

推動國內藥廠符合國際GMP標準之研究

98年「PIC/S GMP 論壇」

- 1.持續進行之安定性計畫
- 2.製造區環境監控
- 3.清潔前後之holding time評估

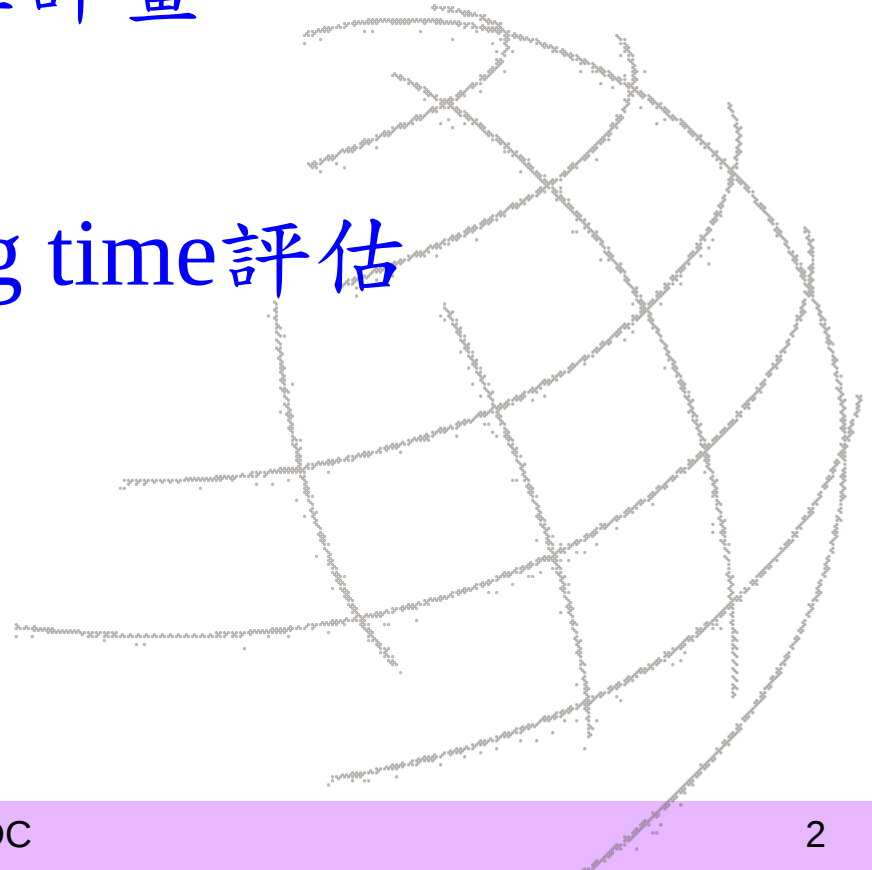
邱文鏐 薦任技士
藥物食品檢驗局 科技發展中心

98年11月17、19、20日



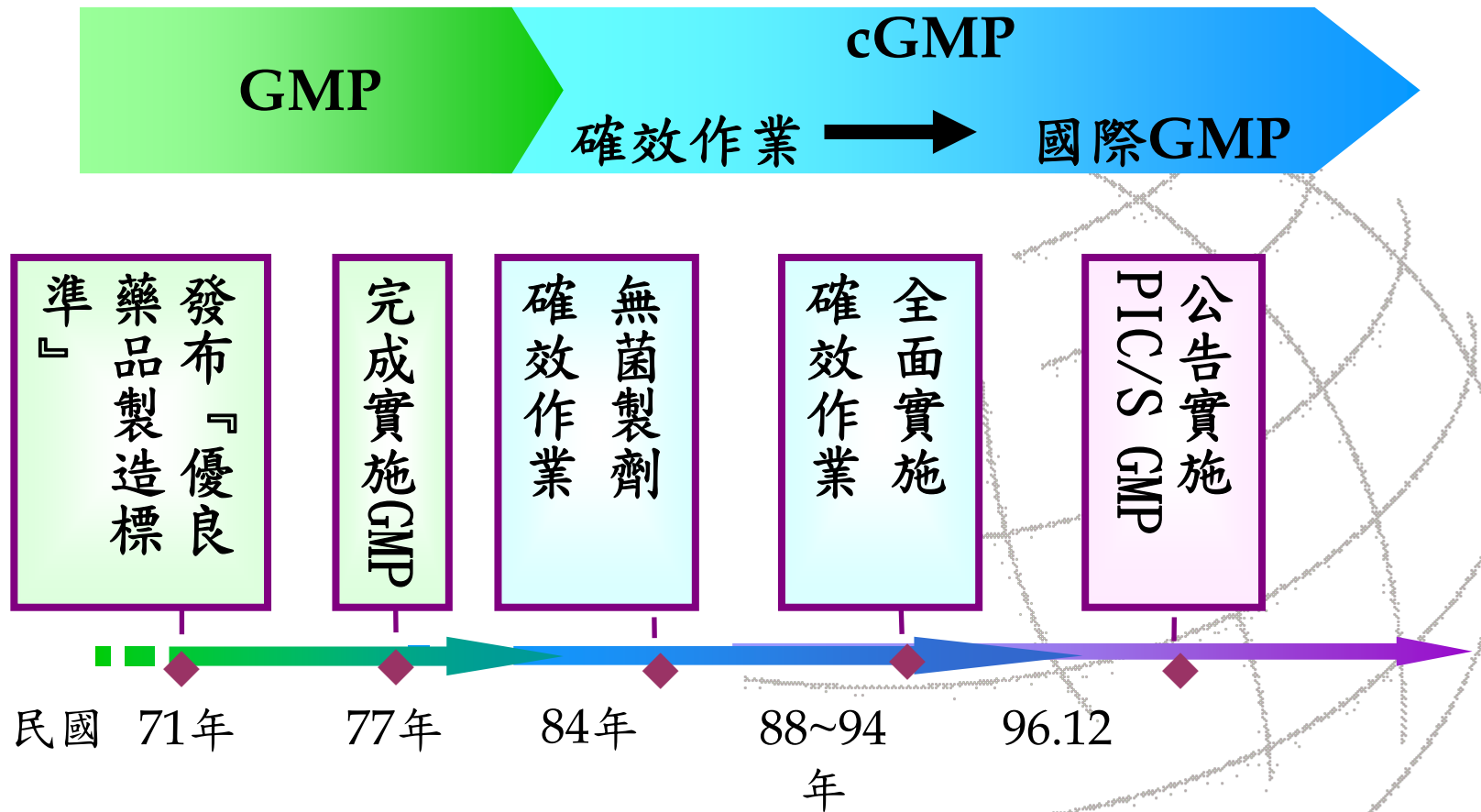
大綱

- 前言
- 持續進行之安定性計畫
- 製造區環境監控
- 清潔前後之holding time評估
- 結語



前言

□我國GMP實施歷程



持續進行之安定性計畫

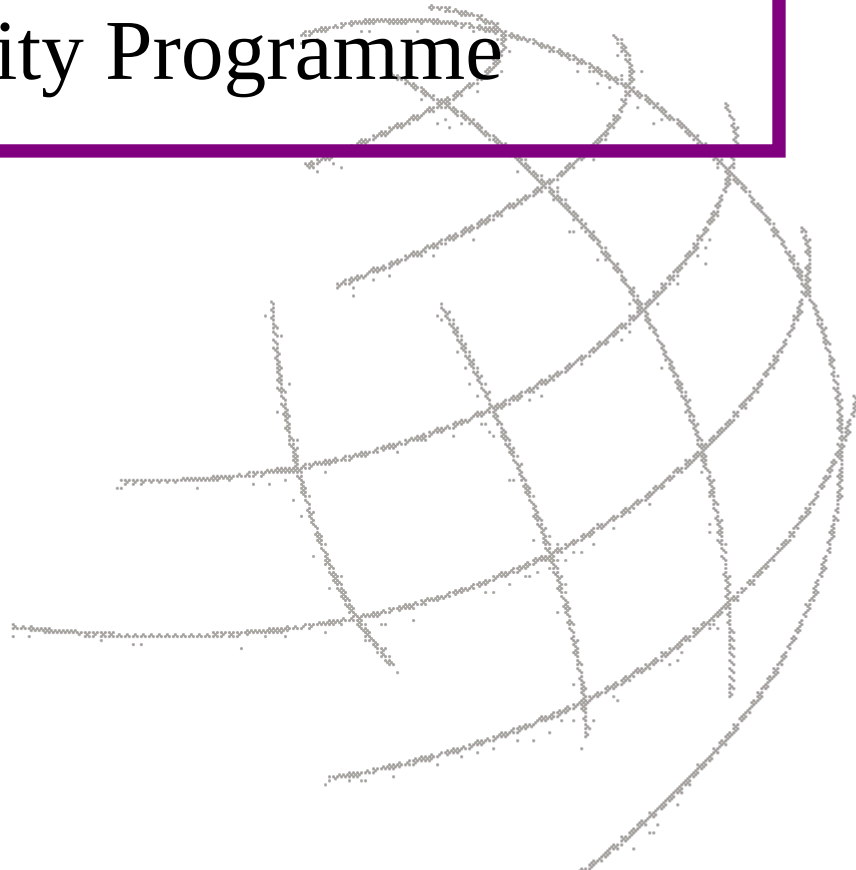
On-going Stability Programme

□ 法規面探討

- PIC/S GMP Part I

□ 執行面探討

- 安定性試驗計畫書
- 安定性研究結果





On-going Stability

相關案例

品質監測計畫

「××膠囊」及「××膜衣錠」檢測不合格案

- 含量、溶離試驗、硬度.....
- 原料供應商、賦形劑、製程、設備.....等變更
- 產品儲存條件.....

消費者預警資訊

××國之錠劑(Dexamethasone 0.5 mg)回收案

- 因持續性安定性試驗分析結果，回收2批產品



On-going Stability

(法規面探討) 1

PIC/S GMP Part I

6.23. 藥品上市後安定性問題

- 雜質/不純物水準的含量變更
- 溶離圖像描述

6.24. 架儲期全期中監測產品

- 標示的儲存條件
- 保持預期在規格內

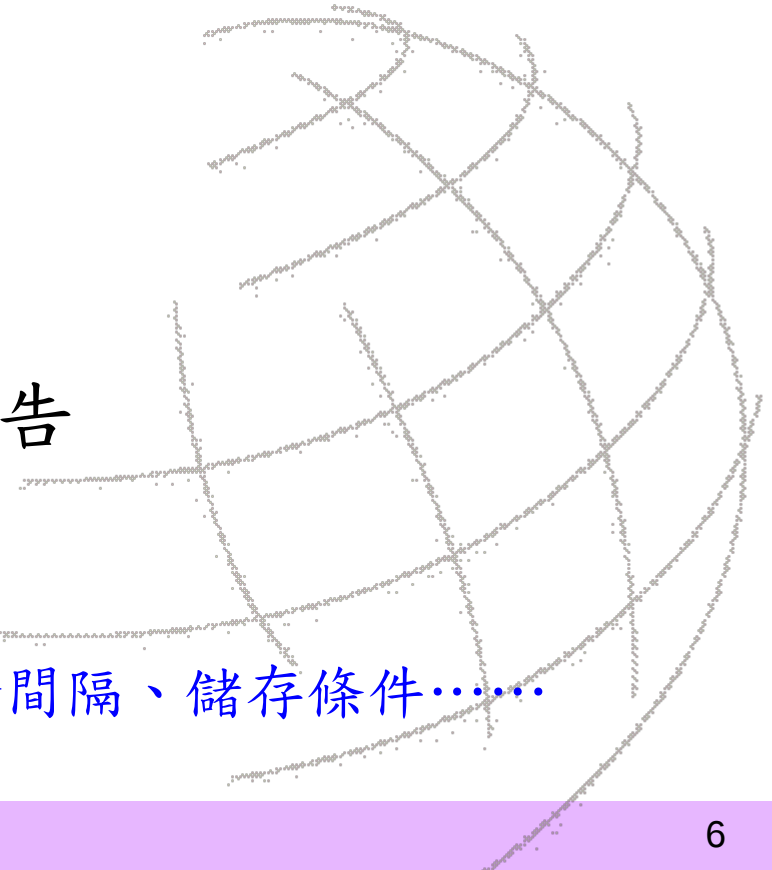
6.25. 待分/包裝產品

6.26. 書面計畫書 vs 結果報告

- 設備驗證與維護

6.27. 計畫書的參數

- 取樣數、測試驗方法、試驗間隔、儲存條件……





On-going Stability

(法規面探討) 2

PIC/S GMP Part I

6.28.計畫書之正當性

- 長期安定性研究

6.29.批次數目與測試頻率

- 每一含量、每一直接包裝類型

6.30.追加的批次

- 製程或包裝有任何重大改變或重大偏離/偏差
- 再加工、重處理/重製或回收作業

6.31.安定性研究結果之取得

- 關鍵人員
- 製造場所

6.32.偏離規格或重大非典型趨勢





On-going Stability

(執行面探討) 1

安定性試驗計畫書

□ 試驗範圍

■ Final Product、Bulk Product、包裝型式

□ 取樣計畫

■ 取樣批數、追加的批次

□ 儲存方式

■ 儲存設備、儲存條件、儲存期限

□ 試驗條件

■ 檢測項目、試驗間隔

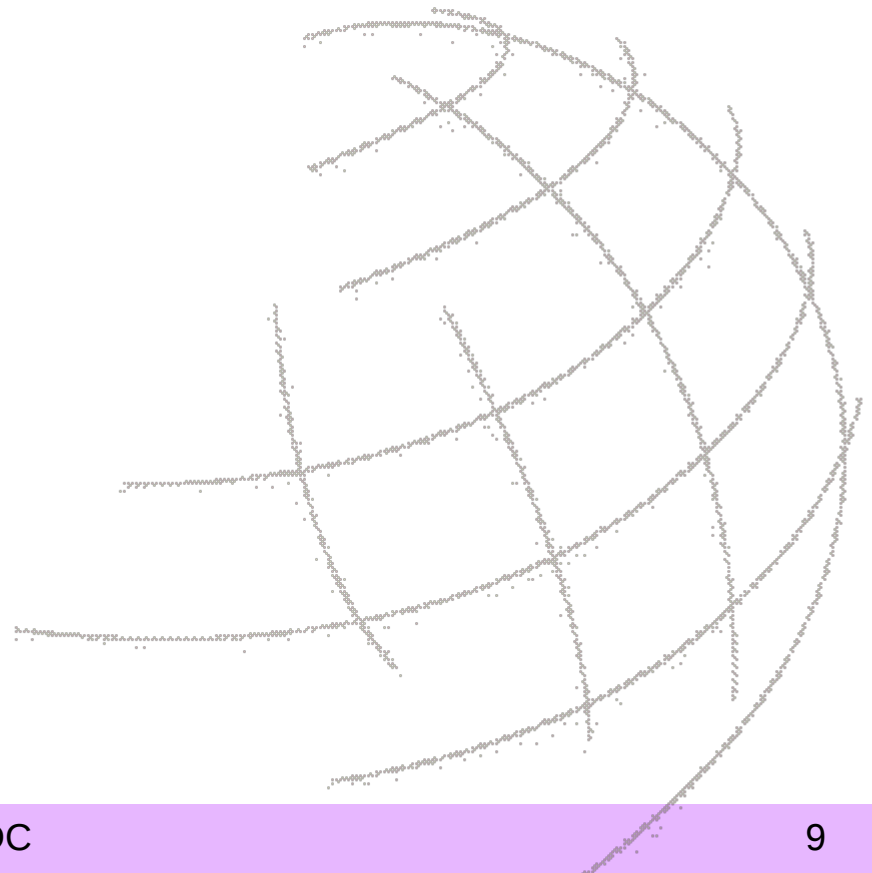


On-going Stability

(執行面探討) 2

安定性研究成果

- 結果報告
 - 核定、保存、取得
- 偏離規格
 - 調查、異常處理
- 趨勢分析 (Trends)
 - 非典型趨勢



製造區環境監控

□法規面探討

- PIC/S GMP Part I & Annex I

□執行面探討

- 定期驗證作業
- 日常監控計畫
- 警示系統



製造區環境監控

相關案例

■ 溫濕度監控

- 膠囊充填室 4-5 月濕度紀錄逾合格標準共 15 日，打錠室 6-7 月溫度紀錄逾合格標準共 15 日，廠方表示為「季節性因素」。

■ 操作區壓差監控

- 壓差監控紀錄連續 10 天為 10 pa（合格範圍 10-15 pa），查廠時壓差計顯示數據為 8 pa，且壓差計已逾校正期限 1 個月。

■ 換氣數檢測

- Class 10,000 操作區換氣數檢測值 為 18 次/小時（合格標準 > 20 次/小時），廠方以換氣數係參考值為由逕予判定合格。

■ 微粒子/微生物監控

- 微粒子/微生物檢測結果之趨勢分析，連續 3 個月有逾 Alert limit 案例，廠方以偶發個案且成品檢驗皆合格，判定不影響品質即結案。
- 取樣計畫未明確規範取樣位置，廠方說明由富經驗之取樣人員決定適當位置。



製造區環境監控

(法規面探討) 1

PIC/S GMP Part I

3.3.基本環境參數

- 溫度與濕度管制 vs 在製及儲存中的藥品

5.10.防止污染

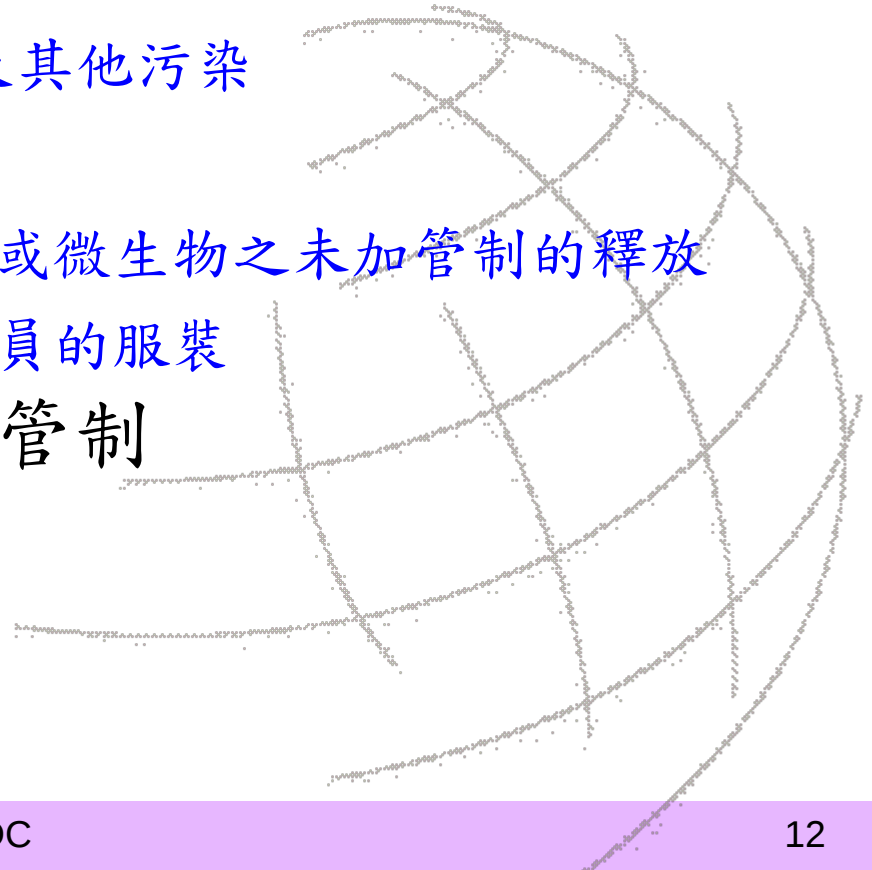
- 產品及原物料 vs 微生物及其他污染

5.18.交叉污染

- 粉塵、氣體、蒸氣、噴霧或微生物之未加管制的釋放
- 設備上的殘留物、作業人員的服裝

5.38.製程中管制 & 環境管制

- 執行與紀錄





製造區環境監控

(法規面探討) 2

PIC/S GMP Annex I

1. 無菌產品 VS 潔淨區

- 氣鎖室、潔淨度標準、過濾的空氣

3. 潔淨區分級

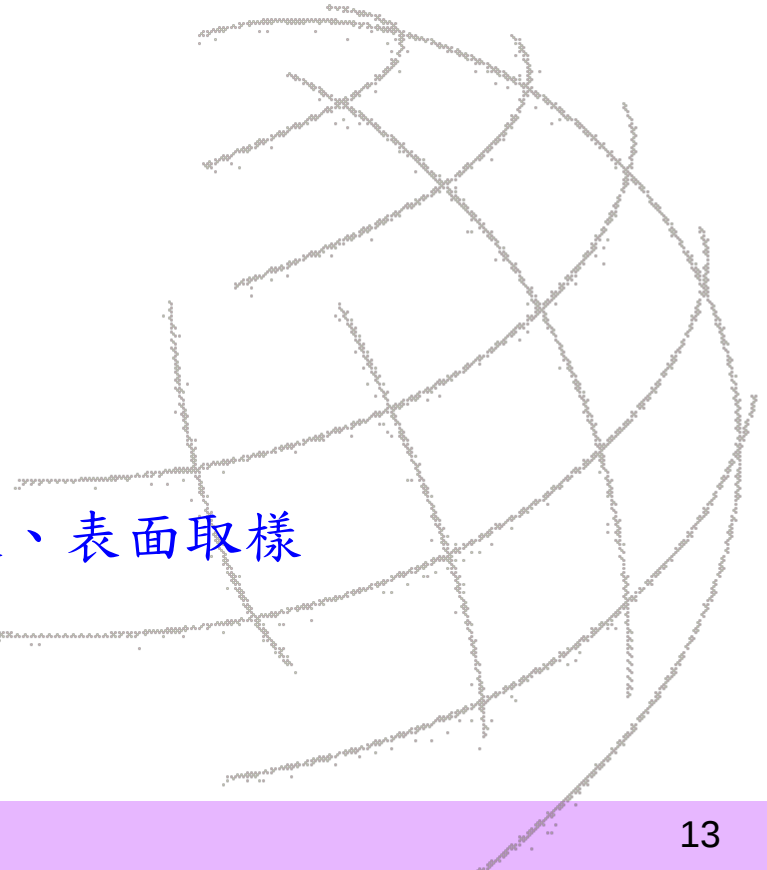
- 動態 vs 靜態
- Grade A, B, C, D

4. 微粒潔淨度之管制

- 操作區域、作業期間之監測

5. 無菌作業區之微生物監測

- 落菌培養皿、容量測定空氣取樣、表面取樣
- 關鍵作業後之表面與人員監測





製造區環境監控

(法規面探討) 3

PIC/S GMP Annex I

6.微粒及微生物監測結果

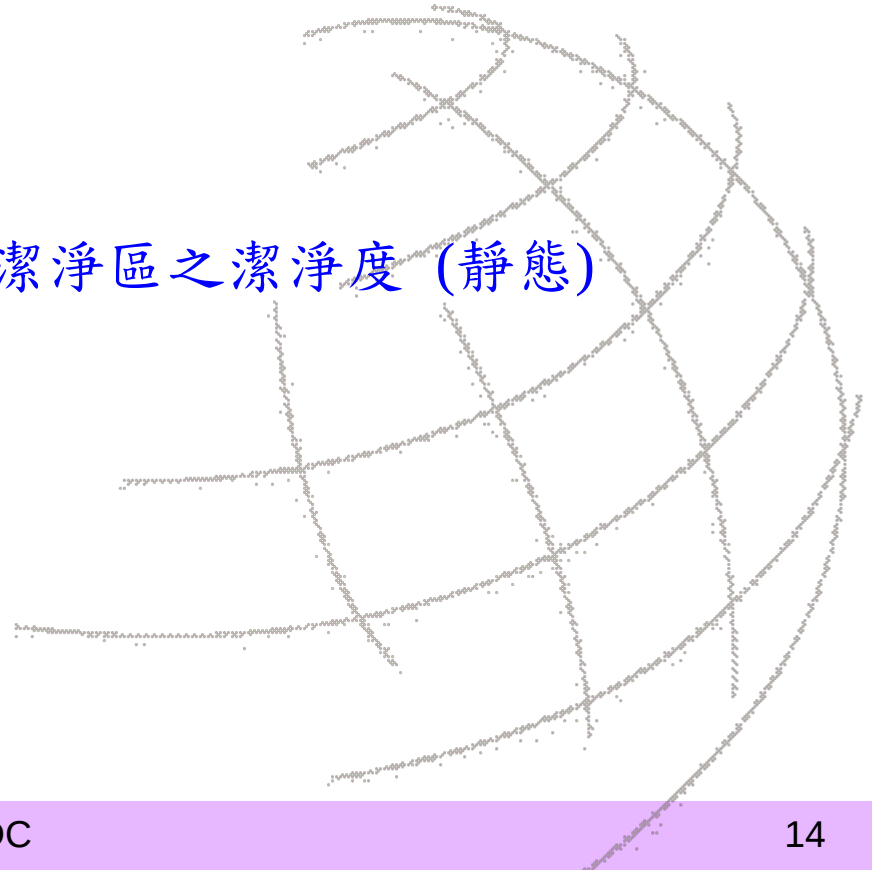
- 警戒與行動限量
- 超出限量之改正行動

27.更衣室設計

- 氣鎖室、過濾的空氣
- 更衣室最後階段之潔淨度＝潔淨區之潔淨度 (靜態)

28.氣鎖室門之管制

- 互鎖系統
- 視覺及/或聽覺的警報系統





製造區環境監控

(法規面探討) 4

PIC/S GMP Annex I

29. 壓差與空氣流向

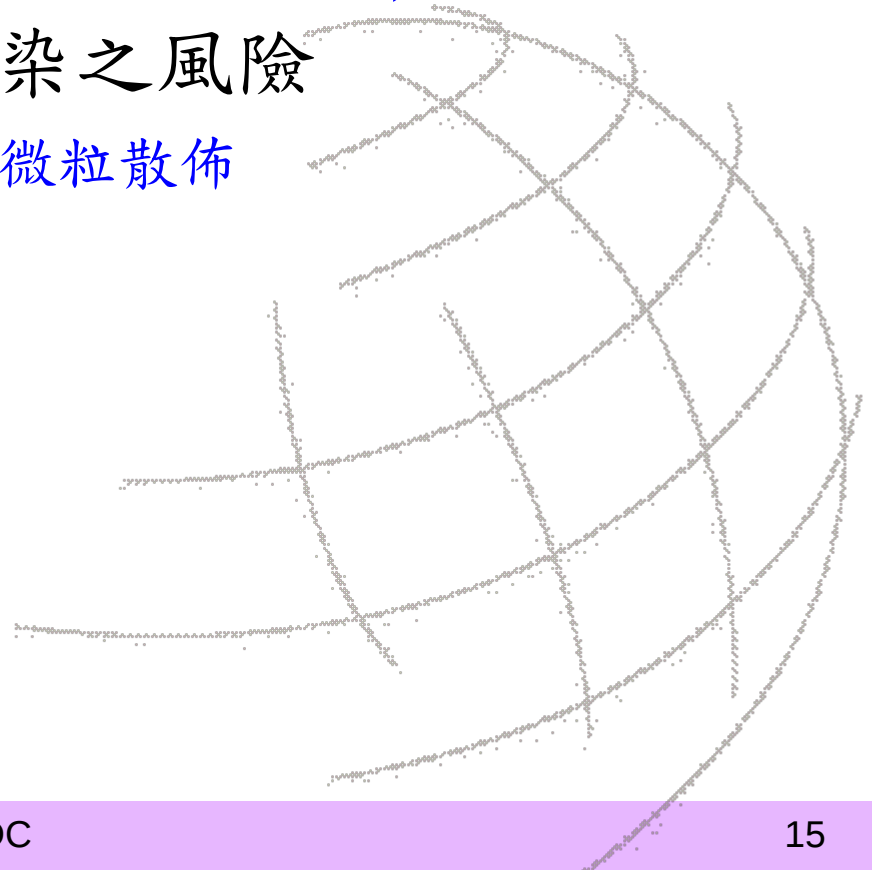
- 正壓之維持、空氣之流動
- 不同等級：壓差 10-15 pa (1.0-1.5 mm 水柱)

30. 空氣流動之型態 vs 污染之風險

- 人員、作業、機器等產生之微粒散佈

31. 空氣供應上的失靈

- 警報系統
- 壓差之定期記錄





製造區環境監控

(執行面探討) 1

□ 定期驗證作業

- 提供合格的空氣與操作環境

□ 日常監控計畫

- 確認操作區環境符合預期水準

□ 警示系統

- 異常管制與預防矯正 (CAPA)





製造區環境監控

(執行面探討) 2

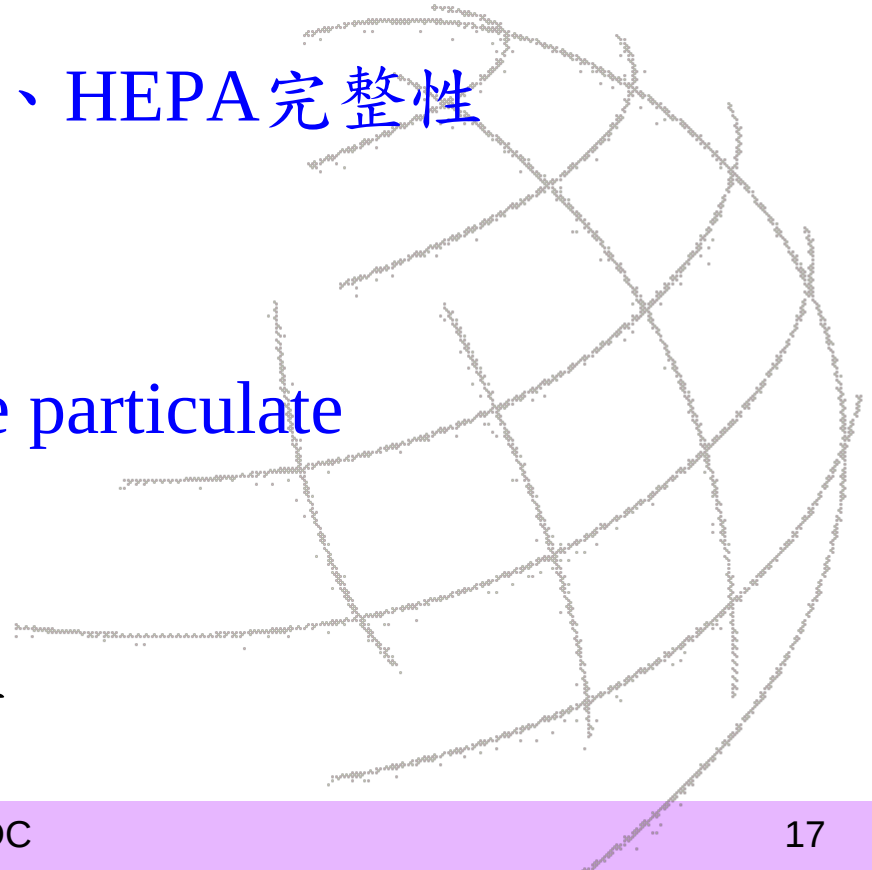
定期驗證作業

□ 空調系統驗證

- 溫度、濕度、壓差
- 風速/風量、換氣數、HEPA完整性

□ 操作室驗證

- 空氣流向
- Viable and non-viable particulate
(微生物、微粒子)
- Recovery
 - 溫度、濕度、微粒子





製造區環境監控

(執行面探討) 3

日常監控計畫

□ 檢測項目

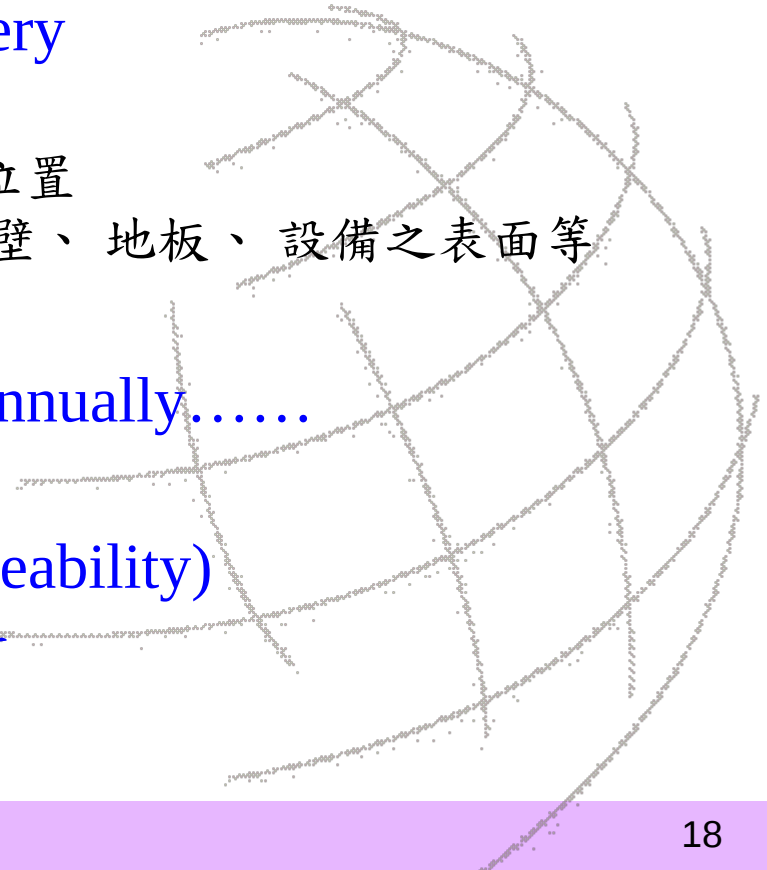
- 溫度、濕度、壓差
- 換氣數、空氣流向、Recovery
- 微粒子、微生物
 - 取樣計畫：取樣點之數目與位置
 - 取樣範圍：空氣及人員、牆壁、地板、設備之表面等

□ 檢測頻率

- Daily, Monthly, Quarterly, Annually.....

□ 日常監控成果

- 彙整報告 vs 檢測結果 (Traceability)
- 警戒與行動限量、趨勢分析





製造區環境監控

(執行面探討) 4

警示系統

□ 偏離規格

■ 異常調查程序

- Root cause、受影響產品之批次

■ 預防矯正措施

- 清潔、消毒、維護等作業

□ 趨勢分析與探討

■ 非典型趨勢

- Include location, shift, lot, room, operator



清潔前後之holding time評估

□法規面探討

- PIC/S GMP Annex 15

□執行面探討

- 使用後與清潔間：Dirty Holding time

- 清潔後與再使用間：Clean Holding time



清潔前後之holding time評估

相關案例

□ GMP查廠案

■ 標示待清潔之混合製粒室

- 前批次產品為10天前之「××膜衣錠」混合製粒工程，相關設備殘留粉末，牆壁、地板遍佈粉塵。

□ GMP查廠案

■ 標示已清潔之調劑室

- 相關桶槽內有殘水，開口未防護
- 已清潔器具（如篩網、下料斗等）置於桌面，有些微粉塵，未有防護措施。



清潔前後之holding time評估

(法規面探討)

PIC/S GMP Annex 15

36.清潔確效

- 產品殘留物、清洗劑、微生物污染

38.Holding time 確效

- 清潔的時間間隔與方法應予確定
- 設備在『使用後與清潔間』以及在『清潔後與再使用間』

39.最差狀況 (Worst case)

- 類似產品及製程、清潔程序

40.三次連續應用，並顯示其成功。

41.『試驗直到潔淨』不被認為是清潔確效之適當替代方法。

45.再確效 vs 定期評估



清潔前後之holding time評估

(執行面探討)

清潔確效作業

□ 清潔程序

- 時間間隔、SOP、清潔紀錄

□ 確效評估

■ 檢測項目

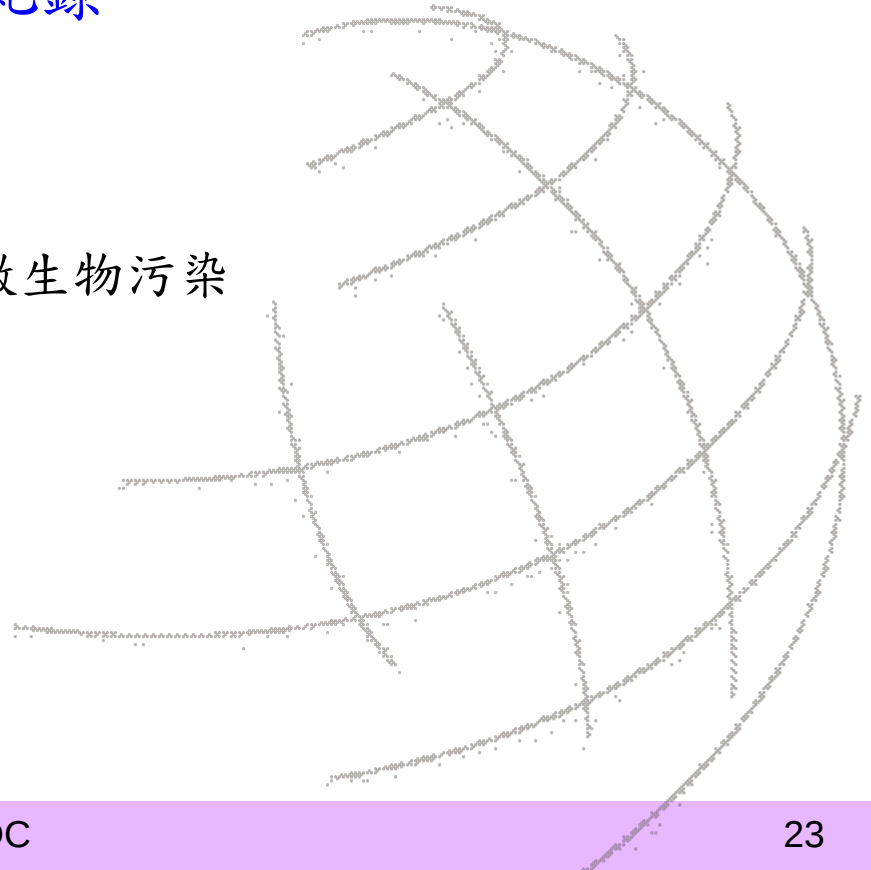
- 產品殘留物、清洗劑、微生物污染

■ Dirty holding time

■ Clean holding time

■ Worst case

□ 定期評估 vs 變更管制





結語

□ On-going Stability Programme

確保架儲期中之產品持續符合規格要求

□ 環境監控

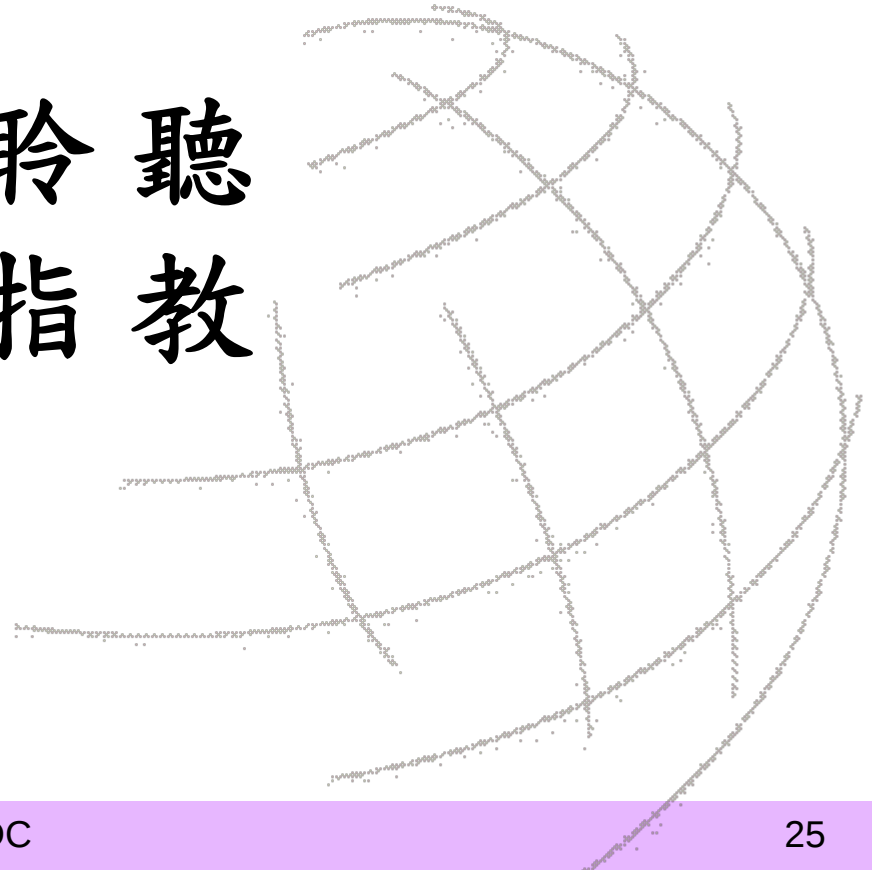
確保製程操作之環境持續符合預期潔淨度

□ 清潔前後之holding time評估

確認清潔作業符合規範以預防交叉污染



謝 謝 聆 聽
敬 請 指 教





PIC/S GMP Part I

(On-Going Stability Programme)

- 6.23. 藥品上市後，其安定性應依照一個持續的適當計畫加以監測。該計畫將容許查出與上市包裝中的配方組成有關聯之任何安定性的問題【例如，在雜質/不純物水準的含量變更或溶離圖像描述】。
- 6.24. 持續進行的安定性計畫之目的是要在產品架儲期全期中監測該產品，並確定在所標示的儲存條件下，該產品保持，而且可以預期保持在規格內。
- 6.25. 這主要應用於包裝藥品之販售，但也應考慮將待分/包裝產品包括到計畫中來。例如，當待分/包裝產品在包裝前，及/或從一個製造場所裝運到一個包裝場所前，儲存一段長的期間時，其對於包裝產品之安定性的衝擊應加以研究、評估，並在常溫條件下（週遭條件下）研究之。此外，對於歷經長期間之儲存與使用的中間產品也應給予考慮。臨用調配之產品的安定性之研究已在產品開發期間執行者，不需要在一個持續進行的基礎上監測之。不過，臨用調配之產品的安定性於合適時也可以加以監測。



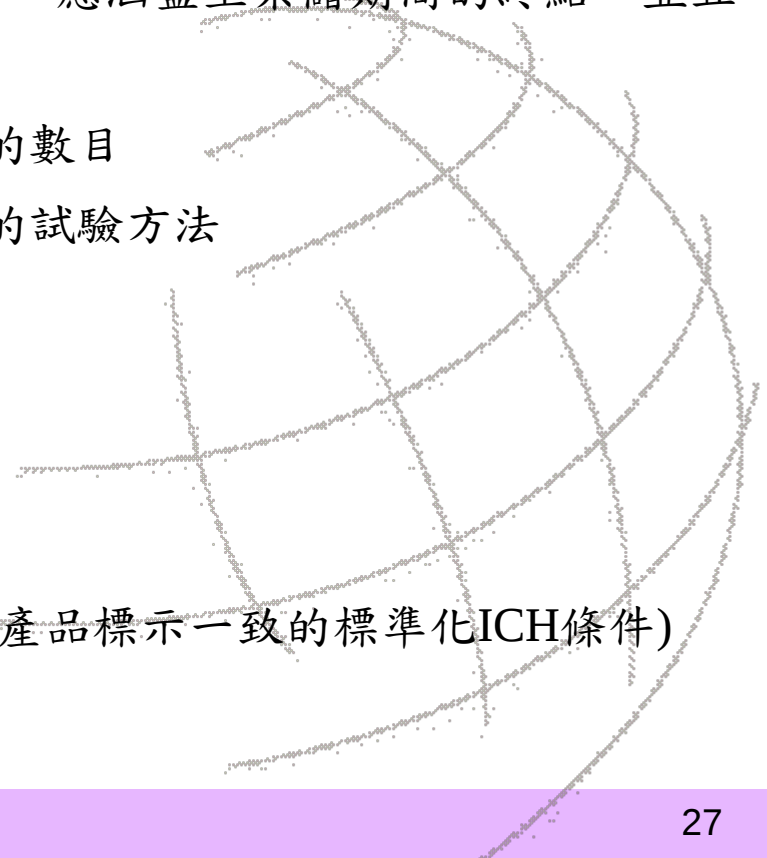
PIC/S GMP Part I

(On-Going Stability Programme)

6.26.持續進行之安定性計畫，應遵循第4章的一般規則，以書面計畫書描述之，並將其結果正式作成一個報告。使用於持續進行之安定性計畫的設備（尤其是安定性艙室）應依循第3章與第15分則加以驗證並予維護。

6.27.對於一個持續進行之安定性計畫的計畫書，應涵蓋至架儲期間的終點，並且應包括，但不限於下列的參數：

- 每一種含量與（合適時）不同批量之批次的數目
- 相關的物理、化學、微生物學以及生物學的試驗方法
- 允收基準
- 試驗方法的參考資料
- 容器封蓋系統的描述
- 測試間隔（時間點）
- 儲存條件的描述（對於長期測試，應使用與產品標示一致的標準化ICH條件）
- 其他特別適用於該藥品的參數





PIC/S GMP Part I

(On-Going Stability Programme)

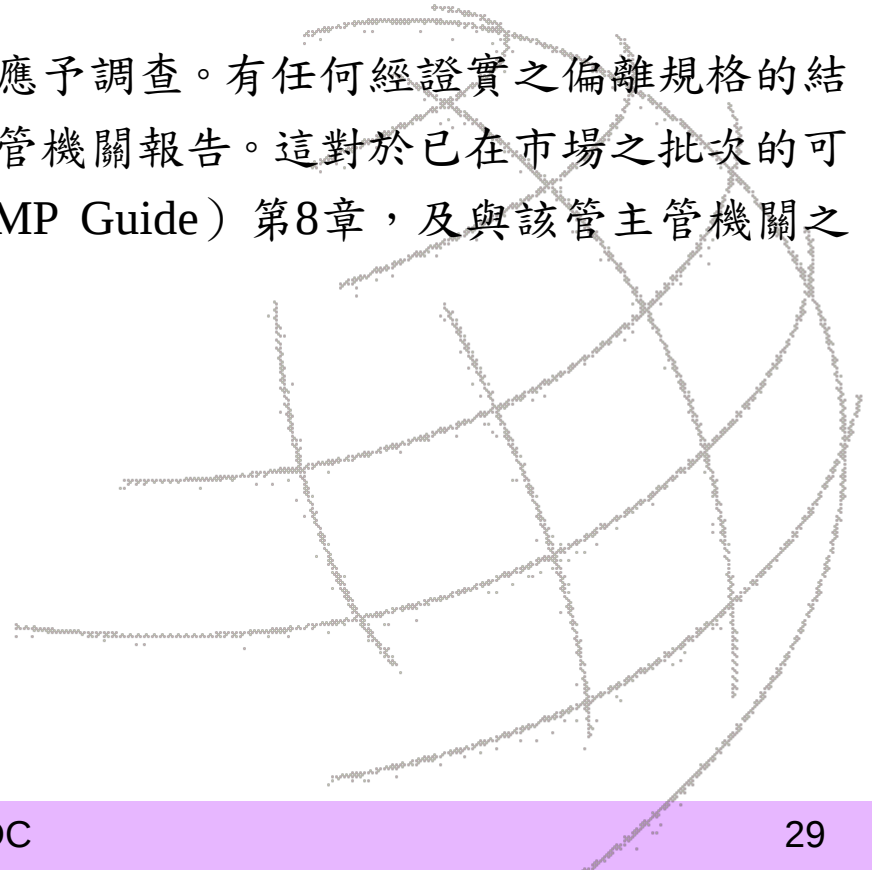
- 6.28.**在計畫書中證明其正當性並予文件化者，其持續進行之安定性計畫的計畫書得與當初在上市許可檔案中所提交之長期安定性研究的計畫書不同(例如，測試頻率或當對ICH建議更新時)。
- 6.29.**批次數目與測試頻率應能提供足夠的資訊/數據量，以容許趨勢分析。除非另有正當理由，否則，所製造之每一含量及每一直接包裝類型的產品，相關時，每年至少應有一個批次包含在安定性計畫中(除非該年中沒有生產)。產品之持續進行的安定性監測通常需要使用動物來測試而無適當經確效的替代技術時，其測試頻率可以考慮風險-效益方法 (risk-benefit approach)。經在計畫書中科學地證明其正當者，得採用籃狀設計與矩陣設計的原理。
- 6.30.**在某些情況中，應在持續進行的安定性計畫中納入追加的批次。例如，在製程或包裝有任何重大改變或重大偏離/偏差後，應從事一個持續進行的安定性研究。任何再加工、重處理/重製或回收作業，也應考慮納入。



PIC/S GMP Part I

(On-Going Stability Programme)

- 6.31.**持續進行之安定性研究的結果，應使關鍵人員，特別是使被授權人員能夠取得。持續進行的安定性研究係在待分/包裝或最終產品的製造場所以外之另一個場所執行者，相關各方間應有一個書面協議。在製造場所應可取得持續安定性研究的結果，以備供主管機關檢查。
- 6.32.**有偏離規格或有重大非典型趨勢時，應予調查。有任何經證實之偏離規格的結果或顯著的負面趨勢時，應向該管主管機關報告。這對於已在市場之批次的可能衝擊應依照優良製造準則指引（GMP Guide）第8章，及與該管主管機關之研商結果，加以考慮。





PIC/S GMP Part I

(環境監控)

- 3.3.照明、溫度、濕度和通風均應適當，並使其對在製及儲存中的藥品，或對設備的正確功能不會引起直接或間接的不利影響。
- 5.10.在製程的每一階段，皆應防止產品及原物料受微生物及其他污染。
- 5.18.應防止原料或產品為另一原物料或產品所污染。該意外交叉污染的風險，因在製造中之原物料和產品的粉塵、氣體、蒸氣、噴霧或微生物之未加管制的釋放，因設備上的殘留物，以及因作業人員的服裝而引起。該風險的嚴重性隨污染物的種類和被污染的產品而異。其中最具危害的污染物是高致敏性物質、含有生物活體的生物製劑、某些荷爾蒙類、細胞毒素類，以及其他高活性的物質。污染對其可能最具重要性的產品是以注射、以大劑量及/或長期投用的那些產品。
- 5.38.任何必要的製程中管制和環境管制均應執行並予記錄。



PIC/S GMP Annex 1

(環境監控)

1.無菌產品的製造應在潔淨區中執行，人員及/或設備與原物料進入該潔淨區，應分別經由各該氣鎖室。潔淨區應維持在適當的潔淨度標準，並供應通過具適當效率之濾器的空氣。

3.無菌產品之製造，其潔淨區是按要求的環境特徵分級。為使處理中之產品或原物料的微粒或微生物污染之風險降到最低，每一個製造作業在操作狀態中均要有一個適當的環境潔淨度水準。

為要符合動態的條件，這些區域應經設計，使其達到在靜態時之經界定的一定空氣潔淨度水準。靜態是指該生產設施已完成生產設備之安裝並在運轉中，但無操作人員在場之狀態。動態是指該生產設施正在有特定數目之操作人員在場工作之界定的操作模式中運轉的狀態。

對於每一間潔淨室或每一套(suite)潔淨室，皆應界定其“動態”及“靜態”的狀況。對於無菌藥品的製造，可區分成四個等級：A級、B級、C級、D級。……



PIC/S GMP Annex 1

(環境監控)

- 4.為管制各種等級的微粒潔淨度，該區域應在作業期間加以監測。
- 5.在從事無菌作業時，作業區應時常使用諸如落菌培養皿、容量測定空氣取樣及表面取樣(例如擦拭法與培養皿接觸法)等方法監測。使用在作業狀態中的取樣方法不得干擾區域的保護措施。當審查最終產品之放行的批次文件時，監測結果應列入考慮。在關鍵作業後應監測表面及人員。
在生產作業外之作業亦需附加之微生物學的監測，例如在系統確效、清潔與滅菌處理後。
- 6.微粒及微生物監測的結果，應設定適當的警戒與行動限量。作業程序應規定超出這些限量時之改正的行動。
- 27.更衣室應設計成氣鎖室，並用來提供不同更衣階段之實體的隔離，藉以將防護裝之微生物與微粒污染減到最少。更衣室應以過濾的空氣有效地沖洗。更衣室的最後階段，在靜態時，其潔淨度應與將進入之潔淨區的潔淨度等級相同。為進入與離開潔淨區，使用各自的更衣室有時是必要的。原則上，洗手設備應只在更衣室的第一個階段提供之。



PIC/S GMP Annex 1

(環境監控)

28. 氣鎖室兩邊的門不得同時開啟，應啟動互鎖系統或是視覺及/或聽覺的警報系統，以防止在同一時間有一個以上的門同時開啟。
29. 在全部的作業條件下，相對於較低潔淨度等級的周圍區域，過濾過的空氣應維持其正壓及空氣的流動，且應有效地沖洗該潔淨區。不同等級之毗鄰潔淨室應有 10-15pa (1.0-1.5 mm 水柱) 的壓差 (指引值?)。最大風險區域的保護應予特別注意。該區域就是產品及接觸產品之潔淨組件所暴露之直接環境。在需要圍堵某些物質，例如：致病性、高毒性、放射性或活病毒或活細菌的原物料或產品的情況時，關於其空氣供應及壓差的各種建議可能需要修改。對於某些作業，設施的去污染與離開潔淨室之空氣的處理可能是必需的。
30. 應證明空氣流動的型態不會呈現污染的風險，例如，應小心確保空氣流動不會把來自於產生微粒之人員、作業或機器的微粒散佈到較高產品風險的區域。
31. 應提供警報系統，以顯示空氣供應上的失靈。在壓差重要的區域間，應安裝壓差計。這些壓差應定期記錄，或用其他的方法予以文件化。



PIC/S GMP Annex 15

(Cleaning Validation)

- 36.為確認清潔程序的有效性，應執行清潔確效。選定產品殘留物、清洗劑及微生物污染之殘轉限量的理論依據，邏輯上應以涉及的物質為基礎。該限量應為可達成且是可確證的。
- 38.通常，只對設備之產品接觸表面的清潔程序才需要確效。對於與產品沒有接觸的部份也應加以考慮。對於製造設備在使用與清潔間，以及在清潔與再使用間之時間間隔應予確效。清潔的時間間隔與方法應予確定。
- 39.對於類似產品及製程的清潔程序，選擇類似產品與製程之代表性的範圍是可接受的。利用考慮到關鍵問題之“最差狀況”做法，得執行單一確效試驗。
- 40.典型上，應執行該清潔程序之三次連續應用，並顯示其成功，以證明該方法是確效的。
- 41.“試驗直到潔淨”不被認為是清潔確效之適當替代方法。
- 45.設施、系統、設備及製程，包括清潔，均應定期評估，以確認其仍然有效。對於確效之狀態未為重大變更者，以設施、系統、設備及製程均符合規定要求之證據審核之，就已滿足再確效要件。