

國際無菌藥品GMP修訂趨勢及國內無菌製劑廠 符合現況之研析

謝琮 俞雋 李金翰 謝綺雯 陳映樺 遲蘭慧 李明鑫

食品藥物管理署品質監督管理組

摘 要

無菌藥品對於患者的用藥安全極具風險，因此除了一般的西藥藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)要求以外，國際間對於無菌藥品的製造有更多額外規範，我國現行使用國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme, PIC/S) GMP稽查標準的附則1即是針對無菌藥品的要求，2017年PIC/S組織公告修訂草案，內容已全面性修正，將對國內無菌製劑廠帶來衝擊；本研究透過問卷調查與實地診斷，探討新版法規上路時，業者可能遇到的問題，作為未來擬定業者輔導與訓練配套措施之參考，以期提升製藥水準，確保民眾用藥安全。

關鍵詞：無菌藥品、西藥藥品優良製造規範

前 言

無菌藥品的生產是門複雜的科學，任何環節疏忽都可能導致藥品品質出現危及病人用藥安全的風險，為提升我國的製藥品質，並讓我國的西藥藥品優良製造規範(Good manufacturing practice, GMP)稽查標準和稽查作業與國際接軌，我國食品藥物管理署(簡稱食藥署)於2013年1月成為國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme, PIC/S)會員，並依據該組織公布之PIC/S GMP標準做為我國的藥品GMP法規，該GMP標準係全球公認最嚴謹的法規，尤其對於無菌藥品的生產與管理。

針對無菌藥品的特殊要求規範在PIC/S GMP之附則1，該附則最初於1989年納入，隨

著製藥技術的日新月異，部分舊條文已無法適用，故曾於2009年進行條文修訂，即為現行版本；鑒於科技發展迅速，且同時考量整合ICH Q9(品質風險管理)及ICH Q10(製藥品質系統)概念，PIC/S組織於2015年再次進行附則1全面性的修訂，文件架構重新整理，分成11個章節，納入多項新主題，並於2017年發布草案進行公開3個月的意見徵詢。由於大幅度涉及技術層面變更，自草案發布後，有約140多家公司或組織超過約6200項之建議，因此，2018年至2019年間歷經第二次草案修正，並經PIC/S-EU聯合修訂小組(含WHO專家)檢視與討論，於2020年2月20日再次公布修正內容並進行3個月之專業團體意見徵詢。

本研究透過分析比較的方式，檢視國內無菌製劑廠GMP稽查所見缺失內容及分佈之章

節，作為業者說明會及訓練課程之參考。另，整合及概述附則1變更的趨勢，並由問卷調查進一步分析，國內無菌製劑業者在面臨法規更新時的後續因應，減少法規正式上路前對國內業者之衝擊。

材料與方法

一、國內無菌製劑廠之GMP稽查所見缺失分析

(一)我國西藥藥品的GMP標準

我國食藥署於2013年1月1日起正式成為PIC/S會員，西藥製劑的GMP查核標準即參考該組織公布之PIC/S GMP規範，而我國的正式公告版本即為「西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)」⁽¹⁾，該規範第一部為總則共有9個章節，另有14篇附則。

(二)分析方式

GMP稽查所見缺失依嚴重程度分為3級，依序為嚴重(Critical)、中度(Major)、其他(Others)，為瞭解國內無菌製劑廠查核常見缺失種類，彙整並分析食藥署2016年期間，共計查核29場次無菌製劑廠之缺失，了解缺失在第一部及附則中各章節的分布，藉以提醒業者容易發生疏漏的問題。

二、現行西藥無菌藥品之GMP標準及2017年草案⁽²⁾之差異

由於PIC/S GMP附則1「無菌藥品的製造」的修訂草案雛形大致已於2017年版抵定，2020年版未再有大幅度的變更，因此本篇採用2017年版的草案內容，做整合性的差異比較。

三、問卷調查及赴廠診斷分析新版附則1對國內廠商之衝擊

為分析國內無菌藥品製造作業能力與新版法規的差異，食藥署依據2017年版PIC/S GMP附則1修訂草案內容，挑選出26個主要差異之

處設計「調查問卷」及「查檢表」，兩者差別在於調查問卷由廠方自評，僅有「是」或「否」的選擇，而查檢表則有「已了解且符合法規要求標準」、「已了解法規，但未完全符合，已有改善對策」、「已了解法規，但未完全符合，正在研擬改善對策」、「未充分了解法規」及「不適用」共5個選項，供赴廠顧問評核。

由國內共56家無菌藥廠先自評，分析期間，共回收43家問卷，從中挑選20家藥廠，由具無菌藥品專長之顧問赴廠，依查檢表診斷業者對新修正法規之瞭解程度與其差異。

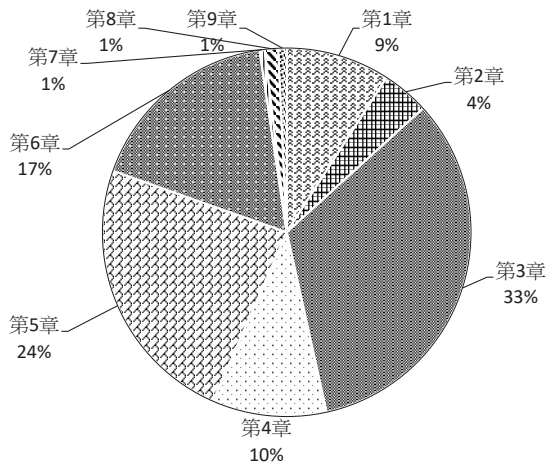
首先分析赴廠20家和總共43家的問卷調查回覆內容，即比較兩者26題問卷回答「是」的比例，用以檢視選取的20家業者具有分析的代表性；接著分析20家業者的問卷結果，找出26個題目中選擇「是」比例低於50%的題目，以推估有超過50%的業者尚未能符合草案要求；另一方面分析查檢表的結果，分析「已了解法規，但未完全符合，正在研擬改善對策」佔比較高的題目，藉以討論業者在執行上可能的瓶頸。

結果與討論

一、國內無菌製劑廠之GMP稽查缺失分析⁽³⁾

29場次之稽查中，共計有679條缺失，分析缺失在PIC/S GMP規範第一部各章節之分布情形(圖一)，發現缺失最多的前五名章節，依序為第3章：廠房設施與設備(33%)、第5章：生產(24%)、第6章：品質管制(17%)、第4章：文件(10%)及第1章：製藥品質系統(9%)；另分析缺失分布在PIC/S GMP各附則中的情形，前三名章節依序為附則1：無菌藥品的製造(41%)、附則11：電腦化系統(25%)、附則15：驗證與確效(18%)。

除了缺失的數量，缺失嚴重度亦能反映廠



圖一、PIC/S GMP第一部總則各章節之缺失分布比例

商落實GMP之程度，因此另分析嚴重缺失的分布，29場次的稽查中，共計16條嚴重缺失，其中14條皆列於第1章：製藥品質系統，而其餘2條則列屬於第5章：生產。

進一步分析附則1：無菌藥品製造之相關缺失，發現缺失最常見的條文是第18條關於環境監控的要求、第60條關於設備的確效及維護部分、第67條有關無菌模擬製程的要求，各有10條缺失，顯示藥廠在這三個部分容易有疏漏，然而，新版的草案對於這些部分新增多項的說明細節及應注意的事項，應可提供業者更多遵循方向。

二、現行西藥無菌產品之GMP標準及2017年草案之差異⁽⁴⁻⁶⁾

本次修訂，篇幅上的主要差異為：(1)條款由127條增加到269條，共新增100多條條款，以增加規定或加強解釋；(2)原來127條中沒有變動的僅有約40條，且舊版本有14條未留在新的草案中；(3)舊版本未劃分章節，修訂草案分成11個章次，文件架構清晰，更易瀏覽。

本次修訂的重點除了將品質風險管理和

製藥品質系統導入無菌藥品之生產作業外，同時強調污染管制策略(Contamination control strategy)，亦對廠房及設施的硬體設計多有著墨，包含潔淨室的設計、屏障技術(Barrier technology)以及製藥用水系統，同時也釐清環境監控的規格及執行方式，讓業者能更有效的執行，而最重要的無菌作業，針對滅菌、過濾器、無菌操作及容器密封完整性檢測方面，新增了篇幅或加入更多詳細的敘述，另外，無菌試驗的取樣代表性問題，亦清楚規範，避免爭議；以下即針對該些差異，分成四個部分描述修訂前後的主要差異。

(一)製藥品質系統、品質風險管理及污染管制策略

草案內容的新焦點在製藥品質系統方面，新增條文對於無菌藥品有特定要求，例如應有一個整合到產品生命週期的風險管理系統，使得微生物之污染能減到最低，以確保無菌製造產品的安全性、品質與療效，這也包含了無菌保證程度，同時強調應執行不符合的調查，例如無菌性測試失敗，或環境監測偏移、偏離等的後續處理，而在無菌性影響的層面上，也納入任何其他可能受影響的批次。

另一方面，修正內容亦非常重視品質風險管理，「風險」一詞在本草案中出現92次(前一版本僅20次)，且有10多份參考文獻，在在顯示藥廠應將品質風險管理變為積極主動的實務。

而草案在「原則」的章次即強調污染管制策略，期望業者應依本身特性制訂全面的污染管制策略，包含消毒或清潔程序應有合適的污染防制措施並執行確效，而交叉污染防治(包括特殊消毒作業及監測)也應有適當的風險評估，使得每一被識別出來之污染事件都能有相對應的矯正預防措施。

(二)廠房設施的硬體設計及環境監控

1. 潔淨室設計、分級及環境監控

新條文中明確地區分「潔淨區驗證(Qualification)」與「潔淨區環境監控(Environmental monitoring)」的要求，並強調設計方式應把無菌操作作業區視為核心，層層向外，管制環境的潔淨程度；且草案要求所有個別的潔淨室(Clean room)，應依其場所的特性，定義「靜態」及「動態」要求，也建議在定義中敘明清除(Clean-up)程序及任何其他變動的條件。

而現行的法規已要求潔淨室的分級需依據ISO 14644-1執行，為與修訂後的ISO 14644保持一致，在潔淨室分級時，草案已敘明潔淨室驗證時不需再測定 $\geq 50 \mu\text{m}$ 的微粒子。即便如此，值得注意的是，草案仍要求執行潔淨室環境監測時仍應監測 $\geq 50 \mu\text{m}$ 的微粒子，因為其仍是監測無菌製造過程及其他潔淨室活動的要求；環境監測設計的部分，草案要求藥廠應使用正式的風險評估選擇微粒子監測地點，包括關鍵區域及監控頻率的合理性，同時強調，監測地點不應僅基於ISO 14644，也應納入潔淨室分級與先前的監測數據，此外，本草案更直接對某些關鍵區域取樣點提出附加要求。

另外，傳輸艙口(Pass through hatches)是否需提供主動氣流亦受到關注，因此本草案也闡明了傳輸艙口及氣鎖室應有效地用過濾空氣沖洗，以便物料轉移。

2. 屏障系統技術

本草案雖然沒有直接要求藥品製造業者使用限制進入屏障系統(RABS)或隔離裝置(Isolator)等此類隔離技術，但其內文敘述「應考量使用RABS、Isolator或密閉系統，以減少人員介入A級環境並儘量減少污染風險」，顯見其建議使用

這些技術的意圖。

3. 製藥用水系統

允許使用非蒸餾方法製備注射用水，系統設計應考量盲管、水流速度及亂流，並依汙染管制策略訂定水質取樣計畫。

(三)無菌作業

1. 過濾器(Filters)

無菌過濾是無菌充填產品的關鍵步驟，因此草案對於過濾器的確效及例行使用參數制訂多有著墨，其關鍵措施是在過濾之前評估產品的生物負荷(Bioburden)，包含要求建立生物負荷限量與過濾器過濾效率的關係，亦應於操作時控制壓力和時間等參數。

2. 滅菌

對於常用的溼熱滅菌及乾熱滅菌增加了不少篇幅，詳細描述確效和例行作業時應考慮的關鍵參數，並直接敘明濕熱滅菌的重要確效參數；而乾熱滅菌則加入去熱原的敘述，並針對常用的隧道式滅菌設備敘明關鍵製程參數。該些內容的加入，使得法規更具實用價值。

3. 無菌操作(Aseptic processing)

對於風險較高的無菌操作，草案建議藥廠應考量使用RABS、Isolator或密閉系統，以減少人員介入A級區環境，降低污染風險，又由於作業時間拉長可能增加污染的風險，因此本草案明確定義需要控制及確效操作的時間；同時在最關鍵的A級區，必須監測所有裝置和關鍵操作，且採樣量及頻率必須保證能夠偵測所有偏離(Excursions)事件。

隨著無菌技術的進步，草案亦鼓勵運用單次使用系統和技術，並提醒使用時應注意其與產品接觸表面的相互作用，特別是吸附、可浸出及可萃取物，並應在導入前，根據科學理論評估其風險。

4. 目視檢查及容器/封蓋完整性

無菌產品內的異物及封蓋完整性等皆有可能影響病人的用藥安全，有鑑於現行版本未詳細說明這些事項，本次修訂增列應定義目視檢查的缺陷項目清單，並建立相對應的標準不良品要求，另要求在實際條件下，定期評核執行目視檢查之人員。

草案亦提到容器/封蓋完整性方面，真空下密封的容器，應在預定的合適時程內、產品效期中執行真空度維持測試，而運輸過程中的容器密封性，也應有相對應的測試，另外，有關瓶塞位移高度的檢測，則可利用微生物侵入研究來確認。

5. 特殊製程技術之加強說明

關於成形/充填/密封技術(Form-fill-seal)技術，草案明訂了監測項目，並說明驗證及確效作業應遵循PIC/S GMP附則15的規定；而凍晶乾燥製程則詳述半封塞狀態下的半成品轉移，必須被保持在A級條件下，直到完成封蓋作業，每次凍

乾機裝載前亦須完整滅菌，並定期監測系統的完整性。

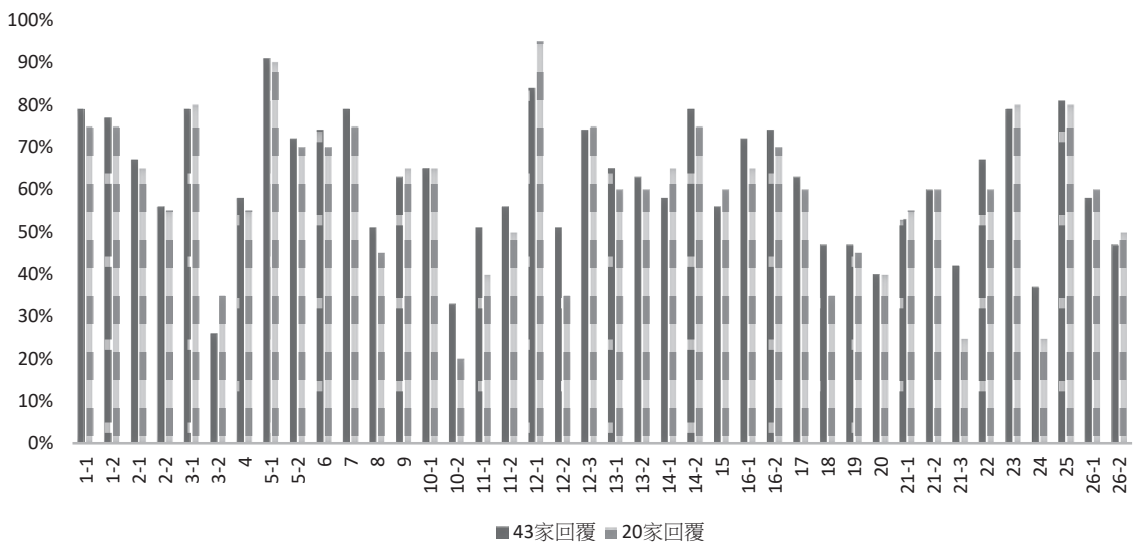
(四)無菌試驗

草案釐清了一批無菌產品若分成數小批執行最終滅菌或冷凍乾燥，應對每一小批取樣執行無菌試驗，以具備取樣代表性。

三、分析未來新版PIC/S GMP附則1對國內藥廠之衝擊⁽⁷⁾

(一)考量僅挑選20家赴廠實地診斷，因此分析該20家之代表性如下：分別統計43家及20家問卷結果，以題目為橫軸，將每題廠商回覆「是」的比例做成圖二，可發現兩者的分布比例相似，顯示進一步分析20家的符合程度，可反映國內無菌製劑廠普遍的情形。

(二)分析赴廠診斷20家藥廠之查核表，統整26項主要差異，符合率低於50%的項目共有11項(表一)，其中符合率最低的是20%，係國內廠商執行容器封蓋完整性確效時尚未考量運送的條件，另符合率也偏低



圖二、43家回收問卷及赴廠20家問卷的答題結果分析比較

表一、國內代表性廠家自評符合率低於50%之差異項目

序號	主要差異項目	自評符合率(%)
1	容器封蓋的完整性確效是否考量運送的條件？	20
2	環境監控計畫的監控位置與頻率是否執行定期再評估？	25
3	無菌生產線計畫長期停工、維修，或改換生產線時是否在生產最後一批產品後執行無菌模擬試驗？	25
4	緩衝室的雙門在開門與關門之間是否建立時間延遲的管制？	35
5	是否規範不良品之嚴重度？	35
6	產品的濾膜確效是否包括微生物滯留挑戰試驗？	35
7	潔淨製程的封蓋，在封蓋前是否有移除未上膠塞或膠塞異位的裝置？	40
8	是否定期監控凍乾機的完整性，包括洩漏率？	40
9	用於多孔裝載與SIP滅菌用的純蒸氣是否定期檢測蒸氣品質，包括非冷凝氣體，乾燥度，超熱與冷凝水等檢測項目？	45
10	是否執行產品充填線產品路徑的完整性試驗？ 【若非BFS，則查檢目前之產品充填線】	45
11	一批無菌產品分成數小批最終滅菌或冷凍乾燥時，除無菌試驗外是否也考量其他試驗？	50

(25%)的項目，包含環境監控的再評估頻率，以及長期停工前，最後一批無菌模擬充填執行的時機，這些要求皆可做為未來新版PIC/S GMP附則1正式定案後，加強宣導及稽查的項目。值得一提的是，由國內無菌製劑廠的缺失分析可以發現，環境監控的缺失屬於常見的缺失，且在此處亦屬於符合率較低的項目，或許可作為新規範推動時，優先關注的項目。

(三)除了分析符合率較低的項目，本研究也

表二、國內代表性廠家自評較難落實的規範項目

序號	較難落實的項目	家數(%)
1	容器封蓋的完整性確效是否考量運送的條件？	60
2	如果抽檢發現嚴重缺失的不良品是否執行調查，包括市面上之產品批次？	55
3	緩衝室的雙門在開門與關門之間是否建立時間延遲的管制？	50
4	產品的濾膜確效是否包括微生物滯留挑戰試驗？	50

分析廠商對於法規了解程度與落實度的差異，亦即「雖已了解法規，但未完全符合，正在研擬改善對策」，該佔比大於等於50%的項目(表二)，表示廠商雖明白相關要求，但執行上有其困難之處，其中佔比最高(60%)的項目和符合率最低的項目相同，是執行容器封蓋完整性的確效時尚未考量運送的條件，顯示該項目可做為未來法規定案後，加強教育訓練及技術指導的首選項目。

結論與展望

目前我國無菌製劑工廠約50多家，為維持我國GMP標準與國際一致，對於規範內容大篇幅增加與修正的PIC/S GMP 附則1，業者必將面對硬體設施改建，與軟體作業改善等多項挑戰；本篇透過赴廠實地診斷了解業者尚無法符合新要求的項目，針對符合率較低及業者認為較難實施的項目，例如容器封蓋完整性確效的運送條件議題，食藥署將透過委辦計畫的方式，參考國際相關技術文獻及無菌領域專家意見，提供業者相關議題的教育訓練，而像是緩衝室雙門延遲時間的建立及濾膜確效應加入微生物滯留挑戰試驗等，需硬體或技術改善之項目，食藥署也會在委辦計畫中加強該些領域的技術性輔導，協助業者改進無菌製藥技術，以

期順利符合國際法規之要求。

無菌藥品是風險層級最高的藥品，二十一世紀的無菌藥品生產思考方向，是基於科學(Science Based)、以風險為基礎考量(Risk Based)、注重品質源於設計(QbD)與產品生命週期(Product Life Cycle)的模式，即應用品質風險管理工具，分析相關作業的風險與採用管制措施，此觀念亦得於新草案窺見，例如定期評估環境監控的方式，即須導入品質風險管理之概念，但由本研究發現國內業者在環境監控部分仍常有缺失，顯示官方在協助業者的同時，應進一步讓業者認知任何品質問題都是持續改善的契機，包含透過教育論壇與小組研習營的方式，使藥廠的技術人員能夠深刻了解PIC/S GMP的重要原則與要求，自然地應用其於日常的GMP管理，建立更完善的品質系統，將風險降到可接受的水準，並持續改善，確保產品品質。

國際間提升GMP的腳步未曾停歇，亦逐步提升管理強度，製藥業者長久以來更是付出心力，持續精進GMP作業水準以求符合國際標準，希望在產、官、學共同配合下，給予病人用藥最大的安全。

未來食藥署將透過宣導與輔導，強化GMP人才培育，並持續關注國際法規發展與最新資訊，讓業者及早瞭解製藥法規的最新趨勢，協助業者提升技術、培育人才，使其能在世界製藥的洪流中與先進國家並駕齊驅。

參考文獻

1. 衛生福利部。2019。西藥藥品優良運銷規範(第一部、附則)。108.05.13衛授食字第1081102184號公告。
2. Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme (PIC/S). 2017. PIC/S 2nd Targeted Consultation Document on Revision of Annex 1 (Manufacture of Sterile Products). [https://picscheme.org/docview/1985].
3. 社團法人中華無菌製劑協會。2017。提升無菌藥品品質、品質管理人員職能及稽查員稽查技能之研究。衛生福利部食品藥物管理署106年度研究成果報告，34頁。計畫編號：MOHW106-FDA-B-113-000131。
4. 社團法人中華無菌製劑協會。2017。提升無菌藥品品質、品質管理人員職能及稽查員稽查技能之研究。衛生福利部食品藥物管理署106年度研究成果報告，31-32頁。計畫編號：MOHW106-FDA-B-113-000131。
5. 社團法人中華無菌製劑協會。2018。無菌藥品品質管理模式精進、被授權人職能管理制度研析及精進稽查員稽查技能之研究。衛生福利部食品藥物管理署107年度研究成果報告，55頁。計畫編號：MOHW107-FDA-B-113-000131。
6. 陳映樺、王湘瑜、吳佩純、李金翰。2019。出席2019年國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)官方委員會併紀念座談會及GMP稽查研討會。出國報告，11-15頁。[https://report.nat.gov.tw/ReportFront/PageSystem/reportFileDownload/C10803492/001]。
7. 社團法人中華無菌製劑協會。2019。無菌藥品品質管理模式精進及稽查員稽查技能精進之研究。衛生福利部食品藥物管理署108年度研究成果報告，19-25頁及65-69頁。計畫編號：MOHW108-FDA-B-113-000131。

Analysis on the Revision Trend of International Sterile Medical Products GMP and the Current Situation of Domestic Sterile Pharmaceutical Manufacturers

JUNG HSIEH, CHUN YU, CHIN-HAN LEE, CHI-WEN HSIEH,
YING-HUA CHEN, LAN-HUI CHIH AND MING-SHIN LEE

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

ABSTRACT

Sterile medical products are high risk to patients' safety. There are more good manufacturing practice (GMP) requirements for sterile medicine manufacturing compared to non-sterile medicinal products. In terms of GMP Guide for medical products published by the Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme (PIC/S), Annex 1 provides details for sterile products manufacturing. It is also the GMP standard used in Taiwan. In 2017, PIC/S has published a revised draft of Annex 1 for public consultation. There were significant changes in Annex 1, which would brought a great impact to the industry. Thus, through questionnaire and on-site analysis, this study explored the problems that manufactures may encounter. The results would be a useful information for the regulatory authority to prioritize the consultancy and resources to help the industry adapt to the new GMP requirements.

Key words: sterile medical products, good manufacturing practice for western pharmaceuticals