



## 《國際 GMP 標準專區》

## PIC/S GMP—國際藥品 GMP 新趨勢（下）

## ～ 無菌藥品的製造 ～

無菌藥品係屬高風險之醫藥製品，其產品品質優劣攸關病患之健康福祉及生命安全，因而各國對於製造無菌藥品之管理法規皆最為嚴謹。為確保我國無菌藥品之製藥能力，衛生署於 84 年 4 月公告無菌製劑應實施確效作業，隨後公布「滅菌過程確效指導手冊」提供業者實施無菌確效之參考。隨著製藥技術及水準之提升，96 年 2 月衛生署再公布「無菌操作作業指導手冊」及「最終滅菌作業指導手冊」，提供無菌作業各作業程序及實務要求。國際藥品品質觀念日新月異，GMP 的要求由避免交叉污染，至以科學基礎出發，導入風險評估，建立涵蓋完整藥品生命週期之品質管理系統，更有效的、持續的確保藥品品質。衛生署為提升人民用藥之保障，最近更公佈「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（總則與附則）」，並規範相關實施時程，其中，對於製造無菌藥品相關要求特別規範於附則 1。

該附則中，對於防止微生物污染有相當謹慎之考量，其潔淨區是按要求的環境特徵分級，區分成 A 級、B 級、C 級和 D 級四個等級，同時，為確保無菌試驗之正確性，避免試驗受微生物污染之偽陽性造成藥品之損失，要求無菌試驗應在位於 B 級背景環境的 A 級無菌層流操作台進行。另外，該附則中尚提出多項新的規範供業者依循，本期將 PIC/S GMP 之附則 1「無菌藥品的製造」與我國過去相關公告或法規有差異或特殊規範之條文摘要如下：

- 無菌產品之製造，其潔淨區是按要求的環境特徵分級，區分成 A 級、B 級、C 級和 D 級四個等級，並執行相關空調系統驗證（動態和靜態、浮游微粒粒徑 5  $\mu\text{m}$ ），這些等級之浮游微粒的分類\*如下表：[3]<sup>註</sup>

等級	靜態		動態	
	每立方公尺等於或大於下述粒徑之微粒的最大容許量			
	0.5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	0.5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$
A	3,500	1	3,500	1
B	3,500	1	350,000	2,000
C	350,000	2,000	3,500,000	20,000
D	3,500,000	20,000	未界定	未界定

- 為管制各種等級潔淨區的微粒潔淨度，該區域應在作業期間加以監測。[4]

- 動態潔淨區之微生物監測的建議限量：[5]

等級	微生物污染的建議限量			
	空氣樣品 cfu/m <sup>3</sup>	落菌培養皿 (直徑 90 mm) , cfu/4 時	接觸培養皿 (直徑 55 mm) , cfu/培養皿	手套指印 印 5 根手指/手套 cfu/手套
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(衛生署 89 年 5 月 24 日衛署藥字第 89027853 號函「執行確效作業參考標準」中, 100 級區空氣中浮游菌(動態)和落下菌(動態)(90 mm)僅為 < 3 cfu/m<sup>3</sup> 和 < 5 cfu / 4 hrs)

- 廠外衣服不得帶入通到 B 級及 C 級區之更衣室中。[20]
- 更衣室的最後階段, 在靜態時, 其潔淨度應與將進入之潔淨區的潔淨度等級相同。[27]
- 氣鎖室兩邊的門不得同時開啓, 應啓動互鎖系統或是視覺及/或聽覺的警報系統, 以防止在同一時間有一個以上的門同時開啓。[28]
- 應提供警報系統, 以顯示空氣供應上的失靈。[31]
- 通常, 製程模擬試驗應對每一個輪班與製程每年重複兩次。使用於培養基充填的容器數目應足可達成有效的評估。[42]
- 由於過濾方法與其他滅菌製程比較時, 有潛在的附加風險, 所以, 在緊接於充填前, 透過一個進一步滅菌過的微生物滯留濾器為第二次過濾可能是明智的。最終的無菌過濾應儘可能接近於充填點為之。[83]
- 無菌試驗應於無菌作業場所執行, 該場所與藥品無菌充填作業所需潔淨室標準相同, 如位於 B 級背景環境的 A 級無層流操作台, 或隔離裝置(Isolator)。[PI 012-3 RECOMMENDATION ON STERILITY TESTING – 8.1]

- \* EU GMP 附則 1 於 2008 年 2 月 14 日更新清淨室之環境清淨度要求採用 ISO 標準, PIC/S 亦將於 5 月底之年會中討論採納。

等級	每立方公尺等於或大於下述粒徑之微粒的最大容許量			
	靜態		動態	
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	未界定	未界定

註：[ ]括弧中數字為 PIC/S GMP 附則 1 之對應條文。

## 《法規公告》

行政院衛生署 97 年 4 月 24 日署授食字第 0971400357 號函

主旨：檢送本署 96 年 12 月 19 日署授食字第 0961401849 號公告「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 之時程」之執行配套措施 1 份 (如附件)，請轉知所屬會員知照。

說明：本署藥物食品檢驗局為推動國內藥廠採用國際 GMP 標準，業已多次於各式會議中說明，茲將該等內容彙整為執行配套措施 (如附件) 並摘述如下：

- 一、新設廠、遷移、擴建、復業、新增劑型及新增加工項目之 GMP 評鑑申請案，自公告日 (96.12.19) 起實施。
- 二、舊有西藥製劑 GMP 藥廠應於 98 年 12 月 31 日完成實施，惟：
  - (一) 緩衝期間 (96.12.19~98.12.31) 後續查核時，因採用 PIC/S GMP 標準造成之差異，查廠報告中暫不列為查核缺失，而列強烈建議事項。
  - (二) 緩衝期後 (99.01.01~101.12.31)，涉及硬體改善之查核缺失，暫不列為「嚴重缺失」，惟廠商應於 101 年 1 月 1 日前提出實際可行之改善計劃與時程，並經本署藥物食品檢驗局認可後，在完成改善前亦暫不列為嚴重缺失。
  - (三) 102 年 1 月 1 日起，所有 GMP 後續查核應符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)。
  - (四) 藥品許可證之申請與展延於 101 年 12 月 31 日前不受影響，惟 102 年 1 月 1 日起產品之製造工廠未符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 者、或未檢附委託製造證明文件、或未切結不生產，則廢止該產品許可證。

附件：「推動國產藥品之製造工廠符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)」執行配套措施

### 一、製藥工廠之 GMP 查核

案件類別	時程	96.12.19 至 98.12.31 (緩衝期)	99.1.1 至 101.12.31	102.1.1 後
	行政處理			
GMP 評鑑申請案		自正式公告日起之新申請 GMP 評鑑案件，應符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)，包括新設廠、遷移、擴建、復業、新增劑型及新增加工項目等 GMP 評鑑。		

GMP 後續查核	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以 PIC/S GMP 標準進行查核。</li> <li>● 因 PIC/S GMP 新增要求之缺失，查廠報告中暫不列為查核缺失，列為強烈建議事項。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以 PIC/S GMP 標準進行查核。</li> <li>● 因 PIC/S GMP 新增要求之缺失，查廠報告中列為查核缺失。</li> <li>● 涉及硬體改善之查核缺失，暫不列為「嚴重缺失」，惟廠商應於 101 年 1 月 1 日前提出實際可行之改善計劃與時程，並經藥物食品檢驗局認可後，在完成改善前亦暫不列為嚴重缺失。</li> </ul>	所有 GMP 後續查核應符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)。
----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

## 二、藥品許可證之管理方式

時程 行政處理 案件類別	96.12.19 至 98.12.31 (緩衝期)	99.1.1 至 101.12.31	102.1.1 後
許可證展延案	可展延。		產品製造工廠未符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 者，或未檢附委託製造證明文件，或未切結不生產，則廢止該產品許可證。
新查驗登記案 (該劑型業經衛生署 GMP 評鑑*)	可領證。		產品製造工廠未符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 者，不得領證。

\* 劑型未通過衛生署 GMP 評鑑之新查驗登記案，應待新廠、新增劑型之 GMP 評鑑通過後 (符合 PIC/S GMP)，新查驗登記案始得領證。

(檔案下載 [http://www.nlfd.gov.tw/doc\\_click.aspx?mtab=GMPRULE&id=21302](http://www.nlfd.gov.tw/doc_click.aspx?mtab=GMPRULE&id=21302))

## 《活動訊息》

1. 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>。
2. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「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》

97 年 4 月 9 日本局與各公協會舉行「推動國內藥廠採用國際 GMP 標準」討論會，公協會部分提案和會議決議摘錄如下：

案由二十五：請說明 PIC/S GMP 指導手冊總則第 3 章第 3.6 條「為使因交叉污染所引起之嚴重醫療傷害的風險降到最低……，應有專用且自足圍堵的設施；尚有一些產品，例如某些抗生素、某些荷爾蒙、某些細胞毒素、某些高活性藥物及非藥品的生產不得在同一設施中為之。」

(一) 條文中某些抗生素、某些荷爾蒙、某些細胞毒素、某些高活性藥物是哪些藥品。(正面表列)

(二) 高致敏性物質，在何種情況下，可以接受隔離生產或在同一設施中的時段切換生產原則？

決議：(一) 目前 PIC/S GMP 總則第 3 章 (3.6)，已明確規範 penicillin 及生物性製劑 (如：來自活的微生物)，應有專用且自足圍堵的設施。

(二) 另，cephalosporin 類抗生素之管理，依據國際趨勢與國際間之共識，亦應有專用且自足圍堵的設施。

(三) 因藥品發展日新月異，品項也愈來愈多，為與國際接軌，除本局密切注意國際相關法規外，各公協會亦可搜集各國資訊供參。

(四) 有關高致敏性等藥物生產區的要求，FDA、EU 預計在 2009 年初將有較明確的規範，本局亦會密切注意。

案由三十二：工作室內要改成負壓 (GMP 為正壓)，可能會造成空調工程上的修改，是否可依工作室之性質，彈性認定，例如：粉塵多的工作室增加集塵裝置，使設備為負壓，工作室為正壓。

決議：為防止各作業場所之粉塵交叉污染，對舊廠房而言，除建議以密閉系統生產、良好的集塵裝置，使作業場所為負壓，而讓空氣流向能由走道往作業場所移動等可行之交叉污染防制措施外，倘能重新修改空調系統使走廊維持正壓，將是更有效之方式。另，對於新廠房設計時應予考量。

## 《徵才公告》

本局科技發展中心徵求**專職稽查員 3 名**，意者請於 5 月 30 日前將履歷表、學經歷證件影本及自傳寄至本局科技發展中心梁玉君小姐（TEL: 02-26531012）收，相關學經歷要求及其他徵才細節可查詢本局網站、人事行政局網站、104 或 1111 人力銀行網站。

GMP 電子報 第 3 期 中華民國 97 年 5 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：陳樹功

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 1688sch@nlfd.gov.tw