製備製藥工廠基本資料Site Master File (說明備忘錄)

C.1 總則

C.1.1 簡介工廠資料(包括廠名、廠址)，其他相關之廠地，尤其是為了解生產作業之相關資料。

指示：

C.1.1 以不超過 250 字(一張 A4 紙)簡述工廠的作業項目及本報告主題工廠以外之其他廠地。

C.1.2 主管機關核准之藥廠作業項目

提示：

C.1.2 舉證主管機關核發之相關文件，註明文件有效期間(假使當事國給予文件之效期，任何情況及條件限制應明列清楚)。

C.1.3 該廠地其他作業項目。

提示：

C.1.3 包括藥品及非藥品類之作業項目。(參考 C.1.6)

C.1.4 該廠地之名稱及明確地址，包括電話、傳真及 24 小時聯絡電話。

提示：

C.1.4 廠名及廠址

C.1.4.1 公司名稱(若有差異，註明商業形式)郵政地址及區域號碼(街名地址若不同時，請註明)。

C.1.4.2 聯絡人電話號碼

C.1.4.3 聯絡人傳真號碼

C.1.4.4 24 小時聯絡電話號碼

C.1.5 該廠址實際生產之藥品類別(見附錄 II 表)，特殊毒性或有害物質處理方法之資料及述其製造方法(特殊設備或與其他藥品共用設備)。

提示：

C.1.5 實際生產之藥品類別

C.1.5.1 依據 PIC/S 規定第二款之資料整理方法，參考附件 II，列出實際生產之藥品類別，附上清單。

C.1.5.2 註明任何毒性或有害物質，如 Antibiotics，hormones，cytostatics 並註明該物質是否由特殊設備或與其他藥品共用設備所製造的。

C.1.5.3 註明該廠地是否同時製造人體及動物用藥。

C.1.6 簡述廠地(面積、位置、周邊環境及該廠地其他之生產作業活動)

提示：

C.1.6 簡述廠地(不超過 250 字/一張 A4 紙)

C.1.6.1 位置及周邊環境

C.1.6.2 廠地面積，建築形態及年代

C.1.6.3 該廠地其他生產作業活動

C.1.7 製造、品管、倉儲及運銷各部門之員工人數。

指示：

C.1.7 (註：包括非全職人員，並算出專業與非專業人員之比率)

C.1.7.1 製造

C.1.7.2 品質管制(品質確保)

C.1.7.3 倉儲及運銷

C.1.7.4 技術及工程支援服務

C.1.7.5 總數

C.1.8 委託外部單位進行與製造及分析有關之科學性、分析或其他技術協助(若是，詳細內容請參考第七章)

指示：

C.1.8 對於外部委託單位，請提供：

C.1.8.1 該公司之名稱及地址

C.1.8.2 電話號碼

C.1.8.3 傳真號碼

C.1.8.4 簡述委託工作內容，不超過 100 字(半張 A4 紙)

C.1.9 簡述該廠製造之品質管理制度

提示：

C.1.9 (不超過 750 字或三張 A4 紙)

C.1.9.1 陳述該廠之品管策略

C.1.9.2 定義品質確保部門之職責

C.1.9.3 說明品質確保制度之要素，如：

(1) 組織架構、職責、程序、過程：

(2) 規格、檢驗方法及其他與品質有關的資料收集。

C.1.9.4 描述稽查計畫(內部查核或外部單位稽查)

C.1.9.5 根據稽查目的，如產品之有效性及安全性，描述如何審查稽查之結果，以表示品管制度之適用性。並參考 6.1.2 段。

C.1.9.6 若公絲使用國際標準如 ISO9001-9004 以評估供應商時，請紀錄之。

C.1.9.7 原料及包材由外部供應，如：主成分、賦形劑、容器、封蓋及印刷品，應詳細說明評估供應商之方法。

C.1.9.8 描述成品販賣程序之放行。

C.2 人事

C.2.1 人事組織圖，以顯示品質確保組織之安排，包括製造及品管部門(見 C.1.9.3)。

C.2.2 重要人物之資格、資歷及職責。

C.2.3 描述基礎及職業訓練，以及訓練紀錄之保存。

C.2.4 製造部門人員健康要求

C.2.5 員工衛生規範，包括衣服。

提示：

C.2 人事(500 字/二張 A4 紙)

C.2.1 組織結構圖

C.2.1.1 品質確保組織結構圖包括製造及品管部門，只記錄高級主管及主任。

C.2.2 重要人員之資格、經歷及職責。

C.2.2.1 簡述學歷與相關經歷。

C.2.3 描述基礎及職業訓練，以及訓練紀錄之保存。

簡述訓練計畫內容包括前導與持續訓練，如下：

C.2.3.1 說明由誰及如何判定訓練需求

C.2.3.2 詳細說明與 GMP 有關之訓練

C.2.3.3 說明訓練方式如內訓、外訓、實際經驗之獲得及哪些人員被訓練。

C.2.3.4 解釋訓練效果之評估，如問卷調查

C.2.3.5 解釋如何制定訓練需求。

C.2.3.6 說明如何保存紀錄。

C.2.4 製造部門人員之健康要求

C.2.4.1 誰負責檢查員工之健康。

C.2.4.2 是否有職前健康檢查。

C.2.4.3 因工作需要，員工是否定期接受檢查。

C.2.4.4 在進入危險工作區前是否有員工生病或接觸病人之呈報系統。

C.2.4.5 是否有病癒之呈報系統。

C.2.4.6 是否有對於清潔區(A-D 級)之工作人員作額外之監控。

C.2.5 包括衣服之員工衛生要求

C.2.5.1 是否有適當的換洗休息區。

C.2.5.2 衣服是否適用於所從事之工作性質，請描述衣服。

C.2.5.3 是否有使用保護性衣服及何時更換衣服之清潔指示。

不需要詳細流程。換洗衣物由廠內自行洗滌或送洗。

C.3 廠房及設備

廠房

C.3.1 簡圖或附有比例尺之製造地點之陳述(不需工程圖)。

C.3.2 建材與塗料之特性。

C.3.3 簡述空調系統，有空氣污染之危險區應詳述(若有圖示更佳)。應說明無菌製品室之分級。

C.3.4 處理高度毒性、有害及致敏物質等特殊區域。

C.3.5 簡述處理水系統(若有圖示更佳)，包括清潔處理。

C.3.6 維護(描述定期預防性的維護計畫及紀錄系統)。

設備

C.3.7 簡述主要之製造及實驗室之品管設備(設備無需列表)。

C.3.8 維修(描述定期預防性的維修計畫及紀錄系統)。

C.3.9 設備之品質確定及校正，包括紀錄系統、電腦系統校正之安排。

清潔

C.3.10 是否有書面規格及清洗製造場所及設備之程序。

指示：

C.3 廠房及設備

C.3.1 廠房

C.3.1.1 提供廠地圖，並標出製造區域。

C.3.1.2 提供每一製造區域之簡圖，並附上比例尺，標示各區域之名稱。

C.3.1.3 該圖需清晰可辨，以 A4 紙張呈現，若需要，可以 A3 紙張呈現。

C.3.1.4 標示無菌製品室之區域分級與鄰室不同區域分級之壓差。

C.3.2 建材與塗料之特性(500 字/A4 紙)

C.3.2.1 為簡化對巨大複雜廠房之描述，可以僅細述重要區域。

C.3.2.2 這些區域包括所有製造過程、包裝及重要儲存區域。

C.3.2.3 若有陳述格式者更佳。

C.3.3 簡述空調系統(500 字/A4 紙)

註一：可能產生空氣污染之危險區應詳細描述，包括無菌製造區及粉末處理室，造粒及打錠室，對無菌製造區應提供最近環境品質確認/再確認之結果報告。

註二：為簡化敘述，應提供圖解，並應包括下列資料：

C.3.3.1 設計條件如：

- 空氣供應之規格
- 溫度
- 壓差濕度及空氣交換率
- 簡單通路或再循環

C.3.3.2 過濾器設計及效率，如：

- Bag 99%有效率
- Hepa 99.997%有效率

應詳述空調系統之警告鈴。

C.3.3.3 應提供更換過濾器之限制。

C.3.3.4 若用 DOP，應指出使用地點。

C.3.3.5 提供此系統再確效之頻率。

C.3.4 處理高度毒性、有害及致敏物質之特殊區域。

C.3.4.1 請遵循 3.1 之格式。

C.3.5 簡述水處理系統，包括清潔(500 字/二張 A4 紙)。

註：若有系統圖更佳，並含下列資料：

- C.3.5.1 此系統應回歸至該城市之供水系統。
- C.3.5.2 該系統之容量(每小時最高製水量)。
- C.3.5.3 容器與水管之材料。
- C.3.5.4 應標明該系統所用濾網之規格。
- C.3.5.5 若是水經過儲存及循環，回流點之水溫為若干？

C.3.5.6 製造水之規格：

- (a) 化學物質
- (b) 導電度
- (c) 微生物

C.3.5.7 採樣點及測試頻率。

C.3.5.8 清潔之程序及頻率。

C.3.6 維修(250 字/一張 A4 紙)

註：為達此目的，該”維修”指由藥廠及委託單位來執行。

C.3.6.1 描述定期預防及維修計畫。

C.3.6.2 是否有維修之書面作業程序及適當的報告表格？這些文件是否紀錄服務檢查頻率、服務內容、修理及改善。

C.3.6.3 是否清楚地確認出這些定期維修確實會影響產品品質。

C.3.6.4 儀器設備之使用者是否知曉該維修報告。

C.3.7 設備(250 字/一張 A4 紙)

簡述主要之製造及品管部的實驗室設備

註：無須列出廠牌與型號，但應說明以下數點：

C.3.7.1 製造該機械設備之材質是否恰當(如使用 AISI grade 316 之不銹鋼作為接觸藥品的設備)。

C.3.7.2 其他材質，如：polypropylene,chrome plated brass,PVC,無反應性之塑膠材料，是否經過適當地確效。

C.3.7.3 設備之設計是否易於清洗。

C.3.7.4 一般敘述即可，如旋轉打錠機等。如果儀器設備有附加裝置應紀錄之，如附印表機之自動秤重機；附有條碼之標貼機；有批號、有效日期之印表機；附蒸氣滅菌設備之凍晶乾燥機。

C.3.7.5 品管實驗室僅需描述如：

pH meters,chromatographic equipment GLC,附電腦系統之 HPLC ,particle size analysers。

C.3.7.6 微生物實驗室僅需描述如：

Incubators(temperature ranges) facilities for LAL testing, membrane filtration sterility testing, antibiotic assay 等。

C.3.7.7 廠房內，特別簡述電腦及微處理器(microprocessors)之使用法。

C.3.8 維修(250 字/一張 A4 紙)

C.3.8.1 由誰負責維修服務？

C.3.8.2 若為外包，是否有書面作業程序及合約內容。

C.3.8.3 是否清楚確認出該定期維修確實會影響藥品之品質？

C.3.8.4 這些記錄是否記載：

-服務/檢查之種類及頻率

-修理服務之內容及修正

C.3.8.5 儀器使用者是否知曉該儀器維修報告？

C.3.9 合格、確效及校正(750 字/三張 A4 紙)

C.3.9.1 簡述公司之一般政策及合格、確效之計畫書(預測性及追溯性)。

C.3.9.2 重要儀器是否有定期再確效。

C.3.9.3 應在這兒或於製造段落 5.4 段概述過程確效。

C.3.9.4 描述核准販賣或開發階段與確效批次之制度。

C.3.9.5 如何處理電腦確效(包括軟體確效)。

C.3.9.6 描述儀器設備之校正策略及記錄保存方法。

C.3.10 清潔衛生

製造區域及設備之清潔程序(250 字/一張 A4 紙)

C.3.10.1 是否有清洗、清潔劑、清洗方法之濃度、頻率等之書面規格及程序。

C.3.10.2 是否常更換清潔劑。

C.3.10.3 清潔方法是否經確效及清潔效果的評估方法為何？

C.3.10.4 是否定期以化學及/或微生物方法檢查該清潔方法。

C.3.10.5 供水系統、空氣處理系統及粉塵抽離系統之清潔方法(及頻率)為何？

C.4 文件

C.4.1 製造藥品所需文件之製備，修訂，分發的安排。

C.4.2 在其他地方沒提到而會影響藥品品質的文件(如空氣及水之微生物控制)。

指示：

C.4 文件(500 字/二張 A4 紙)

註：本節指使用於製造過程之所有文件。製造泛指於藥品於生產及品管中所有之作業。

C.4.1.1 是否有該文件系統之說明？

C.4.1.2 誰是該文件製備、修訂及分發之負責人？

C.4.1.3 主文件的存放地點為何？

C.4.1.4 是否有製備該文件的標準格式及指示？

是否有以下文件：

- 產品及製造過程之規格。
- 原料規格。
- 包裝材料規格。
- 包括包裝之標準(作業)程序之指示。
- 包括包裝之批次紀錄。
- 分析方法。
- 品質管制放行程序。

C.4.1.5 如何管制該文件？

C.4.1.6 該批次核准放行後，其文件保存多久？

C.4.1.7 詳細說明任何電子或微縮影片紀錄。

C.4.2 其他與藥品品質有關之文件

是否有以下文件並使用中？

C.4.2.1 設備規格

C.4.2.2 耗材之規格，如清潔劑。

C.4.2.3 標準作業程序。

C.4.2.4 品管程序。

C.4.2.5 訓練程序。

C.4.2.6 電腦程式規格。

C.4.2.7 處理過程偏差的檔案管理。

C.4.2.8 校正及測試檔案(見 3.9.5 段)。

C.4.2.9 確效檔案(見 3.9 及 5.4 段)

C.4.2.10 原料及主要包裝材料，如接觸藥品之材料及印刷物，每批次的一致性。

C.4.2.11 列出並簡述定期使用之任何其他標準文件。

C.5 製造

C.5.1 儘可能使用流程圖來簡述製造過程，標明重要的項目(見附錄 II，產品名單)。

C.5.2 原料處理、包裝材料、未分裝前之成品、成品之處理，包括採樣，隔離管制，放行及儲存之安排。

C.5.3 拒用物料及成品之處理方法。

C.5.4 簡述過程確效的一般策略。

指示：

C.5 製造

儘量減少敘述而儘可能使用圖表說明，應包含下列數點：

C.5.1 以該廠房內現有的設備能勝任的製程並明確指出藥品種類(見 1.5.1 段及附錄 II，藥品種類)。

若只從事包裝作業，簡述即可，如貼標機、充填等，及使用之容器材料，如袋裝，temper evident glass container。

如為細胞毒性或放射物質應詳述該產品。

應可能以流程圖說明製造過程，無須描述技術細節。

在製造過程中如何鑑別產品及如何安排存放這些中間產物。

C.5.2 原料處理、包裝材料、未分裝前之成品、成品之處理，包括取樣、隔離管制，放行及儲存之安排。

供應商之批號與本廠批號之鑑別方法。

抽樣計畫。

狀況標示，如標貼表示或電腦控制。

放行物料至製造部門及包裝部門。

稱重管制。

檢查方法。

如何鑑別及放行供製造使用之物料。

C.5.2.1 未分裝前之成品製造管制

檢查製造過程中之主要控制因素，如混合時間、過濾器完整性測驗。

主要控制因素的紀錄。

製造過程中的檢查。

製造過程中檢查的紀錄。

符合上市許可。

C.5.2.2 包裝

未分裝前之成品、半成品、包裝材料之放行；

鑑別確認及包裝線上清潔檢查；

包裝過程中的檢查。

C.5.2.3 成品之隔離管制及放行；應符合上市規定。

C.5.2.4 解釋授權人之角色。

C.5.3 拒用物料與產品之處理方法

C.5.3.1 拒用物料與產品是否標示清楚？是否分別存放在限制區？

C.5.3.2 說明如何處置該物料及其廢棄物，是否有銷毀紀錄？

C.5.4 簡述過程確效之一般策略

僅需過程確效計畫書之概要(見 3.9.3 段)。

C.6 品質管制

C.6.1 說明品管制度及品管部門的工作內容、成品放行之過程。

指示：

C.6 品質管制

C.6.1 品管部門之工作內容

C.6.1.1 簡述分析檢驗、包裝、成分檢驗、生物及微生物之工作內容。

C.6.1.2 若於此部門作批次紀錄文件之審查及最終文件之放行，請詳述之(請見 1.9.5)

C.6.1.3 描述在其他地方沒提及到之有關之準備、修訂及分發的安排，特別是規格、檢驗方法及放行條件。(請見 1.9 段及第 4 章，文件)

C.7 委託製造及分析單位

C.7.1 說明該委託單位符合 GMP 規定的確認方法。

指示：

C.7 委託製造及分析單位

C.7.1 簡述雙方間的技術委託內容及確認該單位符合 GMP 標準的評估方法，以確保產品符合上市規定

C.8 運銷申訴級產品回收

C.8.1 運銷的安排及紀錄系統。

C.8.2 申訴處理級產品回收的安排。

指示：

C.8 運銷

C.8.1 說明存放及運銷方式

C.8.1.1 倉庫安全嗎？

C.8.1.2 是否有環境的控制？

C.8.1.3 是否有冰庫？

C.8.1.4 物料儲存方法為何？如 pallet racking。

C.8.1.5 產品狀況如何判別，利用電腦？或是標貼？

C.8.1.6 產品傳送到客戶的方法為何？

C.8.1.7 保證先進先出之出貨次序，並確定批號。

C.8.2 運銷紀錄

所保留的紀錄可追溯從工廠至客戶之批次資料，依據銷售日期、客戶明細及出貨數量。

C.8.2.1 申訴

C.8.2.1.1 是否有書面的申訴程序。

C.8.2.1.2 誰是以下的負責人：

1. 建檔
2. 分類
3. 調查申訴問題

C.8.2.1.3 是否製備書面報告？

C.8.2.1.4 由誰審閱報告？

C.8.2.1.5 該申訴報告保存時限？

C.8.2.2 產品回收

C.8.2.2.1 是否有描述以下作業程序的書面作業程序：

1. 運銷資料的讀取。
2. 客戶通知書。
3. 回收產品的簽收、分類、檢查。
4. 申訴理由的調查及報告。
5. 報告更正作業方式。

C.8.2.2.2 由誰負責產品回收的聯絡？

C.8.2.2.3 由誰通知主管機關該申訴及回收？

C.8.2.2.4 主管機關是否干預該申訴及回收的決定？

C.8.2.2.5 批發商以下層級能否有效回收？

C.9 自行查核

簡述自行查核系統(見 1.9.4 段)

指示：

C.9.1.1 描述該自行查核系統確實能查證產品符合預定的標準。

C.9.1.2 該品質系統有效果嗎？

C.9.1.3 是否有該自行查核系統及日後追蹤的書面作業程序。

C.9.1.4 該自行查核系統的結果紀錄，是否提供給受檢區域的負責人員？

C.9.1.5 該系統是否確保該區域負責人能於限期內修正缺失？

附錄二 藥品製造類型

A. 無菌製劑

A.1 液劑(大型輸注液，包括 LVP 及沖洗液)

A.1.1 無菌充填

A.1.2 最終滅菌

A.2 液劑(小型注射液，包括 SVP 及點眼液)

A.2.1 無菌充填

A.2.2 最終滅菌

A.3 半固體製劑

A.4 固體製劑

A.4.1 粉末充填

A.4.2 冷凍乾燥

B. 非無菌製劑

B.1 液劑

B.2 半固體製劑

B.3 固體製劑

B.3.1 單一劑量劑型(錠劑、膠囊劑、栓劑、陰道栓劑)

B.3.2 多劑量劑型(粉劑、顆粒劑)

C. 生物製劑產品

C.1 疫苗

C.2 血清

C.3 血液製劑

C.4 其他(請描述)

D. 特殊具毒性或具危險性之產品

D.1 青黴素製劑

D.2 頭孢子菌素製劑

D.3 荷爾蒙製劑

- D.4 類毒素製劑
- D.5 其他(請描述)
- E. 包裝專用
 - E.1 液劑
 - E.2 半固體製劑
 - E.3 固體製劑
- F. 委託製造(產品之類型)
 - F.1 受託者
 - F.2 委託者
- G. 委託檢驗
 - G.1 受託者
 - G.2 委託者
- H. 臨床試驗用藥
- I. 其他(如化妝品)