



《國際 GMP 標準專區》

國際法規快訊—PIC/S GMP 附則 1 修訂

一、前言

2008 年 11 月歐盟 (European Union) 公布藥品優良製造規範 (GMP) 附則 1：無菌藥品的製造之修訂版，除了「冷凍乾燥小瓶鋁蓋壓蓋」之規定延至 2010 年 3 月 1 日施行之外，其餘修訂均在 2009 年 3 月 1 日生效。PIC/S 於 2009 年 1 月 15 日公告相同內容的附則 1 新版本 (PE 009-8 GMP 附則 1)，並於公告同日生效。

與先前版本之重大差異為：

1. 潔淨室分級：重新定義潔淨室分級標準與監測要求。
2. 培養基充填允收標準：增加了對培養基允收標準的規定。這些標準引用自 FDA 的無菌操作指導手冊。進行「重大失敗」調查時，應將最近一次成功的培養基充填以後生產的所有批次列入考慮。
3. 滅菌前的負荷菌：增加了應對每一個批次執行負荷菌 (bioburden) 之監測，包含經由無菌製造所生產的產品、以及最終滅菌的產品。如果最終滅菌產品採用過度滅菌的方法，其負荷菌含量分析只需在適當間隔執行。如為產品為參數放行 (parametric release) 時，應對每一個批次產品進行負荷菌含量分析，並且將之視為製程中試驗。必要時，也應進行內毒素負荷 (endotoxin burden) 的量測。
4. 對冷凍乾燥小瓶在最終壓蓋前之環境條件的指示：增加了冷凍乾燥產品小瓶直到橡皮塞完全塞入前需保持於 A 級條件下；且鋁蓋捲縮工程進行應在 A/B 級環境，或該工作環境空氣品質符合 A 級區要求。

本次 PIC/S GMP 附則 1 修訂與先前版本比較，不但考慮了當前的法規/規則，例如，EN ISO 14644 與 FDA 的無菌操作指導手冊，而且也顧及國際調和化。另外，條文編號也大幅更易。

二、重要內容變動介紹：

(一) 潔淨室分級與監測 (Classification and Monitoring)

- 對潔淨室分級與監測要求進行區分 (例如，關於取樣容量/頻率)
- 闡明對「靜態」與「動態」分級條件及對「動態」例行監測之期望。
- 等級類別 (A-D 級) 及取樣容量/取樣點/取樣位置的要求，與 ISO14644 一致化。

- 對於 A 級區，規定對包括設備組裝在內之關鍵操作，進行全程的微粒監測（亦即持續監測）；允許基於風險減少 B 級之抽樣頻率及 C/D 級之監測。
- 提高 5 μm 微粒限量以反映取樣方法極限（method limitations），使其與 ISO14644 一致化。
- 5 μm 微粒數是具有代表性的環境監測工具，應進行常規/連續計數（regular/consecutive counts）之調查。
- 闡明在 A 級與 B 級條件中，對於自動微粒監測的期望，並須使用等向等速探針（isokinetic probes）。

（二）小瓶壓蓋（Vial Capping）

- 以橡皮塞進行部分封塞的冷凍乾燥產品小瓶，直到橡皮塞完全塞入前需保持於 A 級條件下。
- 小瓶鋁蓋壓蓋應在 A/B 級無菌區執行；或者在 A/B 級無菌區外，於 A 級空氣供應的潔淨環境下執行。
- 小瓶鋁蓋捲縮設備（vial crimping equipment）為微粒來源，需於分隔的作業站（separate station）中操作。
- 以橡皮塞封塞之無菌充填小瓶，應至鋁蓋捲縮工程完成後方屬完整成品。
- 壓蓋前，凡有缺漏/置換（missing/displace）橡皮塞的小瓶，均應以技術方法予以剔除，避免人為介入。
- 引入在壓蓋過程使用 RABS（Restricted Access Barrier System）與隔離裝置的概念。

（三）培養基充填（Media Fills）

- 培養基充填要求與 FDA 的 2004 年無菌操作指導手冊一致化。
- 對於重大失敗的調查，應該包含自上次成功培養基充填之後的所有製造批次。

（四）負荷菌監測（Bioburden Monitoring）

- 最終滅菌與無菌過濾的每批次，須測試滅菌或過濾前之負荷菌量（pre-sterilization bioburden），使其與 1996 年歐盟指令（mandate）與稽查規範一致。
- 使用過度滅菌法（overkill）時，允許「在適當間隔時間」進行監測。

三、相關的 Q&A：

對於 GMP 相關法規，歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMEA）蒐集有關問題，並經由 GMP/GDP 稽查員工作小組（GMP/GDP Inspectors Working Group）討論，將各問題的答覆公佈於網站上。

EMEA 是歐盟下屬的機構，主要負責藥品的評估與監督，以保護及促進公眾健康。下列提問皆與 GMP 附則 1 相關。

GMP Q&A 網址：<http://www.emea.europa.eu/Inspections/GMPfaq.html>。

問：如何證明滅菌過濾器（sterilising filters）的完整性？

答：在 GMP 附則 1 第 85 條（也是 PIC/S PE 009-7 GMP 附則 1 第 85 條）指出：「滅菌過濾器的完整性在使用之前應經證明，且在使用後應立即以適當方法，例如起泡點（bubble point）、擴散性流動（diffusive flow）或壓力保持試驗（pressure hold test）確認之。」

過濾器的滅菌過程，會對過濾器產生物理性壓迫（physically stressful）。譬如，滅菌過程中的高溫，可能會引起過濾器扭曲（distort），可能導致大於 0.2 μm 尺寸的粒子通過過濾器的流體路徑。過濾器的性能會因使用而改變，當粒子開始阻塞個別路徑時，會使原可容許通過之小粒子便無法順利通過。基於上述理由，應在過濾器滅菌之後及使用之前，執行其完整性測試，使用之後也要再度測試。此外，完整性測試應在廠內操作設備上原位（in-situ）執行，以便證實連同其框架之整套過濾器的完整性。

問：當最終滅菌的最終產品批次（finished product batch），是由一個以上滅菌器的裝載（more than one steriliser load）所組成時，其無菌測試的抽樣要求為何？

答：對於無菌測試的抽樣計劃，應考慮如同 GMP 指引術語彙編中之批次（batch）的定義，連同 GMP 附則 1 第 93 條（也是 PIC/S PE 009-7 GMP 附則 1 第 93 條【2008 年 2 月修訂版 GMP 附則 1 第 127 條（也是新版 PIC/S PE 009-8 GMP 附則 1 第 127 條）】中所陳述的建議。

每一個滅菌器的裝載視為獨立的次批次（sub-batch），因此，每個次批次應執行其無菌試驗。每一個滅菌器裝載的試驗樣品數目，應遵從歐洲藥典第 2.6.1.-3.條^註的要求。

問：對於上面的規定是否可有任何例外？

答：大容量注射劑，其滅菌週期已以過度滅菌法進行驗證者，可以接受依照由主管機關（supervisory authority）同意之內部特定取樣計畫替代之（除非已規定於上市許可中）。該內部取樣計畫應詳述如何從每一個滅菌器裝載抽取樣品，且必須包含滅菌器驗證中的冷點在內。每一個裝載抽取的樣品數，應根據以風險為基礎的方法進行界定，且每批總樣品數，應遵從歐洲藥典 2.6.1.-3.條的要求。

註：歐洲藥典第六版 Table 2.6.1.-3. – *Minimum number of items to be tested*

Number of items in the batch	Minimum number of items to be tested for each medium, unless otherwise justified and authorised*
<i>Parenteral preparations</i>	
- Not more than 100 containers	10 percent or 4 containers, whichever is the greater
- More than 100 but not more than 500 containers	10 containers
- More than 500 containers	2 percent or 20 containers, whichever is less
<i>Ophthalmic and other non-injectable preparations</i>	
- Not more than 200 containers	5 percent or 2 containers, whichever is the greater

- More than 200 containers - If the product is presented in the form of single-dose containers, apply the scheme shown above for preparations for parenteral use	10 containers
<i>Catgut and other surgical sutures for veterinary use</i>	2 percent or 5 packages whichever is the greater, up to a maximum total of 20 packages
<i>Bulk solid products</i> - Up to 4 containers - More than 4 containers but not more than 50 containers - More than 50 containers	Each container 20 percent or 4 containers, whichever is the greater 2 percent or 10 containers, whichever is the greater
<i>Pharmacy bulk packages of antibiotics (greater than 5 g)</i>	6 containers
* If the contents of one container are enough to inoculate the two media, this column gives the number of containers needed for both the media together.	

資料來源：

1. International Pharmaceutical Quality (<http://www.IPQpubs.com>) Vol.3 No.1 JANUARY/FEBRUARY 2009。
2. PIC/S PE 009-8 (Annexes), 15 January 2009。
3. EMEA 網站 GMP Q&A。
4. 歐洲藥典第六版。

(社團法人台灣藥物品質協會彙整)

《活動訊息》

1. 本局訂於 98 年 4 月 30 日假台大醫院國際會議中心辦理「輸入西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 說明會」, 意者洽台北市西藥代理商業同業公會報名, 傳真(02)25070402, 報名表下載網址 <http://www.tpada.org.tw>。
2. 本局訂於 97 年 5 月 11、12 和 13 日各假台灣大學凝態科學中心暨物理學館演講廳、中國文化大學推管教育部台中分部及中國文化大學推管教育部高雄分部辦理「GMP 無菌作業技術論壇(一)」, 意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名, 電話(02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net, 或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
3. 本局委託社團法人台灣藥物品質協會辦理「藥廠 GMP 國際化說明會」說明會, 於 98 年 3 月 31 日、4 月 2 日和 4 月 3 日各在北區、中區和南區舉行, 參加單位包括國內製藥工廠、製藥工廠建廠工程公司、製藥設備供應商和西藥代理商, 與會總人數近 400 人。
4. 本局委託社團法人台灣藥物品質協會辦理「藥廠符合國際 GMP 標準輔導」, 意者洽該協會報名, 傳真(02)87928549 或電子郵件 swlin@mail.tpqri.org.tw, 簡章下載網址 <http://www.tpqri.org.tw>。
5. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「無菌製劑藥廠符合國際 GMP 標

準輔導」，意者洽該協會報名，電話(02)25509301、傳真(02)25554707 或電子郵件 pdatc@ms17.hinet.net。

《業者交流》

1. 有關○○股份有限公司 98 年○月○日函請釋示國外工廠資料核備文件相關事宜，衛生署函復如下：
國外製藥工廠之資料倘非由貴公司申請並獲核准者，貴公司於申請藥品查驗登記案時，得出具原廠授權函及載明其證明文件之核准文號以替代申請時所須檢附之製造廠符合藥品優良製造規範之證明文件，或依本署藥物食品檢驗局公布之國外藥廠管理相關規定（網址：[http://www.nlfd.gov.tw/業務專區/GMP 專區/藥廠管理/國外藥廠](http://www.nlfd.gov.tw/業務專區/GMP專區/藥廠管理/國外藥廠)）重新辦理國外藥廠 GMP 備查。
2. 有關○○股份有限公司 98 年○月○日函詢物流中心聘請藥師，衛生署函復如下：
為保障人民用藥之安全，查藥事法、藥物製造工廠設廠標準及藥品查驗登記審查準則之規定，包裝作業及黏貼標籤屬藥品製造過程之一部分，非藥品製造業藥商不得為之，且該製造業藥商應由專任藥師駐廠監製。

GMP 電子報 第 13 期 中華民國 98 年 4 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局

電話：(02)26531318

11513 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.nlfd.gov.tw>

發行人：簡俊生

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉（依姓氏筆劃排序）

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@nlfd.gov.tw