

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 品質論壇(一)

日期：(北區)民國 100 年 5 月 23 日

(南區)民國 100 年 5 月 25 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

王啟仲專員/台北氧氣股份有限公司高雄廠

沈建新經理/信華氣體股份有限公司

時 間 表

時 間	主 題	講 師
13:30-13:40	● 長官致詞	TFDA 風管組代表
13:40-13:50	● 藥品 GMP 稽查申請作業流程	TFDA 風管組代表
13:50-14:40	● 製程確效及其相關驗證作業概念	TPDA 秦福壽專家
14:40-15:00	休 息	
15:00-15:50	● 空分廠製程確效作業經驗分享	北氧高雄廠 王啟仲專員
15:50-16:40	● 分裝廠製程確效作業經驗分享	信華氣體 沈建新經理
16:40-17:00	Q&A	TFDA 代表 & 講師群

目 錄

頁次

- ◆ 藥品 GMP 評鑑申請作業流程..... L-1
- ◆ 製程確效及其相關驗證作業概念..... C-2
- ◆ 空分廠製程確效作業經驗分享..... W-1
- ◆ 分裝廠製程確效作業分享經驗..... S-1

參考資料：

- ◇ 行政院衛生署 函：檢送修訂之「製藥工廠基本資料 Site Master File (SMF)製備說明」資料乙份
- ◇ 行政院衛生署 函：檢送「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」公告乙份



100TPDA04012-L

醫用氣體**GMP**品質論壇(一)

藥品**GMP**評鑑申請作業流程

食品藥物管理局

100 年 5 月 23 、25 日

1

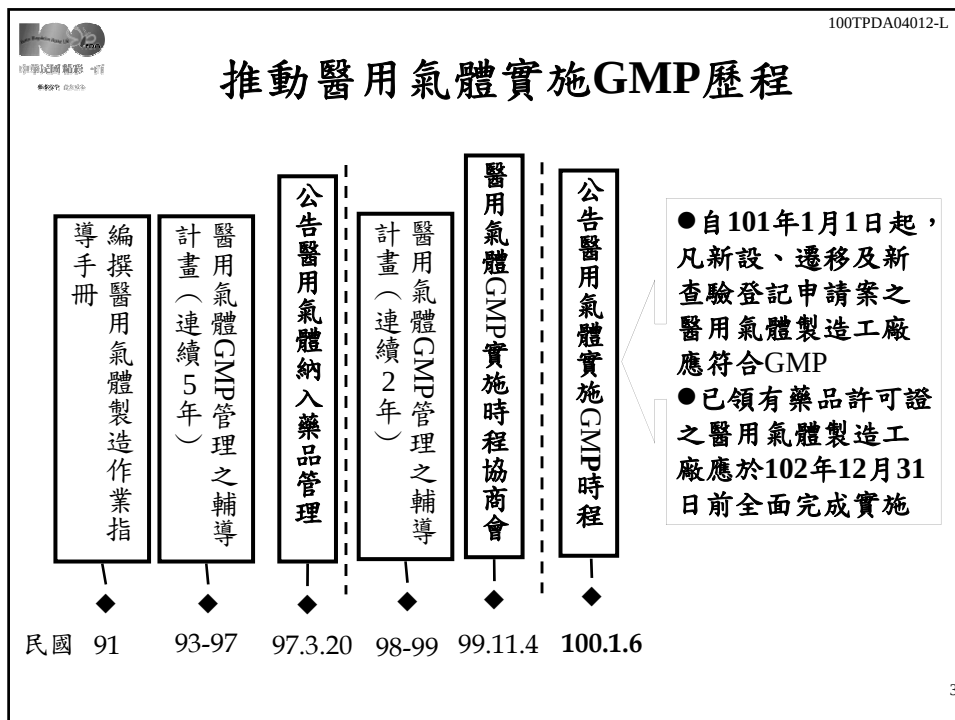


100TPDA04012-L

大 綱

- 推動醫用氣體實施**GMP**歷程
- 醫用氣體製造工廠**GMP**實施時程與配套措施
- **GMP**評鑑申請作業說明
- 作業程序
- **GMP**評鑑相關規定
- 實地稽查相關事項
- 結語

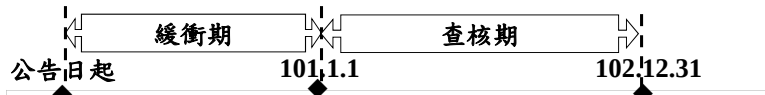
2



100TPDA04012-L



醫用氣體製造工廠GMP實施時程與配套措施



時程		緩衝期	GMP查核期	全面實施期
配套措施	藥廠	緩衝期可主動提出 GMP評鑑申請	新設或遷移之製造工廠應符合GMP 暫不列嚴重缺失，廠商於改善報告中提出具體可行之改善計畫與時程，最遲於102.12.31前改善完畢	全面完成實施GMP
	產品許可證	97.3.20前發給之許可證展延不受影響，100.12.31前發給之許可證不受影響，背面註記「製造工廠應於102年12月31日前符合GMP，經查核未通過者，廢止本件許可證」	查驗登記新申請案應符合GMP	查驗登記新申請案及展延均須符合GMP

4



100TPDA04012-L

GMP評鑑申請作業說明

■目的

- ◆加強藥品品質之監督與管理

■對象

- ◆醫用氣體製造廠
 - 依據藥品查驗登記審查準則第四十條附件四中所列「醫用氣體係指供醫療用且含量各為99.0% v/v 以上之二氧化碳 (CO₂)、氧氣 (O₂) 及氧化亞氮 (N₂O) 等3 品項」之製造工廠。

5



100TPDA04012-L

GMP評鑑申請作業說明

■法源依據

藥事法	第57條（藥物之製造與設廠標準） 藥物製造工廠或場所之設備及衛生條件，應符合藥物製造工廠設廠標準.....
	第71條（稽查） 衛生主管機關，得派員檢查藥物製造業者，販賣業者之處所設施及有關業務.....

■稽查標準

藥物製造工廠設廠標準第三編

國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引（第一部、附則六）

■稽查單位

行政院衛生署食品藥物管理局

6

100TPDA04012-L



作業程序

■填報「藥廠GMP軟體評鑑申請表」
 下載網址：[首頁](#)>[業務專區](#)>[藥品](#)>[製藥工廠管理\(GMP\)](#)>[製藥工廠](#)

■檢送資料

1. 申請函
2. 藥品製造工廠GMP軟體評鑑申請表
3. 通過硬體檢查之證明文件或工廠登記證
4. 評鑑費用：20,000元
5. 中文工廠資料（Site Master File，以下簡稱SMF）
6. 廠內GMP相關標準作業程序（SOP）一覽表
7. 中文確效作業整體計畫書
8. 製藥機器、設備及分析儀器設備一覽表
9. 至少2批以上申請產品之檢驗成績書

7





行政院衛生署 食品藥物管理局
Food and Drug Administration, Department of Health, Executive Yuan.

請輸入關鍵字 搜尋

公告資訊 | 機關介紹 | 業務專區 | 法規資訊 | 便民服務 | 出版品

您現在的位置於 首頁 > 業務專區 > 藥品 > 製藥工廠管理 (GMP) > 製藥工廠

字體大小 適中 放大 網頁更新日期：2010-12-29

GMP軟體評鑑申請 (發布日期2009-12-29)

制定目的
為加強藥品品質之監督與管理，依據藥事法及藥物製造業者檢查辦法之規定，規範藥品GMP軟體評鑑作業。

適用對象
1. 經營藥品製造、加工之業者。
2. 其他與藥物製造、加工或裝配有關之業者，包括經中央衛生主管機關核准為研發而製造藥物者、藥作藥物標示及與分裝或包裝藥物有關之業者等。

適用範圍
藥物製造業者之新設、遷移、擴建、復業或增加原料藥、劑型、加工項目、品項、或製造設備變更涉及產品製程之檢查。

法源依據
藥事法第五十七條、第七十一條。

稽查標準
硬體：藥物製造工廠設施標準第二編及工廠管理輔導法。
軟體：藥物製造工廠設施標準第三編。

100TPDA04012-L

http://www.fda.gov.tw/temize.aspx?temize_sn=414&page=0&site_content_sn=301&key_classify=92

4. 生產之藥品，皆應執行分析方法確效作業及連續三批關鍵性製程（含清潔確效作業）。

(三) 食品藥物管理局對於所送資料進行審查，符合要求者，將進行現場實地稽查。

(四) 食品藥物管理局應在收到申請資料20個工作天內，對申請資料進行初審，並依據審核結果做出是否補件或實地查廠，並以書面通知申請單位。

(五) 實地稽查由食品藥物管理局檢查藥物製造業者實施藥品優良製造規範之現況，並得於必要時通知直轄市或縣（市）衛生主管機關及工業主管機關派員參加。

(六) 實地稽查
1. 食品藥物管理局將稽查計畫行程表通知被稽查單位，並得視需要邀請有關機關或專家參與。
2. 檢查人員執行檢查任務時，應出示身分證明文件。檢查時，得索取並影印相關文件，必要時，得取樣、照相並錄音存證。如受被業者無故拒絕、規避或妨礙時，得逕予判定該次檢查結果為不合格。
3. 稽查開始前，應先召開起始會議，包括介紹雙方成員、廠方簡要簡報、確認稽查目的與範圍、確認稽查行程、確定陪同人員及聲明應注意事項等。廠方陪同人員應為負責人員或製造、品管部門負責人，熟悉藥品製造全程，並能確實回答稽查所提相關問題。
4. 稽查人員依據稽查行程執行稽查工作，並將檢查發現嚴重或重大缺失擬訂現場觀察報告。現場觀察報告須經稽查成員及被稽查單位負責人員簽名後，雙方各執一份。

(七) 審核與發證
1. 食品藥物管理局應在查核後二十個工作天內，將正式稽查報告送交被稽查業者。
2. 藥物製造業者經檢查所見缺失，應依檢查機關核發之檢查報告或有關文件，於一個月內改善並檢送改善報告。
3. 檢查符合藥品優良製造規範之規定者，由中央衛生主管機關就檢查合格之項目，核發符合藥品優良製造規範之證明文件。
4. 取得符合藥品優良製造規範證明文件之廠商，得據以費用並增具申請書表及相關資料，向食品藥物管理局申請證明書。

附件：
[國內藥廠-軟體評鑑作業規定與申請表-092110](#)

維護日期 5-17-2011
資訊安全政策、隱私權保護通告、著作權聲明
行政院衛生署食品藥物管理局 © 2011 版權所有 本網誌為台灣網路版 1024x768

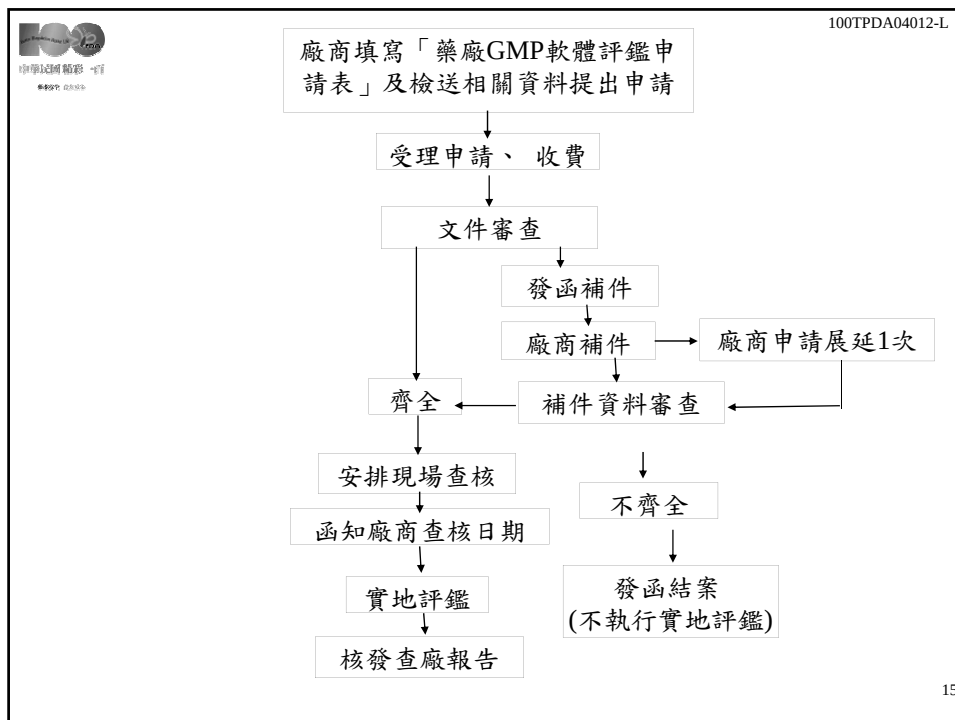
標章規範

 藥物製造工廠GMP軟體評鑑申請表 100TPDA04012-L	
藥廠類別	☒ 製劑廠(☐ 製劑廠 ☐ 空膠囊廠 ☐ 分、包裝廠 ☒ 醫藥用氣體 ☐ 其他) ☐ 原料藥廠
工廠名稱	
工廠地址	
電話	傳真
E-mail	
負責人	聯絡人
監製藥師	
申請類別	☒ 新設 ☐ 遷移 ☐ 擴建 ☐ 復業 ☐ 增加原料藥 ☐ 增加劑型 ☐ 增加加工項目 ☐ 其他
評鑑費用 (二萬元)	審字第_____號
擬申請之藥品 劑型或原料藥 名稱	
注意事項	藥廠應在操作中接受檢查，未有操作者，不予檢查。
填表日期：_____年_____月_____日	

13

 作業程序 100TPDA04012-L	
■填寫「藥廠GMP軟體評鑑申請表」 下載網址：首頁>業務專區>藥品>製藥工廠管理(GMP)>製藥工廠 ■檢送資料 1. 申請函 2. 藥品製造工廠GMP軟體評鑑申請表 3. 通過硬體檢查之證明文件或工廠登記證 4. 評鑑費用：20,000元 5. 工廠資料（Site Master File，以下簡稱SMF） 6. 廠內GMP相關標準作業程序（SOP）一覽表 7. 確效作業整體計畫書 8. 製藥機器、設備及分析儀器設備一覽表 9. 至少2批以上申請產品之檢驗成績書	

14



100TPDA04012-L

GMP評鑑相關規定

- 所持有之許可證均應制訂製造管制標準書。
- 每一產品應有完整之批次製造紀錄。
- 產品應於操作中接受查核，且皆應執行分析方法確效作業及連續三批關鍵性製程。

16



100TPDA04012-L

實地稽查相關事項

- 稽查前稽查計畫行程表之通知。
- 稽查第一天，先召開起始會議，包括介紹雙方成員、廠方簡要簡報、確認稽查目的與範圍、確認稽查行程、確定陪同人員及聲明應注意事項等。
- 廠方陪同人員應為負責人員或製造、品管部門負責人，熟悉醫用氣體製造全程，並能確實回答稽查所提相關問題。
- 稽查時，得索取並影印相關文件，必要時，得取樣、照相並錄音存證。如無故拒絕、規避或妨礙時，得逕予判定該次稽查結果為不合格。

17

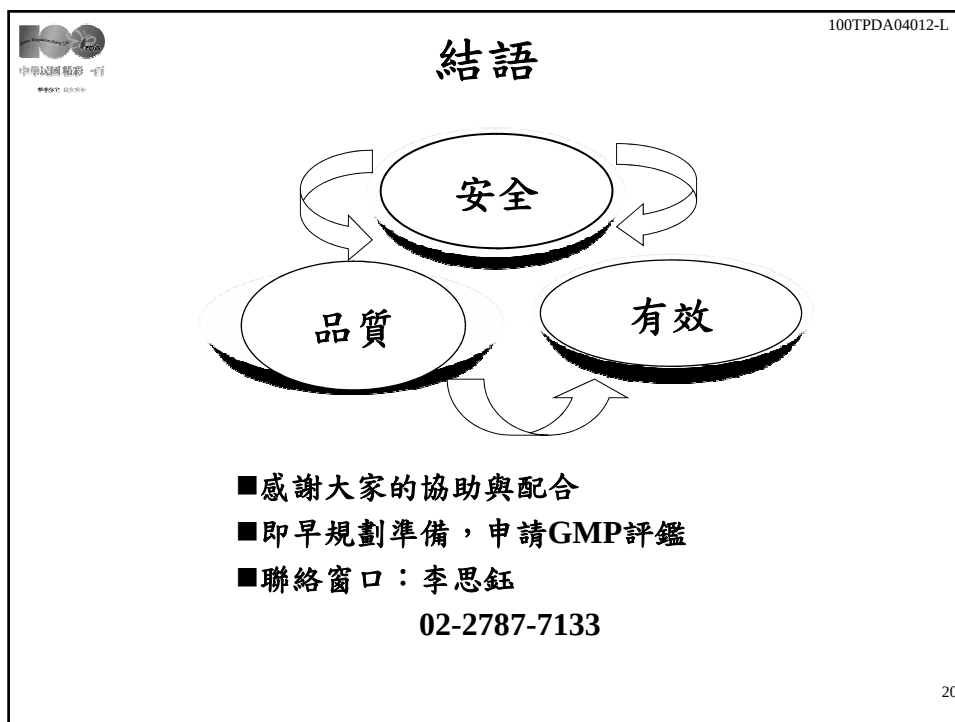
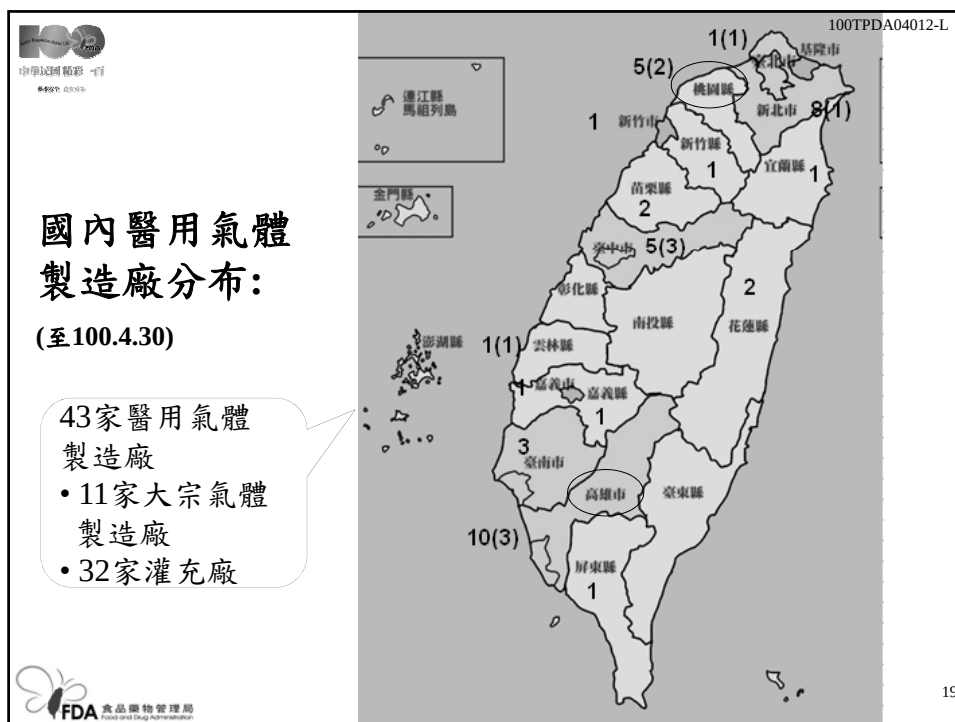


100TPDA04012-L

實地稽查相關事項

- 稽查人員將檢查過程發現之嚴重或重大缺失擬訂現場觀察報告。現場觀察報告須經稽查成員及廠方負責人員簽名後，雙方各執一份。
- 稽查結束後將有正式稽查報告送交被稽查業者。
- 醫用氣體製造業者經檢查所見缺失，應依稽查機關核發之稽查報告或有關文件，應於一個月內改善並檢送改善報告。

18





中華足球協會
中華足球協會 主辦
100TPDA04012-L

謝謝大家!
敬請指教!

21

100年度醫用氣體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). 輔導：15家

A. 提出PIC/S GMP符合性評鑑申請

B. 完成SMF並進行GMP實務

(3). GMP品質作業主題論壇第一次(南北各1場)

GMP品質作業主題論壇第二次(南北各1場)

(4). 規劃與辦理GMP研習營1場次(2天/場)

2. 對稽查人員：醫用氣體工廠實務講解

3. 蒐集國際醫用氣體GMP管理現況與最新法規趨勢

100年度醫用氣體GMP管理之研究

今天的主題：

GMP品質作業主題論壇(一)

1. 長官致詞

2. 藥品GMP稽查申請作業流程

3. 製程確效及其相關驗證作業概念(50分鐘)

4. 空分廠製程確效作業經驗分享(50分鐘)

5. 分裝廠製程確效作業經驗分享(50分鐘)

6. 交流討論(20分鐘)

醫用氣體 GMP品質作業主題論壇(一)

3. 製程確效及其相關驗證作業 概念

100.5.23(北區) 100.5.25(南區)

秦福壽 GMP專家



社團法人中華無菌製劑協會

3

GMP涵蓋製程確效

c(current)GMP：

意指GMP是隨時代需求之趨勢而隨
時更新

4



本資料非經許可不得翻印

我國推動藥品GMP的三階段

軟硬體標準化(71年)



確效(包含驗證)(88年)



品質管理(包含品質保證)(99年)

[所以現行GMP已標準化 + 確效 + 品質管理]

71.05.26 《優良藥品製造標準》第二條 藥廠應具下列基本事項

1. 應有適當之建築設施、空間及設備。
3. 應有經過適當訓練能正確執行任務之作業人員。
4. 應使用合於既訂規格及儲存條件之原料、成品容器、封蓋、標示材料與包裝材料。
2. 所有作業均應分別制訂明確之書面作業程序。
5. 所有製程均應符合既訂之作業程序，並以明確而易評估之方式記載與保存足以追溯每批成品製造、加工、包裝、儲存、運銷等過程之紀錄，以確保成品數量品質合於既訂規格。
6. 成品應有適當之儲存與運銷制度，並建立足以迅速收回已運銷成品之系統。

簡單的說，就是標準化。

也就是說：

1. 人員要有稱職的能力(資格)；
2. 廠房、設施、設備等硬體裝置要能適合其用途(資格)；
3. 作業程序、作業基準、清潔方法、分析方法等等軟體作業都要標準化，並確實遵行與即時記錄(作業標準)。

88.04.13 《藥品優良製造確效作業基準》第二條

- 藥廠應依本基準，以適當之方法，針對下列事項之適當性，進行確效：支援系統（包括供水與空氣處理系統等），設備之安裝、操作及其性能，設備之清潔，製程及各種分析方法等(資格與標準的證明)。
- 未列入之其他各種運作亦應視必要性自行，或由主管單位指定實施。
[例如：人員]

簡單的說，就是提出證據證明：

1. 人員確實具有稱職的能力；(Qualification)
2. 廠房、設施、設備等硬體裝置能夠適合其用途；(Qualification)
3. 作業程序、作業基準、清潔方法、分析方法等軟體作業都能持續穩定地達成其目標。(Validation)

99.02.26 《國際醫藥品稽查協約組織藥品優良製造指引》第一章

- 製造許可的持有者製造藥品時，應確保該藥品適合其預定用途，符合上市許可的要求，且不會由於安全性、品質或有效性的不足而使病人陷於危險。該品質目標之達成是高層管理者的責任，且需要公司內各部門及所有階層之人員，以及公司之供應商與經銷商的參與和許諾。
- 為可靠達成該品質目標，應有全面設計並正確實施的品質保證系統。……

- 也就是說『品質管理』的基本精神是要最高管理階層(企業負責人)主導品質保證系統的運作，才能達到品質保證的目的。
- 為確保企業實現品質目標、並按照 GMP 規範要求生產藥品，企業負責人應當負責提供必要的資源、合理的計劃、做好組織和協調、並保證品質管理部門獨立行使其職權。

實施GMP的目的及方法

- 實施GMP的目的：

確保產品品質的持續均一性。也就是不僅同一批內各產品單位的品質能夠均質，而且長期生產下來每批產品之間品質也都具均一性。

- 要達到前述GMP目的：

要有長期穩定的標準化製程。

- 要有長期穩定的標準化製程：

要對製程做確效來做證明。

製程確效的定義

- 建立文件化的證據，以高度保證：
一個特定製程所產出的產品，能夠
持續一致地符合其既定規格及品質
特性。

FDA：《GUIDELINE ON GENERAL PRINCIPLES OF PROCESS
VALIDATION, MAY, 1987》

也就是說，製程確效之文件化證據是：

1. 製作製程確效計畫書(該計畫應足以證明該製程
能夠持續重現其有效性[產品符合既定規格及品
質特性])。
2. 依照前述製程確效計畫書執行製程確效。
3. 收集並記錄執行確效計畫之過程的所有數據。
4. 整理所有收集的數據並予分析評估。
5. 如果前述分析評估結果可確認該製程能持續重
現其有效性，則該製程確效就完成。
如否，則修訂製程確效計畫書重做確效。

參考資料：

- 確認產品之製造程序及其管制條件，具有良好的有效性與再現性。

88.04.13 《藥品優良製造確效作業基準》

- 製程在已建立之參數內操作時，能有效且再現性地生產符合其預定規格及品質屬性的藥品之文件化的證據。

2009.09.01 《PIC/S GMP Basic》

100TPDA04012-C

17

參考資料：

- The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products.

2011.01 FDA 《Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices》

100TPDA04012-C

18



本資料非經許可不得翻印

參考資料：

- 7.5.2 生產與服務供應過程之確認(validation)
當任何生產與服務供應過程的輸出結果無法經由後續的監視或量測加以查證時，組織應對該等過程予以確認(validation)。此包括唯有在產品使用後或服務已交付後才會顯現缺陷之任何過程。
確認(validation)應展示這些過程達成規劃結果之能力。

ISO 9001 (CNS 12681)

100TPDA04012-C

19

100TPDA04012-C

製程確效的步驟

20



本資料非經許可不得翻印

製程確效--概述

- 22. 使用之廠房設施、系統及設備應完成驗證，且分析檢驗的方法應經確效。參與該確效工作的員工應已完成適當的訓練。

2009.09.01 《PIC/S GMP Annex 15》

21

實施製程確效的步驟

1. 人員資格認可；
2. 廠房設施、系統(水處理、空氣處理等系統，如有的話)及生產用設備驗證；
3. 檢驗用儀器驗證；
4. 電腦化系統確效(如有的話)；
4. 分析方法確效；
5. 製程確效；
6. 清潔方法確效；
7. 變更管制與再確效(驗證)。

22

驗證與確效概念

[請參閱PIC/S GMP附則15 『驗證及確效』專則]

23

- **驗證(qualification)**：
證明具有『資格』…通常指『硬體』；
對人員來說稱為『資格』，對廠房設備設備儀器來說稱為『驗證』。
- **確效(validation)**：
證明具有『能力』…通常指『軟體』。

* Qualification

意為『資格化』、『取得資格』。在CNS 12681(ISO 9001)譯為『資格』，我國GMP譯為『驗證』。(大陸：資質、確認)

Validation

在CNS 12681 (ISO 9001)譯為『確認』，我國GMP譯為『確效』。(大陸：驗證)

24



廠房設施設備儀器驗證的順序：

一、製作各驗證品項的驗證計畫書，依序：

1. 設計驗證：例如確認儀器的採購規格符合使用者需求與GMP規定。
2. 安裝驗證：例如核對廠商送來的儀器符合採購規格的靜態方面的規格與安裝的規定。
3. 操作驗證：例如核對廠商送來的儀器符合採購規格的動態方面的規格。
4. 性能驗證：例如做試驗以證明廠商送來的儀器能夠持續穩定地符合採購規格的功能。

二、依品項的驗證計畫書執行該品項的驗證，並做成紀錄及報告。

參考資料：

驗證

- 為對於設施及設備本身之性能確認有關事宜。
- 88.04.13 《藥品優良製造確效作業基準》
- 證明任何設備皆正確運轉並實際導引到預定結果的行動。
- 確效一詞有時擴及納入驗證的觀念。

2009.09.01 《PIC/S GMP Basic》

參考資料：

- 設計驗證 (DQ)
廠房設施、系統及設備之建議設計適合於預定目的之文件化的確認作業。
- 安裝驗證 (IQ)
廠房設施、系統及設備經安裝或修改時，其符合核准的設計及製造廠的建議之文件化的確認作業。
- 操作驗證 (OQ)
廠房設施、系統及設備經安裝或修改時，在期望的操作範圍中執行預期操作之文件化的確認作業。
- 性能驗證 (PQ)
在核准的製程方法及產品規格的基础上，與廠房設施、系統及設備連結，能有效執行並具再現性之文件化的確認作業。

2009.09.01 《PIC/S GMP 附則15》

00TPDA04012-C

27

參考資料：

確效

- 係指有文件證明的行動，能證實程序、製程、機械設備、原材料或系統確實能持續穩定的導致預期之結果。

88.04.13 《藥品優良製造確效作業基準》

- 依照藥品優良製造準則的原則，證明任何程序、製程、設備、原物料、活動或系統真實地導引到預期之結果的行動(亦參見驗證項目)。

2009.09.01 《PIC/S GMP Basic》

00TPDA04012-C

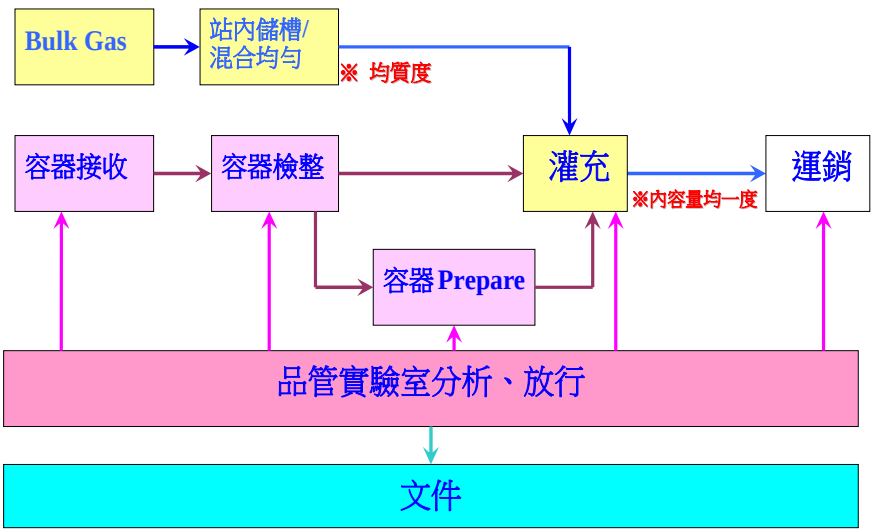
28



本資料非經許可不得翻印

製程確效的舉例

灌充站之可能的關鍵製程舉例



100TPDA04012-C

文件名稱	「產品品名〇〇〇〇〇〇」鋼瓶灌充批次指示及紀錄			頁 碼	第 2 頁
文件編號	〇〇〇〇〇〇	版次	〇〇	產品批號	

氣體名稱	〇〇〇〇	灌充站編號	〇〇〇	氣體規格及(或)分析號碼	〇〇〇〇〇	灌充歧管編號	〇〇〇
操作及(或)管制所依據 SOPs		SOP〇〇〇〇〇、SOP〇〇〇〇〇、		灌充前鋼瓶數及規格		灌充後鋼瓶數	
順序	操作及(或)管制參數		鋼 瓶 號 碼				
1	灌充前確認灌充場所無其他鋼瓶、標仿等物品						
2	確認儲槽灌裝槽車進料氣體後已依 SOP 混合〇〇分鐘						
3	領取有合格標籤的鋼瓶並錄瓶號於右欄						
4	連接歧管灌充嘴/鋼瓶閥						
5	沖吹(壓力〇〇時間〇〇分〇〇秒至〇〇分〇〇秒共〇〇秒)						
6	開歧管閥灌充(壓力〇〇)						
7	灌充完成. 關閉〇〇〇						
8	各鋼瓶溫度(暖和感)						
9	QC 取樣檢驗						
10	洩漏試驗						
11	貼批文標籤						
12	貼防偽封籤						
??							
??	標籤核算:	領用量	使用量	不良鋼瓶數	批次記錄留樣量	退庫量	數量是否調和
??	灌充後確認灌充場所無其他鋼瓶、標仿等物品						

灌充人員: _____ 日期/時間: _____ 值班主管: _____ 日期/時間: _____

實施標準的偏離事件及(或)其他異常事件之細節: _____

核准者: 值班主管 _____ 日期/時間 _____

產品放行:

本批產品「產品品名〇〇〇〇〇〇〇〇」,批號 _____ 業經取樣與檢驗合格(檢驗及相關校正等報告如附),所有文件業經審查(批次標籤樣本如附),且業已考慮所有相關因素,從而判定本批產品准予放行。

放行者: (品質部) _____ 日期/時間: _____

31

100TPDA04012-C

前述製程中之可能的關鍵製程：

『2 確認儲槽灌裝槽車進料氣體後已依SOP混合〇〇分鐘』之均質性的確效：

『6. 開歧管閥灌充(壓力〇〇)；

7. 灌充完成. 關閉〇〇〇；

8. 各鋼瓶溫度(暖和感)。』(假設灌充歧管可一次可灌充20支鋼瓶)之灌充製程均一性確效：

32



前述可能的關鍵製程之確效方法：

1. 設計一個確效計畫書；
2. 執行該計畫書以證明：
 - (1). 在混合作業的時間等條件下，能夠達到均質性；而且爾後每次在該混合條件下都能達到均質性。
 - (2). 能夠達到所灌充的每支鋼瓶內容積都能達到○○公斤；且支與支間的差異不大；同時爾後每次在該灌充條件下都能達到前述的結果。
 - (3). 留下所有試驗紀錄(做為證據)。

PIC/S Guide to GMP總則及 Annex 6、15所列的確效規定

醫用氣體相關法規的確效規定

– PIC/S GMP 總則

Qualification :

2：製造業者應提供充分 qualified的人員以執行所有工作。

6.1：品管部門主管應具備足夠的 qualifications 與經驗。

.....
.....

醫用氣體相關法規的確效規定

– PIC/S GMP 總則

Validation :

1.2 ii：GMP的基本規定包括製程的關鍵步驟及其重要變更業經validated。

1.3 iii：QC的基本規定包括試驗方法業經 validated。

.....
.....

醫用氣體相關法規的確效規定

- PIC/S GMP 附則15

1. 本附則係說明適用於藥品製造之驗證與確效的原則。

藥廠應辨識其所需執行之確效作業，以證明其特別操作之關鍵面的管制是GMP 的要求。

會影響產品品質的設施、設備及製程之重大變更，應進行確效。

應使用風險評估方法以確定其確效的範圍與程度。

醫用氣體相關法規的確效規定

- Annex 6

- 3.1.1. 醫用氣體與非醫用氣體如果於共同區域採取切換灌充，則應有特定預防措施且應完成必要的確效。
- 3.2.1. 所有製造與檢驗設備須經驗證與依必要性做例行校正。
- 3.2.2. 已確效的自動化充填process。
- 3.2.4. 醫用與非醫用氣體共用區域與設備時，供應非醫用氣體灌充區線路之防止發生逆流的方法須經確效。
- 5.1. 各種不同製造process的所有關鍵步驟須經確效。
- 5.2.4. 各分離與純化步驟之有效性須經確效。
- 5.2.6. 用於管制或監控processes的電腦系統須經確效。
- 5.3.6. 無殘壓鋼瓶在灌充之前所執行的清潔方法須經確效。
- 5.3.7. 回收供再灌充鋼瓶在排氣之後、灌充之前的purgings方法須經確效。

參考資料

美國FDA最新版確效指引

[2011.01 FDA 《Guidance for Industry,
Process Validation: General Principles
and Practices》之要點

100TPDA04012-C

39

參考資料

- For purposes of this guidance, **process validation is defined as** the collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product.
- Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process. This guidance describes **process validation activities in three stages.**
- **Stage 1 – Process Design:** The commercial manufacturing process is defined during this stage based on knowledge gained through development and scale-up activities.
- **Stage 2 – Process Qualification:** During this stage, the process design is evaluated to determine if the process is capable of **reproducible** commercial manufacturing.
- **Stage 3 – Continued Process Verification:** Ongoing assurance is gained during routine production that the process **remains in a state of control.**

100TPDA04012-C

40



本資料非經許可不得翻印

參考資料**Stage 1 — Process Design**

Process design is the activity of defining the commercial manufacturing process that will be reflected in planned master production and control records. The goal of this stage is to design a process suitable for routine commercial manufacturing that can consistently deliver a product that meets its quality attributes.

1. *Building and Capturing Process Knowledge and Understanding*
2. *Establishing a Strategy for Process Control*

00TPDA04012-C

41

參考資料**Stage 2 — Process Qualification**

1. *Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment*
2. *Process Performance Qualification*
3. *PPQ Protocol*
4. *PPQ Protocol Execution and Report*

00TPDA04012-C

42



本資料非經許可不得翻印

本課程最後提醒：

今年課程與去年課程具有連貫性。請各位回頭看看去年兩次說明會及 GMP研習會的講義，其中已有Site Master File 製作、GMP應有的文件清單、批次指示及紀錄、以及確效概念等等詳細資料。



100TPDA04012-W

空分廠製程確效作業 經驗分享

台北氧氣公司
王啓仲 專員

1



100TPDA04012-W

內 容

- 心態的建立
- GMP申報作業
- 本廠(空分廠)文書作業順序
 - SMF作業完成
 - 確效作業整體計畫書完成
 - 驗證計畫書的完成
 - 驗證紀錄/報告書完成

2

100TPDA04012-W

心態的建立





- 凡事好處想
- 多一種人生經驗
- 提升生產品質

3

100TPDA04012-W

申報GMP須準備那些資料





- 1. 申請書
- 2. 藥品製造工廠GMP軟體評鑑申請表
- 3. 通過硬體檢查之證明文件或工廠登記証
- 4. 評鑑費用20000元
- 5. 工廠資料(Sit Master File 以下簡稱SMF)
- 6. 廠內GMP相關標準作業程序(SOP)一覽表
- 7. 確效作業整體計畫書
- 8. 製藥機器、設備及分析儀器設備一覽表
- 9. 至少2批以上申請產品之檢驗成績書

4



100TPDA04012-W

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)

Guide to Good Manufacturing Practice
(GMP) for Medicinal Products
(Part I)
PIC/S September 2007

行政院衛生署
中華民國九十七年十月

5



100TPDA04012-W

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
(附則)

Guide to Good Manufacturing Practice
(GMP) for Medicinal Products
(Annex)
PIC/S September 2007

行政院衛生署
中華民國九十七年十月

6

100TPDA04012-W



什麼是SMF????

- 製造業者基本資料
- 製造業者之品質管理系統
- 人事
- 廠房設施及設備
- 文件
- 生產
- 品質管制
- 運銷、申訴、產品缺陷及回收

7

100TPDA04012-W



什麼是確效 !!!!!!!

- 確效---確實有效
- 確效---確實好笑

8



100TPDA04012-W

確效作業整體計畫書

高雄廠驗證計畫書

- 空氣壓縮機驗證計畫書。
- 氮氣壓縮機驗證計畫書。
- 冷凍機驗證計畫書。
- 分子篩吸收站驗證計畫書。
- 冷箱（cold box）驗證計畫書。
- 透平機驗證計畫書。
- CO、CO2分析儀驗證計畫書。
- 水（H2O）分析儀驗證計畫書。
- 氧氣（O2）分析儀驗證計畫書。
- 控制器及指示計驗證計畫書

9



100TPDA04012-W

高雄廠確效作業計畫書

- 製程確效計畫書
- 清潔確效計畫書

10



100TPDA04012-W

結語

- 告訴你一個秘密 (朗達·拜恩)
- 送你一個禮物 (史賓賽·強森博士)

11



100TPDA04012-W

感謝您的參加

12

分裝廠製程確效作業 經驗分享



信華氣體股份有限公司

業務部 經理

沈建新

2011/05/23(北區)及05/25(南區)

1

課程大綱

1. 製程確效作業觀念建立
2. 設施及設備之3Q(IQ, OQ, PQ)驗證說明
3. 分裝廠設施及設備之3Q 驗證
4. 分裝廠之製程確效作業分享
5. 其他確效作業

2



本資料非經許可不得翻印

製程確效作業觀念建立

- 確效 (Validation) 定義：
係指有文件證明的行動，能證實程序、製程、機械設備、原材料或系統確實能持續穩定的導致預期之效果。
- 製程確效 (Process Validation) 定義：
確認產品之製造程序及其管制條件，具有良好的有效性與再現性。
- 驗證 (Qualification) 定義：
為對於設施及設備本身之性能確認有關事宜。

3

製程確效作業觀念建立

- 執行製程確效前應考量事項：製藥廠應評估會影響產品品質的因素，包括製造技術、水處理系統、環境管制、設備性能等。
- 一、由原料到製造為成品的過程中，需確定組成成份在 $\geq 99.0\%$ 以上，以合理的科學基礎藉由產品測試與挑戰而加以確認。
 - 二、在合理範圍或極限條件下，建立產品的安全性及有效性之數值，例如水壓測試值及有效使用日期。
 - 三、產品證實為可接受規格後，任何對該規格之變更時，必須依據書面的變更管制程序之規定辦理。
 - 四、所有製程之變更事項，均需詳細記載之追溯性，可供往後當有發生問題時，能正確的訂定解決方案之用。

4



製程確效作業觀念建立

【說明】確效簡言之即為正確有效的作業及結果，例如：

- 1.如何持續原料&成品純度為 $\geq 99.0\%$ 是正確有效？
- 2.如何灌充及確保氧氣鋼瓶壓力為120kg/cm²是正確有效？
- 3.如何抽真空150 mBar及確保回收鋼瓶已清潔是正確有效？
- 4.如何灌充及確定小液氧重量為120kg是正確有效？
- 5.如何purge及確保回收小液灌已清潔無污染是正確有效？

➔以上所述數據皆必須是由設備判讀或儀器分析之，其結果為正確有效且有記錄可追蹤之，則這些設備或儀器使用前皆需被驗證(Qualification)及執行確效(Validation)作業。

5

製程確效作業觀念建立

• 驗證(Qualification)定義：

為對於設施或設備本身之性能確認有關事宜，可分為三類(IQ、OQ、PQ)通常稱為3Q。

一、安裝驗證(IQ / Installation Qualification)：

旨在確認設施或設備於既訂條件下安裝，並能於限制條件與耐受範圍內呈現恒定性能之措施。

二、操作驗證(OQ / Operation Qualification)：

旨在確認設施或設備於其操作極限範圍與正常範圍內能適當運轉。

三、性能驗證(PQ / Performance Qualification)：

旨在確認設施或設備能持續穩定的表現其應有之性能。

6



設施及設備之3Q 驗證

• 安裝驗證(IQ / Installation Qualification):

1. 安裝前的注意事項:

有關裝置設備所需的場地，需根據法規來設立或得到供應商的建議及確認。所準備場地是否完全符合法規或製造商的建議（例如：幫浦&儲槽&分析儀器之位置大小、電源、溼度、溫度環境等）。

2. 安裝時的注意事項:

檢查完整的文件（出廠報告、操作手冊、維護手冊、測試的標準操作程序、安全及確效的保證書）檢查設備是否有受損，安裝設備及儀器確信其建置是在法規或供應商建議的規格內。

3. 安裝後的注意事項:

一般由提供設備或儀器供應商提供一份標準安裝後應具有的安裝報告，明細應含生產製造廠牌、生產日期、產品規格及校正日期…）再去比較安裝後實際的設備或儀器，比較是否完全相同，請安裝者檢查安裝結果，於確定無誤後，出示合格 **IQ 驗證報告**。

7

設施及設備之3Q 驗證

• 操作驗證(OQ / Operation Qualification):

1. 參考在設施或設備所定義的功能及操作規格，選定關鍵性的功能做測試，或可透過供應的協助開發測試條件及程序，例如測量幫浦馬力大小、蒸發器之蒸發量。

2. 測試中必須考慮正常的情況、最差的、超過正常值的狀況，例如使用年份、環境及溫溼度的變化。

3. 定義可接受的標準(誤差)，一般可設定為±5%~10%。(可依需求製定)

4. 進行測試及記錄測試結果，若使用電腦記錄數據，作業軟體有確效功能。

5. 重新使用同樣方法進行操作，觀察其測試結果與前次記錄一致或在誤差範圍內，將其結果記錄之，即表示完成**OQ驗證報告**。

8



設施及設備之3Q 驗證

- **性能驗證(PQ / Performance Qualification)：**
 1. 要求設備或儀器一致性的繼續工作表現。
 2. 設備或儀器性能特性的操作檢查：如幫浦輸出功率、儀器偵測器基線的雜訊。
 3. 系統適合性的測試 (System Suitability Testing)。
 4. 一致重複的操作或QC Samples 的分析獲得相同的結果。
 5. 預防性儀器的維護及有定期性的校正。
 6. 內部的審核及新進人員的持續訓練。
 7. PQ 測試的頻率：應基於設備或儀器的種類、應用、先前的經驗來制定且應被文件化及保存記錄之。
 8. 測試項目及可接受的標準應該能被追溯自使用者功能需求，以作為本項目的**PQ驗證報告**用。

9

分裝廠設施及設備之3Q 驗證

項目	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
儲槽	V	V	V
蒸發器	V	V	V
幫浦	V	V	V
壓力閥	V	V	V
磅秤	V	V	V
水壓測試	V	V	V
分析儀器	V	V	V
其他設備及儀器	V	V	V

10



分裝廠設施及設備之3Q 驗證

	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
儲槽	V	V	V

1. 安裝驗證：原廠出廠報告包括廠牌、容量、材質、壓力等相關規格及合格地基圖等驗證報告。
2. 操作驗證：例如測試洩壓閥及液位是否正常。
3. 性能驗證：例如固定容量液位、壓力閥洩壓閥是否正常。

11

分裝廠設施及設備之3Q 驗證

	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
蒸發器	V	V	V

1. 安裝驗證：原廠出廠報告包括廠牌、蒸發率、材質、壓力及安裝位置等驗證報告。
2. 操作驗證：例如測試最大蒸發率及承受壓力是否正常。
3. 性能驗證：例如測試使用蒸發率及承受壓力是否正常。

12



分裝廠設施及設備之3Q 驗證

	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
幫浦	V	V	V

1. 安裝驗證：原廠出廠報告包括廠牌、馬力、轉速、功率及安裝位置等驗證報告。
2. 操作驗證：例如測試其最大流速及輸出功率是否正常。
3. 性能驗證：例如測試其灌充流速及灌充壓力是否正常。

13

分裝廠設施及設備之3Q 驗證

項目	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
壓力閥	V	V	V

1. 安裝驗證：原廠出廠報告包括廠牌、材質、壓力及安裝位置等驗證報告。
2. 操作驗證：例如最小及大承受壓力是否正常。
3. 性能驗證：例如固定或常使用承受壓力是否正常。

14



分裝廠設施及設備之3Q 驗證

項目	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
磅秤	V	V	V

1. 安裝驗證：原廠出廠報告包括廠牌、重量、校正及安裝位置等驗證報告。
2. 操作驗證：例如最小及大承受重量是否正常。
3. 性能驗證：例如固定或持常使用承受重量是否正常。

15

分裝廠設施及設備之3Q 驗證

	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
水壓測試站	V	V	V

1. 安裝驗證：原廠出廠報告包括廠牌、扭力、夾力、水壓測試及安裝位置等驗證報告。
2. 操作驗證：例如測試最大水壓250kg/cm²是否正常。
3. 性能驗證：例如測試鋼瓶水壓150kg/cm²是否正常。

16

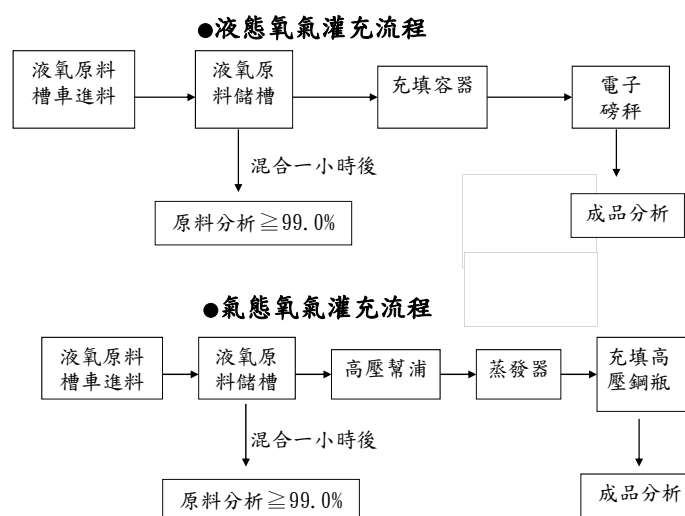


分裝廠設施及設備之3Q 驗證

	安裝驗證 IQ	操作驗證 OQ	性能驗證 PQ
分析儀器	V	V	V

1. 安裝驗證：原廠出廠報告包括廠牌、規格、偵測極限、及安裝位置等驗證報告。
2. 操作驗證：例如基線及標準品實驗測試是否正常。
3. 性能驗證：例如常用成品實驗測試是否正常。

製程確效作業-氣體灌充流程



製程確效作業-氣體灌充區域及設備

1. 醫用氣體應在與非醫用氣體隔離的區域灌充/充填。這些區域間之容器不得互換。
➔ 醫用氣體灌充專區專用及專瓶專用。
2. 空鋼瓶與製程中不同階段的鋼瓶（例如待灌充、已灌充、待驗、合格或拒用等）能明確辨識及隔離。
➔ 不同氣體之各自標記區域。
3. 灌充/充填非醫用氣體時，應避免使用醫用氣體生產之專用區域及設備，以能維持GMP標準。
➔ 灌充醫用氣體之管路及設備應專一性，避免污染醫用氣體。

19

製程確效作業-灌充前鋼瓶檢查

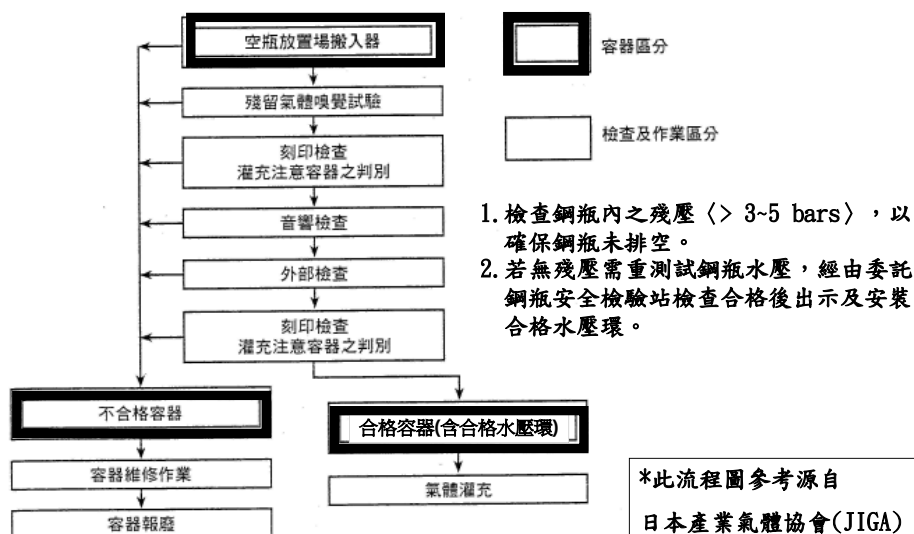
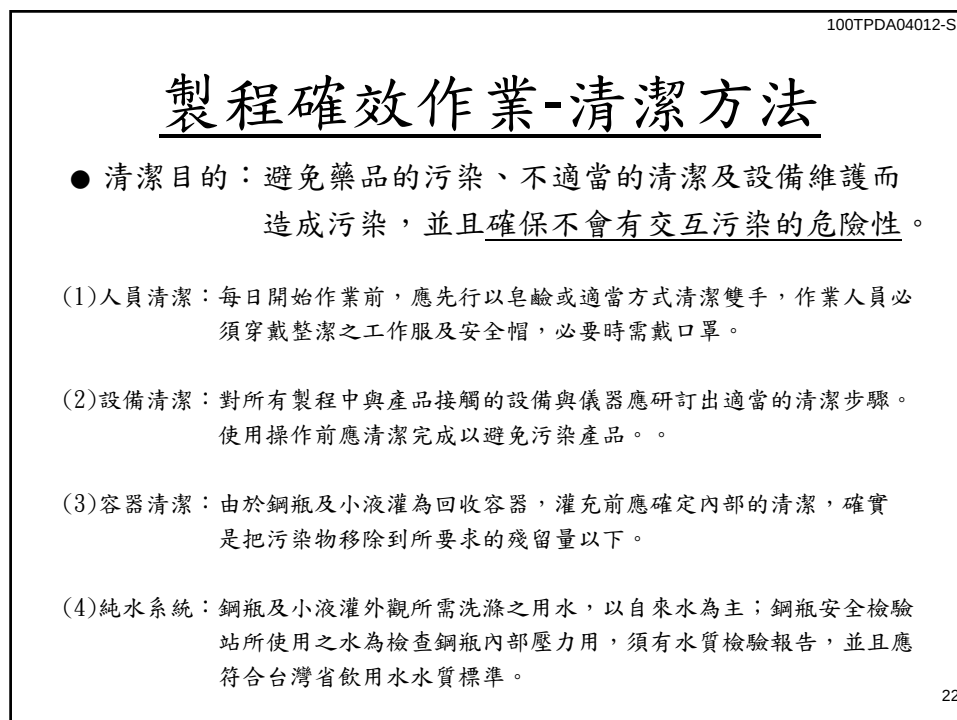
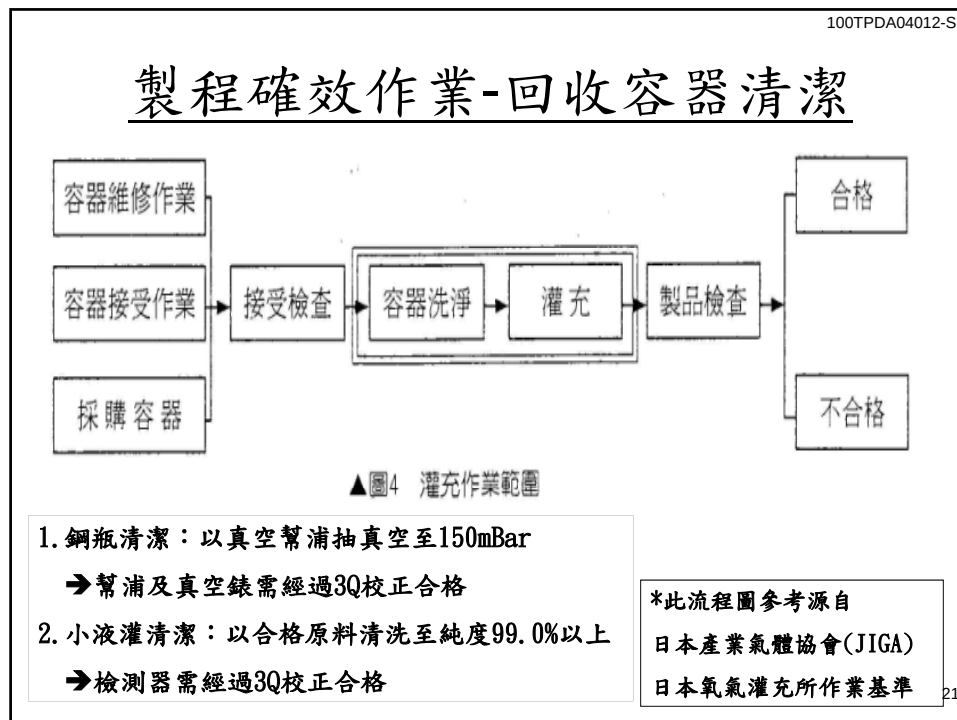


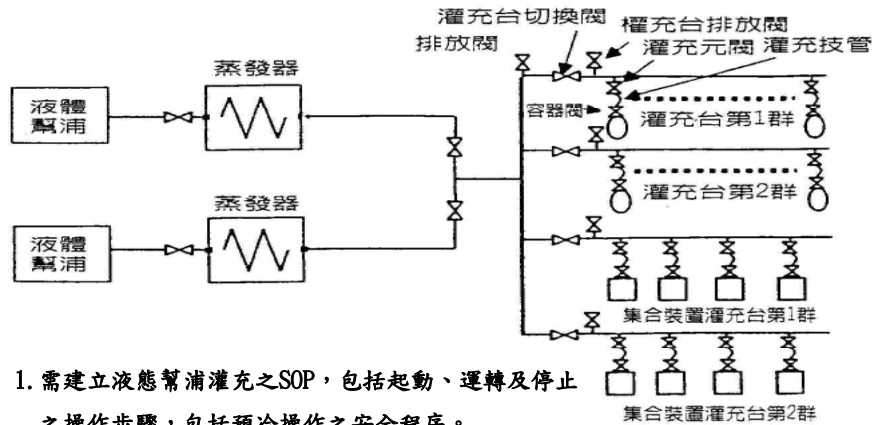
圖1 容器接受檢查作業流程

20



100TPDA04012-S

製程確效作業-氣體灌充作業



1. 需建立液態幫浦灌充之SOP，包括起動、運轉及停止之操作步驟，包括預冷操作之安全程序。
2. 灌充前需確認液氧儲槽量在壓力範圍內，灌充設備（液氧幫浦、蒸發器及灌充控制盤）在起動狀態。
3. 使用專用容器瓶閥灌充，並設有防甩保護裝置。

*此流程圖參考源自
日本產業氣體協會(JIGA)
日本氧氣灌充所作業基準

23

100TPDA04012-S

製程確效作業-鋼瓶灌充溫度

附表1 容器壁溫和灌充完成壓力（容器內壓力）

容器壁溫 °C	灌充完成壓力 MPa	容器壁溫 °C	灌充完成壓力 MPa
5	13.4	23	14.6
6	13.5	24	14.7
7	13.6	25	14.7
8	13.6	26	14.8
9	13.7	27	14.9
10	13.8	28	14.9
11	13.8	29	15.0
12	13.9	30	15.0
13	14.0	31	15.1
14	14.0	32	15.2
15	14.1	33	15.2
16	14.2	34	15.3
17	14.2	35	15.4
18	14.3	36	15.4
19	14.4	37	15.5
20	14.4	38	15.6
21	14.5	39	15.6
22	14.6	40	15.7

1. 灌充壓力依據查驗登記申請之產品壓力灌充。
例如：120kg/cm²/35°C
2. 容器壁溫測量需使用校正合格之電子設備。
(附表1為容器壁溫和灌充壓力，僅供參考)

*此數據圖參考源自
日本產業氣體協會(JIGA)
日本氧氣灌充所作業基準

24

製程確效作業-產品分析

1. 藥廠應委派有關資深人員，成立品質保證系統積極參與管理，其組織章程應以書面訂之。管理系統應包含組織架構、措施、程序、資源和執行，以確保成品之品質和純度。
2. 藥廠品質管制部門和製造部門應分別獨立，所有品質相關的活動於執行時應予以記錄。
3. 產品分析可直接使用線上分析或集氣袋採樣分析，唯分析前應確實執行清潔確校之動作。
4. 分析方法應遵照所申請的藥典規範分析之，例如美國藥典或歐洲藥典。
5. 應訂定儀器、裝置、儀錶及記錄器等之校正書面作業程序，在適當的期間內予以校正。內容應明確規定校正方法、日程表、準確度及精密度的範圍，以及未能符合準確度/精密度範圍時的補救措施。不應使用不符合規格的儀器、裝置、儀錶及記錄器。
6. 分析純度報告書(COA)應含名稱、純度、容量及批次號碼和製造日期，並列出每個依據藥典之檢驗項目及分析方法，含可接受標準，檢驗所得之數字結果。

產品分析-純度分析報告(COA)

信華氣體股份有限公司

公司地址：新北市樹林區三龍街 68 號 衛署藥製字第 055893 號
 客服專線：02-2689-2828 代表號 傳真：02-2689-6267
 緊急專線：0800-251-1111 Http://www.sh-gas.com.tw

成品分析報告 (CERTIFICATE OF ANALYSIS)

客戶名稱(Customer)	馬偕紀念醫院			
產品名稱(Name of Product)	信華醫用二氧氣 (Shinn Hwa Medical Carbon Dioxide)			
灌充日期(Filling Date)	2011/01/15			
分析日期(Analytical Date)	2011/01/15			
鋼瓶容量(Cylinder Volume)	3.4 升			
充填重量(Filling Weight)	2.2Kg			
鋼瓶號碼(Cylinder No.)	12081198			
灌充批次(Lot No.)	3.4L-201101150001			
保存期限(Valid Until)	三個月			
分析項目(Item Of Analysis)				
檢驗(Test)	需求(Requirement)	分析結果(Result)	判斷(Comment)	檢驗方法(Method)
二氧氣(CO ₂)	≥ 99.5%	99.946%		紅外線分析儀
水份(H ₂ O)	≤ 67ppm	~5ppm		檢知管
一氧化氮(CO)	≤ 5ppm	ND		紅外線分析儀
一氧化氮+二氧氮(NO+NO ₂)	≤ 2ppm	< 0.5ppm		檢知管
總硫 (Total Sulphur)	≤ 1ppm	ND		氣相層析儀+脈衝火焰光度偵測器 (GC+FPD)
性狀 (Appearance)	Colorless, Odorless	OK		目視鼻聞
備註	1. 本分析報告影印無效 2. 檢驗規格根據歐洲藥典第五版 3. 儀器極限：紅外線分析儀 1ppm，氣相層析儀 0.05ppm			

☐合格 ☐不合格

主管/Person In Charge :

林國華

化驗者/Chemical Examination :

吳思恩

*合法供應商(衛署藥製字號)

*客戶名稱(Customer)

*產品名稱(Name of Product)

*灌充日期(Filling Date)

*分析日期(Aналtical Date)

*鋼瓶容量(Cylinder Volume)

*充填重量(Filling Weight)

*鋼瓶號碼(Cylinder No.)

*灌充批次(Lot No.)

*保存期限(Valid Until)

*分析項目(Item Of Analysis)

*本分析報告影印無效

*檢驗規格根據歐洲藥典第五版



本資料非經許可不得翻印

製程確效作業-包裝及標示

1. 所有的標籤、仿單及封膜包裝材料，應建立書面作業程序，正確標示及包裝材料的使用，且應切實遵循並記錄之。
2. 放行使用前之標籤、仿單及封膜包裝材料，應有具代表性的取樣、檢驗或測試。
3. 不同產品或包裝的成品之標示應予以分開儲存並清楚識別，以防止混雜。
4. 標籤的發放、使用和退回應訂定書面作業程序，其發放、使用和退回之數量應彼此符合。若有差異時應予以調查及記錄之。
5. 印有批號之標籤，如有剩餘，應予銷毀。其他未印製者應予以適當的鑑別、儲存，以免混雜。
6. 去除鋼瓶上的舊標籤，不得重覆使用或更改內容；舊式和過時的標籤應予銷毀。
7. 標籤印製裝置在包裝作業使用時應予監測，以確保所有印製的標籤符合本批次所要求之規格。
8. 經過包裝及標示作業之原料藥應予檢查，以確保每一容器及包裝的標示均屬正確無誤。檢查的結果應記錄於批次製造紀錄或管制紀錄中。
9. 標籤發放前應檢查是否正確及適用，並將結果登錄於批次製造紀錄或管制紀錄中。

27

製程確效作業-包裝及標示



28

[illegible]

1. 根據公司制定之產品批次定義記錄之，並建立產品批號及產品可追溯性。

O2-175L-201005010001

CO2-3.4L-201105010001

N2O-40L-201105010001

2. 灌充製造時需進行連續性灌充，且為同一灌充人員，確實記錄灌充前、灌充中、灌充後之狀況。
3. 不同產品包裝及材質視為不同批次，例如3.4L&10L、鋼瓶&鋁合金瓶需分批灌充之。

29

100TPDA04012-S

1. 每批次抽樣分析成品純度，依各類藥典法規分析成品，醫用氣體產品純度至少99.0%以上，隨貨出示產品純度分析報告書(COA)。

2. 醫用氧氣鋼瓶灌充壓力至少120kg/cm²。
3. 醫用液態產品容器，灌充重量至少規格以上。
4. 完整之灌充批次記錄表，包括灌充前、灌充及灌充後狀況。
5. 容器外觀噴有『醫用氧氣』或『醫用二氧化碳』或『醫用一氧化二氮』等專瓶專用字語，並貼示醫用氣體標籤、仿單、專用封膜及合格水壓環等專瓶專用之完整包裝。



30

其他確效作業

- 先期性確效(Prospective Validation)：
為種產品於上市前所進行之確效措施，適用於下列兩類產品：
(1)新產品：新申請查驗登記之產品。
(2)既有產品於更改配方(包括成分及組成)、製造場所、製造設備、製程等製造條件而可能會重大影響產品之品質特性者。
- 回溯性確效(Retrospective Validation)：
對一特定之產品而言，利用以往生產、測試與管制累積之數據，對已上市產品，所作之製程確效，通常以連續十批以上產品之相關數據行之。
- 併行性確效(Concurrent Validation)：
對一特定之產品而言，依照實際生產之規模及條件，就所製造之連續三批該產品所作之製程確效。

31

其他確效作業

- 再確效(Revalidation)：
再確效為對一通過確效之特定產品，重行確效之可分下列兩種：
1. 於原料、設施或設備、製造場所、或製造方法有異動時，應進行之確效。
2. 當併行性確效與回溯性確效之數據不充分，而不能供趨勢分析時，應進行定期再確效。
- 確效計畫書(Validation Protocol)：
說明將如何進行確效之書面計畫書，內容包括予以測試之指標，產品特質，生產設備，以及測試合格之判定標準。
- 最差狀況(Worst Case)：
為最能導致製程或產品的失敗之條件，包含製程與環境之最高與最低極限條件，以及處於準操作程序內最能引起製程或產品的失敗之條件。

32

信華醫用氣體
關心您的健康!

Thank You !!!

行政院衛生署 函

機關地址：10341 臺北市塔城街36號

傳 真：02-27877178

聯絡人及電話：謝綺雯 02-27877131

電子郵件信箱：chiwen@fda.gov.tw

11561

台北市南港區昆陽街161-2號

受文者：本署食品藥物管理局風險管理組

發文日期：中華民國100年5月2日

發文字號：署授食字第1001100562號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：SMF製備說明資料1份

主旨：檢送本署修訂之「製藥工廠基本資料Site Master File (SMF)製備說明」資料乙份（如附件），請轉知所屬會員知照。

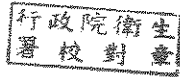
說明：

- 一、依「藥物製造業者檢查辦法」規定，主管機關執行各項檢查作業前，製藥工廠應備齊「工廠基本資料Site Master File(SMF)」（以下簡稱SMF），供主管機關檢查前瞭解各家藥廠之最新概況。
- 二、為加強瞭解並建立製藥工廠之基本資料，本署前藥物食品檢驗局曾於91年6月10日以藥檢科字第9109647號函，公布SMF製備之格式及內容供業者參考使用。
- 三、本次公布之SMF中文版本，係參照PIC/S組織於2011年1月1日公布之「EXPLANATORY NOTES FOR PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ON THE PREPARATION OF A SITE MASTER FILE」(PE008-4) 翻譯而成，主要新增品質風險評估政策之相關要求。
- 四、配合上述修正，本署重新修正SMF內容，並以中英文對

照方式呈現，業者可依該新版格式製備廠內之SMF。未來，PIC/S 組織若有更新時，本署將配合隨時更新並公布週知。

正本：臺灣區製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國學名藥協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商商業同業公會、台北市西藥代理商商業同業公會

副本：



訂

線



**製藥工廠基本資料Site Master File
(SMF)製備說明**

**EXPLANATORY NOTES FOR PHARMACEUTICAL
MANUFACTURERS ON THE PREPARATION OF A
SITE MASTER FILE**

PE008-4 1 Annex (1 January 2011)

**行政院衛生署
中華民國 100 年 4 月**

序

為強化藥物製造業者之管理，並與國際規範接軌，本署參考國際作法，規定製藥工廠應製備「工廠基本資料Site Master File (SMF)」(以下簡稱SMF)，供本署執行各項檢查作業前，瞭解製藥工廠之最新概況，以作有效之規劃與安排。本署前藥物食品檢驗局曾於91年6月10日以藥檢科字第9109647號函公布製備「工廠基本資料Site Master File (SMF)」之說明備忘錄。該備忘錄係參照1993年PIC/S組織公布之「EXPLANATORY NOTES FOR PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ON THE PREPARATION OF A SITE MASTER FILE」翻譯而成。該組織於2011年1月1日公布新版之SMF，主要新增有關品質風險評估政策之相關要求，本次係參照該版本修正SMF製備說明內容。

SMF 內容應包含廠內各項資料，但盡可能不超過 25 到 30 頁（附錄另加），並以簡要計畫、大綱圖示或圖解編排方式，取代使用敘述的方式，另其附件若使用 A4 紙張列印時，亦應清楚可讀。此外，工廠基本資料應列屬於廠內品質管理系統文件的一部份，該份文件應有版本編號、審核日期及生效日期，並應定期進行審閱以確保該文件為最新版本。

SMF 應包含廠內之品質管理策略及各項作業等之特定資訊，若廠內僅執行部分之藥品生產作業，例如：僅有包裝作業時，則僅需描述該作業。另，本說明內容適用於所有類型之製造作業，例如：藥品之生產、包裝、貼標、檢驗、重貼標及重包裝等。

本說明內容以中英文對照方式呈現，製藥工廠應依該新版格式製備廠內之 SMF。未來，PIC/S 組織若有更新時，本署亦將配合隨時更新並公布週知。

工廠基本資料內容 (CONTENT OF SITE MASTER FILE)

1. 製造廠基本資料 (GENERAL INFORMATION ON THE MANUFACTURER)	
1.1 製造廠聯絡資料	1.1 Contact information on the manufacturer
- 製造廠名稱及正式地址；	- Name and official address of the manufacturer;
- 工廠名稱及地址，廠區內各建築與生產單位之位置；	- Names and street addresses of the site, buildings and production units located on the site;
- 當有產品瑕疵或回收時，製造廠的聯絡資訊，包括聯絡人員 24 小時的聯絡電話；	- Contact information of the manufacturer including 24 hrs telephone number of the contact personnel in the case of product defects or recalls;
- 工廠之識別碼，如 GPS (全球定位系統) 資訊或任何其他地理定位系統。 - 工廠登記字號。	- Identification number of the site as e.g. GPS details or any other geographic location system. - Certification number of the site.
1.2 工廠經核准之藥品製造作業	1.2 Authorised pharmaceutical manufacturing activities of the site
- 附件 1 附上主管機關核發且仍在效期內之製造許可影本。若主管機關未核發製造許可時，亦應註明；	- Copy of the valid manufacturing authorisation issued by the relevant Competent Authority in Appendix 1. If the Competent Authority does not issue manufacturing authorisations, this should be stated;
- 簡述未納入製造許可但由相關主管機關 (包括國外機關) 核准之各種劑型/作業的製造、輸入、輸出、運銷及其他項目；	- Brief description of manufacture, import, export, distribution and other activities as authorised by the relevant Competent Authorities including foreign authorities with authorised dosage forms/activities, respectively; where not covered by the manufacturing authorisation;
- 列述不包含在附件 1 由該廠製造的產品類型 (列舉於附件 2)；	- Type of products currently manufactured on-site (list in Appendix 2) where not covered by Appendix 1;
- 列舉工廠最近 5 年內接受 GMP 稽查之清單，包括日期及執行稽查之主管機關	- List of GMP inspections of the site within the last 5 years; including dates

名稱/國家。將現行 GMP 證明書影本置於附件 3。	and name/country of the Competent Authority having performed the inspection. A copy of current GMP certificate (Appendix 3) should be included, if available.
1.3 廠內其他之製造作業	1.3 Any other manufacturing activities carried out on the site
- 描述廠內任何非藥品之作業。	- Description of non-pharmaceutical activities on-site, if any.
2. 製造廠之品質管理系統 (QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF THE MANUFACTURER)	
2.1 製造廠之品質管理系統	2.1 The quality management system of the manufacturer
- 簡述公司內運作之品質管理系統及其所參照之標準；	- Brief description of the quality management systems run by the company and reference to the standards used;
- 有關維持品質系統之相關職責說明，包括高層管理者之職責；	- Responsibilities related to the maintaining of quality system including senior management;
- 廠內被認可及認證作業之資訊，包括認證的日期及內容，以及認證機構名稱。	- Information of activities for which the site is accredited and certified, including dates and contents of accreditations, names of accrediting bodies.
2.2 最終產品之放程序	2.2 Release procedure of finished products
- 詳述負責批次核定與放程序之被授權人員/合格人員之資格要求 (教育背景與工作經驗)；	- Detailed description of qualification requirements (education and work experience) of the Authorised Person(s) / Qualified Person(s) responsible for batch certification and releasing procedures;
- 敘述批次核定與放程序；	- General description of batch certification and releasing procedure;
- 在最終產品待驗與放行，以及評估是否符合上市許可中，被授權人員/合格人員所擔任之角色；	- Role of Authorised Person / Qualified Person in quarantine and release of finished products and in assessment of compliance with the Marketing Authorisation;
- 若廠內有多位被授權人員/合格人員	- The arrangements between Authorised

時，他們的職責區分；	Persons / Qualified Persons when several Authorised Persons / Qualified Persons are involved;
- 敘明管制策略是否採用製程分析技術 (PAT) 及/或即時放行或參數放行。	- Statement on whether the control strategy employs Process Analytical Technology (PAT) and/or Real Time Release or Parametric Release.
2.3 供應商及合約商之管理	2.3 Management of suppliers and contractors
- 簡要彙整供應鏈體系之建立/資訊，以及外部稽核計畫；	- A brief summary of the establishment/knowledge of supply chain and the external audit program;
- 簡述合約商、原料藥 (API) 製造業者與其他關鍵性原物料供應商之資格認可系統；	- Brief description of the qualification system of contractors, manufacturers of active pharmaceutical ingredients (API) and other critical materials suppliers;
- 為確保所製造之產品符合 TSE (傳染性動物海綿狀腦病) 指引所採取之措施；	- Measures taken to ensure that products manufactured are compliant with TSE (Transmitting animal spongiform encephalopathy) guidelines;
- 用以發覺或辨識產品、半製品 (如尚未包裝之錠劑)、原料藥或賦型劑等被仿冒/造假的措施；	- Measures adopted where counterfeit/falsified products, bulk products (i.e. unpacked tablets), active pharmaceutical ingredients or excipients are suspected or identified;
- 相關的製造與檢驗使用廠外科學、分析或其他技術支援；	- Use of outside scientific, analytical or other technical assistance in relation to manufacture and analysis;
- 列出委託製造業者與實驗室清單，包括其地址與委託資訊，亦包括委外製造與品質管制作業供應鏈的流程圖，例如：無菌製備所使用之直接包裝材料的滅菌、起始原料之檢驗等，將上述資料呈現於附件4；	- List of contract manufacturers and laboratories including the addresses and contact information and flow charts of supply-chains for outsourced manufacturing and Quality Control activities; e.g. sterilisation of primary packaging material for aseptic processes, testing of starting raw materials etc, should be presented in Appendix 4;
- 簡述委託者與受託者間在符合上市許	- Brief overview of the responsibility

可所各自分擔的責任 (對於未納入在 2.2 中的部份)。	sharing between the contract giver and acceptor with respect to compliance with the Marketing Authorisation (where not included under 2.2).
2.4 品質風險管理	2.4 Quality Risk Management (QRM)
- 簡述製造業者所使用的品質風險管理方法；	- Brief description of QRM methodologies used by the manufacturer;
- 品質風險管理之範圍與重點，包括簡述在母公司階層所實施以及在各子公司所實施的任何作業。應提及品質風險管理系統的任何應用，以評估供應品的一致性。	- Scope and focus of QRM including brief description of any activities which are performed at corporate level, and those which are performed locally. Any application of the QRM system to assess continuity of supply should be mentioned.
2.5 產品品質檢討	2.5 Product Quality Reviews
- 簡述所使用的方法。	- Brief description of methodologies used.
3. 人事 (PERSONNEL)	
- 將標明品質管理、生產、品質管制之職位/職稱的組織圖置於附件5，包括高階管理者與被授權人員/合格人員；	- Organisation chart showing the arrangements for quality management, production and quality control positions/titles in Appendix 5, including senior management and Authorised Person(s) / Qualified Person(s);
- 分別從事品質管理、生產、品質管制、倉儲及運銷的員工人數。	- Number of employees engaged in the quality management, production, quality control, storage and distribution respectively.
4. 廠房設施及設備 (PREMISES AND EQUIPMENT)	
4.1 廠房設施	4.1 Premises
- 簡述工廠，包括廠區之面積及各棟建築物清單。若生產作業係針對不同市場需求而在廠區內不同建築物執行時，例如針對國內、歐盟、美國等，則應列出各棟建築物之標的市場 (若在 1.1 項沒有加以區分時)；	- Short description of plant; size of the site and list of buildings. If the production for different markets, i.e. for local, EU, USA, etc. takes place in different buildings on the site, the buildings should be listed with destined markets identified (if not identified under 1.1);
- 簡圖或附有比例尺之製造區域的描述 (不需建築圖或工程圖)；	- Simple plan or description of manufacturing areas with indication of

	scale (architectural or engineering drawings are not required);
- 生產區域之配置及流程圖 (見附件 6) 顯示各房間的潔淨度分級與鄰近區域的壓差，並標示房間內之作業項目(例如調製、充填、儲存、包裝等)；	- Lay outs and flow charts of the production areas (in Appendix 6) showing the room classification and pressure differentials between adjoining areas and indicating the production activities (i.e. compounding, filling, storage, packaging, etc.) in the rooms;
- 倉庫與儲存區域之配置，如有高毒性、危害性及致敏性之原物料時，應標示其儲存與處理的特定區域；	- Lay-outs of warehouses and storage areas, with special areas for the storage and handling of highly toxic, hazardous and sensitizing materials indicated, if applicable;
- 若未在前述平面圖上標示時，則應簡述其特定的儲存條件。	- Brief description of specific storage conditions if applicable, but not indicated on the lay-outs.
4.1.1 簡述空調 (HVAC) 系統	4.1.1 Brief description of heating, ventilation and air conditioning (HVAC) systems
- 簡述空氣供應、溫度、濕度、壓差、換氣數及空氣再循環率 (%) 策略之訂定原則。	- Principles for defining the air supply, temperature, humidity, pressure differentials and air change rates, policy of air recirculation (%).
4.1.2 簡述水系統	4.1.2 Brief description of water systems
- 產製用水的品質參考依據。	- Quality references of water produced;
- 附件 7 附上水系統之圖示。	- Schematic drawings of the systems in Appendix 7.
4.1.3 簡述其他相關公用設施，例如蒸汽、壓縮空氣、氮氣等。	4.1.3. Brief description of other relevant utilities, such as steam, compressed air, N2, etc.
4.2 設備	4.2 Equipment
4.2.1 附件 8 提供主要生產與品管實驗室設備之清單，並標示出設備的關鍵性部分	4.2.1 Listing of major production and control laboratory equipment with critical pieces of equipment identified should be provided in Appendix 8
4.2.2 清潔與衛生	4.2.2 Cleaning and sanitation
- 簡述與產品有接觸的設備表面之清潔	- Brief description of cleaning and

與衛生處理方法 (例如, 手工清潔、自動就地清潔等)。	sanitation methods of product contact surfaces (i.e. manual cleaning, automatic Clean-in-Place, etc).
4.2.3 GMP 相關之電腦化系統	4.2.3 GMP critical computerised systems
- 描述與 GMP 有重要相關之電腦化系統 (設備上特定性之可程式邏輯控制器 (PLCs) 除外)。	- Description of GMP critical computerised systems (excluding equipment specific Programmable Logic Controllers (PLCs).
5. 文件 (DOCUMENTATION)	
- 描述文件系統 (例如, 電子文件、紙本文件);	- Description of documentation system (i.e. electronic, manual);
- 當文件及紀錄 (包括合適時藥物安全監視數據) 係儲存或歸檔於廠外時: 列出該文件/紀錄之類型、儲存地點之名稱與地址, 以及估計從廠外取回文件所需之時間。	- When documents and records are stored or archived off-site (including pharmacovigilance data, when applicable): List of types of documents/records; Name and address of storage site and an estimate of time required retrieving documents from the off-site archive.
6. 生產 (PRODUCTION)	
6.1 產品之類型 (可參考附件 1 與附件 2):	6.1. Type of products (references to Appendix 1 or 2 can be made):
- 所製造產品之類型, 包括;	- Type of products manufactured including;
* 廠內製造之人用及動物用藥品劑型之清單;	* list of dosage forms of both human and veterinary products which are manufactured on the site;
* 廠內為任何臨床試驗所製造的研究用藥品 (IMP) 之劑型清單, 當其製造場所與人員及上市產品之製造場所與人員不同時, 則應有這些場所與人員的資訊;	* list of dosage forms of investigational medicinal products (IMP) manufactured for any clinical trials on the site, and when different from the commercial manufacturing, information of production areas and personnel;
- 具有毒性或危害性物質之處理方法 (例如, 具高藥理活性及/或具致敏性之特性者);	- Toxic or hazardous substances handled (e.g. with high pharmacological activity and/or with sensitising properties);
- 若以專用設施或以時段切換生產為基礎的方式所製造之產品類型, 則應予以	- Product types manufactured in a dedicated facility or on a campaign

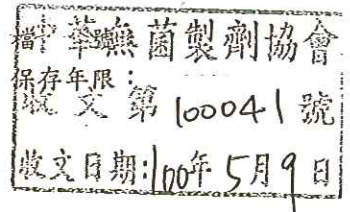
敘明；	basis, if applicable;
- 若採用製程分析技術 (PAT): 則概述其相關技術及所連結之電腦化系統。	- Process Analytical Technology (PAT) applications, if applicable: general statement of the relevant technology, and associated computerized systems.
6.2 製程確效	6.2 Process validation
- 簡述製程確效之一般策略；	- Brief description of general policy for process validation;
- 重處理或再加工之策略。	- Policy for reprocessing or reworking.
6.3 原物料管理及倉儲	6.3 Material management and warehousing
- 原料、包裝材料、待分包裝產品及最終產品處理的安排，包括抽樣、待驗、放行及儲存；	- Arrangements for the handling of starting materials, packaging materials, bulk and finished products including sampling, quarantine, release and storage;
- 拒用原物料及產品處理的安排。	- Arrangements for the handling of rejected materials and products.
7. 品質管制 (QUALITY CONTROL)	
- 描述廠內在物理、化學、微生物學及生物學試驗方面所執行的品質管制作業。	- Description of the Quality Control activities carried out on the site in terms of physical, chemical, and microbiological and biological testing.
8. 運銷、申訴、產品瑕疵及回收 (DISTRIBUTION, COMPLAINTS, PRODUCT DEFECTS AND RECALLS)	
8.1 運銷(針對製造業者所負的責任)	8.1 Distribution (to the part under the responsibility of the manufacturer)
- 產品出貨的對象 (持有批發商許可者，持有製造許可者等) 及其地點 (歐盟/歐洲經濟區、美國等)；	- Types (wholesale licence holders, manufacturing licence holders, etc) and locations (EU/EEA, USA, etc.) of the companies to which the products are shipped from the site;
- 所使用系統的描述，以確認每一客戶/接收者係合法取得該製造業者所製造的藥品；	- Description of the system used to verify that each customer / recipient is legally entitled to receive medicinal products from the manufacturer;
- 簡述在運送期間確保在適當環境條件下的系統，例如，溫度監控/管控；	- Brief description of the system to ensure appropriate environmental conditions during transit, e.g. temperature

	monitoring/ control;
- 產品運銷的安排及維持產品可被追溯的方法；	- Arrangements for product distribution and methods by which product traceability is maintained;
- 防止製造業者之產品淪為非法供應鏈所採取的措施。	- Measures taken to prevent manufacturers' products to fall in the illegal supply chain.
8.2 申訴，產品瑕疵及回收	8.2 Complaints, product defects and recalls
- 簡述處理申訴、產品瑕疵及回收的系統。	- Brief description of the system for handling complains, product defects and recalls.
9. 自我查核 (SELF INSPECTIONS)	
- 簡述自我查核系統，並將重點放在訂定查核計畫時查核範圍的選擇標準、實務安排及後續跟催行動。	- Short description of the self inspection system with focus on criteria used for selection of the areas to be covered during planned inspections, practical arrangements and follow-up activities.

附件

附件 1 效期內的製造許可影本。	Appendix 1 Copy of valid manufacturing authorization.
附件 2 製造劑型之清單，包括所用原料藥之INN-名稱或一般名稱（可行時）。	Appendix 2 List of dosage forms manufactured including the INN-names or common name (as available) of active pharmaceutical ingredients (API) used.
附件 3 效期內的 GMP 證明書影本。	Appendix 3 Copy of valid GMP Certificate.
附件 4 委（受）託製造業者與實驗室之清單，包括其住址、聯絡方式，以及這些委（受）託作業供應鏈之流程圖。	Appendix 4 List of contract manufacturers and laboratories including the addresses and contact information, and flow-charts of the supply chains for these outsourced activities.
附件 5 組織圖	Appendix 5 Organisational charts.
附件 6 生產區配置圖，包括物流及人流，每一產品類型（劑型）的製造作業流程圖。	Appendix 6 Lay outs of production areas including material and personnel flows, general flow charts of manufacturing processes of each product type (dosage form).
附件 7 水系統圖示。	Appendix 7 Schematic drawings of water systems.
附件 8 主要的生產及實驗室設備清單。	Appendix 8 List of major production and laboratory equipment.

副本



行政院衛生署 函

機關地址：10341 臺北市塔城街36號

傳 真：02-2787-7498

聯絡人及電話：羅美玲 02-2787-8000#7436

電子郵件信箱：pamling@fda.gov.tw

10354

台北市承德路一段35號3樓

受文者：社團法人中華無菌製劑協會

發文日期：中華民國100年5月6日

發文字號：署授食字第1001402486號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：本署100年1月6日署授食字第0991104271號公告影本

主旨：檢送本署100年1月6日「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」公告（影本如附件）乙份，請貴公司（製造廠）確實遵照辦理，請查照。

說明：

- 一、依本署100年1月6日署授食字第0991104271號公告事項第三項規定辦理。
- 二、為配合本項公告規定，已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠，應於102年12月31日前符合GMP，經查核未通過者，將依藥事法第48條規定廢止該許可證，併此說明。

正本：三福氣體股份有限公司觀音二廠、三福氣體股份有限公司西盛廠、三福氣體股份有限公司台南廠、大源氣體股份有限公司、三鶯氣體有限公司鶯歌廠、太原氣體股份有限公司、丙安科技有限公司、由昌實業股份有限公司、台北氧氣股份有限公司高雄廠、台北氧氣股份有限公司台北廠、台北氧氣股份有限公司大肚廠、永信工業股份有限公司氧氣廠、亞東工業氣體股份有限公司竹北分公司、亞東工業氣體股份有限公司台中分公司、亞東工業氣體股份有限公司高雄分公司、良欣實業有限公司、明揚特殊氣體有限公司、南亞塑膠工業股份有限公司麥寮總廠(乙二醇廠)、東旭工業股份有限公司、東聯化學股份有限公司、信華氣體有限公司、高氧實業有限公司、恆春氣體股份有限公司、遠東氣體工業股份有限公司永安工廠、遠榮氣體工業股份有限公司樹林工廠、遠榮氣體工業股份有限公司林園工廠、錦德氣體有限公司、新瑞僑氣體股份有限公司、嘉南

氣體工業股份有限公司、聯華氣體工業股份有限公司林園工廠、聯華氣體工業股份有限公司桃園工廠、聯豐氣體股份有限公司五堵工廠、聯陽氣體工業股份有限公司、聯華氣體工業股份有限公司高雄工廠、聯豐氣體工業股份有限公司、聯通氣體股份有限公司、聯銓氣體工業股份有限公司、勤發特殊氣體股份有限公司、聯華氣體工業股份有限公司觀音一廠、聯國醫療氣體股份有限公司、聯華氣體工業股份有限公司中港分公司(依筆劃排序)

副本：台灣區高壓氣體工業同業公會、中華民國高壓氣體商業同業公會全國聯合會、中華民國工業氣體協會、社團法人中華無菌製劑協會(皆含附件)、本署食品藥物管理局藥品組、本署食品藥物管理局風險管理組

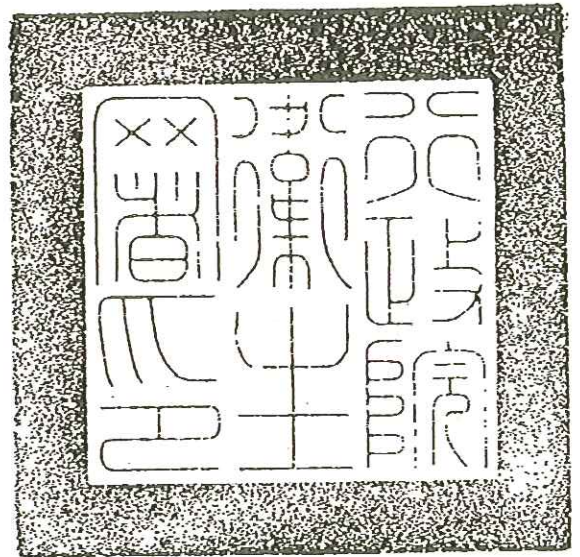
行政院衛生
署 校對 章

署長 邱文達

本案依分層負責規定授權局長決行

行政院衛生署 公告

發文日期：中華民國100年1月6日
發文字號：署授食字第0991104271號
附件：



主旨：公告「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」，並自公告日起實施。

依據：藥物製造工廠設廠標準第三十四條。

公告事項：醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程如下：

一、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。

二、已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠，應於102年12月31日前全面完成實施。

(一)自公告日起，醫用氣體製造工廠可主動提出GMP評鑑申請。

(二)自101年1月1日起，已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠應接受本署GMP評鑑，查核缺失暫不列嚴重缺失，惟廠商最遲須於102年12月31日前改善完畢。

三、許可證之管理：

(一)醫用氣體藥品之新查驗登記申請案，於100年12月31日前不受影響。

(二)97年3月20日前發給之醫用氣體藥品許可證，其展延於100年12月31日前不受影響，惟仍須符合公告相關規定。

(三)100年12月31日前發給之醫用氣體藥品許可證，另依藥事法第48條規定，發函通知業者有關「製造工廠應於102年12月31日前符合GMP，經查核未通過者，廢止本件許可證」之注意事項。

四、國產與輸入醫用氣體製造廠同步實施。

五、本案另載於本署全球資訊網站（網址：<http://www.doh.gov.tw>），「衛生署公告」網頁及本署食品藥物管理局網站（網址：<http://www.fda.gov.tw>）之「公告資訊/本局公告」網頁。

副本：

署長楊志良