

滅菌過程確效指導手冊

目錄

第一章 前言

第二章 最終蒸氣滅菌過程

- 一、製程及成品資料
- 二、滅菌過程的熱研究
- 三、滅菌效果的研究
- 四、環境微生物的管制
- 五、容器、封蓋與包裝的密封完整性
- 六、細菌內毒素試驗方法
- 七、無菌試驗及放行規格

第三章 其他的最終滅菌過程

- 一、環氧乙烯
- 二、放射線

第四章 無菌充填

- 一、廠房與設施
- 二、製程概說
- 三、容器、封蓋、設備及原料的滅菌與去熱原
- 四、培養基充填試驗
- 五、培養基充填試驗失敗時有關成品的處置
- 六、環境微生物的管制
- 七、容器、封蓋與包裝的密封完整性
- 八、細菌內毒素試驗方法
- 九、無菌試驗及放行規格

第五章 微生物管制與品質的維護

- 一、容器與封蓋組合的密封

二、防腐劑的效果

三、熱原或細菌內毒素試驗

第一章 前言

依據優良藥品製造標準規定，為避免無菌產品受到微生物的污染，應訂有書面作業程序並確實遵守。這些作業程序應包括所有葉菌過程的確效。

滅菌過程確效是根據一系列的實驗計畫書及實驗結果來確認滅菌過程的有效性，其結果應顯示此滅菌過程及相關的管制及操作標準可以用來重複製造出符合無菌品質的藥品。

不論藥廠是使用最終滅菌(Terminal sterilization)，或是無菌操作方式(Aseptic operations)來製造無菌產品，其製造過程均應提供適當的確效資料。

滅菌過程確效之狀況及條件應與正式生產時一樣，如此取得之數據才能代表並證明實際產品之無菌性。

本滅菌過程確效指導手冊(以下簡稱本手冊)，目的在於提供無菌藥品在無菌確效過程之範圍與要求，作為業者製造無菌製劑執行無菌確效之參考。

第二章 最終蒸氣滅菌過程

一、製程及成品資料、成品及容器封蓋組合系統：

(一)說明需滅菌的成品及容器封蓋組合，如大小、充填量或包裝。

(二)滅菌過程：

1 說明被滅菌物包括藥品於最終容器封蓋組合內、以及原料藥、半製品及相關物品等所使用的滅菌過程。

2 提出證明滅菌過程效果的資料及數據(參見第二章二或第二章三)

(三)滅菌器滅菌過程及操作規格

1 說明滅菌器的操作過程，諸如滅菌種類(如使用飽和蒸氣、浸水或噴水方式)，並註明所使用的滅菌氣及其製造商、型號等。

2 說明滅菌條件及規格(如溫度、壓力、時間及最低、最高F₀值等)。

(四)裝載型式：說明具代表性的滅菌器裝載型式。(附圖表說明)

(五) 監控方法：

說明於例行性生產時監控滅菌製程的方法（如使用熱探測器，試驗瓶，生物或化學性指示劑），並註明其數量、擺放位置及判定規格等。

(六) 生產用滅菌器的再確效：

對生產用的滅菌器應制訂再確效計畫。

(七) 再處理：

對再度處理的產品（如再次加熱滅菌）應制訂確效計畫書，說明其確效的過程，並注意再次的加熱滅菌是否會影響該成品的安定性。

二、滅菌過程的熱研究

(一) 溫度分佈與熱滲透試驗

- 1 提出滅菌過程有關溫度分佈與熱滲透的實驗計畫書及實驗結果，這些結果可證明滅菌過程的均一性，再現性並符合制訂的規格。
- 2 滅菌確效紀錄應有連續三次成功的結果，以確保滅菌過程的一致性。

(二) 熱探測器：

說明熱探測器放置於滅菌器的位置及數量。(附圖表說明)熱探測器在使用之前後應進行校正以確保實驗之正確性。

(三) 裝載對熱傳導的影響

- 1 最小及最大裝載量的研究數據以探討裝載量多寡，對熱輸入成品的影響。如果容器相同但充填量不同則要做進一步試驗紀錄。
- 2 紀錄要包括最高及最低溫度（溫度範圍），維持滅菌溫度停留期間的平均溫度，最高、最低 F_0 值，達到滅菌溫度的時間，試驗的日期及時間，使用滅菌器的型號等。
- 3 這些試驗所使用的滅菌器應與製造成品時所使用的相同。

三、滅菌效果的研究

任何最終滅菌過程的無菌保證應優於 10^{-6} 的無菌保證。這種標準的

無菌保證應適用於成品所有的無菌組成部分，包括容器及封蓋。
這些滅菌方法係依產品及製程的特性而設計，不同藥廠，可能使用不同的方法，但通常要提供左列的資料。

(一)負荷菌 (bioburden organism) 的特性

- 1 使用依微生物負荷量多寡而制訂的滅菌法較使用過度滅菌法需要更多的資料，來保證滅菌之完整。
- 2 提供的資料包括負荷菌的種類、數量及耐受性，應包括可能來自藥液、容器及封蓋之微生物。
- 3 說明鑑別負荷菌特性的方法及結果。

(二)負荷菌的規格

- 1 提供負荷菌的警告與行動界限規格。
- 2 說明例行監控負荷菌的計畫以保證負荷菌在確效所設定的規格範圍內，計畫內容包括正確之試驗的方法與頻率。

(三) 生物指示劑的鑑定，耐受性及安定性

- 1 滅菌確效所使用的生物指示劑，應提供其鑑別耐受性 (D 值，Z 值) 及安定性的資料。
- 2 如果生物指示劑是購自市面，必要時應該證實其荷菌數和耐受性，及實際操作的規格。

(四) 生物指示劑的耐受性與負荷菌的關係

- 1 說明生物指示劑的特性與負荷菌的關係。
- 2 依產品的狀況測定微生物在藥液內或附於容器、封蓋表面對滅菌過程的耐受性。
- 3 如果使用孢子攜片必要時研究孢子置於攜片上與直接植入產品的差異。

(五) 微生物挑戰實驗：

提出的微生物挑戰確效試驗必須能證明產品在最難滅菌的條件下 (如在最難滅菌的裝載產品及位置)，能得到優於 10^{-6} 的無菌保證。所稱最難滅菌的產品或位置係經由實驗得到的。

四、環境的微生物的監測：

需制訂製造場所、原料及製造用水等的微生物管制計畫。此計畫應包含適當的規格、標準、取樣計畫及測試方法、測試頻率及行動界限。並按計畫實施保留數據。

五、容器、封蓋與包裝的密封完整性

(一) 加工過程中所受外部壓力的模擬試驗：

實驗設計應模擬藥品在滅菌過程、搬運、儲存時所受外力對容器封蓋組合的影響，需要時可用物理性、化學性及生物性的挑戰試驗。

(二) 最嚴苛的滅菌條件

1 應使用最長的滅菌製程來測試容器、封蓋密封完整性。

2 如果成品經過一次以上的滅菌，則在試驗設計應包含所有的滅菌過程。

(三) 多重阻隔 (Multiple Barriers)：

成品的每一阻隔如標示無菌時，應個別加以確效。

(四) 試驗靈敏度：應提供測試容器、封蓋密封性方法的靈敏度。

(五) 成品有效期或保存期限內的密封完整性：

檢測成品在有效期間或保存期限內防止微生物污染的密封完整性。

六、細菌內毒素試驗方法

說明成品內毒素測試的方法；內容應包括實驗室設備及操作環境的適合性，成品對內毒素抑制或增強的試驗及結果。檢測無抑制時的濃度及最大有效稀釋倍數。

七、無菌試驗及放行規格

(一) 實驗計畫書內應說明於生產時如何選擇代表性樣品來做無菌試驗。

(二) 說明在阻隔系統 (barrier systems) 內操作無菌試驗的方法。

(三) 有關阻隔系統的確效試驗視需要得一併提出。

第三章 其他的最終滅菌過程

上述第二章一至七的規定係說明蒸氣的滅菌過程，但其他如成品、包

材或原料以單獨或合併方式利用環氧乙烯或放射線（伽瑪射線）滅菌時亦適用之。其滅菌過程確效需包括裝載型式、最大裝載量的確效；最低滅菌條件測定最不易滅菌地方，以確保成品無菌。滅菌過程的再確效、再滅菌的規定；產品負荷菌的規格及管制計畫，容器封蓋組合密封性等，以及滅菌製程對藥品物理性或化學性的影響。

一、環氧乙烯

（一）滅菌器：

說明滅菌器的規格及操作方法，並註明裝有成品時預加濕及導入氣體的控制位置。（附圖說明）

（二）滅菌條件：

- 1 說明滅菌過程的每一階段，如預先加濕，滅菌氣體的濃度、真空及氣體加壓程滅菌的時間及溫度、濕度，排除滅菌氣體，置換空氣及化學殘留物的測定等都需要有明確的規定。
- 2 制訂滅菌其過程管制的標準作業，以確保與實際生產時的滅菌條件符合於確效所定的規格範圍內。

（三）微生物法：

說明在確效試驗時將孢子置入樣品內測試滅菌效果的微生物測試方法，例如所使用的培養基，培養溫度及培養期間等。同時實際生產時使用的微生物測試法亦應加以說明。

（四）安定性：

藥品於有效期限內應制訂偵測包裝的安定性及容器、封蓋組合密封性計畫書。

二、放射線

（一）滅菌的設施及過程

- 1 標明放射線滅菌設施。（附圖說明）
- 2 說明放射線源，與放射線照射的方法（即在照射室內的移動），及用來偵測量產照射所使用放射線劑量計的型式及位置。如果低劑量位置並不是用來作為日常量產偵測的位置，則數據比率介於高與低劑量位置的關係需先了解。

（二）成品的包裝：

說明成品置於包裝箱或在滅菌箱的排列方式。

(三) 多次劑量圖示研究：

為顯示滅菌過程之均一性及再現性，應該進行多次劑量之分析研究以求得高劑量與低劑量之方位，並以圖示方式說明。

(四) 微生物法：

制訂確效及查核滅菌過程效果的微生物方法及管制方式。

(五) 安定性：

成品在有效期限或保存期限內，應制訂偵測包裝的安定性及容器封蓋組合密封性的計畫書。

第四章 無菌充填

一、廠房與設施：略述製造廠房與設施

(一) 平面圖

- 1 無菌充填設施的平面圖包括準備與儲存區，過濾與充填區，以及無菌更衣室。
- 2 標示每個區的空氣清淨度等級(如100, 10000, 100000級等)。
- 3 標示隔離空間或防護系統位置(Isolator or barrier)。

(二) 設備位置

- 1 標示重要設備的位置，如層流裝置、滅菌器、凍晶設備及充填設備等。(應標示於平面圖上)
- 2 註明放置於隔離或防護系統內的設備。

二、製程概說

- 說明製造過程中，如物流、充填、封蓋、無菌組合等。
- 於上述的平面圖上標示產品從調配至製成品的流程。
- 製造過程應考慮左列的各項：

(一) 藥液的過濾

- 1 說明藥液的過濾流程，包括濾器的先後順序、預濾膜、及細菌濾膜等操作細節。
- 2 摘要說明濾膜除菌的效果及成品與濾膜配合性的確效資料。說明

濾膜對成品處方的影響，如防腐劑或主成分是否會被濾膜吸附或濾膜釋出物對成品的影響。

(二) 儲存期間的規定：

依優良藥品製造標準規定所製造成品應制訂每一重要階段完成的時限，以確保成品品質。所以從藥品的調配到充填至最終容器的每一段儲存期間都要制訂規格，規格中包括儲存容器、儲存溫度、時間及儲存條件等。同時也要說明在儲存期間如何防止微生物污染的方法等，上述方法要加以確認。

(三) 關鍵性操作：

說明成品或與成品接觸的表面曝露於環境時（如搬運已滅菌的容器或封蓋至無菌充填區）的操作方法，並說明所採用之隔離或防護系統。

三、容器、封蓋、設備及原料的滅菌與去熱原

- 說明容器、封蓋、各組件及防護系統的滅菌與去熱原過程。
- 說明這些過程的確效試驗包括熱分佈與熱透。摘要說明微生物的挑戰試驗(微生物指示劑及內毒素)及例行的管制程序等。
- 如有蒸氣滅菌以外的滅菌過程也要提出確效資料。
- 提出每一種滅菌過程所用的殺菌物質(sterilant)的分佈與滲透及確認滅菌效果的方法(可參見第二章)，數據等資料。

(一) 藥液的原料分別滅菌時：

如果藥液的各個原料是分別滅菌再經無菌調配，則需提供各個滅菌製程的確效資料。

(二) 批次紀錄上的滅菌資料：

申請時在完整的批次紀錄上任何容器封蓋組件，如經滅菌或去熱原製程應標示其確效過程。確效資料可於批次紀錄上載明參閱確效實驗計畫或標準書面作業程序。

四、培養基充填試驗：

- 說明培養基充填試驗的操作步驟及規格。
- 使用與成品相同的充填步驟及容器封蓋組合來做確效試驗，說明所使用的微生物試驗方法。

- 如果培養基充填試驗與產品的製程上有任何差異，要加以註明
- 提供最近培養基充填試驗的摘要紀錄，包括失敗紀錄。
- 使用與成品生產時相同的生產線取得之實驗數據。
- 每一次培養基充填試驗的摘要報告應提供左列資料：
 - (一) 充填室：依本手冊第四章一(一)節之平面圖，標示所使用的無菌室。
 - (二) 容器、封蓋的形式與大小。
 - (三) 每一容器之培養基充填量。
 - (四) 使用何種培養基。
 - (五) 充填支數。
 - (六) 培養支數。
 - (七) 被污染的支數
 - (八) 培養條件：說明每一組的培養時間與溫度，如果培養的溫度超過二種時要記明其規格。
 - (九) 充填日期
 - (十) 模擬：操作紀錄必需說明所模擬的操作程序是正常操作那一步驟，這些模擬包括較慢的充填速度，人員換班，設備的異常及修理，以及模擬凍晶過程及容器內上方氣體的置換等。
 - (十一) 微生物管制：

說明於培養基充填試驗時，微生物管制的資料（參考本手冊第四章六）。
 - (十二) 充填過程的參數(Parameters)：

比較產品充填時與培養基充填時所使用條件是否相同，如充填線的充填速度、充填量、充填支數、及充填期間等。

五、培養基充填試驗失敗時有關成品的處置：

說明失敗前後成品的處置，有關調查、評估資料及判定（放行或拒絕）依據等。

六、環境中微生物的管制：說明正常生產與培養基充填試驗時的微生

物管制計畫，計畫包括管制的種類、頻率、地點、警告與判定規格及超過規格時所採取的措施。

(一) 微生物管制的方法

- 說明環境管制計畫所使用的方法及材料。
- 方法包括取樣、運送、消毒劑的中和、培養及結果的計算等。
- 說明左列微生物污染源的管制規格及其方法：
 - 1 空氣中的微生物。
 - 2 設施表面的微生物。
 - 3 人。
 - 4 水系統。
 - 5 原物料的負荷菌。

(二) 酵母菌、黴菌及厭氣性微生物：

說明週期性或例行性管制方法及規格。

(三) 超過限制範圍：

說明超過限制範圍時應採取的行動。

七、容器、封蓋及包裝的密封完整性

(一) 摘要說明容器封蓋組合對防止微生物污染的密封性試驗方法與結果。說明內容初始的確效試驗及安定性實驗計畫的試驗過程，僅提供產品的無菌試驗做為初始的確效是不足的。

(二) 規定密封完整性試驗方法的靈敏度。

八、細菌內毒素試驗方法：

說明成品內毒素試驗方法，內容包括成品對內毒素的抑制或增強的試驗及結果，測定無抑制時的濃度及最大的有效稀釋倍數。

九、無菌試驗及放行規格

- (一) 說明無菌試驗的方法包括取樣的辦法。
- (二) 如果試驗方法與藥典方法有明顯差異時，應證明其相等性。
- (三) 說明在隔離系統內如何操作無菌試驗必要時得提供隔離系統的確效資料

第五章 微生物管制與品質的維護

一、容器與封蓋組合的密封性

- (一) 測試在成品的有效期間或保存期限內、容器與封蓋的組合具有防止微生物污染保持無菌品質的能力。
- (二) 請參考本手冊第二章五及第四章七，如同前面所述初始階段的無菌試驗不足以證明容器封蓋組合密封性，同時也需要提供容器與封蓋組合的密封性測試方法的靈敏度。

二、防腐劑的效果

- (一) 測試防腐劑的效果，可利用成品放行時規定的最低濃度或保存期限所規定的最低濃度，二者取其較低者來測試。
- (二) 由於防腐劑的效果是以微生物被抑制的結果來判定所以必需以微生物的挑戰試驗來測定。
- (三) 在安定性實驗計畫書內需規定，最初生產的三批成品必需在執行安定性試驗最初及最終階段用微生物的挑戰試驗來測定防腐劑效果。
- (四) 可用化學檢驗方法測定安定性試驗期間內防腐劑的濃度。
- (五) 依據成品安定性實驗計畫書執行後續批次成品之安定性試驗時，該試驗中可用化學方法來檢測防腐劑的濃度。

三、熱原或細菌內毒素試驗

無熱原的成品在安定性試驗計畫書中需實施安定性試驗的起始及最終階段之熱原或內毒素試驗。