 退回品-處理方式
 - 回收-回收演練

- 分析實驗室-檢查
 - 標準作業書 SOPs
 - 分析結果檢視、紀錄、趨勢
 - OOS 問題確認-近2年
 - 實驗室分析儀驗證(IQ & OQ)
 - 實驗室環境(保全,溫濕度)
 - 分析方法確效
 - 人員訓練紀錄(分析QC人員)
 - 安定性試驗報告



稽核前準備

- 生產 – 檢查
 - SOPs
 - 維修紀錄, 量測儀器(關鍵壓力錶)校正
 - 關件生產儀器驗證(IQ & OQ)
 - 生產確效文件
 - 人員訓練紀錄(生產人員 & 工程師)
 - 標籤管理
 - 變更管制紀錄
 - 空間, 動線清潔打掃

7



通過稽核後之作業

- GMP 後續查廠
 - 提前6個月主動申請通過稽核後之作業
 - 證照作業更新
- 落實每日執行GMP之作業
 - 定期檢點表、簽核、檢查

8



GMP實施於作業之實務

- Quality Management 品質管理
 - Site master file 定期維護
 - 組織人事變更及重大設施變更皆須報備
 - 風險評估
 - Product Annual Review 產品品質評估
 - 產品每年執行評估，依GMP規定包含之評估項目
 - 安定性試驗



GMP實施於作業之實務

- Personal 人事
 - GMP 定期教育訓練
 - 資格審訂
 - 生產、儀器操作、GMP 內稽人員資格
 - 個人衛生健康



GMP實施於作業之實務

- Premises and Equipment 廠房設施與設備
 - 廠房設備
 - 區域規劃、區隔存放、生產動線
 - 避免交叉汙染
 - 確效作業
 - 製程及設備程序定期再確效驗證
 - 環境及清潔確效作業
 - 變更管理
 - 針對影響醫用氣體之變更評估

11



- Documentation 文件
 - 新增文件
 - 文件追溯
 - 各種標準書及紀錄表單
 - 文件保存
 - 如文件電子化須注意安全、備份符合電腦化確效

12

- Production 生產
 - 關鍵性步驟確校
 - 定義批次及界定
 - 原物料及供應商管制作業
 - 灌站：進貨原料檢查,檢驗,供應商評估
 - ASU：空氣品質評估
 - 標籤標示，防偽設計

- Production 生產
 - 避免生產及交叉汙染
 - 區分工業及醫用區域
 - 有汙染疑慮之處以逆止閥阻隔
 - 水之品質監控
 - 運送槽車,排程限制
 - 抽樣檢查
 - 每一批(桶)次皆須抽樣



GMP實施於作業之實務

- Quality Control 品質管制
 - 實驗室環境評估程序
 - 分析儀器
 - 符合藥典規範分析儀器
 - 分析方法定期再確效
 - 分析儀器定期驗證
 - 使用追溯國家標準之標準氣
 - 出貨管理
 - 出貨全項目分析檢驗

15



GMP實施於作業之實務

- Complaints and Product Recall 申訴和產品回收
 - 回收演練、確認有效性

- Self Inspection 自我查核
 - GMP內部稽核

16

- 公司及高階主管的全面支持
- 永續的執行
- 隨時處於準備狀態，任何時間階段都能符合GMP
- 責任
 - 醫用氣體=藥品
 - 提升市場競爭優勢與成長空間

Thank You

tell me more

醫用氣體GMP作業 自我查核

6/13 & 6/16, 2014 | 黃瑜君 藥師 | 亞東工業氣體(股)公司台中分公司



103TPDA04014-C

缺失猶如患處

- 浦陽鄭君仲辨，其容闐然，其色渥然，其氣充然，未嘗有疾也。他日，左手之拇有疹焉，隆起而粟，君疑之以示人。人大笑，以為不足患。既三日，聚而如錢，憂之滋甚，又以示人。笑者如初。又三日，拇之大盈握，近拇之指，皆為之痛，若剝刺狀，肢體心膈無不病者。懼而謀諸醫。醫視之，驚曰：「此疾之奇者，雖病在指，其實一身病也，不速治，且能傷生。然始發之時，終日可愈；三日，越旬可愈；今疾已成，非三月不能瘳。終日而愈，艾可治也；越旬而愈，藥可治也；至於既成，甚將延乎肝膈，否亦將為一臂之憂。非有以禦其內，其勢不止；非有以治其外，疾未易為也。」君從其言，口服湯劑，而傅以善藥。果至二月而後瘳，三月而神色始復。《摘自遜志齋集 指喻》



GMP規範對於自我查核之說明

■ 第一章品質管理

1.1 ix. 有自我查核及/或品質稽查的程序，以定期評估品質保證系統之有效性及適用性。

■ 第九章自我查核

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。

- 9.1 人事、廠房、設施、設備、文件、生產、品質管制、藥品的運銷、有關申訴與回收的安排，以及自我查核，皆應依預先安排之計畫的間隔時間進行檢查，以便證實其符合品質保證的原則。
- 9.2 自我查核應由公司指定能勝任的人員，以獨立且詳細的方式執行。外部專家的獨立稽核可能也是有用的。
- 9.3 所有自我查核應予記錄。報告應包含在檢查期間所執行之所有觀察，合適時，並含矯正措施的建議。後續採取之行動的說明亦應予記錄。

內部自我查核有如對管理系統進行健康檢查，及早發現及早處理



Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment

AIR LIQUIDE
Healthcare 3

自我查核的時機

■ 定期性

- 日常作業檢查
- 年度計畫性查核

■ 非定期性

- 重覆生產出不合格品或發生產品回收，認為有必要對該作業活動進行查核
- 年度查核發現有重大缺失，需再次安排查核活動

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment

AIR LIQUIDE
Healthcare 4

自我查核流程

自我查核管理程序

擬訂查核計畫

- 行程規劃及通知相關受稽單位
- 遴選稽核小組成員

查核準備

- 稽核小組人員的職責與分工
- 查核工作文件的準備

執行查核

- 查核行程說明
- 查核進行

查核結果彙整與報告提出

- 撰寫稽核報告並發佈

缺失改善

- 針對缺失進行原因分析並執行矯正

追蹤與結案

- 確認矯正措施的執行情況及其有效性

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



5

擬訂查核計畫

- 視公司組織、運作之規模、特性、健全性、重要性、複雜性而定
 - ▣ 頻率：原則上至少每年一次
 - ▣ 範圍：涵蓋GMP所有方面、藥事法規
 - ▣ 查核對象：涉及醫用氣體製造相關作業的單位
 - ▣ 年度查核計畫
- 行程規劃並與各單位確認可配合的時間，查核前發出查核行程表，其內容包括：
 - ▣ 查核主題與範圍
 - ▣ 查核日期、地點
 - ▣ 各時段的作業內容
 - ▣ 稽核小組負責人及成員
 - ▣ 受稽核單位及單位負責人

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



6

查核行程表範例(1)

GMP內部稽核行程表			
日期		廠區/地點	
稽核員			
稽核目的			
稽核範圍			
時間	受稽單位	受稽單位代表	稽核員
9:30~10:00	起始會議		
10:00~12:00			
12:00~13:00	中午休息		
13:00~15:00			
15:00~15:30	稽核人員內部討論		
15:30~16:00	結束會議		

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



7

查核行程表範例(2)

GMP內部稽核行程表			
日期		廠區/地點	
稽核員			
稽核目的			
稽核範圍			
時間	稽核事項		稽核員
9:30~10:00	起始會議		
10:00~12:00			
12:00~13:00	中午休息		
13:00~15:00			
15:00~15:30	稽核人員內部討論		
15:30~16:00	結束會議		

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



8

組成稽核小組

- 主導稽核員/稽核組長
- 稽核小組須具勝任能力
- 稽核人員的遴選
 - 資格
 - 學經歷
 - 訓練資歷
 - 特別是稽核訓練
 - 稽核經驗
 - 人格特質
 - 專業能力
 - 如：熟悉GMP及藥事法規
 - 獨立性

稽核人員的職責與分工

- 主導稽核員/稽核組長
 - 遴選稽核小組成員
 - 擬訂查核計畫行程
 - 遵守查核要求
 - 彙整查核結果並提出查核報告
 - 缺失改善報告的核准與結案
- 稽核員
 - 審查相關資訊
 - 準備查核工作文件
 - 遵守查核要求並執行指派工作
 - 提報查核結果
 - 配合及支援主導稽核員
 - 評估矯正措施的有效性

查核準備

- 預先查閱/了解與該次查核作業範圍相關的文件、規範及作業型態
- 了解近幾次的自我查核紀錄，特別是所列缺失及其矯正措施內容
- 查核工具準備
 - ▣ 查核用的筆記本或紀錄表
 - ▣ 查檢表(checklist)
 - 引導稽核員進行查核，幫助稽核員掌握查核的時間、查核範圍及安排
 - 但也可能限制稽核員對程序的分析及忽略查檢表上未列之事項、細節
 - ▣ 備忘錄(aide-memoire)
 - ▣ 量測工具(需要時)
- 查核前會議



Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



查檢表範例

稽核員		日期			
受稽單位					
自我查核					
項次	檢查項目	符合性			說明
		是	否	不適用	
1	是否訂有自我查核程序與計畫?				
2	查核頻率與方法為何?				
3	稽核人員的資格是否適切?				
4	是否有查核紀錄?				
5	對於稽核缺失是否有擬訂矯正措施並確認其有效性?				

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



備忘錄範例

Search Contact | Site Map | Members Area

PICS <http://www.picscheme.org/publication.php>
Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

Last update 24 March 2014

PIC/S	Role	Benefits	Members & Partners	Activities	Training	Publications	Accession	Links	News
AIDE-MEMOIRE INSPECTION OF UTILITIES	PI 009-3	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	109K				
AIDE MEMOIRE ON GMP PARTICULARITIES FOR CLINICAL TRIAL PRODUCTS	PI 021-2	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	119K				
AIDE MEMOIRE ON INSPECTION OF QUALITY CONTROL LABORATORIES	PI 023-2	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	220K				
AIDE MEMOIRE ON INSPECTION OF BIOTECH	PI 024-2	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	163K				
AIDE-MEMOIRE ON MEDICINAL GASES	PI 025-2	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	135K				
i AIDE-MEMOIRE ON PACKAGING	PI 028-1	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	122K				
i AIDE-MEMOIRE ON THE INSPECTION OF APIS	PI 030-1	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	170K				
AIDE MEMOIRE ON ASSESSMENT OF QRM IMPLEMENTATION	PI 038-1	Documents for inspectors	Aide-Memoires	Download	167K				

Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment


 aide-memoire on medgas


查核執行

■ 稽查時的態度

■ 保有正面且積極的態度

■ 稽核目的在驗證、確認目前的制度好不好，不是在找碴、挑毛病

■ 稽查員

■ 心胸開放，有耐性

■ 態度平和有禮，勿以教訓或威脅口吻

■ 公正、客觀、堅定

■ 說明清楚、謹慎與細心

■ 受稽者

■ 態度平和有禮

- 以輕鬆但不隨便的心情配合稽核

■ 了解問題後據實回答，不要混淆或偏離問題



查核執行

- 起始會議
 - ▣ 出席簽到、稽核成員介紹、查核目的及行程說明
- 展開查核
 - ▣ 人員訪談
 - ▣ 作業活動與設施環境的觀察
 - ▣ 收集現場資料、樣本
 - ▣ 文件、紀錄與其他報告的查看
- 撰寫查核觀察紀錄
- 稽核人員內部討論
- 結束會議
 - ▣ 說明查核結果
 - ▣ 稽核與受稽人員雙方先確認所列之不符合事項



Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



查核結果之說明

- 有客觀的證據，可被追溯
- 符合事項
 - ▣ 傑出、良好、適當
- 不符合事項
 - ▣ 定義缺失分級
 - 嚴重缺失(critical)、中度缺失(major)、其他缺失(others)
 - 目前國內GMP藥廠稽查所見缺失分級
 - 主要缺失(major)、次要缺失(minor)
 - 一般ISO 9001常見缺失分級
- 建議事項



Air Liquide, world leader in gases for industry, health and the environment



目前國內GMP藥廠稽查所見缺失分級

缺失分級	定義
嚴重缺失	1. 已生產出對人體有害之產品或導致具顯著風險會生產出對人體有害之產品的缺失。 2. 涉及產品或數據的不實陳述或造假行為的任何觀察。
中度缺失	1. 已生產出或可能會生產出不符合查驗登記之產品的缺失。 2. 顯示與GMP有重大偏離/偏差。 3. 顯示與製造許可條款有重大偏離/偏差。 4. 顯示批次放行無法執行滿意的程序或被授權人員未履行其要求的職責。 5. 數個其他缺失(其中無一為中度缺失)可能被整合成代表一個中度缺失，並應就該中度缺失進行解釋及報告。
其他缺失	未能歸類為嚴重或中度缺失，但顯示偏離GMP之缺失(被歸類為其他缺失可能是因為該缺失為輕微，或者是沒有足夠的資訊將其歸類為嚴重或中度缺失)。

查核結果彙整與報告提出

■ 以既定的稽核報告格式提出，其內容包括：

- ▣ 查核(報告)編號
- ▣ 查核主題/類型
- ▣ 查核日期與地點
- ▣ 查核範圍與標準
- ▣ 稽核人員與受稽單位人員
- ▣ 查核所見事項說明
 - 符合事項、缺失、建議事項
 - 缺失違反的依據
 - 將各項缺失予以編號，以便管理與追蹤
- ▣ 結論
- ▣ 報告提出者(主導稽核員)的簽署

■ 報告內容要力求簡潔扼要

■ 報告發佈給各相關單位主管並定出缺失改善之回覆日期

缺失陳述範例

- 稽核人員
- 缺失發生的區域或單位
- 發現事項的完整陳述
- 缺失違反的程序及判定依據

項次	缺失等級	缺失編號	發現事項	單位	規範依據	稽核員
1	其他缺失	14MG001	以修正液塗改批號T123之醫用氧氣批次製造紀錄所填錯誤處。	生產	PIC/S GMP 第一部4.9	曾美莉

缺失之矯正、追蹤與結案

- 受稽單位
 - ▣ 調查缺失原因並提出矯正措施方案
 - ▣ 監控執行進度並於期限內完成改善
 - ▣ 向稽核小組提出缺失改善報告
- 稽核小組
 - ▣ 追蹤各項缺失之矯正措施的回覆情況
 - ▣ 審查缺失改善報告並對其矯正措施作確認

End of presentation
Thank you for your attention