

## 醫用氣體GMP管理之研究

李思鈺 趙永康 謝文豪 陳映樺 黃琴曉 李明鑫 陳惠芳

風險管理組

### 摘要

隨著政府推動國際GMP標準(PIC/S GMP)，國內製藥產業之水準皆已朝與國際一致化之目標前進。如今，政府為了更嚴格把關國民之用藥安全，於民國100年1月6日公布「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」，自101年1月1日起，凡新設、遷移及新查驗登記申請案之醫用氣體製造工廠應符合「藥物製造工廠設廠標準—第三編第一章西藥藥品優良製造規範」之規定；已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠，需於102年12月31日前全面完成實施GMP。至100年5月底止，共有42家醫用氣體製造工廠已完成100張醫用氣體藥品許可證之查驗登記，其中已有2家醫用氣體製造工廠提出GMP評鑑申請。從過去推動輔導結果可知，國內大部分醫用氣體製造工廠皆有意願配合政府推動醫用氣體GMP管理，在政府與業界之通力合作下，相信將可順利完成實施，把我國之GMP管理推向新的里程碑，以達到消費者、製藥產業以及政府三贏之局面。

**關鍵詞：**醫用氣體、藥品優良製造規範、國際醫藥品稽查協約組織

### 前言

藥品品質攸關國民健康，為確保製藥品質及民眾用藥安全，我國於民國71年開始推動實施藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)，88年起又分三階段實施全面確效作業，隨後因應國際趨勢於99年1月1日正式實施國際GMP規範(PIC/S GMP)。然國際間品質觀念的進步，GMP思維已不再侷限於傳統藥品劑型，使用於醫療上之高壓氣體逐漸納入議題，我國參照國際趨勢於97年3月20日正式將醫用氣體納入藥品管理，在歷經多年法規宣導與赴廠輔導後，於99年11月4日圓滿地完成醫用氣體GMP實施時程產/官協商會，正式於100年1月6日公告醫用氣體GMP實施時程及配套措施，促使我國藥品GMP管理制度與國際接軌，完

善藥品之品質管理，並兼顧國民之用藥安全。

### 一、國際醫用氣體管理現況

美國、歐盟及其他先進國家皆已將使用於治療人類疾病之高壓氣體定位為醫用氣體，並在其公定藥典中詳載相關規格，如美國藥典為例，其收載品項最多，亦將儀器所使用之氣體列入藥典收載。

美國最早將醫用氣體納入藥品管理，從1978年9月29日修訂之GMP法規序言中就提及醫用氣體與傳統劑型上之不同<sup>(1)</sup>。FDA針對醫用氣體GMP之管理，曾發布過四份文件，第一份有關醫用氣體之指引於1981年6月發布，協助業界了解如何應用現行藥品優良製造規範(Current Good Manufacturing Practice, cGMP)於製造醫用氣體<sup>(2)</sup>，並於1983年修訂<sup>(3)</sup>；隨後於1989年2月再次頒布新

一版之指引，將居家護理使用液氧的領域納入其內容<sup>(4)</sup>；另，FDA有感於醫用氣體製造流程異於一般藥品製劑，於2003年5月發布了提供給業界參考之醫用氣體GMP指引草案<sup>(5)</sup>，並將二氧化碳及氮氣的製造、儲槽的安裝及緊急醫療的討論納入；最後一份為FDA於2006年4月針對醫用氣體容器及包裝之標籤、顏色、設計提供參考指引<sup>(6)</sup>。

歐洲最早將醫用氣體納入管理之國家為法國<sup>(7)</sup>，歐盟於1989年將有關醫療產品之定義延伸，包含醫用氣體在內之產品皆應持有產品上市許可；隨後法國於1992年12月8日將其內容修訂於其法規中，成為歐盟首位應用醫用氣體產品上市許可的國家，依據其使用目的再區分為藥品或醫療器材。

國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)於1995年成立<sup>(8)</sup>，其目的在於促進全球GMP法規標準與稽查品質之一致化，以及稽查資訊交流與合作，其所頒布之PIC/S GMP，不但為所有PIC/S會員國所採用，亦是目前世界公認之國際GMP標準，其中附則六所述有關醫用氣體GMP相關之規範亦漸漸被所有PIC/S會員國所採用，如加拿大於1999年加入PIC/S組織，於2000年正式施行醫用氣體GMP管理<sup>(9)</sup>。

澳洲於2002年8月16日發表了一篇關於醫用氣體的技術討論文件，該文件針對PIC/S法規對於該國醫用氣體產業的適用性做了進一步的修正，以供該國醫用氣體業者及稽查員參考<sup>(10)</sup>。並於當年發布的GMP法規中正式將醫用氣體納入管理<sup>(11)</sup>。

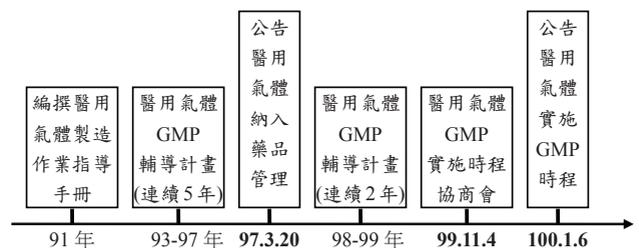
日本於1969年因應醫療氣體重大事故下，由當時之厚生省(現厚生勞動省)委託成立日本醫療氣體協會，並於2007年與日本工業氣體協會合併為日本工業暨醫療氣體協會，開始策劃推動醫療氣體GMP案，採用業者自主管理模式運用GMP，至今尚未正式實施<sup>(12)</sup>。

中國大陸於2003年1月30日由國家食品藥品監督管理局發布「醫用氣GMP補充規定」<sup>(13)</sup>，2005年發布「醫用氣體GMP認證檢查項目」共76項，並於2007年1月1日正式實施醫用氣體GMP管理

(14)。

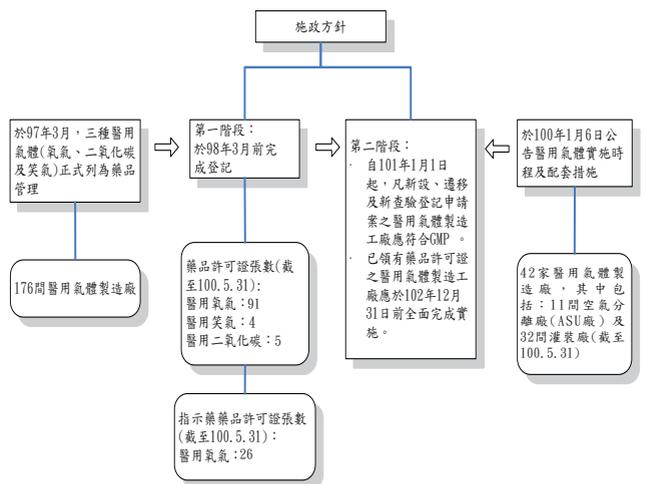
## 二、我國醫用氣體推動歷程及管理現況

我國自84年開始與PIC/S組織接觸，並積極籌備申請入會，建立與國際GMP一致化之標準，惟，當時國內醫用氣體及藥膠布之製造尚未納入藥品GMP管理體系，造成整體醫療品質之一大缺口，亦無法符合PIC/S國際組織入會之要求，於是開始逐步推動醫用氣體GMP作業(圖一)。



圖一、推動醫用氣體實施GMP歷程

91年衛生署編撰了第一本有關於醫用氣體之指導手冊，並自93年起每年辦理醫用氣體GMP相關推動計畫。於95年5月8日召開「醫用氣體GMP推動與查驗登記作業管理協商會」，並達成共識，確定醫用氣體施政方針採分階段管理，先實施產品查驗登記作業，後實施GMP管理(圖二)。



圖二、醫用氣體施政現況

國內醫用氣體供應鏈主要是由上游之大宗氣體製造廠、中游之灌充廠及下游之經銷商所組成，其中以下游之分裝零售經銷商佔最大宗。大宗氣體製造廠主要是利用空氣分離法或化學反應法產生大量氣體後，再利用槽車或大型低溫容器供應給醫院和灌充廠；灌充廠則將購買之大宗氣體分裝充填至小液罐及高壓鋼瓶供應給小規模的醫院和療養院；而經銷商通常僅供應少量的醫用氣體，在醫用氣體未納入藥品管理前，經銷商同時扮演灌充廠身份，直接於店內再分裝成較小尺寸之小液罐及高壓鋼瓶提供給購買者，因涉及公共安全及醫用氣體混淆等議題，積極規劃將醫用氣體納入藥品管理，讓經銷商回歸至不涉及製造之單純零售身分。

97年3月20日公告「列屬藥品管理之醫用氣體，申請藥品查驗登記注意事項」，完成第一階段醫用氣體查驗登記作業。截至100年5月31日止，共有42家醫用氣體製造廠(其中11家為大宗氣體製造廠，31家為灌裝廠)，共核發100張醫用氣體藥品許可證(其中醫用氧氣91張、醫用二氧化碳5張、醫用笑氣4張)。

自93年推動醫用氣體GMP管理政策至今，每年皆邀請醫用氣體及GMP專家辦理有關醫用氣體GMP之訓練課程，以加強業者對於GMP法規之了解，至民國99年底止，已舉辦過12個主題共23場次說明會(含論壇、研習營)，共987人次的參與，另，每年亦委派醫用氣體及GMP專家赴廠輔導，至各個醫用氣體廠依實際GMP執行面進行一對一的實地輔導，以減少業者的衝擊，已完成47廠次赴廠輔導。

歷經7年輔導後，於99年10月5日召開「醫用氣體GMP實施時程會前會」，協助醫用氣體業者與藥政管理單位對推動醫用氣體GMP政策建立共識，早日完成醫用氣體製造工廠實施GMP時程公告，並於同年11月4日邀請工業局及相關公協會召開「醫用氣體GMP實施時程協商會」，對於「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」獲得與會單位一致同意，於100年1月6日正式完成醫用氣體GMP實施時程及配套

措施之公告，101年1月1日起，除新設、遷移及新查驗登記申請案的醫用氣體製造工廠都須符合「藥物製造工廠設廠標準—第三編第一章西藥藥品優良製造規範」，已領有醫用氣體藥品許可證之製造廠，亦須定期接受食品藥物管理局之GMP查廠。國產與輸入醫用氣體製造工廠將同步實施GMP，預定於102年12月31日前完成全面實施。

## 材料與方法

本研究資料來源為97年度「推動藥品GMP稽查品質系統國際接軌、無菌製劑、醫用氣體GMP管理」委辦計畫內執行之「醫用氣體產業現況調查」共150份問卷、至民國100年5月31日止已核准之醫用氣體藥品許可證資料及93至99年度參與GMP論壇、赴廠輔導等相關活動之187家醫用氣體業者資料。研究對象為國內醫用氣體相關業者，包含醫用氣體製造工廠，利用問卷調查所得之資料、許可證核准資料及推動醫用氣體實施GMP相關資料來分析目前醫用氣體管理的現況及未來發展之可能性。

## 結果

根據97年度「推動藥品GMP稽查品質系統國際接軌、無菌製劑、醫用氣體GMP管理」之「醫用氣體產業現況調查」，我國約有176家醫用氣體業者，經問卷調查暨電話訪查後共回收150份有效問卷，發現69家為醫用氣體製造工廠及81家為經銷商；工廠登記證部份，42.0%已具備，4.0%正申請中；製造業藥商許可部分，僅有13.3%已登記，24.7%正申請中，60.7%尚未登記；販賣業藥商許可部分，僅有10.0%已登記，25.3%正申請中，62.0%尚未登記(表一)。

另，根據衛生署已核准之醫用氣體藥品許可證資料發現，至100年5月底止，共有42家國內醫用氣體製造工廠已完成藥品許可證之查驗登記，已核發100張醫用氣體藥品許可證，包含91張醫用氧氣、5張醫用二氧化碳、4張醫用笑氣(表二)，分別隸屬於11家大宗氣體製造廠及31家灌充廠，其分布現況如圖三。目前尚無輸入醫用氣體製造

廠申請醫用氣體藥品許可證之查驗登記。此外，國內尚有93家醫用氣體經銷商分布於全台各縣市。

依93年至99年度參與GMP論壇、赴廠輔導及其他相關活動之187家業者資料來分析，共121家參與GMP說明會(含論壇、研習營)及33家接受赴廠輔導。在參與GMP說明會(含論壇、研習營)部分，45.5%為醫用氣體製造工廠及40.5%為經銷

商；在接受赴廠輔導部分，33家皆為醫用氣體製造工廠，其中6家為已領有醫用氣體許可證之大宗氣體製造廠及20家為已領有醫用氣體許可證之灌充廠，其餘7家尚未領有醫用氣體許可證之醫用氣體製造工廠(表三)。

表一、97年度醫用氣體產業現況調查分析(N = 150)

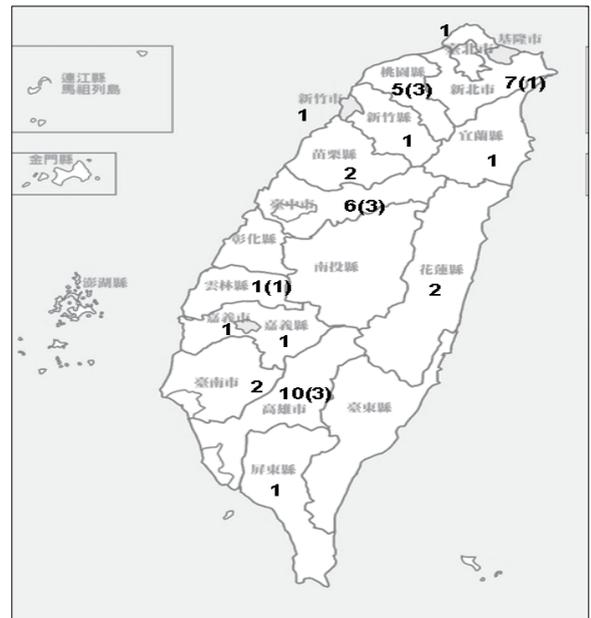
		廠家數	%
醫用氣體業者	醫用氣體製造工廠	69	46.0
	醫用氣體經銷商	81	54.0
工廠登記證	已具備	63	42.0
	正申請中	6	4.0
	未具備	77	51.3
	其他*	4	2.7
製造業藥商許可	已登記	20	13.3
	正申請中	37	24.7
	未登記	91	60.7
	其他*	2	1.3
販賣業藥商許可	已登記	15	10.0
	正申請中	38	25.3
	未登記	93	62.0
	其他*	4	2.7

\*問卷回覆資料空白，無法辨識

表二、100年5月底止醫用氣體藥品許可證核准現況

	廠家數	許可證數	處方藥/ 指示藥*
國產醫用氣體 製造工廠	42	100	74/26
氧氣(O <sub>2</sub> )	41	91	65/26
二氧化碳(CO <sub>2</sub> )	5	5	5/0
氧化亞氮(N <sub>2</sub> O)	4	4	4/0
輸入醫用氣體 製造工廠	0	0	0/0

\*99.03.30署授食字第0991400945號公告「醫用氧氣(氣態)內容積10公升(含)以下鋼瓶」之藥品類別，由原處方藥變更為「醫師藥師藥劑生指示藥品」



註：數字代表醫用氣體製造工廠家數；其括號內數字代表大宗氣體製造廠家數

圖三、國內醫用氣體製造工廠分布圖

表三、93至99年度參與GMP活動之業者資料分析

	廠家數	%
GMP 說明會(含論壇、研習營) N = 121		
醫用氣體製造工廠	55	45.5
醫用氣體經銷商	49	40.5
其他*	17	14.0
赴廠輔導 N = 33		
已領有醫用氣體藥品許可證	26	78.8
大宗氣體製造廠	6	18.2
灌充廠	20	60.6
未領有醫用氣體藥品許可證	7	21.2
大宗氣體製造廠	3	9.1
灌充廠	3	9.1
公司	1	3.0

\*資料缺乏無法辨識

## 討 論

由97年度調查資料可以發現，國內醫用氣體業者中，約有69家領有工廠登記證(含6家申請中)及57家領有製造業藥商許可(含37家申請中)，推估未來約有57家至69家仍將持續於醫用氣體領域中提供服務。若由93至99年度參與GMP活動資料發現，約有55家醫用氣體製造工廠仍持續朝GMP之路前進。若以醫用氣體藥品許可證資料發現，現有42家已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠將配合政府醫用氣體GMP實施時程持續向前邁進。

## 結 論

醫用氣體於醫療上之使用早已超過100多年，且醫用氣體之生產製造，通常於密閉系統中進行，因此少有環境因素造成的污染事件，惟，不同氣體間仍有交叉污染之風險，故實施GMP管理以維持高品質醫用氣體為非常重要的議題。若醫用氣體之製造不符合GMP作業，將導致病患嚴重傷害甚至死亡，如美國已有許多醫用氣體混雜所致傷亡事件發生，推究其原因不外乎標籤不當、操作人員受訓不足、不當之測試、不當之品質管制單位等GMP管理議題，為此，美國已發布上百封警告信(Warning Letters)，以保護民眾健康安全<sup>(1)</sup>。我國經過去7年之輔導，致力推動並提升醫用氣體製造廠之GMP概念，至今已有2家醫用氣體製造工廠提出GMP評鑑申請，預計民國100年底應可達到至少5家提出申請之目標，可見在政府積極舉辦一系列之說明會及赴廠輔導下，對於廠商具有正面之幫助，相信在不久的將來，全面完成實施醫用氣體GMP，更加完整我國之GMP體制，將我國的GMP管理推向新的里程碑，以達到消費者、製藥產業以及政府三贏之局面。

## 參考文獻

1. Duane Sylvia. 2000. Fresh Air 2000: A Look at FDA's Medical Gas Requirements. CDER Medical Gas cGMP Workshop.
2. Center for Drug Evaluation and Research. 1981. Compressed Medical Gases Guideline, June 1981. U.S. Dept. of Health and Human Services.
3. Center for Drug Evaluation and Research. 1983. Compressed Medical Gases Guideline (revised), December 1983. U.S. Dept. of Health and Human Services.
4. Center for Drug Evaluation and Research. 1989. Compressed Medical Gases Guideline (revised), February 1989. U.S. Dept. of Health and Human Services.
5. Center for Drug Evaluation and Research. 2003. Guidance for Industry: Current Good Manufacturing Practice for Medical Gases. U.S. Department of Health and Human Services.
6. Food and Drug Administration. 2006. Medical Gas Containers and Closures; Current Good Manufacturing Practice Requirements. Federal Register 71: 18039-18053.
7. Poitou, P., Fouret, C., and Duffau, E. 2002. Regulations on gases for medical use in France. Ann. Pharm. Fr. 60(5): 326-32.
8. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). [<http://www.picscheme.org>].
9. Health Products and Food Branch Inspectorate. 2000. Good Manufacturing Practices (GMP) for Medical Gases: GUIDE-0031, December 2006. Health Canada.
10. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2002. Guide to Interpretation of the Australian Code of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (16 August 2002) Applicable to the Manufacture of Medicinal Gases. Commonwealth Department of Health and Ageing.
11. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2002. Australian Code of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Commonwealth Department of Health and Ageing.
12. Japan Industrial and Medical Gases Association

- (JIMGA). [<http://www.jimga.or.jp>].
13. 國家食品藥品監督管理局。2003。國家食品藥品監督管理局關於印發中藥飲片、醫用氧GMP補充規定的通知。2003.01.03國藥監安40號。
14. 國家食品藥品監督管理局。2004。國家食品藥品監督管理局關於推進中藥飲片等類別藥品監督實施GMP工作的通知。2004.10.26國食藥監安514號。

## The Study of GMP Management in Medicinal Gases

SZU-YU LEE, YUNG-KANG CHAO, WEN-HAO HSIEH, YING-HUA CHENG,  
CHYN-LIANG HUANG, MING-SHIN LEE AND HWEI-FANG CHENG

Division of Risk Management

### ABSTRACT

The domestic pharmaceutical industry has already progressed towards international standard because of the promotion of PIC/S GMP guide by the relevant authority. Nowadays, the relevant authority has announced “the implementing timeframe of Good Manufacturing Practice (GMP) for medicinal gas manufacturers” in January 6, 2011 to strictly protect public health and safety. After January 1, 2012, new established and relocated factories, and newly registered manufacturers should comply with the standards for establishment of pharmaceutical manufacturers. The medicinal gas manufacturers which own manufacturing licenses should be confirmed with its GMP compliance status before December 31, 2013. Since May 31, 2011, 42 medicinal gas manufacturers have completed the registration of 100 medicinal gas manufacturing licenses, and two of them have already applied for GMP assessment. According to the former assistant report, most of the medicinal gas manufacturers will follow the GMP policy in medicinal gases. The cooperation of industry and regulator shall accelerate to completely comply with international GMP, cross a new milestone of pharmaceutical manufacturing authorization system, and attain the win-win status of consumer, pharmaceutical industry and government.

Key words: medicinal gases, Good Manufacturing Practice (GMP), The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)