

現行藥品優良製造規範— 清潔確效作業指導手冊

行 政 院 衛 生 署
中 華 民 國 九 十 年 十 月

壹、前言

本手冊主要參考加拿大 Cleaning validation guidelines-Therapeutic products programme，及美國 FDA Guide to inspections validation of cleaning processes 兩份資料，並參酌國內相關資料所制訂。

對於設備使用前必須是清潔的規定，是眾所皆知之事，其主要目的是避免藥品的污染與羈雜、不適當的清潔及設備維護，或塵埃控制系統不良而造成污染。尤其是非盤尼西林與盤尼西林藥品的交互污染，或藥品與類固醇、細胞毒劑或荷爾蒙的交互污染。

例如，在美國 1988 年 Cholestyramine Resin USP 的容器重複使用，疑似因清潔及檢驗不確實，引起交叉污染而致產品回收。另外於 1992 年，製造廠商所提出的清潔確效，只證明沒有上一製程的殘留化合物，但從洗滌水的薄層層析法中，發現有上一製程反應中的副產物和分解物。此二案例，為清潔不恰當的兩個案例，因此可見清潔確效之必要性。

本手冊是對於清潔確效，有關的問題與主題提出一些指引，而並非法定要求。清潔確效應與其它確效一樣，不只一種方法，如果依照適當科學方法，提出建議並做成證明文件，亦可接受。使用此手冊時另請參閱藥品優良製造確效作業基準第二編第二章之相關規定。

貳、範圍

本手冊是針對使用於製劑，及原料藥（含生物製劑之有效成分）之製造設備，訂出與清潔確效相關原則，與先前產品之污染物的移除，有關之清潔的確效、洗滌劑的殘留物，以及潛在微生物污染物的管制等。

參、原則

一、清潔確效的目標，是要確認清潔程序對產品殘留物、分解產物、防腐劑、賦形劑及/或清潔劑之移除的有效性，藉使例行階段中的分析監測，可以減至最少。此外，我們還需要確保不會與有效成分交互污染有關的危險性。

二、清潔程序必須要嚴格遵循確效過的方法。

三、對所有製程中與產品接觸的設備應研訂出適當的清潔步驟。對產品可能污染到的間接接觸的零件，如墊圈、混合機軸、烘箱之風扇，及加熱的元件等，

亦應考量到其清潔之步驟。

四、對於生物性藥物，由於它們固有的特徵（蛋白質本質上是黏性的）、注射劑的純度要求、設備的複雜性以及需待清除之廣泛物質，所以，相關的製程設備清潔確效方法，也要有所要求。

五、對於非常相似的產品與製程，其清潔程序不需要去做個別的確效，可依其共通性、設備與表面積、或者是涉及所有與產品相接觸之設備的環境去做出決定。

對於相似的產品和相似的製程的清潔步驟，可以選擇具代表性的方法，如依據產品的相似物理性、配方組成、消費者之使用的方式與使用量、先前製造之其它產品的特性，以及，與先前製造之產品相比較的批量等，都是證明一種確效計畫之關鍵因素。

選擇最差情況的組合，及其相關基準來實施確效作業，一般認為是可以接受的。

對於生物製劑，籃狀試驗法將只在假定其所涉及的是相同產品之少數情況，才可以被接受（例如，在同種類且以相近細胞培養液培養齧齒類細胞株中，以表現出重組蛋白質時，相同設計，但有不同容量之發酵槽的清潔）。在疫苗的情況，籃狀試驗法被視為是可以接受的。

肆、清潔過程的確效

一、與產品相接觸的設備，必須要專用於一種產品，如要共用設備，必須要有一套經過確效的清潔程序才可，這是一個基本的概念。

二、在多種產品共用的設備上，清潔方法確效所投入的成本，應該與把此設備永久專用於一種產品的費用，加以評估比較。

三、設備清潔確效，可以在製程開發臨床用藥實際生產階段同時執行。確效工作必須持續進行，一直到完成量產為止。

四、測試到清潔為止的觀念，可以用於清潔研究，但是通常被認為是無法接受的。這種觀念是包含有清潔、取樣與測試的順序之重複實施，一直到達成可接受的限量為止。對於已確效過之清潔程序的系統或設備，這種再取樣的實施是不得使用的。

五、在研究時若當所要清除的物質是具有毒性或者是危險性時，可考慮以模擬這種物質之物理化學性質的產品，取代這類物質進行測試。

六、來自不同供應商的原料，必需考慮可能會有不同的物理性質及雜質組合。當設計其清潔程序時，這樣的差異必須要加以考慮，因為這些物質可能會表現不同。

七、所有相關的參數都必須要加以查核，以確保這個終將被運作的清潔過程，是已經確效過的。因此，如果為達成清潔而其關鍵溫度有所需要時，那就必須加以確認。所添加之任何化學藥劑，都必須要對其類型及其添加的量加以確認。清潔劑的濃度與沖洗液的容量及速度，在合適時，也必須要加以評估。

八、如果使用自動化的程序（就地清潔）時，必須要考慮使用適當的感應器，去監測其關鍵管制站及其參數以及警報點，以確保清潔過程是被嚴格管制的。

九、清潔過程的確效，必須要以最差狀況為基礎，它包含有：

（一）、清潔過程的挑戰，以顯現出挑戰用的污染物，可以有適當的量被回收，或是展示出對數性的移除，以確保清潔過程，確實是把污染物移除到所要求的殘留量。

（二）、使用減低的清潔參數，諸如加過量之污染物、設備表面之過份乾燥、清潔劑之最低濃度及/或清潔劑的最短接觸時間等之使用。

十、清潔程序必須連續執行三次，並能達預期效果，以證明這個清潔方法是經過確效。

伍、設備與人員

一、所有製程操作設備之設計，應考慮易於清潔及便於目視檢查，且儘可能採用非反應性材質之平滑的表面所製成。

二、對設備有半自動或全自動化就地清潔系統時，宜使用無球閥的衛生管路，若有採用非衛生性球閥時，其清潔應更加強。

三、如使用就地清潔系統，特別是採用非衛生性球閥時，操作員必須注意並了解清潔困難度，並接受此系統及閥的清潔訓練、同時必須評估操作員，是否有資格操作此清潔程序。確效文件必須特別指出，此類系統的清潔確效。

四、在有牽涉到管路轉接的大系統中，必需有流程圖清楚標示閥門位置，以便操作員進行清潔工作，同時可避免錯誤的清潔作業。

五、檢查重要組件，同時指出製造結束，至每一清潔步驟的時間。對於軟/乳膏、懸浮液、原料藥的操作，因殘留物的乾涸，會影響清潔過程效率，這些因素特

別重要。

六、關鍵區域，亦即，最困難去清潔的那些區域，必須要把它確認出，特別是採用半自動，或全自動之就地清潔系統的大型製造設備。

七、對於很困難去移除的產品，例如，在原料藥生產上的煤焦狀，或黏膠狀的殘留物；對於很難清潔的設備，例如，流動床乾燥機的濾袋；或者是對於安全性上具有高度危險的產品，例如，低於其可接受限量，可能很困難去檢測的生物性藥物或高效價的產品，其與藥品直接接觸的設備都必須是專用的。

八、在原料藥的製造過程上，特別是對於非常強效的化學品，例如，某些類固醇，如果其設備不是專用時，則其副產物的問題，是需要加以考慮的。

九、確效手工清潔程序，亦即，確效一種由於無法避免變異的清潔程序，是很困難的。因此，執行手工清潔程序的操作員，必須定期給予適當的訓練，並予督導之。

陸、微生物學上的考慮

一、不論就地清潔系統是否被使用於製程設備的清潔上，設備之清潔，必須考慮微生物的問題。這主要包含預防性的措施，而非待其發生污染後再去清除。

二、必須要有文件證明，設備的例行清潔與儲藏，不會讓微生物生長繁殖。例如，設備在儲藏之前，必須加以乾燥，以及設備在清潔作業之後，不論任何情況，都不得容許有不動的水保留在設備上。設備使用後，到清潔開始前之間隔時間，也必須要加以建立。

三、經由設備之適當清潔與儲藏以控制生物負荷菌，對確保在後來的滅菌或消毒過程，以達成所需之無菌性的保證，是很重要的。從熱原在無菌操作中之管制的立足點來看，這也是特別重要，因為設備的滅菌過程，可能無法適當地達成熱原之顯著去活化或者是移除。

柒、文件管理

一、詳細的清潔程序，應彙集於標準作業程序中。

二、清潔確效計畫書，必須要敘述，使用於確效清潔過程的程序。除了一般性所應證明資訊外，它還必須包含以下的資訊：所使用設備的描述；生產終了與清潔程序開始之間的間隔時間；對每一種產品、每一個製造系統或每一件設備，所要使用的清潔程序取樣方法；包含最低檢測濃度，與最低定量濃度等分析方

法；合格標準及其理論基礎，以及再確效的時機等。

三、執行各種清潔步驟或程序所需要文件憑證的數量，可視其系統的複雜性，與清潔過程而有所不同。

四、當需要較為複雜的清潔程序時，把關鍵的清潔步驟，例如，某些原料藥的合成過程，做成文件是必須的。此特定文件，尚須包括關於清潔者、執行的時機，以及此設備操作前批之產品等資訊。惟對於較單純的清潔操作，只要有其所執行過之全面清潔過程的文件憑證，可能就足夠了。

五、其它的因素，如歷次清潔的相關資料需加註解，清潔後的殘留量及測試結果的變異性，也會影響所需文書的量。例如，已被確認的清潔程序，在清潔後檢測到不同的殘留量，必須進行適當的評估；以建立程序和操作者執行的有效性；當操作者的表現被認為是一個問題時，需要更進一步的指引和訓練。

捌、分析方法

一、檢測殘留物或污染物所使用的分析方法，對於所要執行含量測定的物質，例如，產品殘留物、清潔劑殘留物及/或內毒素必須是專一的，而且，必須要在實施清潔確效研究之前，就做好分析方法確效。

二、分析方法的專一性與靈敏度必須要確立。如果污染物或污染物的殘留量無法被檢測出，它並非意謂清潔之後就沒有殘留的污染物存在。它只是暗示出污染物的量，是低於分析方法的靈敏度或檢測限量而已。

三、在生物性藥物的情況，使用產品專一性的含量測定方法，可能是不適當的，例如，免疫分析法，去監測生物製劑之滯留。因為一個陰性反應，並不代表其蛋白質含量或殘留量低於管理值，而可能是蛋白質的抗原決定基之變性的結果所致。對於蛋白質殘留量之檢測，除了總有機碳之檢測法外，也可以加測產品專一性的含量測定法。

四、污染物的分析方法與回收百分率，必須要與所使用的取樣方法一併研究。這是要顯示污染物，可以從設備表面被回收，並且，顯示出回收率以及回收的一致性。在可以以檢品結果為基礎去做任何結論之前，這是需要先做到的。陰性反應也可能會是不良的取樣技術所導致的。

玖、取樣、洗滌、洗滌檢品與清潔劑

一、有兩種取樣的類型，被認為是可以接受的，亦即，直接表面取樣法（擦拭

滿意的，特別是在，設備之配件的可接近性，會妨礙直接表面取樣時。

二、直接表面取樣法

（一）、最困難清潔而且可以合理地接近或進入的區域，是可以表面取樣法去評估，以確認在每一已知表面積上之污染物的殘留量。此外，乾涸的或是不溶性的殘留物，可用物理性的移除法取樣之。

（二）、所要使用於取樣的材料與取樣媒介質，其適用性必須要加以確定。準確地回收一個檢品的能力，很可能會受到取樣材料之選擇所影響。確保取樣媒介質與溶媒（用於從媒介質上抽取被分析物）為令人滿意，而且是可以很容易使用，是很重要的。

三、間接取樣法

（一）、對大面積採樣，和不能接近的系統，或不能被例行拆解的設備，洗滌取樣法是可行的。不過，必須要考慮到殘留物或污染物，可能是不溶性，或是可能被物理性封閉於設備之中的事實。

（二）、當洗滌取樣法，被用於確效清潔過程時，必須要做到污染物或殘留物，在適切溶媒中的直接量測。

四、一旦清潔過程已經做好確效，則間接測試法，例如，導電度法，對某些例行監測可能具有某些價值。這在原料藥廠尤其常見。反應器與離心機，及連接大型設備之間的管線之取樣，只能使用洗滌取樣法去取樣。

五、如果是使用空白物法，進行確效清潔過程時，因可能期待會均勻地分散在整個系統中，或是被從設備表面均勻地摩擦出來，那是很難提出保證的，所以原則上不推薦此方法。

六、除了分析方法以外，使用目視檢查法，以確保清潔過程是可接受的，也是很重要的。如是同一產品間的批與批間，或原料藥生產過程中，不同批而同一中間物的不同批之清潔程序，此種清潔程序不需確效，設備只要符合“目視檢查”的要求即可。

七、當清潔劑使用在清潔過程中時，使用者必須要瞭解其組成成分，而且，它們的移除，也必須要加以確認。

八、在清潔過程中使用的清潔劑，必須是要很容易被移除的。在清潔之後，清潔劑殘留物的可接受限量，必須要加以界定。當確效清潔程序時，清潔劑之分

解的可能性，也是必須加以考慮的。

九、與無菌產品相接觸之設備，其清潔程序之最後洗滌上，必須使用注射用水再清洗。

十、與非無菌產品相接觸之設備，其清潔程序之最後洗滌上，必須使用純淨水再清洗。

由於不同程度之有機與無機殘留物，以及氯的存在，所以自來水，不得使用與產品相接觸之生產設備的任何清潔程序的最後洗滌上。

拾、產品殘留限量的訂定

一、製造廠對產品殘留物選擇限量的理論基礎，必須要合乎邏輯，並且要以其所涉及的物質，及其治療劑量為基礎。此限量必須是可行、可達成，而且是可確認的。

二、在建立產品殘留限量時，只把焦點放在主要反應物，可能是不合適的，因為副產物/化學變異（活性分解物），可能會更困難去移除。除化學測試之外，薄層層析法的篩選，在某些情況中可能還是需要的。

三、殘留限量的訂定，至少可考量下列方式：

- （一）、所有產品之專一性清潔確效。
- （二）、將產品分群及選擇最差狀況。
- （三）、做危險族群之分類，例如，非常易溶的產品、效價相似、高毒性或難檢測者。
- （四）、設定限量於不容許超過殘留的某一比率值。
- （五）、不同劑型有不同安全因子。

四、產品殘留物管理標準的設定，依下列三項標準中最為嚴格者來設定：

- （一）、任何產品出現在隨後產品之最大每日劑量的量，不得大於該產品正常治療每日最小劑量的 0.1%。
- （二）、任何產品出現在另一產品中的量，不得大於 10ppm。
- （三）、在清潔程序執行之後，沒有目視可見的殘留物在設備上。外加研究法必須要測定其最具活性成分，可以由目視法檢測出的濃度。

對於某些過敏性藥物，如青黴素類、頭孢子菌素類，或是強效性類固醇與細胞

毒劑，其限量必須要比可以獲得之最佳分析方法的檢測限量為低。實際上，這可能意謂，對這些產品是要使用專用的場所去製造。

附註：某些限量，包括：分析檢測量例如 10ppm；生物活性量例如正常治療劑量的 1/1000；以及感官量例如沒有目視可見殘留物等，都已為工業界的代表在文獻上或在發表會上提出。

環保署與毒理學家建議，一種毒性物質的一個可接受的量，可以是不超過毒性劑量的 1/1000（不同劑型有不同的安全係數），或是在已知最敏感的動物體系中，已知不會顯現出任何有害的生物效應，例如，無效應之量的 1/100 至 1/1000。

拾壹、結論

清潔確效計畫必須要依據，詳盡的清潔程序、優良的訓練計畫、確效計畫書、確效好的化學與微生物學的分析方法、變更管制計畫、最終報告，以及確保依從性所要求的任何稽核為基礎。

中英名詞對照

不動的水	Stagnant water
可接近性	Accessibility
外加研究法	Spiking study
抗原決定基	Epitope
依從性	Compliance
注射用水	Water for injection
物理性封閉	Physically occluded
空白物法	Placebo method
青黴素類	Penicillins
非反應性材質	Non-reactive material
洗滌劑	Cleaning agent
純淨水	Purified water

清潔劑	Detergent
細胞毒劑	Cytotoxic
最低定量濃度	Limit of quantitation
最低檢測濃度	Limit of detection
最差狀況	Worst-case scenario
媒介質	Medium
就地清潔	Clean-in place
減低的清潔參數	Reduced cleaning parameter
測試到清潔為止	Test until clean
無效應	No effect
荷爾蒙	Hormone
間隔時間	Time frame
對數性的移除	Log removal
滯留	Carry over
盤尼西林	Penicillin
頭孢子菌素類	Cephalosporins
薄層層析法	Thin layer chromatography
籃狀試驗法	Bracketing
雜質組合	Impurity profile
類固醇	Steroid
警報點	Alarm point

英中名詞對照

Accessibility	可接近性
Alarm point	警報點

Bracketing	籃狀試驗法
Carry over	滯留
Cephalosporins	頭孢子菌素類
Clean-in place	就地清潔
Cleaning agent	洗滌劑
Compliance	依從性
Cytotoxic	細胞毒劑
Detergent	清潔劑
Epitope	抗原決定基
Hormone	荷爾蒙
Impurity profile	雜質組合
Limit of detection	最低檢測濃度
Limit of quantitation	最低定量濃度
Log removal	對數性的移除
Medium	媒介質
No effect	無效應
Non-reactive material	非反應性材質
Penicillin	盤尼西林
Penicillins	青黴素類
Physically occluded	物理性封閉
Placebo method	空白物法
Purified water	純淨水
Reduced cleaning parameter	減低的清潔參數
Spiking study	外加研究法
Stagnant water	不動的水

Steroid	類固醇
Test until clean	測試到清潔為止
Thin layer chromatography	薄層層析法
Time frame	間隔時間
Water for injection	注射用水
Worst-case scenario	最差狀況