藥品優良製造規範
(PIC/S GMP Guide)
生產 (Production)

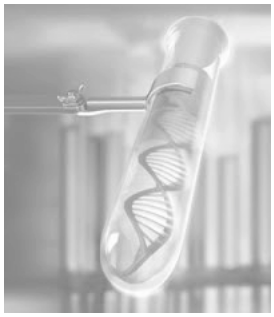
中華無菌製劑協會
鄧志敦

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

內容來源

第五章：生產

附則一：無菌藥品的製造



2

法規內容組成

生產

第五章

- 原則
- 一般規定
- 生產中交叉污染的防止
- 確效
- 原料
- 半製品/中間品及待分/包裝產品的操作作業
- 包裝材料
- 分/包裝作業
- 最終產品
- 拒用的、回收的以及退回的原物料

附則一

- 成型/充填/密封技術
- 最終滅菌的產品
- 無菌製備
- 衛生處理
- 製程作業
- 滅菌
- 無菌產品的完成

PIC/S 3

第五章　生產

原則

- 遵循清楚界定程序
- 符合優良製造規範的原則
- 獲得要求之品質的產品
- 符合相關的製造及上市許可

PIC/S 4

第五章　生產

一般規定

- 執行與監督：能勝任者
- 原物料與產品的處理
  - 建立書面程序
  - 遵循程序執行
  - 記錄
- 原物料的進廠管理
  - 驗收
  - 清潔
  - 隔離：實體或行政管理

5

第五章　生產

一般規定

- 採購的半製品/中間產品或待/包裝產品
  - 視同原料處理
- 原物料與產品的儲存
  - 適當條件
- 產率與數量
  - 進行核對
  - 符合允收範圍

6

第五章　生產

一般規定

- 交叉污染或污染的防制
  - 產品、原料
  - 微生物
  - 粉塵 (乾燥的原物料與產品)
- 操作狀態的標示：
  - 製程
  - 物料
  - 容器
  - 設備
  - 房間

第五章　生產

一般規定

- 標籤 (標示卡)
  - 清楚
  - 明確
  - 統一格式
  - 狀態
    - 待驗
    - 合格
    - 拒用
    - 清潔

第五章　生產

一般規定

- 設備與管線的連結
  - 用於運送
  - 需正確連結
  - 執行檢查
- 偏差
  - 避免來自指令或作業程序的偏差
  - 發生時，由權責人員以書面認可
  - 品質管制部門的參與

第五章　生產

一般規定

- 進入生產廠房
  - 只准被授權的人員進入
- 避免在藥品生產區生產非藥品

第五章　生產

生產中交叉污染的防止

- 交叉污染物的種類
  - 原料
  - 產品 (含中間產品)
- 交叉污染的來源
  - 粉塵
  - 氣體
  - 蒸氣
  - 噴霧
  - 微生物
  - 設備上的殘留物
  - 人員服裝

第五章　生產

生產中交叉污染的防止

- 最具危害的污染物：
  - 高致敏性物質
  - 含有活體的生物製劑
  - 某些荷爾蒙類
  - 細胞毒素
  - 高活性物質

第五章　生產

生產中交叉污染的防止

- 交叉污染的避免方式
  - 隔離區域生產
    - 青黴素類
    - 活疫苗
    - 活細菌製劑
    - 某些生物質性製劑
  - 適當的氣鎖室及空氣抽除設備
  - 降低污染風險
    - 再循環或再進入未經（完全）處理的空氣

13

第五章　生產

生產中交叉污染的防止

- 交叉污染的避免方式
  - 穿著防護衣
  - 有效的設備清潔及去污染程序
  - 使用密閉的生產系統
  - 檢驗設備上殘留物
  - 使用清潔狀態標籤
- 定期檢查防止交叉污染的措施及其有效性

14

第五章　生產

確效
- 確效研究：
  - 須強化GMP
  - 依據既定程序執行
  - 需有紀錄
- 確效時機
  - 新產品
  - 新處方
  - 新製程
    - 使用特定的原料與設備
  - 可能影響產品品質或製程再現性的變更
- 定期執行關鍵性的再確效

第五章　生產

原料
- 來源
  - 應有對供應商充分瞭解的人參與採購
  - 須向合格供應商採購
  - 事前溝通原料規格及所需資料或訊息
- 進貨
  - 檢查容器的包裝、封條的完整性
  - 核對標示之一致性
  - 同次進貨不同批次，須各自抽樣、檢驗與放行

第五章　生產

原料
- 儲存
  - 儲存區：區隔
  - 標示：
    - 名稱與代碼
    - 給予的批號
    - 內容物狀態
      - 待驗
      - 檢驗中
      - 放行
      - 拒用
    - 末效日期或再驗日期
    - 完全電腦化之儲存系統者：不必以易懂的方式印在標籤上

第五章　生產

原料
- 檢驗
  - 確認每一容器之內容物為一致
  - 抽樣之原包裝容器應予標示
- 放行
  - 由品質管制部門執行
  - 須在架儲期間內

第五章　生產

原料

- 領用 (供生產用)
  - 秤量或量取由指定人員依書面程序執行
  - 移入潔淨且標示清楚之容器中
  - 重量或容量需個別檢查及記錄
  - 每一批生產用之原料
    - 保存在一起
    - 有明顯標示

19

第五章　生產

半製品/中間產品及待/分包裝產品的操作

- 環境
  - 作業環境
    - 清潔
    - 無不需要的原物料與產品或文件
  - 儲存環境：適當條件
- 關鍵製程：確效
- 紀錄：
  - 製程管制
  - 環境管制
  - 顯著差異

20

第五章　生產

包裝材料

- 採購與管理
- 包裝材料：
  - 直接包裝材料
  - 間接包裝材料
    - 印刷包裝材料
    - 非印刷包裝材料

21

第五章　生產

包裝材料

- 採購
  - 直接包裝材料與印刷包裝材料
  - 比照原料的採購
- 管理
  - 印刷包裝材料
    - 避免未經授權的使用
    - 切式標籤與散裝印刷包材，需分別在密閉容器儲存與運送
  - 給予專屬辨識號碼或標記
  - 過期包裝材料
    - 銷毀並記錄

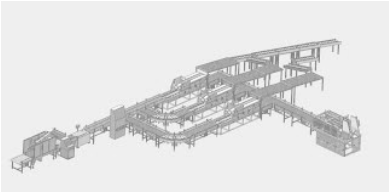
22

第五章　生產

分/包裝作業
- 作業注意事項
- 容器的處理
- 標籤作業
- 檢查
- 異常或偏差處理

第五章　生產

分/包裝作業
- 作業注意事項
  - 避免交叉污染
    - 隔離不同產品的包裝線
  - 作業前的清場
  - 作業狀態標示
  - 未使用而印有批號之印刷包材
    - 應予銷毀
    - 銷毀紀錄
  - 未印刷的印刷包材
    - 依據書面程序退回倉庫



第五章　生產

分/包裝作業

- 容器的處理
  - 使用前需清潔
  - 避免任何污染物
  - 必要時要滅菌 (無菌產品)

第五章　生產

分/包裝作業

- 標籤作業
  - 充填與密封後盡快加以標示
  - 確保不會發生產品的混雜或貼錯標籤
  - 印刷作業內容必須正確
    - 再檢查
    - 核對
  - 離線套印時，必須避免混雜
  - 電子讀碼機、標籤計數器或類似裝置
    - 需正確操作
    - 再檢查/核對

第五章　生產

分/包裝作業

- 檢查
  - 線上管制，進行核對/檢查
  - 項目：
    - 包裝之一般外觀
    - 包裝是否完整
    - 是否使用正確的產品與包裝材料
    - 任何套印是否正確
    - 分/包裝線上監視器的正確運轉
    - 從分/包裝線上取出的樣品不得置回

第五章　生產

分/包裝作業

- 異常或偏差處理
  - 須經被授權人員的特別查核、調查及認可
  - 放行前完成異常調查

第五章　生產

最終產品

- 定義：
  已經歷經生產之全部階段，包含分/包裝於最終容器的藥品
- 放行前需隔離在待驗區
- 放行前的品質與文件評估
  - 於第六章（品質管制）中說明
- 放行後的最終產品須存放在既定的條件中

29

第五章　生產

拒用的、回收的以及退回的原物料

- 定義回收及退回的原物料
- 說明拒用的或回收的原物料之處理原則

30

第五章　生產

拒用的、回收的以及退回的原物料

- 拒用的原物料或產品：
  - 標示清楚
  - 在限制區域中儲存
  - 處置：
    - 退回供應商
    - 重製
      - 有條件下
      - 品質不會影響產品
      - 進行風險評估
      - 記錄保存

第五章　生產

拒用的、回收的以及退回的原物料

- 回收的原物料或產品：
  - 回收品：
    - 品質符合的前批產品之全部或部分材料
    - 併入新的批次產品之生產
  - 要求：
    - 評估風險
    - 回收紀錄之保存
    - 必要時，進行再檢驗
      - 由品質單位評估

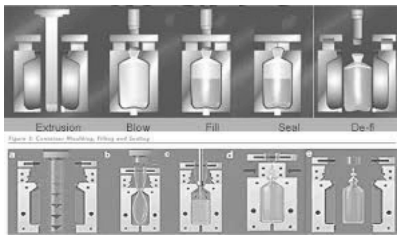
第五章　生產

拒用的、回收的以及退回的原物料

- 退回品
  - 客戶退回之產品
  - 處理原則
    - 銷毀
    - 再利用時
      - 品質必須符合要求
      - 品質管制部門嚴格把關
  - 處理方式
    - 重新銷售
    - 重新標示
    - 重製

附則一　無菌製劑的製造

成型/充填/密封技術



- 此技術的容器材料為塑膠
  - 塑膠顆粒的品質
  - 操作環境：A/B級（充填時）
  - 背景環境可為C級
  - 設計與驗證非常重要
  - 人員的技巧訓練
  - 須執行溶出（Extractable）與析出（Leachable）試驗
  - 關鍵性區域的介入需要進行確效
  - 需有原位清潔（Cleaning-in-place; CIP）及原位滅菌（Sterilization-in-place; SIP）的裝置與確效

附則一　無菌製劑的製造

最終滅菌產品

- 介紹何為最終滅菌
  - 充填作業環境可在C級區
    - 注射劑產品建議在A/B級區 (內毒素考量)
  - 劑型
    - 軟膏劑
    - 乳膏劑
    - 懸液劑
    - 乳劑
    - 注射劑

35

附則一　無菌製劑的製造

無菌製備

- 說明此製程的環境需求
  - 清洗後組件：可在D級區
  - 滅菌與無菌組件：A/B級區
  - 溶液配製：
    - 可過濾：C級區
    - 不可過濾：A/B級區
  - 充填與封塞：A/B級區

36

附則一　無菌製劑的製造

人事

- 人員的要求
  - 職前訓練
  - 操作要求與限制
  - 衣著要求
    - 材料：不易積聚落塵、容易清洗
    - D級區
    - C級區
    - A/B級區：材質須可被滅菌

附則一　無菌製劑的製造

衛生處理

- 需有書面的文件說明衛生處理原則與方式
- 使用的消毒劑與清潔劑：
  - 監測其微生物的污染
  - 稀釋後的保存條件
  - 用於A/B級區的消毒劑與清潔劑必須無菌

附則一　無菌製劑的製造

製程作業
- 防治污染：尤其是微生物
- 特殊要求
  - 源自於微生物的製劑：
    - 必須和其他製劑區隔
    - 疫苗或萃取物可在其他無菌藥品之廠房設施中充填
  - 培養基模擬試驗
    - 半年一次
    - 至少5000單元
- 支援系統的要求
  - 空調系統與水系統：確效與定期監測
- 人員的進出與動作

附則一　無菌製劑的製造

製程作業
- 需執行生物負荷
  - 滅菌前
  - 每一批都需執行 (過度滅菌之最終滅菌產品除外)
  - 得到的微生物必須進行鑑定
  - 合適時，監測內毒素含量
- 過濾器
  - 用於過濾滅菌者需使用前後都執行完整性測試

40

附則一　無菌製劑的製造

滅菌

- 滅菌方法
  - 必須經過確效
  - 現行版本的藥典
  - 加熱滅菌為首選
  - 滅菌過程應符合上市與製造許可

附則一　無菌製劑的製造

滅菌

- 確效
  - 每一裝載型式
  - 所有部位應以物理量測及生物指示劑加以證明滅菌條件的適當性
  - 需有紀錄
  - 至少一年再確效一次
- 滅菌過程
  - 所有物料都須達到滅菌條件
  - 裝載模式須已經確效

附則一　無菌製劑的製造

滅菌

- 生物指示劑
  - 監測滅菌之附加方法
  - 依據製造廠提供之條件儲存與使用
  - 以陽性對照確認其品質
  - 避免生物指示劑移轉成為生物污染

43

附則一　無菌製劑的製造

滅菌

- 區隔已滅菌與未滅菌的物質
  - 標示
    - 名稱
    - 批號
    - 是否滅菌
  - 使用指示劑
    - 例如滅菌指示帶
    - 無法實際作為該批次為無菌的可靠指標
- 須有滅菌紀錄

44

附則一　無菌製劑的製造

滅菌方法

- 加熱滅菌法
  - 濕熱滅菌法
  - 乾熱滅菌法
- 輻射滅菌法
- 環氧乙烯滅菌
- 不能在其最終容器中滅菌之藥品的過濾

45

附則一　無菌製劑的製造

無菌產品的完成

- 無菌產品必須在容器完全密封後才視為充填完成
- 產品的完成：
  - 最終滅菌：滅菌完成 (參數都符合要求)
  - 無菌充填：使用後的過濾器之完整性測試完成

46

附則一　無菌製劑的製造

品質管制

- 主要針對無菌試驗
  - 樣品：
    - 最終滅菌：隨機採樣
    - 無菌操作：操作前、中、後隨機採樣，混合後當作最終樣品的母體
  - 無菌試驗結果只能說明代表性的樣品之結果
  - 確效與操作中的參數與環境結果，才是產品無菌性的最大保障

47

謝謝您的聆聽

48