

行政院衛生署食品藥物管理局委辦計畫
「醫用氣體 G M P 管理之研究」

醫用氣體 GMP 作業說明會(二)

日期：(北區)民國九十九年九月二十一日

(南區)民國九十九年九月二十七日

主辦單位：行政院衛生署食品藥物管理局

承辦單位：(TPDA) 社團法人中華無菌製劑協會

講 師 資 料

秦福壽 GMP 專家/社團法人中華無菌製劑協會

洪宗文 總經理特助/三福氣體股份有限公司

游仁傑 技委會召集人/中華民國工業氣體協會

時 間 表

時 間	內 容	講 師
13:30 13:40	長官致詞	TFDA 代表
13:40 14:10	- 國外(日本)醫用氣體實施藥政管理概況 - 各國(美、日、歐、德)氣體鋼瓶/閥規格介紹	洪宗文先生 游仁傑先生
14:10 14:50	醫用氣體空氣分離廠 GMP 品質作業要點說明	秦福壽先生
14:50 15:10	休 息	
15:10 16:10	醫用氣體充填廠 GMP 品質作業要點說明	秦福壽先生
16:10 16:30	交流討論	TFDA 代表 & 講師群

目 錄

頁次

- ◆ 日本の医療ガスに関する勉強会..... A-1
- ◆ 各國鋼瓶及閥使用規範..... B-1
- ◆ 醫用氣體 GMP 品質作業要點說明..... C-1
- ◆ 空分廠與充填廠共同性 GMP 作業摘述..... C-11
- ◆ 空分廠 GMP 作業摘述..... C-26
- ◆ 充填廠 GMP 作業摘述..... C-32

日本の医療ガスに関する勉強会



高圧氣體公會.醫用氣體小組洪宗文

2010.1.29.中文翻譯

1

醫療氣體部門之介紹

- 設立1970年12月
1969年，國立醫院有關之醫療氣體發生重大事故。當時之厚生省（現為厚生勞動省）也有要求，販賣業者為中心設立日本醫療氣體協會。
目的：技術之向上，保安之確保等
- 2007年10月1日
和JIGA合併 作為JIMGA醫療氣體部門來活動。
- 醫療氣體部門會員數 789公司 （960會員）
事業者 M/S 95% HP買賣 99%
- 組織事務局
常務理事 1名，顧問 1名，男性 2名，女性 2名

2



本資料非經許可不得翻印

醫療氣體部門之介紹

- 醫療氣體部門 組織
 - 總務委員會
 - 技術委員會
 - 事業委員會
 - MGR委員會
 - 醫療氣體製造部會
 - 醫療氣體灌充部會
 - 醫療氣體設備部會
 - 在家氧氣部會
- 地區本部：全國9地區本部
 - 北海道，東北，關東，東海，北陸
 - 近畿，中國，四國，九州

關於日本之醫療氣體

1. 醫療氣體（藥事法規定之氣體醫藥品）

- 氧氣（日本藥局方氧氣及液體氧氣）----- O_2
- 氮氣（日本藥局方氮氣及液體氮氣）----- N_2
- 二氧化碳（氧化碳：日本藥局方收載）----- CO_2
- 氧化亞氮（笑氣：日本藥局方收載）----- N_2O
- $N_2O + O_2$
- 滅菌氣體（氧化乙烯 + 二氧化碳）----- $C_2H_2O + CO_2$
- 氙 (Xenon)----- Xe
- 一氧化氮----- NO
- Isoflurane（揮發性麻醉藥）----- $C_3H_2ClF_5O$

99TPDA04021-A

關於日本之醫療氣體

2. 藥事法沒有規定之醫療氣體

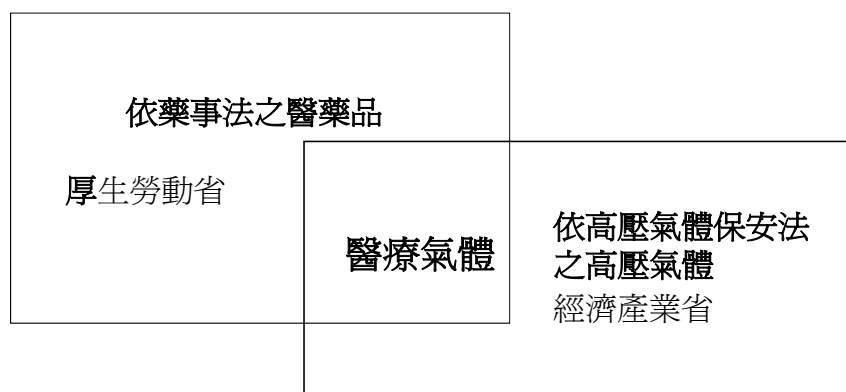
- 醫療用氧氣濃縮空氣
- 醫療用之吸引（負壓氣體）
- 醫療用手術器械驅動用氣體（C – Air，N2）
- 醫療用臨床檢查、測定器校正用氣體（CO2, CO, He, N2, O2, C2H2）
- 生體機能檢查用氣體
- MRI用液體氮氣（L-He）

5

99TPDA04021-A

關於日本之醫療氣體

3. 有關醫療用氧氣法令



6

99TPDA04021-A

關於日本之醫療氣體關連機器

- 醫療氣體使用機器
 - 1.高壓力氧氣治療裝置
 - 2.減壓閥
 - 3.流量計
 -
- 在宅療法之相關機器
 - 1.氧氣濃縮裝置（在家氧氣療法）
 - 2.液化氧氣裝置（在家氧氣療法）
 - 3.鋼瓶（FRP：在家氧氣療法）
- 診斷報酬償還規模：75B¥ / Year
- 支付方法：保險業者 → 醫療機關 → 在家事業者

7

99TPDA04021-A

日本之藥事法（醫療用氣體）

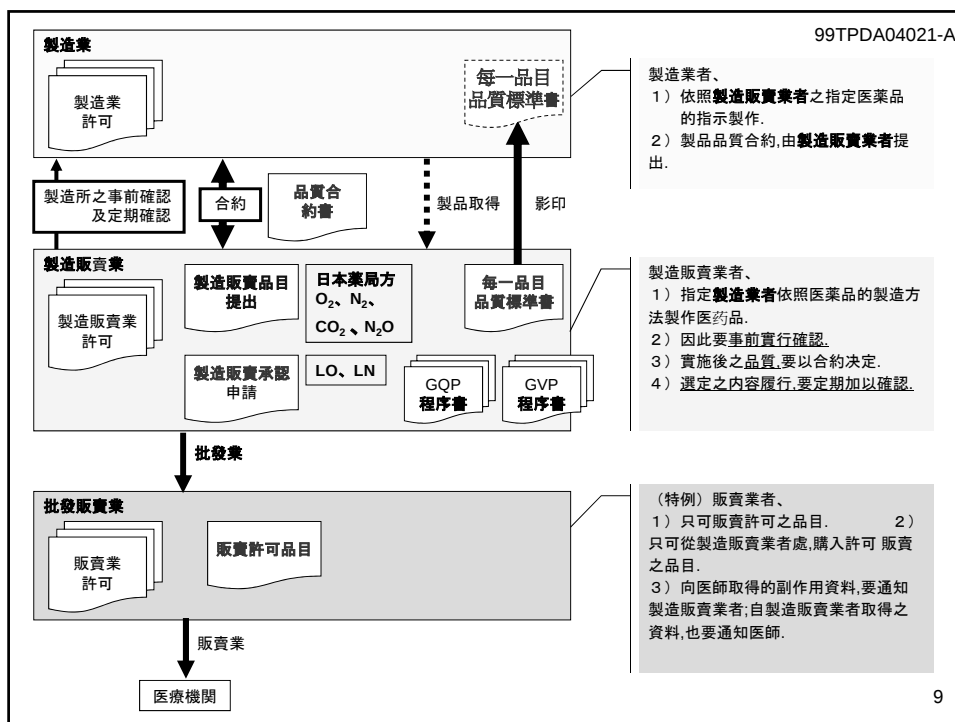
醫療用氣體業許可：

- 製造業---執行醫藥品製造業
 - O₂, N₂, N₂O 現在不適用GMP醫藥品
 - Xe, NO 現在適用GMP醫藥品
 - 販賣對象: 製造販賣業, 製造業
- 製造販賣業---要負責所有上市之責任
 - 總括製造販賣責任者 設置義務
 - 品質管理（GQP），安全管理（GVP）
 - 販賣對象: 製造販賣業，批發業（特例販賣業）
 - 不能直接販賣給醫療機關。
- 批發販賣業---只有可以販賣登記在都道府縣知事之醫療氣體
 - 販賣對象: MHLW所定之對方

8



本資料非經許可不得翻印



醫療氧氣 (O₂) 市場

- 2004年 醫療機關之氧氣購買量與金額
- 液體氧 LOX (CE)
販賣量 103Mm³ / Year (65%) 15,664M¥ /Year (44%)
- 液體氧 LOX (LGC)
販賣量 44Mm³ / Year (28%) 12,468M¥ /Year (35%)
- 大型鋼瓶 (40L 47L)
販賣量 11Mm³ / Year (7%) 4,477M¥ /Year (12.55%)
- 小型鋼瓶 (10L 3.7L)
販賣量 1.7Mm³ / Year (1%) 3,116M¥ /Year (8.7%)
- 合計 159 Mm³ / Year 35,725 M¥ /Year

醫療氧氣（O₂）市場

- 由醫療機關向保險業者請求氧氣量時,氧氣在性質上,必須有損耗量,因此以患者氧氣使用量 $\times 1.3$ 倍,向保險業者申請.
- 有些統計,醫療機關所購買之氧氣損耗也有達到40%之記錄.
- 自從數年前開始實施統括制度（DPC : DRG / PPS）,因為DPC 登錄醫院不能自行請求氧氣償付量,所以保險之償付量,下降到該業界販賣量之 $\frac{1}{3}$ 以下的情況.

DPC : Diagnosis Procedure Combination

DPC : Diagnosis Procedure Combination

•DPC之經緯:

DPC（診斷群分類統括評價制度）新制度於平成15年開始,在各高度先進與特定醫療機能之大醫院及國立醫院等試行. 今年改訂診療報酬時,厚生勞動省之關於DPC調查,對2年以上之協力醫療機關,滿足一定基準之醫院,即認定為適用此制度之DPC對象醫院.

•DPC就是:

DPC是, Diagnosis（診斷）Procedure（程序）Combination（組合）之簡稱,本來是診斷群(病名)之分類方法之意,但新的診斷群分類方法,一般是指整體「統括支付制度」,與以前之住院費用計算方法「醫好支付方式」不同,新的住院費用是依照患者之症、病況、手術和處理等的內容,對應診斷群分類,訂定每天定額的點數(統括點數),做為計算醫療費用之基準方式。

99TPDA04021-A

醫療用氧氣（O₂）市場

氧氣公告價格（離島等以外）

上限價格

固定式液態氧儲槽（CE）

0.18¥/L （180¥/m³）

可搬式小液罐（LGC）

0.30¥/L （300¥/m³）

大型鋼瓶 （40L 47L）

0.40¥/L （400¥/m³）

小型鋼瓶 （10L 3.4L）

2.25¥/L （2,250¥/m³）

離島等

固定式液態氧儲槽（CE）

0.27¥/L （270¥/m³）

可搬式小液罐（LGC）

0.45¥/L （450¥/m³）

大型鋼瓶 （40L 47L）

0.60¥/L （600¥/m³）

小型鋼瓶 （10L 3.4L）

3.00¥/L （3,000¥/m³）

13

99TPDA04021-A



医療用液体酸素 Liquide Gas Container

14



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-A



局方酸素容器：小型ボンベ 大型ボンベ

15

99TPDA04021-A



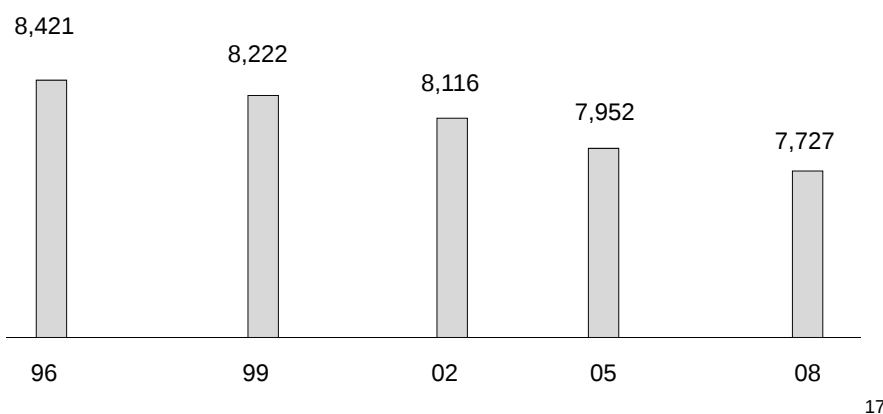
貨物船フェリーに乗り込む液体酸素ローリー車(離島等)

16

99TPDA04021-A

醫療氧氣（O₂）市場

一般病院設施數表



17

99TPDA04021-A

氧氣（O₂）市場

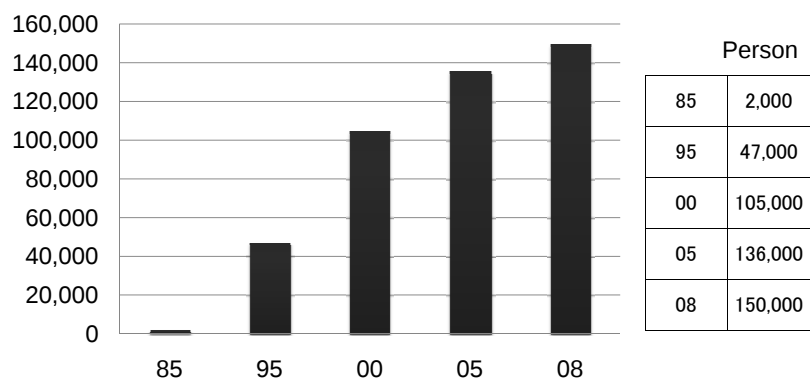
- 病院（Hospital）就是說，有20病床（Bed）以上之住院設施之稱。
- 診療所（Clinic）就是說，未滿20病床（Bed）之住院設施之稱。
- 在日本有90,000以上住院設施之存在。

18

99TPDA04021-A

在宅氧氣療法市場

在宅氧氣療法概算

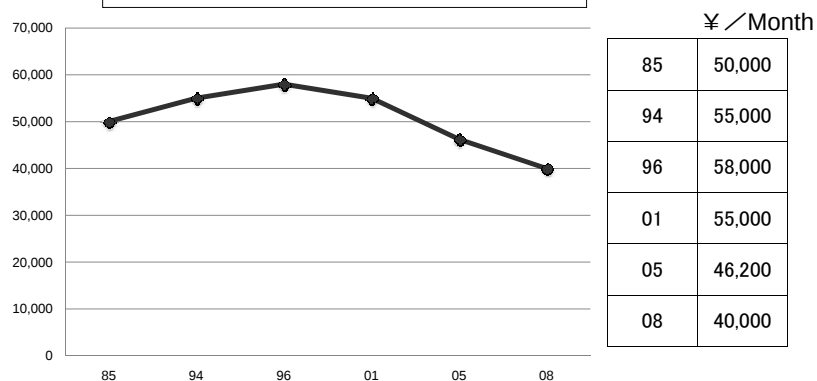


19

99TPDA04021-A

在宅氧氣療法市場

在宅氧氣療法概算



付款流程 保險者 → 醫療機關 → 在宅事業者
受託契約

20



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-A

氣體鋼瓶顏色

氧氣	氮氣	笑氣	二氧化碳
			

21

99TPDA04021-A

醫療氣體容器之種類,大小,灌充壓力,閥,塗色,標籤系統

醫療氣體	容器材質	容器塗色	容量 (內容積)	灌充壓力 (灌充質量)	容器閥	條碼標籤
氧氣	鋼鐵製 FRP 鋁合金	黑色	10 L, 47L 1L,2L,3L 1L,2L,3,4L	14.7 MPa 19.6 MPa	47 L 螺牙式 10L以下軀式 (Pin index)	JAN (病院專用)
	LGC (液化)	灰色	175L	168Kg	螺牙式	—
氮氣	鋼鐵製	灰色	10 L, 47L	14.7 MPa	47 L 螺牙式 10L以下軀式 (Pin index)	JAN (病院專用)
	LGC (液化)		50 L, 120 L, 250 L	34Kg, 81Kg, 170 Kg	螺牙式	—
二氧化碳	鋼鐵製	綠色	10 L, 47L	(1.34L/Kg)	47 L 螺牙式 10L以下軀式 (Pin index)	JAN (病院專用)
氧化亞氮	鋼鐵製	灰色	10 L, 47L	(1.34L/Kg)	47 L 螺牙式 10L以下軀式 (Pin index)	JAN (病院專用)

22

99TPDA04021-A

醫療氣體之純度，不純物分析法及品質管理方法

	氧氣 99.5vol%以上	氮氣 99.5vol%以上	二氧化碳 99.5vol%以上	氧化亞氮 97.0vol%以上
性狀	無臭	無臭	無臭	無臭
確認試驗	木頭未燃燒完,會再燃燒. GC保持時間一致	燃燒之木頭會熄滅.	燃燒之木頭會熄滅.通過Ca(OH) ₂ aq.發生之白沉澱物,加醋酸時發泡溶解.	木頭未燃燒完,會再燃燒. GC保持時間一致.
純度試驗	(1) 酸, 鹼 (色) (2) 二氧化碳(BaCO ₃ 沉澱) (3) 氧化性物質 (沃素澱粉反應) (4) 鹽化物 (AgCl) 沉澱 (5) 氮氣(GC:0.5%以下)	(1) 二氧化碳 (BaCO ₃ 沉澱)	(1) 酸 (色) (2) 磷化氫, 硫化氫及有機還元性物質(色) (3) 一氧化碳 (GC無peak) (4) 氧氣及氮氣. (GC: 氮氣0.5vol%以下)	(1) 酸, 鹼 (色) (2) 二氧化碳(BaCO ₃ 沉澱) (3) 氧化性物質 (沃素澱粉反應) (4) 過錳酸鉀還元性物質 (色) (5)) 鹽化物 (AgCl 沉澱) (6) 一氧化碳 (GC無peak)
定量法	銅氨氣 (未吸取氣體0.5ml未滿)	GC (氧氣 0.5vol%未滿)	KOHaq.(未吸取氣體 0.5ml未滿)	GC (氮氣3.0vol%未滿)

23

99TPDA04021-A

醫療氣體之GMP (醫藥品之製造管理及品質管理基準)

年	進度或預定
2007年	JIMGA策劃醫療氣體之GMP案 基本上建立於通常醫藥品之GMP省令之規章為準。 活動內容通知。厚生勞動省
2008年	4月開始約1年為目標，由協會會員以志願方式開始運用GMP.
2009年	會員之運作結果為基礎修正GMP案。 對於JIMGA修正案，和厚生勞動省協議，作為GMP之施行計劃。

24



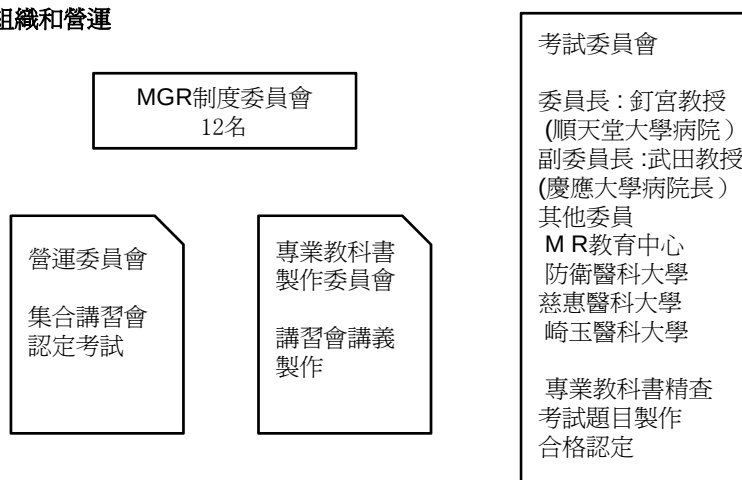
本資料非經許可不得翻印

MGR認定制度

MGR制度委員会

對於MGR制度

組織和營運



MGR 制度之概要

引進MGR制度之背景:

- (1) 今後醫療氣體之重要性越來越高，各種規範也愈加嚴格之狀況下，考慮其製造、流通基礎，和其他藥品完全不同，因此為謀求提升醫療氣體事業工作者之素質及提高醫療氣體界之社會評價，另引進「MGR制度」以與現有之MR資格制度區別。
- (2) 依平成18年修正之藥事法，廢除特例販賣，隨著轉移至批發商，因此希望MGR成為新的資格要件之一。
- (3) 隨著轉移至批發商，取得MGR資格成為新的資格要件，所以自平成19年開始實施MGR研修制度。

27

研修制度之概要

- (1) MGR研修之基本方針
 - MGR研修作為繼續性事業，而每年實施。
 - 以全國性一律公平之研修內容，實施研修。
- (2) 研修期間
 - * 集合講習 二天 研修時間7月～8月
 - * 認證考試 12月
- (3) 研修會場

集合教育之講習會場，為3個會場
(東京地區、大阪、關西、九州地區)
- (4) 認證考試會場

全國9處 (每地區之總部)

28

研修制度之概要

(4) 使用研修專業教科書

1) 醫療氣體專業教科書

- ・醫療氣體所必要之事項:日本藥局方, 藥事法, 高壓氣體保安法, 醫療氣體相關設備.
- ・疾病和治療:呼吸, 循環, 神經系, 微生物學, 居家醫療.
- ・藥理學.藥劑學:關於醫療氣體吸入之藥理.藥劑, 日本藥典.

2) MGR教育中心發行之教科書 III (醫藥概論編)

- ・醫療制度.經濟.醫療報酬.藥價制度等, 售後調查, 附件文書.

(5) 研修制度之導入教育研修時數之確認及繼續教育

- ・引進教育是作為MGR要修得必要之基礎性知識.
- ・繼續教育是修得基礎性知識要保持同時, 隨著醫學, 藥學之進步補充必要之新內容.

研修制度之概要

(6) 研修方法:

- 1 研修制度是集合教育和企業內教育為基本。
- 2 由有登記之企業在企業內教育。
- 3 只有受過集合教育之單位取得者, 才滿足認定考試受考要件。

(對於未取得者要實施補講習)

99TPDA04021-A

研修制度之概要

I -1.導入教育 (依集合教育之研修時數)	I -2.導入教育 (依企業內教育之研修時數)
1. 醫療氣體 8小時以上 ・ 疾病和治療 ・ 藥理學 ・ 藥劑學 2. 醫藥概論 8小時以上 (醫藥品概論, 倫理及法規.制度) ・ 附加文件 ・ PMS	1. 醫療氣體 12小時以上 2. 醫藥概論 12小時以上 3. 技能, 實作 10小時以上 4. 高壓氣體保安法 5小時以上 5. 製品知識 企業之必要時數 (>5 小時) 6. 其他之研修 企業之必要時數 (>5 小時)

31

99TPDA04021-A

研修制度之概要

II 繼續教育 (企業內教育研修時數)
. 疾病, 藥理, 藥劑 3小時以上 . PMS 3小時以上 . 倫理 3小時以上 . 醫藥概論 3小時以上 (醫藥品概論, 倫理及法規, 制度) 技能, 實作, 製品知識

32



本資料非經許可不得翻印

MGR認定資格

第1次認定考試

實施年月日	平成20年3月 8日
考試人數	920 名
合格者	785 名 (86%)

第2次認定考試

實施年月日	平成20年12月 8日
考試人數	1,120 名
合格者	997 名 (89%)

第3次認定考試

實施年月日	平成21年12月 6日
考試人數	683 名

3. 營業所管理者資格

醫療用氣體類之營業所管理者資格:

- A 舊制中學,高校或是同等學歷以上學校畢業,藥學或化學相關專門課程研修完成者.
- B 舊制中學,高校或是同等學歷以上學校畢業,藥學或化學相關課程研修完成後,從事指定批發醫療用氣體類之販賣或授予相關工作經驗3年以上者.
- C 從事指定批發醫療用氣體類之販賣或授予相關工作經驗5年以上者.
- D 都道府縣知事A~C掲載者及同等以上知識經驗認定者.

現在本協會發起的「醫療用氣體情報擔當者(MGR)認定制度」是依照醫療用氣體特別強化之研修制度要綱實施的現地講習及考試,並且是相當於法律明訂的「醫藥品處理專家」教育制度的指定資格.

此外通告所主張的「繼續研修・努力講習」正是符合MGR意識下發佈的事項.

但是現在因為種種理由,MGR資格檢定僅在部份地域實行.

99TPDA04021-A

END

35



本資料非經許可不得翻印

各國鋼瓶及閥使用規範

游仁傑技委會召集人/中華民國工業氣體協會

高壓氣體無縫容器(鋼瓶)

	台灣	日規	美規	歐規
規格	FP150kg/cm ² / TP250kg/cm ²	一般高壓無 縫容器 FP14.7 Mpa /TP24.5MPa	DOT-3A, DOT- 3AA... DOT-3AL...	FP150Bar/ FP200Bar/ FP300Bar
引用 之規 範	CNS12242-B5107 DOT3AL,	日本高壓氣 體保安法/一 般高壓氣體 保安規則	美國聯邦法規 49CFR178.37 49CFR107.807 etc.	ISO 9809- 1, ISO7866 ...etc.
代表 之生 產廠	巨翔金屬 益材科技....	昭和 高壓, 住 友金屬...	NORRIS, CPI, ...	WORTHINGT ON, SMG, ...



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-B

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>内容積</td> <td>VOLUMETRIC CAPACITY</td> <td>40.2% L (—)</td> </tr> <tr> <td>耐圧試験圧力</td> <td>HYDRAULIC TEST PRESSURE</td> <td>24.5 MPa (250 kg/cm²)</td> </tr> <tr> <td>最高充填圧力</td> <td>MAXIMUM FILLING PRESSURE</td> <td>14.7 MPa (150 kg/cm²)</td> </tr> <tr> <td>容器重量</td> <td>TARE WEIGHT</td> <td>APPROX. 42 kgs (—)</td> </tr> </table>	内容積	VOLUMETRIC CAPACITY	40.2% L (—)	耐圧試験圧力	HYDRAULIC TEST PRESSURE	24.5 MPa (250 kg/cm ²)	最高充填圧力	MAXIMUM FILLING PRESSURE	14.7 MPa (150 kg/cm ²)	容器重量	TARE WEIGHT	APPROX. 42 kgs (—)
内容積	VOLUMETRIC CAPACITY	40.2% L (—)											
耐圧試験圧力	HYDRAULIC TEST PRESSURE	24.5 MPa (250 kg/cm ²)											
最高充填圧力	MAXIMUM FILLING PRESSURE	14.7 MPa (150 kg/cm ²)											
容器重量	TARE WEIGHT	APPROX. 42 kgs (—)											

仕様 SPEC. 高圧ガス保安法 容器保安規則 一般検査なし、容器告示

設計 CHANGE RECORDED

管理対象 版 7.-9 技術課	
3 キャップ	炭素鋼 1
2 ネックリング	炭素鋼 1 マタハ鋳鉄
1 本体	Cr-Mo鋼 1 SAE4130-S

機械的性質	No. 品名 (NAME)	材質 (MATL.)	数量 (PCS.)	備考 (REMARKS.)
引張り強さ N/mm ²	引張り強さ N/mm ²	伸び % (GL 50mm)	APPROX. 830 ~ 950	15 以上
700 以上	830 ~ 950	15 以上	97.5, 19	昭和高压工業株式会社 SHIMADA KIKO KOGYO CO., LTD. JAPAN

名	NAME	UL40M	図	DRG. NO.
称	継目なし高圧ガス容器		番	AS.4.40019

99TPDA04021-B

REV.	ECN - DESCRIP.	DATE	DRWN.	CHKD.	APP.

Choice of Neck Ring Threads

- 3 1/8-11 UNS Thd.
- 3 1/8-7 UNS Thd.
- 3/4-11 UNS Thd.
- 3/4-14 NGT OR COMPARABLE

SPECIFICATION: DOT 3AA 2400

MODEL: 8BC300S

1. Principal Elements: - Min. water capacity: 103.4 lbs (47 kg) - Water volume: 2868 in³ (47 liter) - Approx. cyl. weight: 131 lbs (59.4 kg) - DOT Service pressure: 2400psi (165.5 bar) - Test pressure: 4000psi (275.8 bar)	3. Manufacture: - Hot billet pierce followed by hot drawing.
2. Material: - Chrome-Moly steel, (A.I.S.I. 4130X)	4. Heat Treatment: Q & T
5. Norris Standard Mechanical Properties: - Tensile: ≥ 105,000 psi (724 MPa) - Elong: ≥ 20% (on 2" gauge) - Flattening: to 6x without cracks	

D.O.T. Wall Stress Calculations: $S = P(1.3D^2 + 0.4d^2)/(D^2 - d^2)$

S = Maximum wall stress, psi $S = 4000 [1.3 (9.183)^2 + 0.4 (8.735)^2] / (9.183^2 - 8.735^2)$

P = Test pressure, psi

D = Outside diameter, inch

d = Inside diameter, inch

Required Minimum tensile: $69.835 = 104,231 \text{ psi (718.7 MPa)}$

NORRIS CYLINDER COMPANY

DOCUMENT CONTROL

NON CONTROLLED COPY

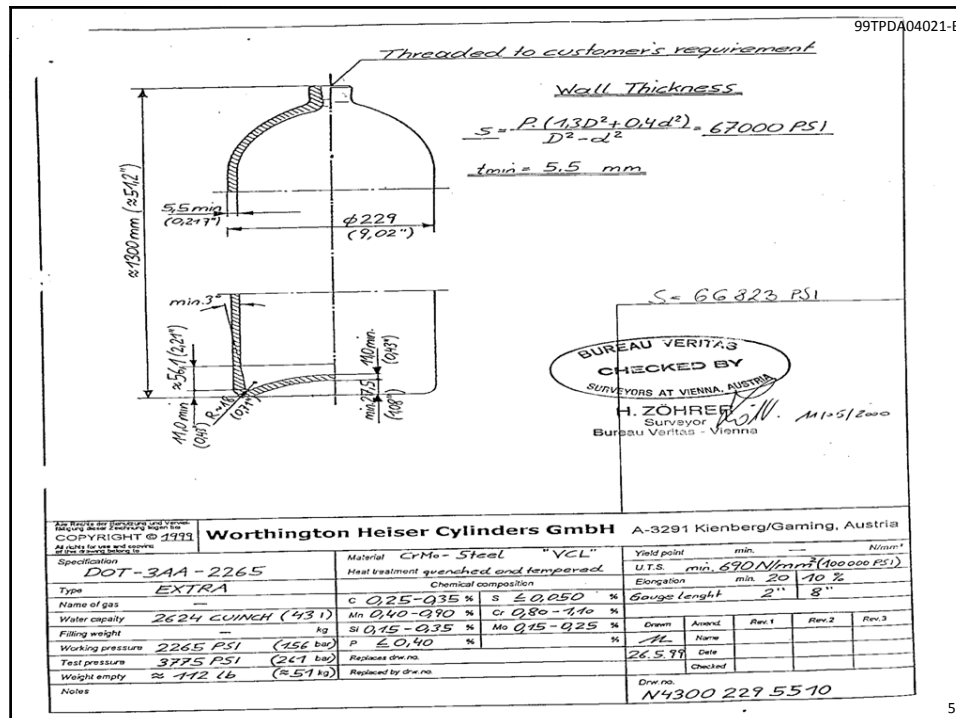
By *[Signature]* Date *4/14/05*

NORRIS CYLINDER COMPANY

P.O. BOX 7486 LONGVIEW, TEXAS 75607

REFILLABLE SEAMLESS STEEL GAS CYLINDER, MODEL 8BC300S

SCALE	NOT TO SCALE	DRAWING NO.	REV.
DWN BY	RS	4/14/05	
CHK'D BY	<i>[Signature]</i>	901A-A-9663	00
APP'D BY	<i>[Signature]</i>	SHEET NO. 1	OF 1 SHEETS



5

TABLE 2. STANDARD ELASTIC EXPANSION AND K-FACTOR LIMITS
UNLESS OTHERWISE CALCULATED

99TPDA04021-B

2a INDUSTRIAL HIGH PRESSURE SEAMLESS STEEL CYLINDERS

Nominal Oxygen Capacity (Cu. Ft.)	ICC/DOT Spec.	Service Pressure (psi)	Test Pressure (psi)	Nominal Dimensions ⁽¹⁾		"K" Factor (x10 ⁻⁷)	Elastic Expansion Rejection Limit (cc)
				Outside Diameter (In.)	Length (In.)		
20	(5) 3AA	2015	3360	5 1/4	13 3/4	1.27	16.7
20	3AA	2015	3360	5 1/4	12 1/2	1.27	18.2
20	3AA	2015	3360	5 1/4	14 1/2	1.25	19.8
40	3A	2015	3360	6 1/4	21	1.30	32.7
40	3A	2015	3360	6 1/4	18 1/2	1.28	41.3
55	3A	2015	3360	5 3/4	37	1.30	45
55	3A	2015	3360	5 3/4	32	1.30	57
55	3A	2015	3360	5 3/4	30	1.28	47
80	3A	2015	3360	7	32 1/2	1.27	63
80	3A	2015	3360	7	32 1/2	1.26	80
80	3A	2215	3700	7 1/2	30	1.27	58
80	3A	2215	3700	7 1/2	30	1.27	73
110	3A	2015	3360	7	43	1.27	88
110	3A CR-MO ⁽³⁾	2015	3360	7	43	1.27	110
110	3A	2015	3360	7	43	1.26	110
125	3A CR-MO ⁽³⁾	2265	3775	7	43	1.27	110
125	3A	2265	3775	7	43	1.26	110
150	3A	2015	3360	7 3/8	46 1/2	1.24	133
200	3A	1800	3000	9	51	1.30	179
200	3A CR-MO ⁽³⁾	1800	3000	9	51	1.30	225
200	3A	1800	3000	9	51	1.30	225
200	3A	2000	3360	9	51	1.29	178
220	3A	2015	3360	9	51	1.24	216
220	3A CR-MO ⁽³⁾	2015	3360	9	51	1.24	216
250	3A CR-MO ⁽³⁾⁽⁴⁾	2260	3775	9	51	1.30	227
250	3A CR-MO ⁽³⁾⁽⁴⁾	2265	3775	9	51	1.30	227
250	3A	2265	3775	9	51	1.24	216
250	3A	2400	4000	9	51	1.30	181
250	3A CR-MO ⁽³⁾	2400	4000	9	51	1.30	227
250	3A	2400	4000	9	51	1.30	227
290	3A	2400	4000	9 1/4	55	1.30	230
300	3A CR-MO ⁽³⁾	2400	4000	9 1/4	55	1.27	251
400	3A	2400	4000	10 3/8	56	1.30	343
400	3A	5835	9 1/2	51	1.30	229	
400	3A	3600	6000	9 1/2	51	1.30	230
435	3A	6000	10000	9 1/2	51	1.29	209
500	3A	4500	7500	9 3/8	51	1.28	226
560	3A	5000	3350	9 3/8	51	1.28	227
660	3A	6000	10000	9 3/8	51	1.28	226
800	3A	7500	12500	10 1/4	51	1.28	224

- NOTES:
- Dimensions of cylinders and tubes are nominal figures and may vary slightly with various cylinder manufacturers.
 - For data on cylinders not listed or for additional information, contact the original cylinder manufacturer.
 - Prior to 1948, the designation "3AA" was not used to indicate cylinders made from alloy steels and made to higher wall stresses than 3A cylinders. Therefore, the elastic expansion rejection limits listed for cylinders made of chrome-moly or alloy steels must not be used to indicate the suitability of a cylinder for further services unless the cylinder can be identified as being made from chrome-moly or alloy steel.
 - All Taylor-Wharton/Harrisburg Steel manufactured "W.D." (War Department) cylinders 9" O.D. x 51 inches long and stamped 3A2260 or 3A2265, and 9 1/4" O.D. x 55 inches long and stamped 3A2400, were manufactured from 4130 chrome-moly steel and qualify under the "3AA" specification. However, "W.D." cylinder 9" O.D. x 51" long stamped 3A1800, 3A2015 or 3A2400 may be either "3A" or "3AA" cylinders and shall be handled per note 3.
 - Marlison Co. began producing this cylinder model in 1986 and each cylinder is stamped "REE 16.7."

6



本資料非經許可不得翻印

B-3

99TPDA04021-B

.歐規

Sizes Steel High Pressure Cylinders



Outer Diameter [mm]	Water Capacity [l]	Length [mm]	Weight [kg]
83	1,00 - 1,34	200 - 340	1,5 - 1,8
90	1,00 - 2,00	235 - 420	1,6 - 2,6
100	1,45 - 5,00	285 - 785	2,3 - 5,4
102	2,10 - 4,70	355 - 710	2,6 - 5,0
115	1,50 - 5,00	240 - 615	2,4 - 5,5
140	3,00 - 13,50	295 - 1.070	3,8 - 16,5
171	7,70 - 15,00	475 - 835	9,7 - 19,0
178	9,00 - 21,00	505 - 1.060	10,8 - 24,0
204	10,00 - 45,00	450 - 1.520	15,0 - 52,0
229	16,00 - 60,00	560 - 1.780	22,0 - 95,0
267/270	25,00 - 92,00	665 - 1.850	29,0 - 105,0
280	33,00 - 70,00	700 - 1.400	36,0 - 75,0

7

氣體鋼瓶閥各國現用規格

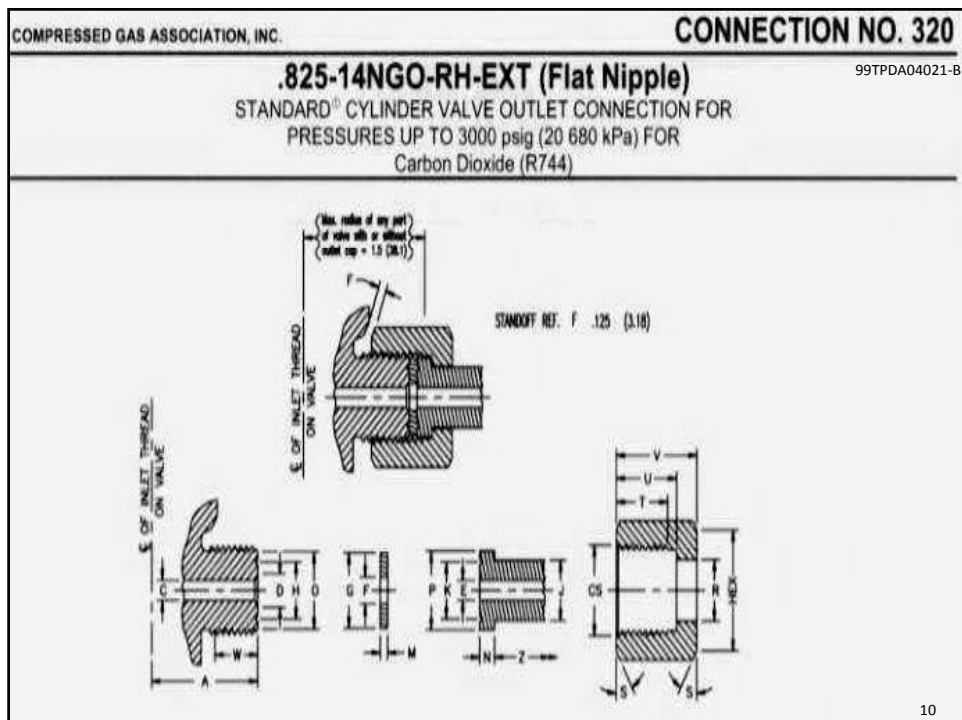
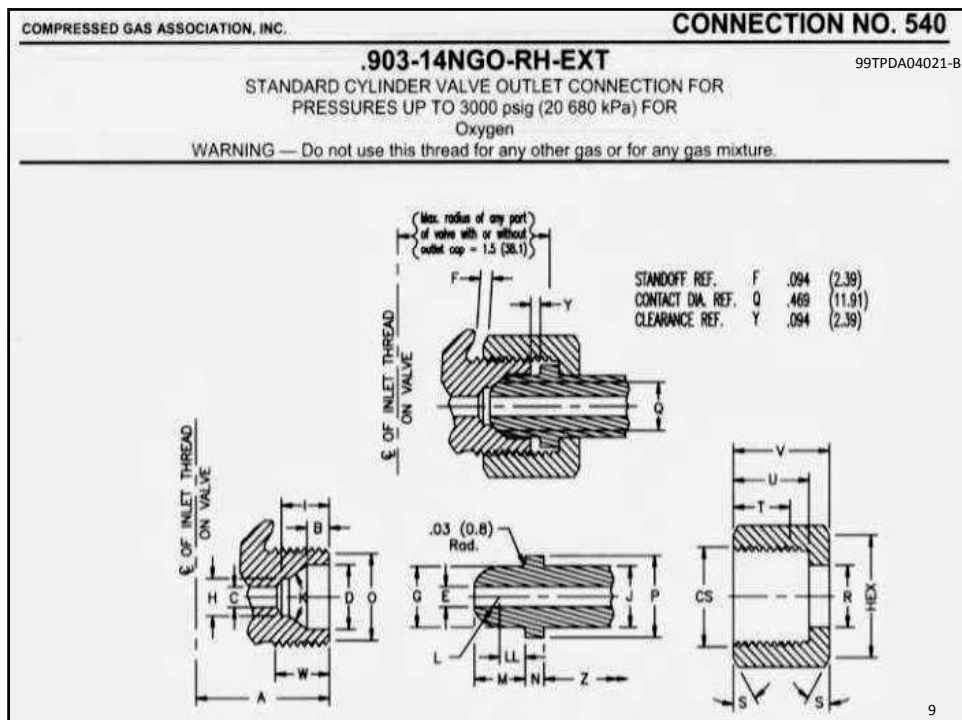
99TPDA04021-B

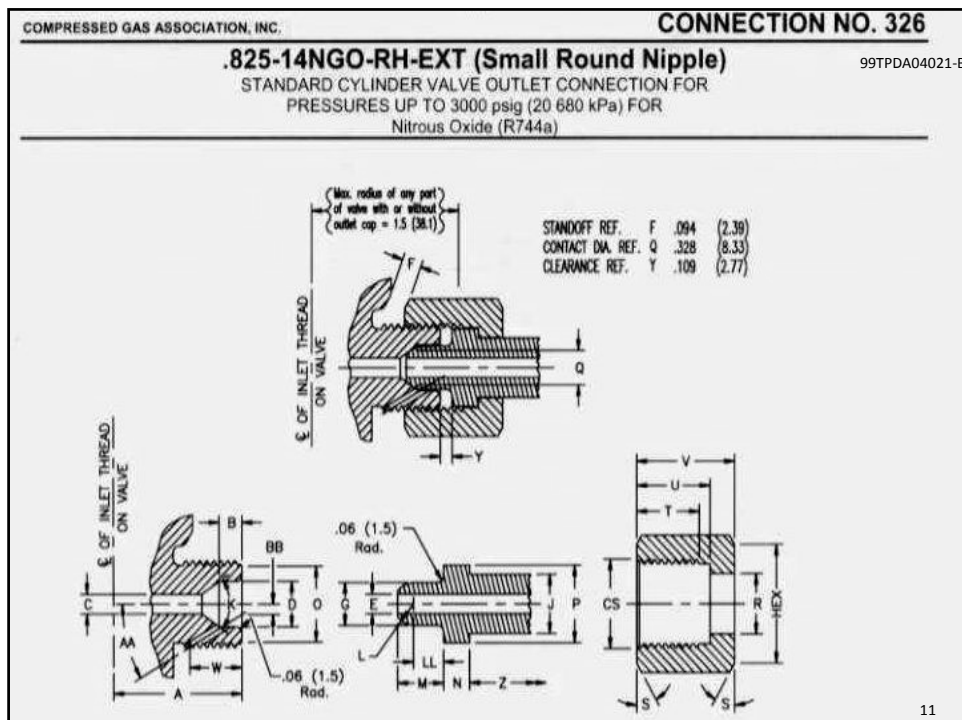
	台灣	日規	美規	歐規
氧氣 O ₂	W23-14-RH-INT *	W23-RH Yoke 2 * 5	CGA540 Yoke2 * 5	DIN9 R3/4-RH-EXT
二氧化碳 CO ₂	W22-14-RH-EXT *	W22-RH Yoke 1 * 6	CGA320 Yoke 1 * 6	DIN6 W21.8-RH-EXT
笑氣 N ₂ O	- --	W22RH/W26RH Yoke 3 * 5	CGA326 Yoke 3 * 5	DIN8 3/8-RH-EXT
引用之規範	CNS10848-B5104 CNS1261-Z1001	高壓氣體保安 法& JIS B8246	CGA V1	DIN & EIGA
備註	Yoke valve: pin-index type valve CGA: 美國壓縮氣體協會 DIN: 德國工業標準 EIGA: 歐洲工業氣體協會			

8



本資料非經許可不得翻印





99TPDA04021-B

END . Thanks

如有指教, 請Mail:

Albert.yutw@msa.hinet.net

游仁傑

12



本資料非經許可不得翻印

醫用氣體GMP品質作業要點說明

秦福壽 GMP專家

 社團法人中華無菌製劑協會

2010.09. 20(南區) / 21(北區)

1

『99年醫用氣體GMP管理之研究』

委辦：食品藥物管理局(TFDA)風險管理組

承辦：社團法人中華無菌製劑協會(TPDA)

業務內容：

1. 對業者：

(1).說明會(一)……6/21，6/23已舉辦

(2).說明會(二)……今天舉辦

(3).論壇……10月；重點為GMP文件與確效等作業

(4).赴廠輔導；15家

2. 對稽查人員：醫用氣體工廠實務講解、工廠見習

3. 建立醫用氣體中英對照詞彙資料庫

2



本資料非經許可不得翻印

『99年醫用氣體GMP管理之研究』

本研究計畫對於業者之

1. 說明會(一)
2. 說明會(二) 與
3. 論壇

這三項業務之間的連貫性：

99 年度「醫用氣體 GMP 管理之研究」關於業者之業務

說明會(一)

1. GMP 概念(GMP、PIC/S GMP、ISO 9000)
2. 醫用氣體相關法規
3. 如何瞭解 PIC/S GMP
4. GMP 硬體與軟體概念
5. 醫用氣體 PIC/S GMP 文件參考清單
6. Site Master File 製作說明與參考例
7. 批次分包裝指示兼紀錄製作說明及參考例

↑說明細節

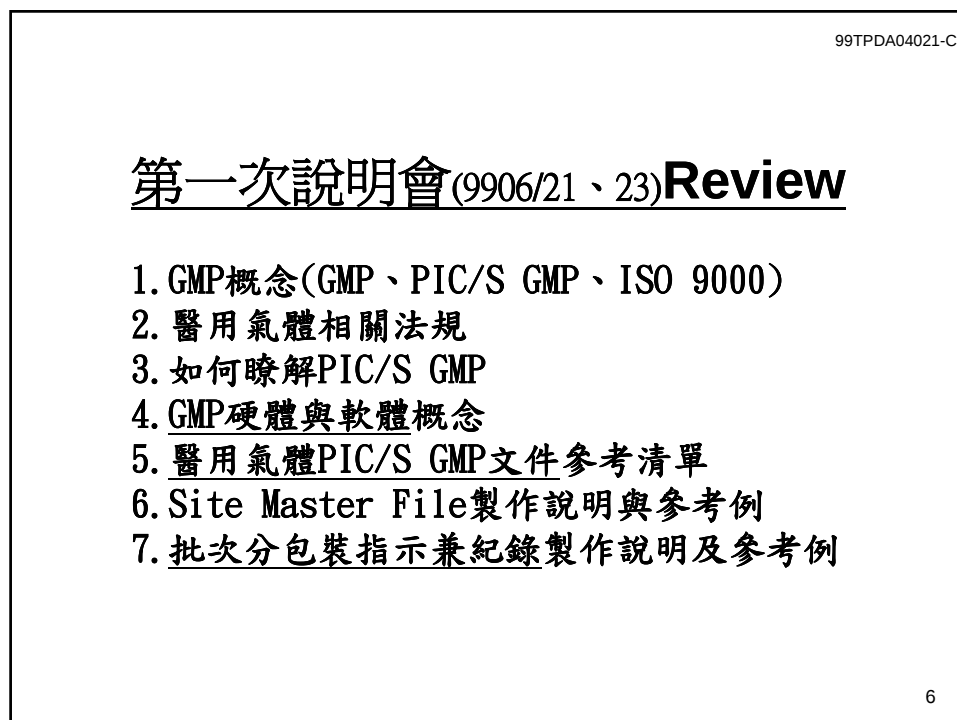
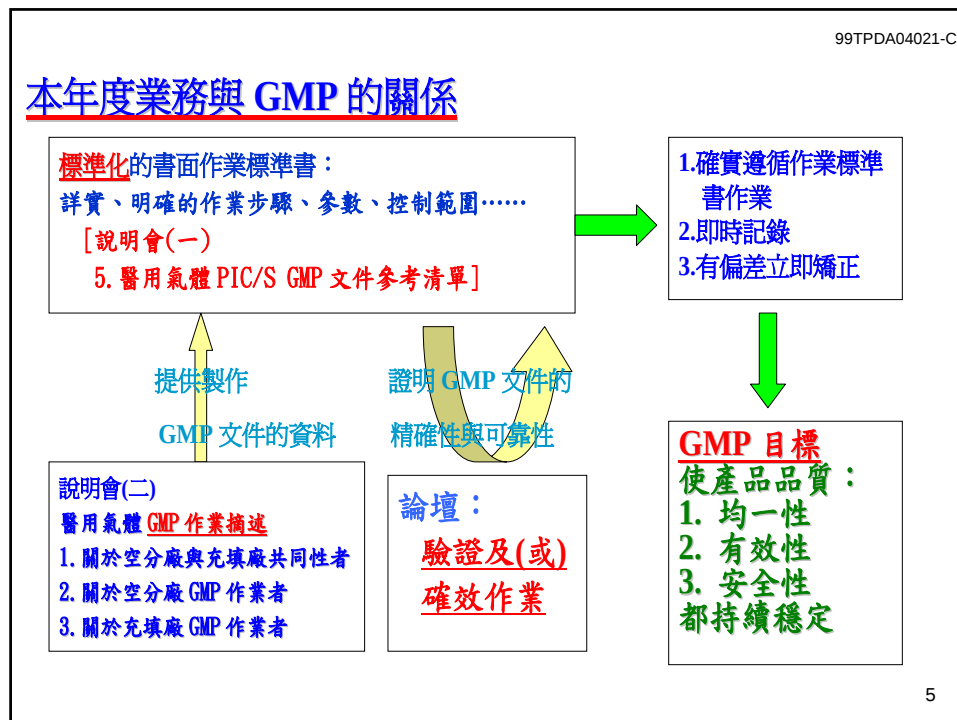
說明會(二)

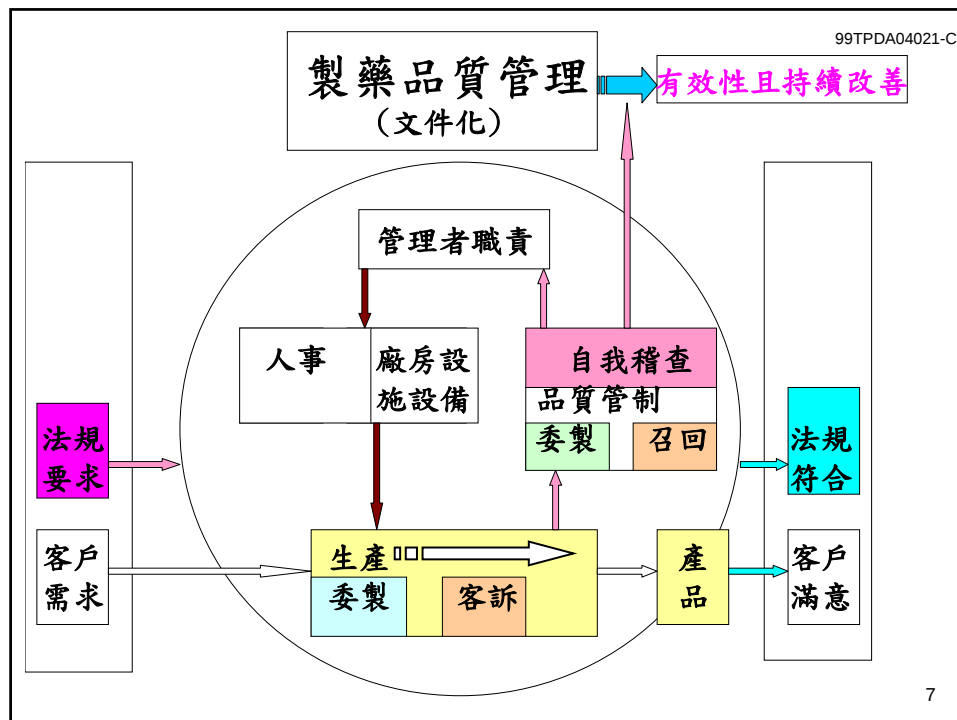
醫用氣體 GMP 作業摘述

1. 空分廠與充填廠共同性 GMP 作業摘述
2. 空分廠 GMP 作業摘述
3. 充填廠 GMP 作業摘述
4. 交流討論

論壇

1. GMP 文件系統
2. 批次紀錄
3. 確效文件
4. 實作





我國醫用氣體的GMP規範

1. 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)

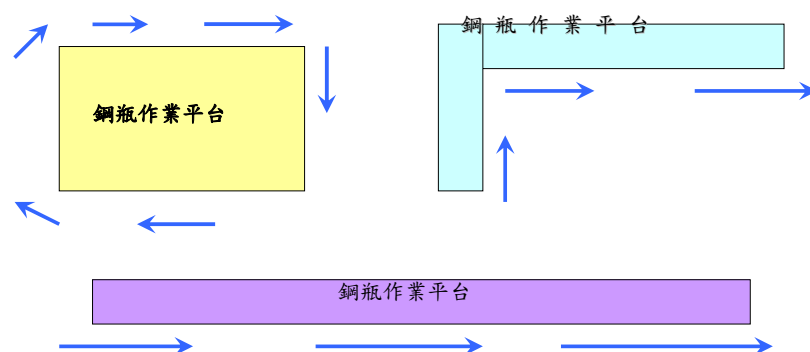
[PIC/S Guide to GMP part 1]

- + 2. 前項指導手冊的Annex 6
- + 3. 前第1. 項指導手冊的Annex 11, 15, 20, ……
- + 4. 各國藥典及勞安衛等有關法規
- 前述各規範中的不相關部份
- + 5. 各廠家的實際作業

GMP硬體(廠房設施與設備)的原則

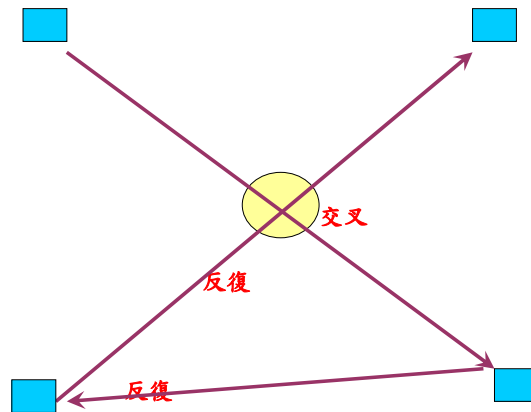
- 符合使用目的
場址、設計、結構、修改、維修
- 防範混淆
作業動線順暢
- 防範污染及(或)交互污染
共同：整齊清潔、維護、不積粉塵、無污垢
廠房：不積水、通風
設備：專用設備、共用儲槽(槽車)裝逆止閥

好的動線：順暢



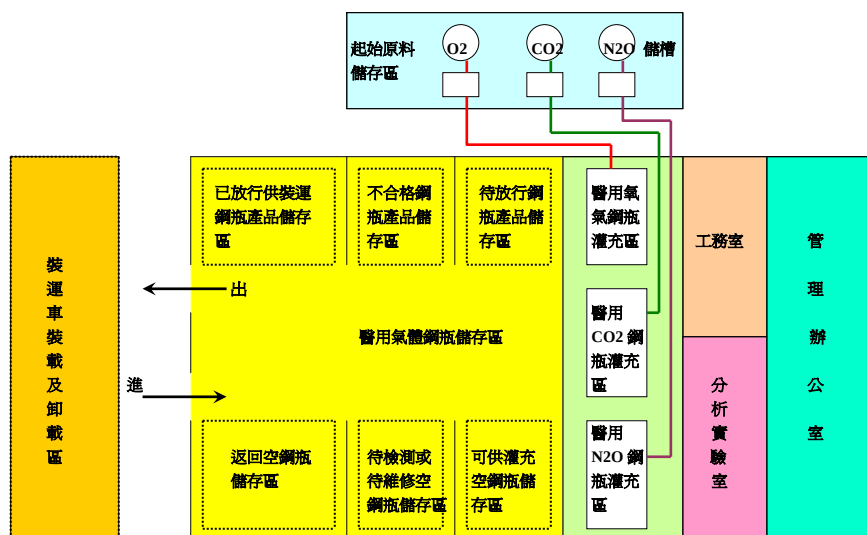
99TPDA04021-C

不好的動線：交叉。反復。



11

99TPDA04021-C



12

PIC/S GMP 文件類別

1. Site Master File.....GMP特有
2. Specification屬於第三階文件
3. Batch Formula & Batch Manufacturing Instruction & RecordGMP特有
[ASU廠的批次文件]
4. Batch Packaging Instruction & RecordGMP特有
[Filling廠的批次文件]
5. SOPs.....相當於第二第三階文件
6. Records.....相當於第四階文件

< 公司 / 工廠全衛 >

文件名稱	Site Master File [參考格式]	頁 碼	第 2 頁
文件編號	1GM001 版次	1	共 37 頁
		生效日期	

目 錄

C.1 基本資料	
C.1.1 工廠的簡要資料(包括廠名、地址)、與其他廠地的關係.....	第 4 頁
C.1.2 主管機關核准的藥品製造作業.....	第 4 頁
C.1.3 在本廠地所進行的所有其他製造作業.....	第 4 頁
C.1.4 本廠地之名稱及明確地址, 包括電話、傳真及 24 小時聯絡電話.....	第 4 頁
C.1.5 本廠址實際生產之藥品類別、處理特定毒性或危害性物質之資訊及其製造方法(使用專用或切換生產).....	第 5 頁
C.1.6 本廠地簡述(面積、位置、周邊環境及其他製造作業).....	第 5 頁
C.1.7 從事品保、生產、品管、儲存及運輸的員工人數.....	第 6 頁
C.1.8 使用外部之與製造及檢驗有關的科學、檢驗或其他技術協助.....	第 6 頁
C.1.9 簡述負責製造之工廠的品質管理系統.....	第 6 頁
C.2 人事	
C.2.1 包含生產與品質管制的品保措施組織圖.....	第 9 頁
C.2.2 重要人員之資格、資歷及職責.....	第 9 頁
C.2.3 概述基礎訓練與在職訓練措施, 以及如何保存訓練紀錄.....	第 10 頁
C.2.4 從事生產之人員的健康規定.....	第 10 頁
C.2.5 包括穿著的員工衛生規範.....	第 11 頁
C.3 廠房設施與設備	
C.3.1 附有比例尺之製造區域的簡圖或描述(不需建築圖或工程圖).....	第 12 頁
C.3.2 建材與塗料之性質.....	第 12 頁
C.3.3 簡述通風系統。有來自空氣傳遞污染之潛在風險的關鍵區域應予較詳細描述(最好有該系統的概要圖)。應提及無菌產品之製造房間的分級.....	第 13 頁
C.3.4 處理高度毒性、危害性與致敏物質的特定區域.....	第 15 頁
C.3.5 簡述水處理系統, 包括衛生處理.....	第 16 頁
C.3.6 廠房與設施維護計畫(描述已訂定的維護計畫與紀錄系統).....	第 19 頁
C.3.7 簡述主要的生產與管制實驗室之設備.....	第 21 頁
C.3.8 設備維護計畫(描述已訂定的維護計畫與紀錄系統).....	第 24 頁



< 公司 / 工廠全衛 >

99TPDA04021-C

文件名稱	Site Master File [參考格式]	頁 碼	第 3 頁
文件編號	1GM001	版次	1
生效日期			

C.3.9 包括紀錄系統的驗證與校正。電腦化系統確效的措施.....	第 25 頁
<u>衛生處理</u>	
C.3.10 要有可用的製造區域與設備之清潔的書面規格及作業程序.	第 27 頁
<u>C.4 文件</u>	
C.4.1 製造作業所需文件之制訂、修訂、與分發.....	第 28 頁
C.4.2 其他地方沒提到而與產品品質有關的所有文件(例如：空氣及水之微生物控制).....	第 29 頁
<u>C.5 生產</u>	
C.5.1 簡要描述生產作業，盡可能使用明列重要參數的作業圖或流程图.....	第 30 頁
C.5.2 原料、分包裝材料、散裝產品及最終產品之待驗、取樣、放行及儲存等處理措施.....	第 31 頁
C.5.3 重工或再製的處理措施.....	第 31 頁
C.5.4 不合格原物料與產品的處理措施.....	第 33 頁
C.5.5 簡述製程確效的一般策略.....	第 33 頁
<u>C.6 品質管制</u>	
C.6.1 描述品質管制系統以及品質管制部門作業程序對於最終產品放行的措施.....	第 34 頁
<u>C.7 委託製造與委託檢驗</u>	
C.7.1 描述評鑑受託者符合 GMP 規範的方法.....	第 35 頁
<u>C.8 運輸、客訴與產品召回</u>	
C.8.1 運輸的措施與紀錄系統.....	第 36 頁
C.8.2 處理客訴與產品召回的措施.....	第 36 頁
<u>C.9 自我稽查</u>	
C.9.1 簡述自我稽查系統.....	第 38 頁
附件一 本廠地位址圖	
附件二 本廠廠區平面圖	
附件三 品質保證系統組織圖	
附件四 本廠各廠區房平面圖	
附件五 空調系統圖	
附件六 作業場所壓差圖	
附件七 水處理系統圖	
附件八 本廠品質文件清單	
附件九 各類劑型之製造管制流程图	

15

A B C 藥 廠

99TPDA04021-C

批次分裝(包裝)指示兼紀錄(參考格式)

文件名稱	xxxxxxxx 分裝(包裝)指示兼紀錄			頁 碼	第 3 頁
文件編號	版次	批號	生效日期	共 8 頁	

分裝(包裝)作業指示及紀錄

作業者：_____ 簽名式：_____ 作業者：_____ 簽名式：_____

日期	時間	作業者	核對者
----	----	-----	-----

1. 清線與清線檢查：

1.1 確認作業區、作業線、作業機台等設備均已清潔：

且已無與本批作業不相關(包括前批使用)

之：

- 任何容器
- 任何分包裝材料
- 任何標籤、說明書、文件
- 其他雜物(尤其是標示不明的物件)

1.2 確認本分裝(包裝)線及所有相關設備業

依 SOPXXX 「XXX 機與包裝線清潔方法」清潔。

1.3 在本分裝(包裝)線上及設備上作業的前

批產品：

品名：_____

批號：_____

ETC. ETC.

16



本資料非經許可不得翻印

Annex 6第4.1

充填作業之批次紀錄中所登錄的資料，應能供追溯檢討該批次作業的重要事項與內容。合適時，下列內容應列入紀錄中

- 產品名稱；
- 充填日期與時間；
- 充填站之辨識資料；
- 使用之設備；
- 該氣體或混合氣體中各組成氣體之規格與參照資料
- 充填前應執行的準備動作；
- 充填前與充填後之容器的數量與規格；
- 充填作業之操作者姓名；

Annex 6第4.1(續)

- 各重要充填過程之操作者簽署〈如清線、鋼瓶接收、鋼瓶排空等作業〉
- 在標準條件下應遵照及實際執行操作之重要操作參數，藉以保障正確之充填；
- 各品管試驗之結果及試驗前各測試用設備之校正處所、校正日期、對照用氣體之規格與校正結果之數據等；
- 為確保容器已完成充填之查驗結果；
- 批次標籤之樣品；
- 充填作業中發生的問題、異常事件與偏離既定作業程序之授權核可簽章；
- 充填作業之管理者的簽章、日期，以表徵其對作業之同意。



99TPDA04021-C

醫用氣體 **PIC/S GMP** 文件參考清單

19

99TPDA04021-C

醫用氣體**GMP**作業摘述

20



本資料非經許可不得翻印

今天的主題

醫用氣體的GMP作業摘述

⊙可供製作各PIC/S GMP文件之參考⊙

- 一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述
- 二. 空分廠GMP作業摘述
- 三. 充填廠GMP作業摘述
- 四. 交流討論

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

1. 一般事項

GMP目標：產品品質持續有效、安全、均一。

- (1). 因高度自動化，所以GMP作業重點在於自動化系統的正確性與持續穩定性。
- (2). 因容器回收重複使用，所以容器管理是防止交互污染的重點。
- (3). 如何防範錯接『接頭』是防止錯誤的重點。

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

2. 人事

- (1). 品管部門應與生產部門相互獨立(組織圖)是GMP的基本精神
- (2). 以職務說明書明訂個人權責
- (3). 人員應依任用資格任用
- (4). 各關鍵人員的姓名/職稱/學經歷應有書面資料
- (5). 要做教育訓練[GMP理論與實務]
- (6). 要有包括人員資格認證的人事資料

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

3.品質系統(QC/QA系統)

- 3.1. 計畫性變更要有變更管制程序
- 3.2. 對於偏離GMP作業指示要有處理程序
- 3.3. 對於不合格情事要有矯正預防措施
- 3.4. 要有自我稽查程序及其排程
- 3.5. 委託製造/委託檢驗者要有合約書
 - 3.5.1. 合約商資格認可程序
- 3.6. 客訴要有處理程序
- 3.7. 產品召回要有處理程序

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

3.品質系統(QC/QA系統)

3.8. 驗證與確效

- (1). 確效主計畫書
- (2). 確效的風險分析
- (3). 各設施/設備之設計/安裝/操作/性能驗證
- (4). 關鍵性製程識別與製程確效計畫書
- (5). 自動化管制與監控系統確效計畫書
- (6). 鋼瓶之清潔方法確效計畫書
- (7). 分析方法確效計畫書
- (8). 定期審查/再驗證/再確效作業標準
- (9). 驗證/確效後的變更管制作業標準

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

4. 廠房/作業場所/設施

- (1). 廠房/作業場所/設施要有維護計畫
- (2). 未經授權人員入廠/入作業場所要有管
制
- (3). 醫用與非醫用氣體場所/設備要適當隔
離

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

5. 設備/直接容器(儲槽/槽車/鋼瓶等)與物料

- (1). 設備要有維護計畫
- (2). 需要校正之設備/儀器/量具要有校正計畫
- (3). 各種容器應適合醫用氣體使用
- (4). 各種氣體要使用它的專用閥件
- (5). 容器完全排空時要有污染防制措施
- (6). 設備及容器要有清潔方法並證明其有效性
- (7). 與產品品質有關之物料應有接收/取樣檢驗/
標識/儲存/管理等程序。尤其是標籤更應加
鎖專人管理並做核帳。

99TPDA04021-C

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6.品質規格與檢驗方法

- (1). 與產品品質有關之原料、容器、閥件、標仿等物料均應有其品質規格，並據以抽樣檢驗。
- (2). 品質規格至少應包含所依據之藥典的所有項目(可以增加不能減少)及其合格標準。
- (3). 各品質項目的檢驗方法應採用所依據之藥典的檢驗方法。[須參照該藥典內之其他章節的規定]
- (4). 如果檢驗方法非採用所依據之藥典的檢驗方法，則須加強分析方法確效，並須證明該方法優於或至少等於所依據之藥典的方法。

29

99TPDA04021-C

991TPDA04

項目		Ch. P 6 (2007)		EP 6		USP 32		JP 15 (2006)	
		規格	試驗法	規格	試驗法	規格	試驗法	規格	試驗法
ID		助燃性		Complies with the Assay		Complies with the Assay CO2 detector tube		1 助燃性 2. GC	
Production									
含 量		≥ 99.0% V/V O2	定容氣體 吸收裝置	≥ 99.5% V/V O2	Paramagnetic Analyser	≥ 99.0 % V/V O2	定容氣體吸 收裝置	≥ 99.5%vol of O2.	定容氣體吸收裝置
不 純 物 / 純 度	CO	限量	加試液呈 色	≤ 5 ppm V/V	IR analyser	≤ 0.001% V/V	Detector tube		
	CO ₂	同 JP		≤ 300 ppm V/V	IR analyser	≤ 0.03% V/V	Detector tube	限量	加氫氧化銅比濁度
	H ₂ O	加試劑比色		≤ 67 ppm V/V	Electrolytic hygrometer				
	Odor					無嗅	嗅覺		
	酸鹼度	同 JP						限量	加試劑比色
	氧化性物質	同 JP						限量	加試劑比色
	Chloride							限量	加試劑比色
	鹵素	同 JP 之 Chloride							
	N ₂							限量	GC
				End User 規格與檢驗法					
: CO ₂ ≤ 5 ppm V/V, Detector Tube • CO ₂ ≤ 300 ppm V/V, Detector Tube • H ₂ O ≤ 67 ppm V/V, Detector Tube									

30



本資料非經許可不得翻印

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6.品質規格與檢驗方法

(2). 品質規格至少應包含所依據之藥典的所有項目(可以增加不能減少)及其合格標準。

品質規格應依據：

PIC/S GMP總則第4.13：最終產品的規格應包括：

- (1). 產品之指定名稱及其參照代碼(可行時)；
- (2). 配方或參考資料；
- (3). 產品劑型及包裝細節的描述；
- (4). 抽樣和測試的指示或參照的程序；
- (5). 具有合格標準範圍之定性及定量的要求；
- (6). 儲存條件及任何特別處理的注意事項(可行時)；
- (7). 架儲期；

31

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6.品質規格與檢驗方法

(2). 品質規格至少應包含所依據之藥典的所有項目(可以增加不能減少)及其合格標準。 例如

10公升液氧(產品代號xxxxxx)最終產品規格

1. 產品配方：O₂
 2. 劑型及包裝：10公升鋼瓶裝
 3. 抽樣與測試指示：
 4.

<u>測試項目</u>	<u>測試方法</u>	<u>合格標準</u>
(1). 鑑別	助燃性	陽性
(2). 雜質：CO	加試液呈色	限量
(3). 雜質：CO ₂	加試液比濁度	限量
(4). H ₂ O	加試劑比色	限量
(5). 酸鹼度	加試劑比色	限量
(6). 氧化性物質	加試劑比色	限量
(7). 鹵素	加試劑比色	限量
(8). 含量(O ₂)	定容氣體吸收	應在99% v/v以上
 5. 儲存條件與特定注意事項
 6. 架儲期：.....
- 註：測試方法須依據Ch. P 第6版

32



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-C

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6. 品質規格與檢驗方法

(2). 品質規格至少應包含所依據之藥典的所有項目(可以增加不能減少)及其合格標準。 例如

10公升液氧(產品代號xxxxxx)最終產品規格

1. 產品配方：O₂
 2. 劑型及包裝：10公升鋼瓶裝
 3. 抽樣與測試指示：
 4.

測試項目	測試方法	合格標準
(1). 鑑別	Comply with the Assay	陽性
(2). 雜質：CO	IR analyser	NMT 5 ppm v/v
(3). 雜質：CO ₂	IR analyser	NMT 300 ppm v/v
(4). H ₂ O	電解水分計	NMT 67 ppm v/v
(5). 含量(O ₂)	順磁性分析儀	NLT 99.5 % v/v
 5. 儲存條件與特定注意事項
 6. 架儲期：.....
- 註：測試方法須依據EP 第6版

33

99TPDA04021-C

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6. 品質規格與檢驗方法

(2). 品質規格至少應包含所依據之藥典的所有項目(可以增加不能減少)及其合格標準。 例如

10公升液氧(產品代號xxxxxx)最終產品規格

1. 產品配方：O₂
 2. 劑型及包裝：10公升鋼瓶裝
 3. 抽樣與測試指示：
 4.

測試項目	測試方法	合格標準
(1). 鑑別	Comply with the Assay	陽性
(2). 雜質：CO	CO ₂ 檢知管	與CO ₂ 有區分
(3). 雜質：CO ₂	CO ₂ 檢知管	NMT 0.001 % v/v
(4). Odor	嗅覺	NMT 0.03 % v/v
(5). 含量(O ₂)	定容氣體吸收	無氣味
		NLT 99.0 % v/v
 5. 儲存條件與特定注意事項
 6. 架儲期：.....
- 註(1) 測試方法須依據USP 第32版
- (2) Oxygen that is produced by the air-liquefaction process is exempt from the requirements of the tests for *Carbon dioxide* and *Carbon monoxide*.

34



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-C

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6. 品質規格與檢驗方法

(2). 品質規格至少應包含所依據之藥典的所有項目(可以增加不能減少)及其合格標準。例如

10公升液氧(產品代號xxxxxx)最終產品規格

1. 產品配方：O ₂		
2. 劑型及包裝：10公升鋼瓶裝		
3. 抽樣與測試指示：		
4. 測試項目	測試方法	合格標準
(1). 鑑別	助燃性 GC	陽性 主波峰滯留時間相同
(2). 雜質：CO ₂	加試液比濁度	限量
(3). 酸鹼度	加試劑比色	限量
(4). 氧化性物質	加試劑比色	限量
(5). Chloride	加試劑比色	限量
(6). N ₂	GC	限量
(7). 含量(O ₂)	定容氣體吸收	應在99.5 % v/v以上
5. 儲存條件與特定注意事項		
6. 架儲期：.....		
註：測試方法須依據JP 第15版		

35

99TPDA04021-C

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6. 品質規格與檢驗方法

(3). 各品質項目的檢驗方法應採用所依據之藥典的檢驗方法。[須參照該藥典內之其他章節的規定]

[例如Ch. P、USP、JP、EP的O₂定量法，前三者雖然近似但仍有不同，EP則與前三者差異很大。都不可任意交互使用]

36



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-C

CH. P 第6版 O₂定量法

取具有二路活塞及二路出口之100-mL測氮計一具，連接於一平衡管。置足量之潔淨汞於其中。其一出口管則與適當大小之吸氣管相接，吸氣管中置銅絲圈，使之延伸至吸氣管球部之最上端，並加含氟化鉍試液約125mL於吸氣管內。旋轉活塞，使測氮管與吸氣管相通，操縱平衡管，徐徐減低壓力使上述試液(除去空氣泡)充滿出口管及活塞孔，隨即關閉活塞，先將測氮管與活塞之另一孔及另一出口管使之充滿汞，並將出口管連接於本品之貯氣筒，然後旋轉活塞，使測氮管與貯氣管相通，減低測氮管內之壓力，使本品約100mL吸入測氮管中，關閉活塞。操縱平衡管以增加測氮管中檢品之壓力，轉動另一活塞，使與吸氣管相通，將全部檢品壓入吸氣管內，關閉活塞，徐徐搖動吸氣管使試液與氣體及銅絲圈能充分接觸，十五分鐘後大部分氣體應為液體所吸收。為使最後剩餘之檢品容易被吸收起見，可將試液少許吸入測氮管內，再將殘餘氣體壓回吸氣管內，使與試液相接觸，然後再搖動吸氣管，直至殘餘氣體之容積不再減少為止。如有遺留不溶之殘餘氣體，可導入氮氣管內測定之，其容積不得超過1mL。

37

99TPDA04021-C

USP第32版 O₂定量法

Place a sufficient quantity of ammonium chloride-ammonium hydroxide solution, prepared by mixing equal volumes of water and ammonium hydroxide and saturating with ammonium chloride at room temperature, in a test apparatus composed of a calibrated 100-mL buret, provided with a two-way stopcock, a gas absorption pipet, and a leveling bulb, both of suitable capacity and all suitability interconnected. Fill the gas absorption pipet with metallic copper in the form of wire coils, wire mesh, or other suitable configuration. Eliminate all gas bubbles from the liquid in the test apparatus. Activate the test solution by performing two or three tests that are not for record purpose. Fill the calibrated buret, all interconnecting tubing, both stopcock openings, and the intake tube with liquid. Draw 100.0 mL of Oxygen into the buret by lowering the leveling bulb. Open the stopcock to the absorption pipet, and force the Oxygen into the absorption pipet by raising the leveling bulb. Agitate the pipet to provide frequent and intimate contact of the liquid, gas, and copper. Continue agitation until no further diminution in volume occurs. Draw the residual gas back into the calibrated buret, and measure its volume: not more than 1.0 mL of gas remains.

38



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-C

JP第14版 O₂定量法

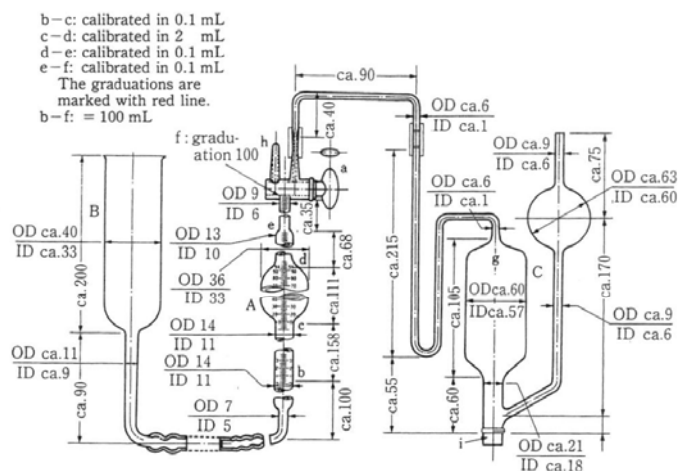
Assay (1) Apparatus – The apparatus is shown diagrammatically in the accompanying figure. A is a 100-mL gas buret having a two-way stopcock a, b – c, d – e and e-f are graduated in 0.1 mL, and c – d is graduated in 2 mL. A is properly connected with a leveling tube B by a thick rubber tube. Fill ammonium chloride-ammonium TS up to the middle of A and B. Place in the absorption ball g of the gas pipette C a coil of copper wire, not more than 2 mm in diameter, which extends to the uppermost portion of the bulb, add 125 mL of ammonium chloride-ammonium TS, and stopper with a rubber stopper i. Connect C with A using the thick rubber tube.

(2) Procedure – Open a, set B downward and draw the liquid in g to the stopper opening a. Then close a. Open a to the intake tube h, and fill A and h with ammonium chloride-ammonium TS by lifting B. Close a, connect h with a container of Oxygen, open a, set B downward and measure accurately 100 mL of Oxygen. Open a toward C, and transfer the Oxygen to g by lifting B. Close a, and rock C gently for 5 minutes. Open a, draw the residual gas back into A by setting B downward, and measure the volume of the residual gas. Report the procedure until the volume of residual gas is constant, and designate this as V (mL). With fresh ammonium chloride-ammonium TS in C, repeat the procedure at least four times, and measure the volume of residual gas. Calculate V and the volume of Oxygen used as the sample with reference to the gas at 20°C and at 101.3 kPa.

Volume (mL) of oxygen (O₂) = calculated volume of the sample (mL)
Calculated volume of V (mL)

39

99TPDA04021-C

JP第14版 O₂定量装置

40



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-C

EP第6版 O2定量法 (Ph. Eur. Method 2.5.27)

Oxygen in gases is determined using a paramagnetic analyzer.

The principle of the method is based on the high paramagnetic sensitivity of the oxygen molecule. Oxygen exerts a strong interaction on magnetic fields, which is measured electronically, amplified and converted to a reading of oxygen concentration. The measurement of oxygen concentration is dependent upon the pressure and temperature and, if the analyzer is not automatically compensated for variations in temperature and pressure, it must be calibrated immediately before use.

As the paramagnetic effect of oxygen is linear, the instrument must have a suitable range with a readability of 0.1% or better.

Calibration of the *instrument*. Make the setting in the following manner. Set the zero by passing *nitrogen R1* through the instrument at a suitable flow rate until a constant reading is obtained. It should be set to zero according to the manufacturer's instructions.

Set the appropriate limit by passing air (20.9% v/v O₂) through the instrument at a suitable flow rate until a constant reading is obtained. The limit should be set to 20.9% v/v in accordance with the manufacturer's instructions.

Assay : Pass the gas to be examined through the instrument at a constant flow rate until a suitable reading is obtained.

41

99TPDA04021-C

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6.品質規格與檢驗方法

- (3). 各品質項目的檢驗方法應採用所依據之藥典的檢驗方法。[須參照該藥典內之其他章節的規定]

[例如USP與EP均有用到檢知管，但應使用各品質規格所依據之藥典的相關章節選用檢知管，更不可任意使用市面的一般檢知管]

42



本資料非經許可不得翻印

99TPDA04021-C

USP 32 O₂ (1/3)**Carbon dioxide –**

Pass 1000 ± 50 mL through a **carbon dioxide detector tube** at the rate specified for the tube: the indicator change corresponds to not more than 0.03%.

Carbon monoxide –

Pass 1000 ± 50 mL through a **carbon monoxide detector tube** at the rate specified for the tube: the indicator change corresponds to not more than 0.001%.

*[NOTE – The **various detector tubes** called for in the respective tests are listed under Reagents in the section **Reagents, Indicators, and Solutions.**]*

43

99TPDA04021-C

USP 32 O₂ (2/3)*** Carbon Dioxide Detector Tube –**

A fuse-sealed glass tube so designed that gas may be passed through it. Contains suitable absorbing filters and support media for the indicators hydrazine and crystal violet.

Measuring range: 0.01 to 0.3 % V/V

[Note: **Available from Draeger Safety, Inc.,** www.draeger.com, **or from Gastec Corp.,** www.gastec.co.jp, distributed in the USA by www.nextteq.com.]

44



本資料非經許可不得翻印

USP 32 O₂ (3/3)

*** Carbon Monoxide Detector Tube –**

A fuse-sealed glass tube so designed that gas may be passed through it. Contains suitable absorbing filters and support media for the indicators iodine pentoxide and selenium dioxide and fuming sulfuric acid.

Measuring range: 5 to 150 ppm

[Note: **Available from Draeger Safety, Inc.,**
www.draeger.com, or from Gastec Corp.,
www.gastec.co.jp, distributed in the USA by
www.nextteq.com.]

EP 6 O₂ User End TESTS

Carbon dioxide. Not more than 300 ppm V/V, determined using a carbon dioxide detector tube (2.1.6).

Carbon monoxide. Not more than 5 ppm V/V, determined using a carbon monoxide detector tube (2.1.6).

Water vapor. Not more than 67 ppm V/V, determined using a water vapor detector tube (2.1.6).



EP 第6版 User End TESTS 檢知管

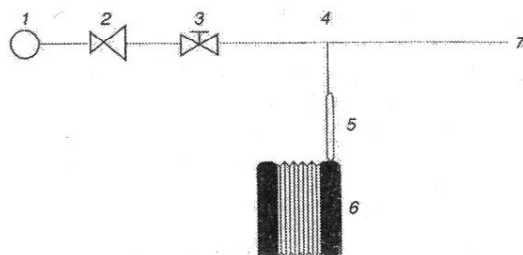


Fig. 2.6.1-1 Apparatus for Gas Detector tubes

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. gas supply | 5. indicator tube |
| 2. pressure regulator | 6. indicator tube pump |
| 3. needle valve | 7. end open to atmosphere |
| 4. "Y" piece | |

(Ph. Eur. Method 2.1.6) **Gas Detector Tubes** (5/7)

Carbon dioxide detector tube. Sealed glass tube containing adsorbent filters and suitable supports for hydrazine and crystal violet indicator. The minimum value indicated is 100 ppm with a relative standard deviation of at most $\pm 15\%$.

Carbon monoxide detector tube. Selected glass tube containing adsorbent filters and suitable supports for di-iodine pentoxide, selenium dioxide and fuming sulphuric acid indicators. The minimum value indicated is 5 ppm or less, with a relative standard deviation of at most $\pm 15\%$.

Water vapor detector tube. Selected glass tube containing adsorbent filters and suitable supports for the magnesium perchlorate indicator. The minimum value indicated is 67 ppm or less, with a relative standard deviation of at most $\pm 20\%$.

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6.品質規格與檢驗方法

- (4). 如果檢驗方法非採用所依據之藥典的檢驗方法，則須加強分析方法確效，並須證明該方法優於或至少等於所依據之藥典的方法。

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6.品質規格與檢驗方法

- (3).

藥典之各藥物品項所收載的檢驗方法應該都已經通過分析方法確效之專一性、範圍、線性、準確性與精密性的確效。所以通常採用藥典的檢驗方法只須做分析方法確效之再現性與波峰對稱性(peak symmetry)的確認就可以。

但如果採用其他替代檢驗方法，則須依各該藥典之分析方法確效的規定，完成完整的分析方法確效以證明其等於或優於各該藥典的方法。

一. 空分廠與充填廠共同性GMP作業摘述

6. 品質規格與檢驗方法

(3).

例如O₂規格採用EP第6版，則其含量測定應採用順磁性分析儀。

如果採用順磁性分析儀則其分析方法確效僅須做再現性與波峰對稱性。

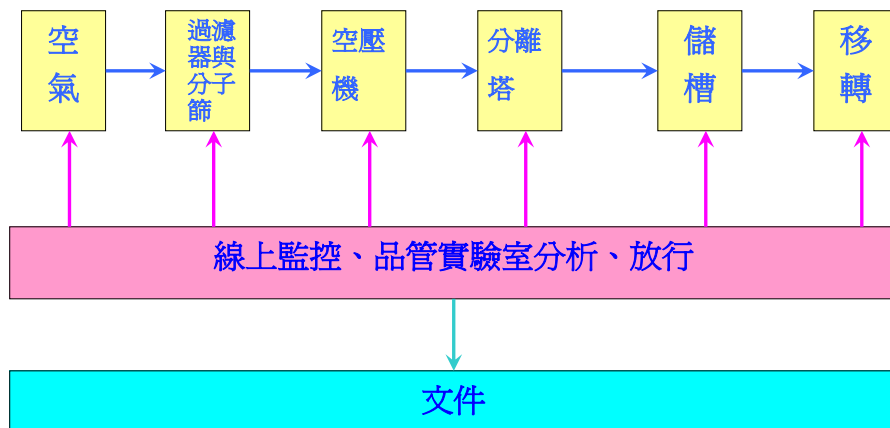
但如果採用USP第32版的氣體吸收裝置，那就須要做完整的分析方法確效並證明它優於或等於EP第6版的順磁性分析儀方法。

二. 空分廠GMP作業摘述



99TPDA04021-C

ASU 作業流程示意圖



53

99TPDA04021-C

二. 空分廠GMP作業摘述

1. 一般事項

- (1). 批的定義要明確[均質性]
- (2). 要有工廠平面圖與管道圖
- (3). 要有作業流程圖及製程關鍵點
- (4). 要有中間產品與成品的取樣點與取樣方法
- (5). 各設備要有清潔方法與purge方法
- (6). 要有停機與開機作業標準

54

二. 空分廠GMP作業摘述

2.空氣

- (1). 要監測空氣品質，必要時要做環境污染調查

註：

- (1). 天然氣(for CO₂)需做進料管制
- (2). Ammonium nitrate與Scrubber materials (for N₂O)需做進料管制與倉儲管理

二. 空分廠GMP作業摘述

3. Filters and/or Molecular sieves

- (1). 濾器的type及排序要符合使用目的
- (2). 濾器安裝要正確
- (3). 濾器要經完整性測試
- (4). 濾器要定期清潔
- (5). 濾器要有更換時機與方法
- (6). 濾器要有再生(generation)作業標準
- (7). 濾器要有維護作業標準

二. 空分廠GMP作業摘述

4. Air Compressors

- (1). 濾器的type符合使用目的
- (2). 使用的oil要符合規定
- (3). 油的更換與消耗要有紀錄
- (4). 水冷式會接觸產品之水要有微生物監測
- (5). 壓縮機要有維護作業標準與維護紀錄
- (6). 軸承與壓力表要有查檢紀錄

57

二. 空分廠GMP作業摘述

5. Separation Column

- (1). Valves, sensors的設計要符合使用目的
- (2). 確認能夠移除氫等污染物
- (3). 明確設定溫度、壓力等重要參數並做核對
- (4). 液位控制明確設定與監控
- (5). 應有線上監測
- (6). 要有維護作業標準

58



二. 空分廠GMP作業摘述

6. Storage Tank

- (1). 儲槽設計符合規定，並明確設定桶壓、裝填液位
- (2). 要有連續監測
- (3). 要有維護作業標準

二. 空分廠GMP作業摘述

7. 移轉到Tanker或其他容器

- (1). 移轉前要經放行
- (2). 現場至少要有Quality controller，生產人員，司機
- (3). 移動式或固定式的槽車均需經驗證，且為醫用氣體專用
- (4). 灌充點要有正確標識
- (5). 要有防錯的措施，例如防錯的接頭等
- (6). 要有灌充作業標準
- (7). 要隨車檢附COA

二. 空分廠GMP作業摘述

8. 檢驗與管制

- 8.1. 應有連線分析儀以連續監測純度
- 8.2. 要有品質規格與檢驗方法標準
- 8.3. 分析儀器要做校正
- 8.3. 分析儀器之校正要有明訂的允差

二. 空分廠GMP作業摘述

8. 檢驗與管制

8.6. 實驗室管理

- (1). 分析結果之數據盡可能可供趨勢分析
- (2). 分析方法要做確效
- (3). 分析儀器要做驗證
- (4). 確定取樣管長度不會影響分析穩定性
- (5). 取樣管要有purging方法及確效
- (6). 校正用標準氣體應有COA
- (7). 如何做微生物污染檢測
- (8). 如何監控空氣Particle
- (9). 要有OOS (Out-of-Specification) SOP

OOS 調查處理(僅供參考)			
注意：所有 OOS 調查處理應於問題發生日起 20 個工作日內完成。			
處理流程	參與人員	作業要點	注意事項
執行例行檢驗	檢驗人員	1. 檢驗前應確認儀器/材料等均已就緒。 2. 確認書面程序，每做完一步即打“4” 3. 數據直接記入 notebook，不能使用碎紙片或活頁紙記錄。 4. 檢驗完畢需確認結果正常方可拋棄樣液、試液、標準液。	
發生 OOS (超出規格等存疑數據)	檢驗人員	1. 停止檢驗，保留樣液、試液等原狀，並予以記錄。 2. 立即報告 supervisor。	
非正式調查 (實驗室調查)	單一 OOS： 檢驗人員、Supervisor 多重 OOS： 檢驗人員、Supervisor、 其他 QC/QA 人員	1. 確認檢驗人員瞭解並遵循書面程序。 2. 檢查 notebook 確認原始數據及計算。 3. 檢查儀器及玻璃器皿等用具之正確性。 4. 檢查標準液、試液、試藥、溶劑等之正確性。 5. 經前述調查仍不確定原因時，方使用 outlier test。	1. 批次之廢棄，不能免除 OOS 之調查。 2. 使用 outlier test 之限制： a. 不能常常使用它來 reject result； b. USP 規範它僅能適用於特定場合； c. 不得使用於化學試驗之場合； d. 不適用於諸如含量均一性、溶離率等以統計為基礎的試驗。
原檢體重驗	另一位檢驗人員		1. 要規定重驗次數。 2. 要使用新的標準品及試劑。
檢驗結果判定		原檢驗數據失效，採用新的檢驗數據。	
矯正行動			矯正範圍應涵蓋同產品之其他相關批次，甚或其他相關產品之相關批次。
再取樣重驗	另一位檢驗人員		1. 重新取樣。 2. 要規定重驗次數。 3. 要使用新的標準品及試劑。
檢驗結果判定		1. 原檢體及再取樣檢體皆合格，則捨棄原數據。 2. 如有 2 個不可解釋的 OOS，則 reject 該批。	
正式調查	由 QA 主政， 包括 QC、製造、 工務、研發等人員	1. 說明本項調查之理由。 2. 提出可能引發 OOS 之製程的摘要。 3. 提出數個該批並防止問題再發生的矯正行動摘要。 4. 列出可能受到影響之其他批或產品，以及對這些批或產品之調查結果與矯正行動。 5. 保留相關的作業記錄及簽章。	1. 要有明確之調查 SOP。 2. 本調查之目的在於鑑定 OOS 之原因。 3. 操作人員及管理人員應優先列入質疑。
矯正行動			矯正範圍應涵蓋同產品之其他相關批次，甚或其他相關產品之批次。
文書處理		文書內容至少應包括每一 step 之原始數據、調查結果、評估結果、結論、及矯正行動，並彙集成檔。	

63

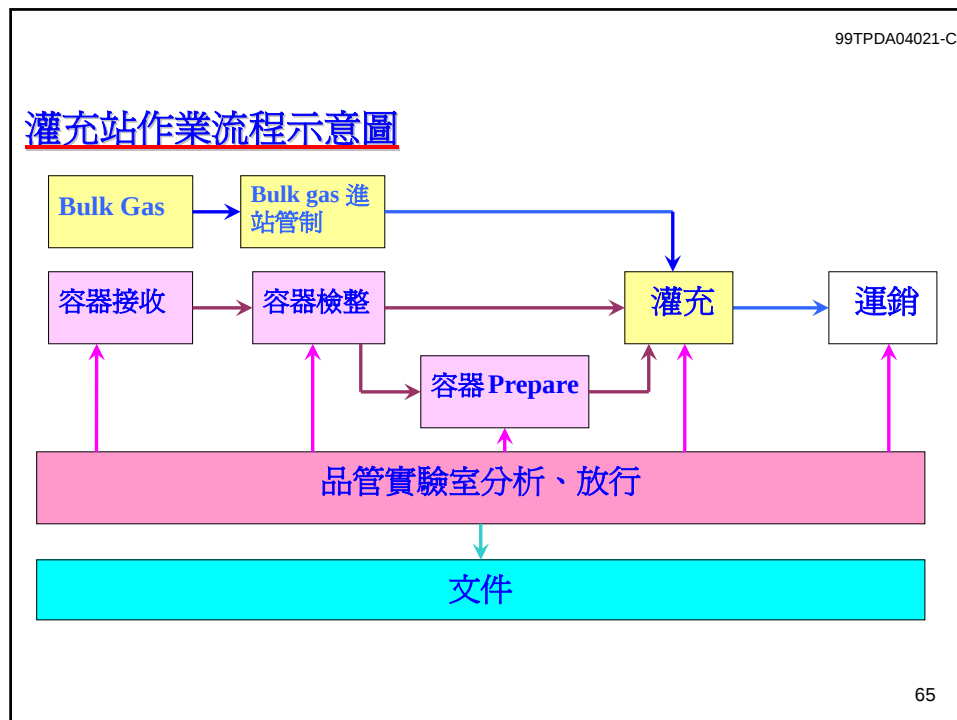
99TPDA04021-C

三. 充填廠GMP作業摘述

64



本資料非經許可不得翻印



99TPDA04021-C

三. 充填廠GMP作業摘述

1. 廠房/設施/設備

- (1). 醫用氣體與非醫用氣體充填區要分開
- (2). 進出作業場所要有管制措施
- (3). 下列區域要有實體隔離或標示隔離
 - (A). 儲槽 (B). 鋼瓶接收區 (C). 鋼瓶檢整區
 - (D). 不合格鋼瓶區 (E). 灌充區
 - (F). 灌充後待驗區 (G). 合格品待發貨區
- (4). 以上(3)的各區域要防範不良天候影響
(至少要加蓋)

66

三. 充填廠GMP作業摘述

2. 防止污染措施

- (1). 要有防止接錯鋼瓶的措施(閥件與接頭)
- (2). 設備要有維護SOP，諸如：
 - (1). 儲槽 (2). 蒸發器 (3). 流量計
 - (4). 壓力表 (5). 警報器 (6). 泵浦 (7). 磅秤
- (3). 應校正的設備/儀器/量具要要做校正
- (4). 應妥適裝配專用管道/逆止閥
- (5). 充填裝置與管道需要清潔與purge
- (6). 充填裝置與管道要有清潔與purge的查核紀錄
- (7). 要有防止回收鋼瓶或再充填鋼瓶之內容物污染充填管的措施

三. 充填廠GMP作業摘述

3. 鋼瓶處理

3.1. 應注意的共同事項

- (1). 確認鋼瓶的所有權人
- (2). 鋼瓶確經權責者放行以供使用
- (3). 鋼瓶規格(尤其是內部生鏽，腐蝕，粗糙度)
- (4). 應有鋼瓶之維修SOP、維修頻率及維修紀錄
- (5). 閥件規格
- (6). 應有閥件之維修SOP、維修頻率及維修紀錄
- (7). 閥件於維修場所裝妥之後就不能更動

三. 充填廠GMP作業摘述

3. 鋼瓶處理

3.2. 新鋼瓶

- (1). 應依驗收SOP驗收
- (2). 驗收後進入[3.4.2鋼瓶Prepare]

3.3. 退回滿瓶

- (1). 應調查退回原因
- (2). 原因調查之後確認非鋼瓶及(或)氣體之品質問題者，排空後進入[5鋼瓶充填]

三. 充填廠GMP作業摘述

3. 鋼瓶處理

3.4. 一般回收鋼瓶

3.4.1. 接收與檢查

- 3.4.1.1. 依接收SOP辦理接收
- 3.4.1.2. 外觀檢查破損，去除批次標籤，必要時更換ID標籤
- 3.4.1.3. 檢查閥件
 - (1). 閥件應具specific(專用)
 - (2). 閥門不能是打開的
 - (3). 閥門應可關閉
 - (4). 閥門應有cover以防運送儲存期間受到污染
 - (5). 閥門應有防偽封緘

3.4.1.4. 殘壓檢查

- (1). 無殘壓，須進入[3.4.2 鋼瓶整備]
- (2). 有殘壓，才可進入[5 鋼瓶充填]

三. 充填廠GMP作業摘述

3. 鋼瓶處理

3.4. 一般回收鋼瓶

3.4.2. 鋼瓶整備(Prepare)

- (1). 水壓試驗水質為飲用水，要監測微生物
- (2). 清洗後烘乾
- (3). 清洗方法要做確效
- (4). 明訂內部檢查方法
- (5). 必要時須除鏽、塗漆、換閥件

71

三. 充填廠GMP作業摘述

4. Bulk Gase管理

4.1. 進料驗收

- (1). 非上班時段應有權責人員負責驗收
- (2). 應有驗收SOP
- (3). 應有COA及送貨單等文件
- (4). 卸貨灌充管道與閥門要有purge SOP
- (5). 放行後才可灌充
- (6). 要有卸貨作業與管制的SOP及紀錄
- (7). 灌充儲槽時不可充填鋼瓶

72



三. 充填廠GMP作業摘述

4. Bulk Gases管理

4. 2. 廠內Tank

- (1). 應妥適裝設逆止閥以防止交互污染
- (2). 明訂取樣點、取樣頻率、分析項目
- (3). 由權責人員放行才可充填
- (4). 灌充管道要有操作SOP
- (5). 灌充管道要有清潔SOP
- (6). 灌充管道的清潔方法要做確效
- (7). 灌充嘴不用時要有適當的保護

三. 充填廠GMP作業摘述

5. 鋼瓶充填

5. 1. 注意事項

- (1). 批次標籤的準備/管理與使用要有SOP
- (2). 集束鋼瓶，家用容器，移動式容器各有不同的充填SOP
- (3). 充填管道要有操作SOP
- (4). 充填管道要有清潔SOP
- (5). 充填管道的清潔方法要做確效

三. 充填廠GMP作業摘述

5. 鋼瓶充填

5.2. 充填步驟與管制

5.2.1. 要做充填前清線檢查並做紀錄

5.2.2.

5.2.3. 以壓力充填，並測瓶溫以決定充填量

(1). 蒸發器之充填壓力：.....

(2). 以壓力/溫度管制充填量有自動控制與人工控制方式

(3). 也可用秤重或流量計來控制充填量

(4). 應有確認每瓶均已充填(尤其多管充填式)的方法

三. 充填廠GMP作業摘述

5. 鋼瓶充填

5.2. 充填步驟與管制

5.2.4. 充填完畢，關閉閥門，移除充填管線

5.2.5. 依洩漏SOP檢查洩漏

5.2.6. 加貼防偽封緘

5.2.7. 加貼批次標籤

5.2.8. 批次標籤核帳

5.2.9. 充填線清線及清線檢查

三. 充填廠GMP作業摘述

6. 檢驗與管制

- (1). 應有製程中管制作業標準
- (2). 應有連線監測之取樣點、取樣頻率、檢驗項目、規格值、警示值等作業標準
- (4). 應有已充填鋼瓶之取樣量，取樣頻率，檢驗項目作業標準
- (5). 要有品質規格與檢驗方法標準
- (6). 要有檢驗結果的審核作業標準
- (7). 分析方法要經過確效
- (8). 要有OOS 處理程序
- (9). 分析儀器要經過校正
- (10). 校正用標準氣體要有COA及校正程序
- (11). 委託檢驗應有合約

77

三. 充填廠GMP作業摘述

7. 運銷

- (1). 應有產品放行SOP及放行者簽署
- (2). 應有可供追溯用的運銷紀錄
- (3). 運輸要用Covered pallets等方式以防範不良天候影響產品品質

78



三. 充填廠GMP作業摘述

8. 文件

- (1). 批次文件可採用紙本，使用條碼之全自動電子本，MRP系統等型式
- (2). 批次標籤應依標籤管理，在鋼瓶檢整時即予去除，並須銷毀/核帳
- (3). ID標籤應有版次，安全，破損時才更換
- (4). Bar coding of cylinder目前少用，但漸被使用