

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫  
「再生醫療製劑 GMP 評鑑符合性管理制度之推動與趨勢研析」

**再生醫療製劑 GMP 訓練活動(5)、(6)**

日期：民國 108 年 7 月 31 日

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位：(TPDA) 社團法人中華無菌製劑協會

# 講 師 資 料

林宗儒 經理/台南梁山工程顧問有限公司

陳銘澤 副組長/國光生物科技股份有限公司

## 時 間 表

時 間	內 容	講 師
8:30-9:00	報 到	
9:00-9:10	長官致詞	TFDA 風管組代表
9:10-10:30	✎作業場所環境監控及人員衛生規範 (一): 藥廠作業環境監控	台南梁山 林宗儒 經理
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:10	✎作業場所環境監控及人員衛生規範 (二): 藥廠人員衛生規範	台南梁山 林宗儒 經理
12:10-13:10	午 餐	
13:10-14:30	✎藥品 GDP 管理概要	國光生技 陳銘澤 副組長
14:30-14:50	休 息	
14:50-16:10	✎溫度敏感產品之冷鏈管理與包裝確效	國光生技 陳銘澤 副組長
16:10-16:30	交流討論 / 課後評估	

# 目 錄

	頁次
◆ 作業場所環境監測及人員衛生規範	
環境監測計畫概述.....	A-2
潔淨區域分級與驗證.....	A-3
環境品質監測與數據評估.....	A-19
偏差調查程序.....	A-23
藥廠人員衛生規範.....	A-33
◆ 藥品GDP管理概要	
品質管理.....	B-2
倉儲管理.....	B-3
文件管理.....	B-6
偏差處理.....	B-7
溫度敏感產品之冷鏈管理與包裝確效.....	C-1
冷鏈管理.....	C-2
低溫倉儲.....	C-5
低溫運輸.....	C-12

一〇八年度

再生醫療製劑 GMP 訓練活動 (G)、(S)

社團法人中華無菌製劑協會

# 作業場所環境監測及人員衛生規範 Environmental Monitoring Program and Personal Hygiene Regulations

31-Jul-2019

林宗儒 Ken Lin

台南梁山工程顧問公司  
*Tainan Persimmon Engineering*

## Content

- 藥廠作業環境監測
  - 環境監測計畫概述
  - 潔淨區域分級與驗證
  - 微生物品質監測與數據評估
  - 偏差調查程序
  
- 藥廠人員衛生規範

藥廠作業環境監測

## 環境監測計畫概述

3

## 在環境監測計畫之前...

- 合理的廠房設計與維護
- 已制定的文件系統
- 經確效/驗證的消毒程序
- 可靠的製程管制
- 良好的清潔管理程序
- 有效的區域進出管制
- 一貫的檢品取樣和分析
- 有效的訓練、認證/驗證和評估計畫
- 原物料、廠房設施與設備的品質保證

4

# 環境監測計畫

- 空氣監測
  - ✓ 浮游微粒(nonviable)
  - ✓ 微生物(viable particulates)
    - Air sample, Settle plates, Contact plates, Glove print (5 fingers)
  - ✓ 靜態(At rest)與動態(In operation)
  - ✓ 風速、壓差、氣流型態、溫溼度、人流物流
- 水系統
- 壓縮氣體
- 作業人員
- 產品無菌試驗期間的環境監測

藥廠作業環境監測

## 潔淨區域分級與驗證

## Cleanroom Standards—Airborne Particulate Limits (particles/m<sup>3</sup>)

Particle Size	ISO 14644, 2010	U.S. FDA, 2004 (Aseptic Processing Guidance)	USP <1116>	EU Annex 1 and WHO TR 957 Annex 4	JP 17 and Japan 2006 (Aseptic Processing Guidance)
	ISO 5	Class 100	ISO 5/ Class 100	Grade A (ISO 4.8) / Grade B (at rest)	Grade A (ISO 4.8) / Grade B (at rest)
≥0.5 μm	3,520	3,520	3,520	3,520	3,520
≥5 μm	29	Not specified	Not specified	20 / 29	20 / 29
	ISO 6	Class 1000	ISO 6/ Class 1000	N/A	N/A
≥0.5 μm	35,200	35,200	35,200	N/A	N/A
≥5 μm	290	Not specified	Not specified	N/A	N/A
	ISO 7	Class 10,000	ISO 7/ Class 10,000	Grade B (in operation) Grade C (at rest)	Grade B (in operation) Grade C (at rest)
≥0.5 μm	352,000	352,000	352,000	352,000	352,000
≥5 μm	2,900	Not specified	Not specified	2,900	2,900
	ISO 8	Class 100,000	ISO 8/ Class 100,000	Grade C (in operation) Grade D (at rest)	Grade C (in operation) Grade D (at rest)
≥0.5 μm	3,520,000	3,520,000	3,520,000	3,520,000	3,520,000
≥5 μm	29,000	Not specified	Not specified	29,000	29,000

7

## ISO 14644 Establishment of Single Sample Volume Per Location

$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1\,000$$

$V_s$  is the minimum single sample volume per location, expressed in litres.

$C_{n,m}$  is the class limit (number of particles per cubic metre) for the largest considered particle size specified for the relevant class.

**20 is the defined number of particles that could be counted if the particle concentration were at the class limit.**

$$V_s = \frac{20}{20^*} \times 1000 = 1000\text{ L} = 1\text{ m}^3$$

\*The ≥5μm particles limit for ISO 5

$$V_s = \frac{20}{2,900^*} \times 1000 = 6.9\text{ L} \cong 0.007\text{ m}^3 \cong 0.24\text{ ft}^3 < 1\text{ ft}^3$$

\*The ≥5μm particles limit for ISO 7

8

# ISO 14644 Classification Number

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0,1}{D}\right)^{2,08}$$

$C_n$  is the maximum permitted concentration (in particles per cubic metre of air) of airborne particles that are equal to or larger than the considered particle size.  $C_n$  is rounded to the nearest whole number, using no more than three significant figures.

$N$  is the ISO classification number, which shall not exceed a value of 9.

Intermediate ISO classification numbers may be specified, with 0,1 the smallest permitted increment of  $N$ .

$D$  is the considered particle size, in micrometres.

0,1 is a constant, with a dimension of micrometres.

$$20 = 10^N \times \left(\frac{0,1}{5}\right)^{2,08}$$

$$10^N = 68373.47$$

$$\text{Log}10^N = \text{Log}68373.47$$

$$N = 4.834888 \rightarrow \text{Grade A is ISO 4.8}$$



9

## Qualification by ISO-14644

Area of zone [m <sup>2</sup> ]	ISO 14644-1:1999	ISO 14644-1:2015
2	2	1
4	2	2
6	3	3
8	3	4
10	4	5
24	5	5
28	6	7
32	6	8
36	6	9
52	8	10
56	8	11
64	8	12
68	9	13
72	9	14
76	9	15
104	11	16
108	11	17
116	11	18
148	13	19
156	13	20
192	14	21
232	16	22
276	17	23
352	19	24
436	21	25
636	24	26
1000	32	27
>1000	n/a	See Formula A. 1

Table 1 — ISO Classes of air cleanliness by particle concentration

ISO Class number (N)	Maximum allowable concentrations (particles/m <sup>3</sup> ) for particles equal to and greater than the considered sizes, shown below <sup>a</sup>					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 <sup>b</sup>	d	d	d	d	e
2	100	24 <sup>b</sup>	10 <sup>b</sup>	d	d	e
3	1 000	237	102	35 <sup>b</sup>	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 <sup>b</sup>	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9 <sup>g</sup>	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

<sup>a</sup> All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5, the 10 200 particles shown at 0,3 µm include all particles equal to and greater than this size.

<sup>b</sup> These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. Sequential sampling procedure may be applied; see Annex D.

<sup>c</sup> Concentration limits are not applicable in this region of the table due to very high particle concentration.

<sup>d</sup> Sampling and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate.

<sup>e</sup> Sample collection limitations for both particles in low concentrations and sizes greater than 1 µm make classification at this particle size inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.

<sup>f</sup> In order to specify this particle size in association with ISO Class 5, the macroparticle descriptor M may be adapted and used in conjunction with at least one other particle size. (See C.7.)

<sup>g</sup> This class is only applicable for the in-operation state.

$$N_L = 27 \times \left(\frac{A \text{ m}^2}{1000}\right)$$

10

# Environmental Monitoring Requirements/Guidance

108TPDA04025

Monitoring Guidance	U.S. FDA, 2004 (Aseptic Processing Guidance)	USP <1116>	EU Annex 1 and WHO TR 957 Annex 4	JP 17 And Japan 2006 (Aseptic Processing Guidance)
Frequency of Airborne Particulate and Viable Count - Surface and Personnel (Sampling as noted)	<b>Class 100:</b> Each production shift. Gloves daily or each lot. Other classes not specified.	<b>ISO 5:</b> Each production shift. <b>ISO 7:</b> Each operating shift. <b>ISO 8:</b> Twice per week.	<b>A:</b> In operation, <b>continuous particulate monitoring</b> required for critical operations. <b>Frequent viable sampling.</b> <b>B:</b> In operation, <b>frequent particle monitoring</b> is required. <b>C, D: Monitoring on risk basis.</b> Surfaces and personnel should be monitored after critical operations.	<b>A, B:</b> Each operating shift for airborne micro, surfaces and personnel; continuous particulate monitoring. <b>C, D:</b> Airborne micro twice per week; airborne particulate once per month; personnel not required.
Airborne viable action level (Active air sampling)	<b>Class 100:</b> 1 CFU/m <sup>3</sup> <b>Class 10,000:</b> 10 CFU/m <sup>3</sup> <b>Class 100,000:</b> 100 CFU/m <sup>3</sup>	Recommends use of incident rate (% of samples with micro contamination) rather than count levels, as follows: <b>ISO 5:</b> <1% <b>ISO 6:</b> <3% <b>ISO 7:</b> <5% <b>ISO 8:</b> <10% Applies to all active air, passive air, and surface samples.	<b>A:</b> <1 CFU/m <sup>3</sup> <b>B:</b> 10 CFU/m <sup>3</sup> <b>C:</b> 100 CFU/m <sup>3</sup> <b>D:</b> 200 CFU/m <sup>3</sup>	<b>A:</b> <1 CFU/m <sup>3</sup> <b>B:</b> 10 CFU/m <sup>3</sup> <b>C:</b> 100 CFU/m <sup>3</sup> <b>D:</b> 200 CFU/m <sup>3</sup>
Airborne viable action levels (Passive air sampling)	<b>Class 100:</b> 1 CFU <b>Class 10,000:</b> 5 CFU <b>Class 100,000:</b> 50 CFU 90 mm diameter settle plate/4hr Use of settling plates is optional.	Same sample incident rate as active air. 90 mm diameter settle plate/4hr	<b>A:</b> <1 CFU/m <sup>3</sup> <b>B:</b> 5 CFU/m <sup>3</sup> <b>C:</b> 50 CFU/m <sup>3</sup> <b>D:</b> 100 CFU/m <sup>3</sup> 90 mm diameter settle plate/4hr	<b>A:</b> <1 CFU/m <sup>3</sup> <b>B:</b> 5 CFU/m <sup>3</sup> <b>C:</b> 50 CFU/m <sup>3</sup> <b>D:</b> 100 CFU/m <sup>3</sup> 90 mm diameter settle plate/4hr.
Surface Viable Action Levels	Not specified	Same sample incident rate as active air. Use contact plate or swab.	<b>A:</b> <1 <b>B:</b> 5 <b>C:</b> 25 <b>D:</b> 50 55 mm diameter contact plate	<b>A:</b> <1 <b>B:</b> 5 <b>C:</b> 25 <b>D:</b> 50 24–30 cm <sup>2</sup> contact or swab area
Personnel viable action levels (gown)	Not specified. Gown sampling must be established based on job responsibility.	Same sample incident rate as active air. Operators may not be aseptically gowned in ISO 8 support areas	Not specified	Not specified
Personnel viable action levels (gloves)	Not specified	Same sample incident rate as active air.	Glove print, 5 fingers <b>A:</b> <1 CFU/glove <b>B:</b> <5 CFU/glove	Glove print, 5 fingers <b>A:</b> <1 CFU/glove <b>B:</b> <5 CFU/glove

11

108TPDA04025

## 建議的執行作業(動態)

Grade	無菌製備	最終滅菌
A	無菌製備與充填。	當產品的充填處於異常風險時。
C	要過濾之溶液的調製。 待過濾溶液之製備。	當溶液的調製處於異常風險時。 產品的充填。
D	洗滌後之組件的處理。	供後續充填溶液的製備及組件之準備。

12

# Qualification and Routine Monitoring

- Classification
  - ISO 14644 for non-viable particle
- Qualification in Pharmaceutical Industry
  - ISO 14644 plus viable particle and critical environmental parameters, as temperature, humidity, pressure differential, air velocity.
- Environmental Monitoring (EM) for Controlled Environment
  - Test items as same as Qualification
  - Sampling points and Frequency determined by risk assessment

## 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證 Clean Room and Clean Air Device Qualification

5.23 Clean rooms **and clean air devices (clean areas)** for the manufacture of products should be **qualified** according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimize the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.

產品之製造，其潔淨室和潔淨空氣裝置(潔淨區域)是依要求的環境特徵執行驗證。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，每一製造作業在操作狀態中，均須有適當的環境潔淨度等級。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

**Note: Classification is a method of assessing the level of air cleanliness against a specification for a cleanroom or clean area device by measuring the airborne particle concentration. The classification is part of the qualification of a clean area.**

備註：分級是一種通過測量空氣中微粒濃度來評估潔淨室或潔淨區域裝置規格的空氣潔淨度等級的方法。分級是潔淨區域驗證的一部分。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

**5.24 Clean rooms and clean air devices should be qualified in accordance with Annex 15 of EU GMP. Reference for the classification of the clean rooms and clean air devices can be found in the ISO 14644 series of standards.**

潔淨室和潔淨空氣裝置應符合EU GMP附則15的要求。ISO 14644系列標準中提供了潔淨室和潔淨空氣裝置的分級參考。

**5.25 For classification, the airborne particles equal to or greater than 0.5  $\mu\text{m}$  should be measured. This measurement should be performed both at rest and in operation. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in table 1.**

對於分級，應測量等於或大於0.5 $\mu\text{m}$ 的空氣微粒。該測量應在靜態與動態下進行。表1列出了每一個等級所容許的最大浮游微粒濃度。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

Table 1: Maximum permitted airborne particle concentration during classification

Grade	Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 $\mu\text{m}$		
	At rest equal to or greater than 0.5 $\mu\text{m}$ per $\text{m}^3$	In operation equal to or greater than 0.5 $\mu\text{m}$ per $\text{m}^3$	ISO classification in operation/at rest
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Not defined <sup>(a)</sup>	8

**(a) For grade D, no “in operation” limits are defined; the company should establish in operation limits based on a risk assessment and on historical data, where applicable.**

對於D級區，沒有規定“動態”的限量；各廠應根據風險評估和歷史數據(如適用)以確定動態限量。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

**5.26 For initial classification the minimum number of sampling locations can be found in ISO 14644 Part 1. However, a higher number of samples and sample volume is typically required for the aseptic processing room and the immediately adjacent environment (grade A/B) to include consideration of all critical processing locations such as point of fill stopper bowls. With the exception of the aseptic processing room, the sampling locations should be distributed evenly throughout the area of the clean room. For later stages of qualification and classification, such as performance qualification, locations should be based on a documented risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area**

對於初始分級，最低採樣位置數可以在ISO 14644 part1中找到。然而，對於無菌製程間室和其緊鄰的環境(A / B級區)通常需要更多的採樣點和取樣體積以考慮所有關鍵製程位置，例如橡皮塞貯盆。除無菌製程間室外，採樣點應均勻分佈在潔淨室的整個區域內。對於驗證和分級的後期階段，例如性能驗證，採樣位置應依據文件化的風險評估以及在該區域執行的製程和操作的知識而定

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

a) The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.

對於每間潔淨室或每套潔淨室，皆應界定其「動態」及「靜態」的狀態。

b) The definition of “at rest” is the room complete with all HVAC systems, utilities functioning and with manufacturing equipment installed as specified but without personnel in the facility **and the manufacturing equipment is static.**

「靜態」的定義是所有HVAC系統、公用設施運轉和生產設施已按規定安裝，但設施中沒有人員且生產設施是靜態的。

c) The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

「動態」，指設備已於操作狀態中運轉，且有特定人數執行操作。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

d) “In operation” classification, **qualification and requalification** may be performed during normal operations, simulated operations or during aseptic process simulations (where worst case simulation is required).

「動態」之分級、驗證與再驗證可在正常操作、模擬操作或是在無菌製程模擬(當需要模擬最差狀況時)中確認。

e) The particle limits given in Table 1 above for the “at rest” state should be achieved after a “clean up” period on completion of operations. **The “clean up” period should be determined during the initial classification of the rooms.**

在表1中所示「靜態」之微粒限量應在作業完成之「清除」期間後達成。「清除」期間應在間室的初始分級期間予以決定。

f) In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state.

為符合「動態」的條件，這些區域應經設計，使其在「靜態」時達到特定之空氣潔淨度標準。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

5.27 The microbial load of the clean rooms should be determined as part of the clean room qualification. The recommended maximum limits for microbial contamination during qualification for each grade are given in table 2.

潔淨室的微生物負載應作為潔淨室驗證的一部分予以確認。表2列出了每一個等級驗證期間微生物污染的建議最大限量。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

表2. 動態之微生物污染的建議限量

Grade	air sample cfu/m <sup>3</sup>	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours <sup>(a)</sup>	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A <sup>(b)</sup>	1	1	1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. **Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used, no recalculation is necessary. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.**

個別的落菌培養皿暴露時間得少於4小時。如果落菌培養皿暴露不到4小時，則仍應使用表中的限量，不需要重新計算。在關鍵操作期間應將落菌培養皿暴露，並在4小時後根據需求進行更換。

(b) **It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.**

應當注意，對於A級區，預期結果應為0 cfu；任何1 cfu或更高的回收菌都應該調查。

**Note: For qualification of personnel, the limits given for contact plates and glove prints in table 6 should be applied.**

注意：對於人員驗證，應採用表6中的接觸培養皿和手套指印的限量。

## 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

### Clean Room and Clean Air Device Qualification

5.28 Clean room **qualification** (including classification) should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring.

潔淨室驗證(包括分級)應與操作過程之環境監測清楚區分。

## 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

### Clean Room and Clean Air Device Qualification

5.29 Clean rooms should be requalified periodically and after changes to equipment, facility or processes based on the principles of QRM. For grade A and B zones, the maximum time interval for requalification is 6 months. For grades C and D, the maximum time interval for requalification is 12 months.

應對潔淨室定期或在根據QRM原則更改設備、設施或製程後，進行再驗證。對於A級和B級區，再驗證的最長時間間隔為6個月。對於C和D級，再驗證的最長時間間隔為12個月。

# 潔淨室及潔淨空氣裝置的驗證

## Clean Room and Clean Air Device Qualification

5.30 Other characteristics, such as temperature and relative humidity, depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.

其他特徵，例如溫度及相對濕度，取決於產品及執行之作業的性質。這些參數不應影響已定義之潔淨度標準。

# 微生物和浮游微粒之環境與製程監測

## Viable and non-viable environment & process monitoring

### General 概述

9.1 The site's environmental and process monitoring program forms part of the overall contamination control strategy designed to minimise the risk of microbial and particulate contamination.

工廠的環境和製程監測計劃是整體污染管制策略的一部分，旨在最大限度地降低微生物和微粒污染的風險。

9.2 This program is typically comprised of the following elements:

- a) Environmental monitoring – non viable.
- b) Environmental monitoring – viable.
- c) Aseptic process simulation (aseptically manufactured product only).

該計劃通常包括以下內容：

- a) 環境監測 – 浮游微粒
- b) 環境監測 – 微生物
- c) 無菌製程模擬(僅限無菌製造產品)

# 微生物和浮游微粒之環境與製程監測

## Viable and non-viable environment & process monitoring

### General 概述 (Cont.)

9.3 These key elements provide information with regards to the process and facility capabilities with respect to the maintenance of sterility assurance. The information from these systems should be used for routine batch release and for periodic assessment during process review or investigations.

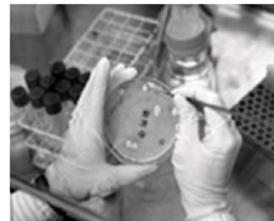
這些關鍵要素提供製程與設施關於維持無菌保證能力的資訊。來自這些系統的資訊應當用於例行批次放行和在製程審查或調查期間的定期評估。

## Cleanroom monitoring program

- 例行的監測計畫，是保證產品品質重要的一環。
- 額外的監測以及啟動條件，如；
  - 空調停機，再啟動
  - 過濾元件更換
  - 空調箱保養維護
  - 超出設定的規格

# Cleanroom monitoring program

- 監測微粒與微生物污染
  - 監測位置及其數量的說明(圖示)、訂定邏輯，需要明訂在SOP或是計畫書中。
  - 足夠的取樣時間，以及適當的樣品大小
  - 取樣點的識別與標記
  - 定義樣品運送、儲存以及培養條件
  - 對應到SOP或計畫書的結果(監測方法/結果)
  - 定義各個不同功能或等級的潔淨室，其警戒界限和行動界限(alert and action limits)，以及相關作業
  - 取樣頻率
  - 趨勢分析



29

## 微生物和浮游微粒之環境與製程監測 Viable and non-viable environment & process monitoring

Table 5: Recommended limits for airborne particle concentration for the monitoring of non-viable contamination

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20	20
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

**Note 1: The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period defined during qualification in an unmanned state after the completion of operations (see 5.26e).**

註1：表中「靜態」之微粒限量應在作業完成後無人狀態之再驗證階段定義的短暫「清除」期間後達成(見 5.26e)。

**Note 2: With regards to the monitoring of  $5.0 \mu\text{m}$ , the limit of 20 is selected due to the limitations of monitoring equipment. It should be noted that alert limits should also be set based on historical and qualification data, such that frequent sustained recoveries below the action limit should also trigger an investigation.**

註2：關於 $5.0\mu\text{m}$ 的監控，由於監測設備的侷限，設定了20的限量。應該注意的是，還應根據歷史和驗證數據設置警戒限量，以便低於行動限量的頻繁持續高值也應引發調查。

30

# 微生物和浮游微粒之環境與製程監測

## Viable and non-viable environment & process monitoring

Table 6: Recommended maximum limits for microbial contamination

Grade	Air sample cfu/m <sup>3</sup>	Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours <sup>(a)</sup>	Contact plates (diam. 55mm), cfu/ plate	Glove print 5 fingers <b>on both hands</b> cfu/ glove
A <sup>(b)</sup>	1	1	1	1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. **Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used, no recalculation is necessary. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.**

個別的落菌培養皿暴露時間得少於4小時。如果落菌培養皿暴露不到4小時，則仍應使用表中的限量，不需要重新計算。在關鍵操作期間應將落菌培養皿暴露，並在4小時後根據需求進行更換。

(b) **It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.**

應當注意，對於A級區，預期結果應為0 cfu；任何1 cfu或更高的回收菌都應該調查。

## Alert and Action Limits

- 行動界限(action limits)
  - 起始以法規值作為界限
  - 監測一段時間，累積資料後
    - 資料的第99百分位數
- 警界界限(alert limits)
  - 起始以法規值的80-70%作為界限
  - 監測一段時間，累積資料後
    - 資料的第95百分位數

# 取樣頻率 USP<1116>建議

Sampling Area/Location	Frequency of Sampling
<b>Clean Room/RABS</b>	
<i>Critical zone (ISO 5 or better)</i>	
Active air sampling	Each operational shift
Surface monitoring	At the end of the operation
<i>Aseptic area adjacent critical zone</i>	
All sampling	Each operating shift
<i>Other nonadjacent aseptic areas</i>	
All sampling	Once per day
<b>Isolators</b>	
<i>Critical zone (ISO 5 or better)</i>	
Active air sampling	Once per day
Surface monitoring	At the end of the campaign
<i>Nonaseptic areas surrounding the isolator</i>	
All sampling	Once per month
<sup>a</sup> All operators are aseptically gowned in these environments (with the exception of background environments for isolators). These recommendations do not apply to production areas for nonsterile products or other classified environments in which fully aseptic gowns are not donned.	

33

## 環境取樣

- 環境取樣方法，在放置與回收培養基時，必須設計**只需要最少的無菌操作**，避免污染檢品。
- 在盡可能的情況下，取樣設備必須設計成，可以在取樣的環境下，裝置微生物培養基。
  - Isolator, grade D background??



34

## 檢品處置與識別

- 實驗室必須要有SOP規範，檢品的交付和接收，以及檢品的識別。
- 如果實驗室在收樣時，發現檢品不足或是檢品的狀態不佳，如物理性的惡化(外觀異常、乾裂、潮濕...)、不正確的儲藏溫度、包裝破損、或是標示不清，實驗室應該立即通知送樣單位，決定檢品處置方式(可以檢測或是直接丟棄、重新送樣)。
- 實驗室收到檢品後，應紀錄以下資訊；
  - 收樣的時間與日期。
  - 樣品接收時的狀態，如溫度...等特殊需求。
  - 取樣操作的描述。(包含取樣日期，以及取樣條件)

35

## 檢品處置與識別

- 待測檢品必須儲存在適當的條件下，並且要考量，對於任何存在於檢品中微生物，影響最小的儲存方式。
- 特別注意，消毒常用的70% alcohol或是IPA，對於殺滅孢子是沒有作用的。

36

藥廠作業環境監測

## 環境品質監測與數據評估

37

## 取樣點的選擇

- Worst case
  - Near to the **air return**
  - Near to the **access of room** (clean corridor? pressure difference? )
- Impact for product quality
  - Near to the position of **products exposure**
  - Near to the **working area**
  - Process **intervention**
- **working height**
- **Based on Risk**

38

## 取樣計畫內容應包括

- Sampling points (related to the location and function)
- Number of samples
- Frequency of sampling
- Sampling method (for quantitative or qualitative determinations)
- Sample size
- Auxiliary liquids (dilutions, rinsing agents, neutralizers, etc.)
- Factors with possible impact on incubation results
- Operating conditions/at rest

## 環控報告內容

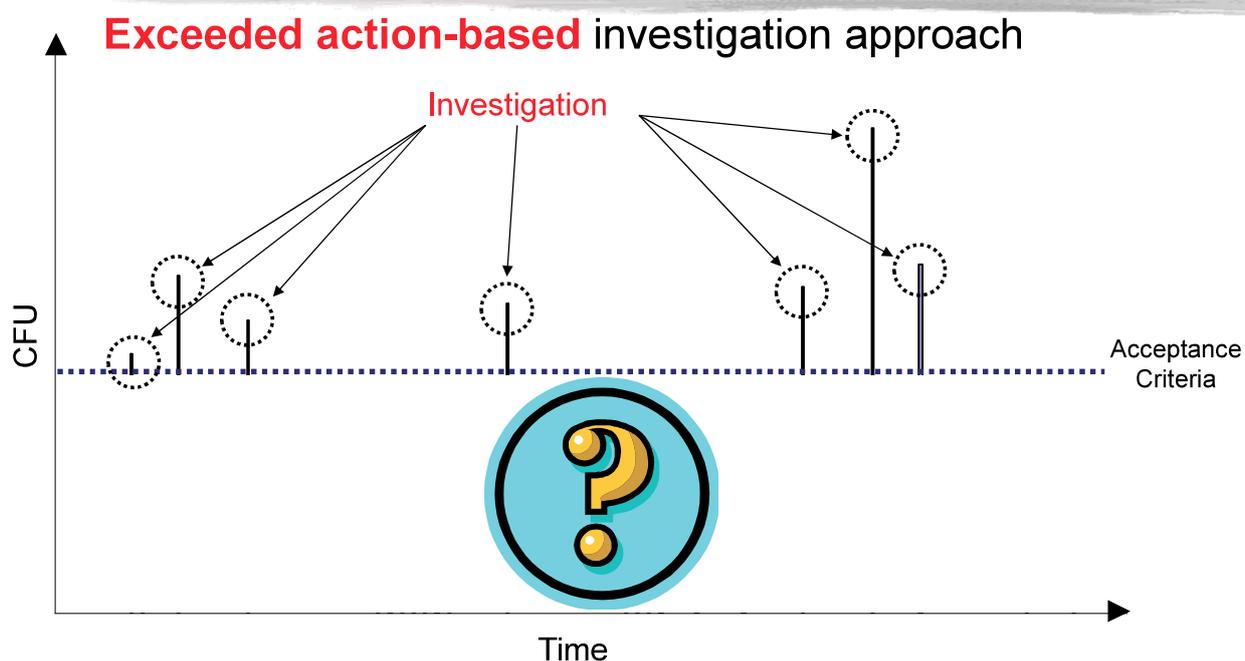
- **Type of sample**
- **Test method, Sampling method, sampling aids**
- **Sampling point**
- **Status (in operation/at rest)**
- **Number of persons** in the room at the time of sampling (in clean rooms)
- **Time of sampling, Duration of sampling**
- **Test date**
- **Incubation conditions**
- **Deviations, special features**
- **Result**
- **Compiler of the report**

# 環控趨勢解釋說明

- 趨勢分析

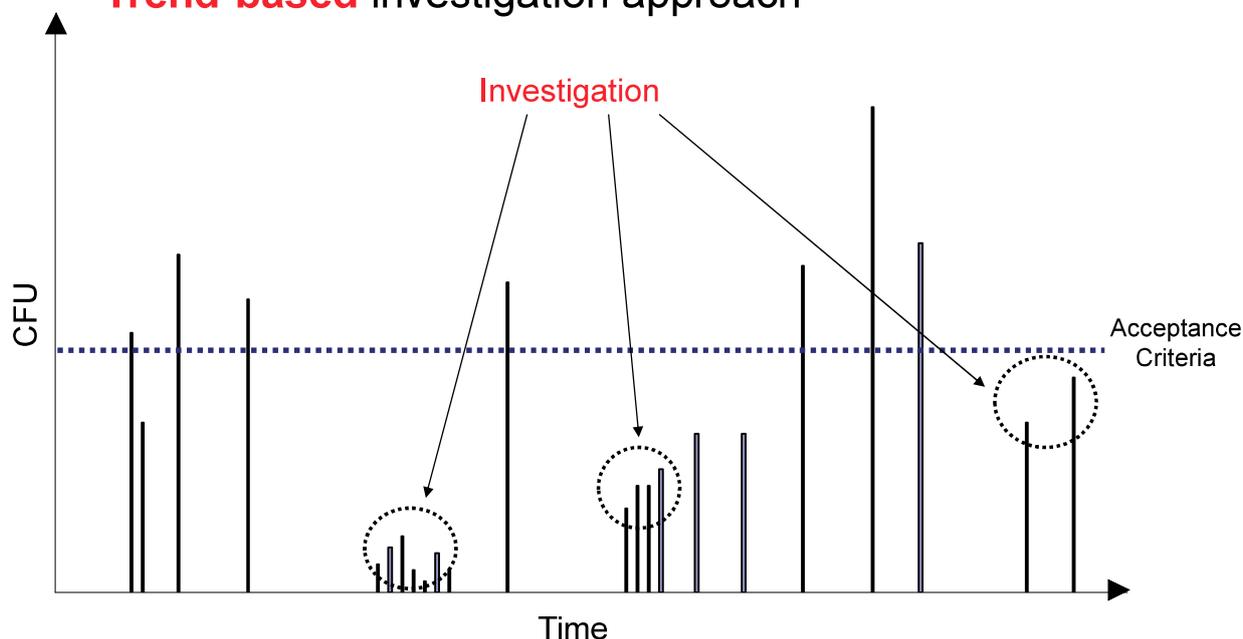
來自日常的微生物環境監測計劃的數據，可以與時間、作業班次、設施等相關。定期評估這些資訊，以確定該計劃的狀態，以確定其是否處於適當的控制之下。趨勢分析用於幫助對經適當管制的環境的再驗證或維護和消毒計劃的決策。

# 環控趨勢解釋說明



# 環控趨勢解釋說明

## Trend-based investigation approach



43

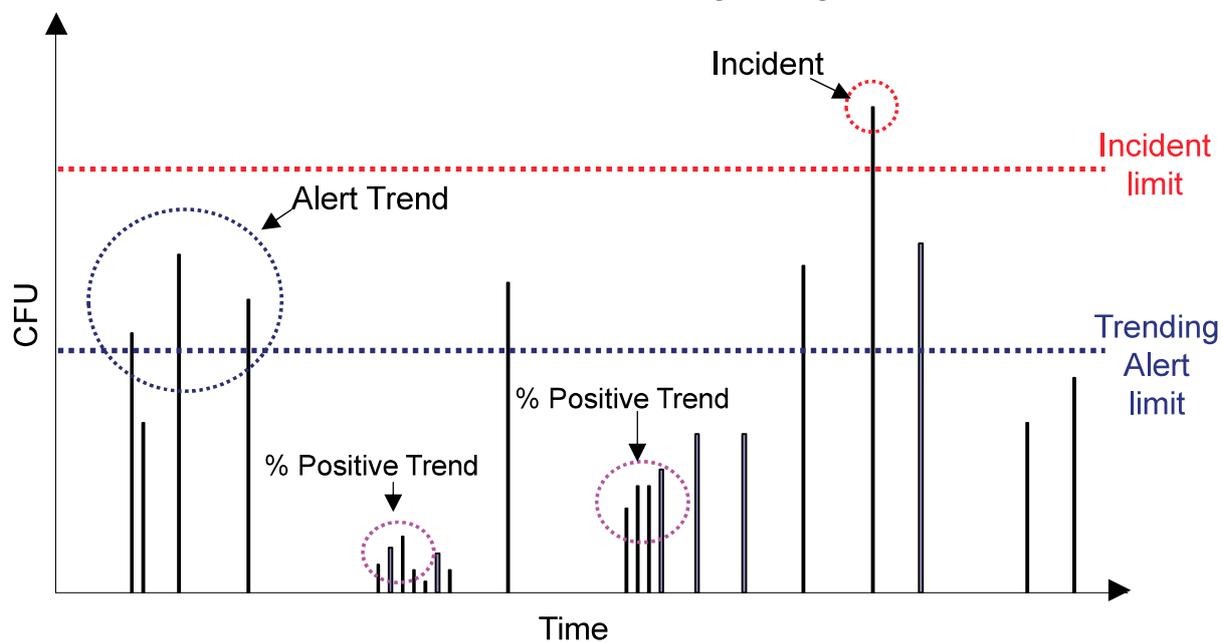
# 環控趨勢解釋說明

- 偶發事件 Incidents  
超出統計學的允收規格的離散事件。
- 警戒趨勢 Alert Trends  
非典型分佈，超過警戒值的趨勢。
- 陽性百分比趨勢 Percent Positive Trends (針對低負荷菌)  
陽性微生物取樣結果的非典型相對分佈(百分比)，被認為是重要的潛在相關事件。
- 菌叢趨勢 Microflora Trends (某些微生物種類的比率)  
非典型的微生物分佈，可能是由共同的污染來源有關。

44

# 環控趨勢解釋說明

## Elements of a Real-Time Trending Program



45

藥廠作業環境監測

## 偏差調查程序

46

## Out of Specification, OOS

- 2006, FDA Guidance, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production.
- 此規範只適用於化學分析實驗室。並不適用於生物學分析。
- 規範re-test次數，避免「測到過」(testing into compliance)。

## Microbiological Data Deviations (MDD)

- 在USP <1117> 提到關於解釋與處理微生物數據偏差(MDD)的困難點：
  - 微生物是無所不在而且是常見的污染源。
  - 分析員在檢驗流程中，有可能污染檢品。
  - 微生物並不是均勻分布於檢品當中。
  - 微生物分析，本質上具有非常明顯的變異性。

# Microbiological Data Deviations (MDD)



49

## 結果超出界限時的措施 ...

- 當結果超出界限時，**微生物鑑定**應當被執行。
- **微生物的種類**有時可以幫助判斷**污染的來源**，因為某一些典型的微生物是常見於水中、空氣或者是人員身上。
- 使用於生產現場的**清潔劑(cleansing agent)**與**消毒劑(disinfectants)**，不論是原液或稀釋液，都應該**檢查其可能的污染**。
- 針對**環境監測結果異常**，有時是因為**清潔或消毒程序不足或不適當**所造成。

50

## 結果超出界限時的措施 ...

- MDD結果的調查，至少要包含以下項目：
  - 審閱實驗室所進行的檢驗流程、相關記錄
  - 針對產品，進行額外的檢驗，確認原因
  - 審閱生產相關文件
  - 審閱維護/保養相關文件
  - 審閱清潔/消毒/滅菌(decontamination)相關文件
  - 審閱相關的物理與操作參數
    - 溫濕度、壓差、換氣回數、運轉時間...
    - 微粒與微生物監測數據、趨勢
  - 審閱人員監測資料

## 結果超出界限時的措施 ...

- 矯正措施(Corrective action)可能包含下列項目：
  - 相關人員的再訓練
  - 增加取樣的頻率或是取樣量
  - 評估是否需要增加消毒或清潔的頻率

## 結果超出界限時的措施 ...

- 再檢驗 (Repeat Test)
  - 此試驗是設計用來取代，經過調查的步驟已經被證實為無效的結果。
- 調查性檢驗 (Investigational Testing)
  - 此試驗的執行是用來輔助確認MDD的根本原因。調查性檢驗必須文件化且由實驗室主管所核准。由調查性檢驗所得的結果，僅可以用來確認MDD結果是否為有效的。
- 重新檢驗 (Retest)
  - 為使用已被核准的重新試驗計劃所執行的附加試驗。或可用於檢驗結果的判定。

53

## 重新檢驗Retesting

- USP <61>, no retest allowed.
- USP <62>, growth of colonies indicates the possible presence .... This is confirmed by identification tests.
  - <1113> Microbial Characterization, Identification, and Strain Typing

54

## 重新檢驗Retesting

- USP <71>, 只有在下列的擇一條或多個條件符合時，先前失敗結果才能被視為無效，進而執行再檢驗：
  - 無菌試驗的操作環境，其微生物監測數據顯示異常。
  - 檢視無菌試驗的檢驗程序，發現非常明顯的錯誤，可能導致結果失敗。
    - 非無菌的器具、試劑
    - 缺乏代表性的檢品
    - 無完整訓練資歷的分析人員
    - 檢驗設備功能參數異常
  - 陰性對照組產生陽性結果(長菌)
  - 在污染結果的分離菌株，菌種鑑定的結果明確顯示，這些污染絕對是來自於無菌試驗的檢驗過程。
    - 微生物鑑定的能力
    - 菌種資料庫的建立
    - Break a leg!!!!

## MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 1: 實驗室調查(鑑別與評估MDD結果)
- Step 2: 全面性調查 (MDD結果調查)
- Step 3: 調查總結報告
- Step 4: 後續有效性追蹤(流程管理，SOP)

## MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 1: 實驗室調查
  - 產品/檢品的詳細背景資訊
    - 時間、日期、地點...
    - 基本資訊：品名、批號、編號、取樣量...
    - 異常檢驗項目、規格、結果...
    - 是否通知實驗室主管或QA(依SOP規範)，是誰通知?
  - 檢驗程序的評估
    - 方法：測試項目、相關方法或SOP、確效狀態...
    - 相關人員訓練記錄：取樣人員、分析人員、異常回報人員...
    - 時間點：取樣、測試、結果判讀、異常回報...
    - 使用試劑/培養基批號、末效日、相關品質測試結果...
    - 使用設備的名稱、校正日期、相關校正報告...

## MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 1: 實驗室調查(續)
  - 主管面談分析人員
    - 確認方法、程序、手法是否異常
    - 檢驗結果記錄審查，附上報告
    - 結果計算、呈現方式是否正確
    - 人員訓練記錄確認
    - 檢驗器具、試劑、培養基的無菌性確認
    - 陰性對照組結果確認
    - 是否有同時段檢驗的產品/檢品超出規格，其結果趨勢如何
    - 是否有其他錯誤/異常?分析人員在檢驗過程是否有發現任何異常?

## MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 1: 實驗室調查(續)
  - 簡述實驗室調查結果
  - 下決策
    - 判斷為實驗室錯誤
      - » 詳細說明原因，排除錯誤，重新執行檢驗，確認結果
      - » 異常調查程序結案(closed)，實驗室主管簽結
    - 判定是真的產品/檢品異常(只要無法確認為實驗室錯誤)
      - » 是否需要輔助性的檢測(investigational testing)，用來確認根本原因
      - » 提出偏差報告，交由QA立即進行後續調查與產品處置。(到Step 2)

## MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 2: 全面性調查
  - 重新檢驗(retest)的計畫
    - 使用原始檢品、留樣品或是重新取樣，用來測試
    - 執行幾重複，是否由第2人甚至第3人執行檢驗確認
    - 測試的方法與程序
    - 預期的結果判定
    - 由實驗室主管與QA核准
  - 重新檢驗(retest)的結果報告
    - 結果描述
    - 檢附測試原始報告
    - 結論
    - 實驗室主管與QA核准

## MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 2: 全面性調查(續)
  - 生產部門的調查報告
    - 相關批次資料的審閱
    - 相關的偏差報告確認
    - 可能原因的假設、調查
    - 根本原因的確認
    - 矯正、預防措施(CAPA)
    - 生產主管、QA簽核

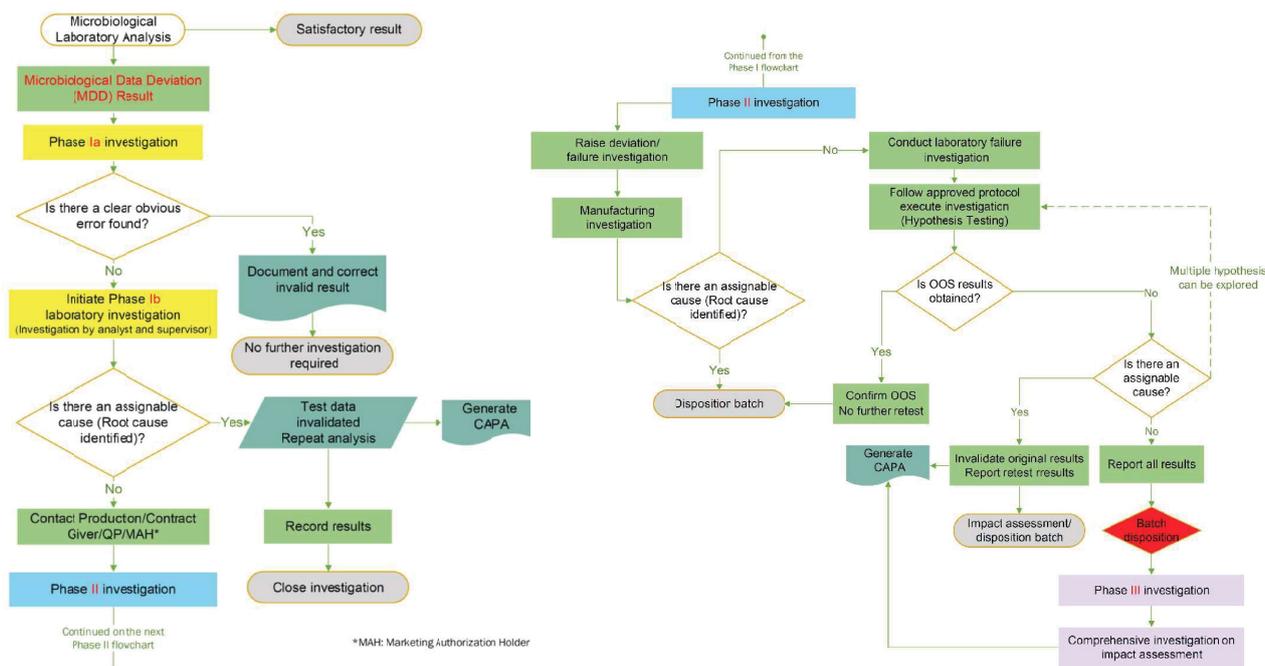
## MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 3: 調查總結報告
  - 調查過程、結果摘要
  - QA綜合所有證據與數據，對於此案的看法與結論
  - 產品處置決策

# MDD異常調查查檢表(checking list)

- Step 4: 後續有效性追蹤
  - 有效性追蹤計畫
    - 持續的監測
    - 數據收集
    - 趨勢分析
  - 年度產品回顧APR

# Decision Tree



藥廠作業環境監測

## 藥廠人員衛生規範

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

**4.1 The manufacturer should ensure that there are sufficient appropriate personnel, suitably qualified and experienced in the manufacture and testing of sterile medicines and any of the specific manufacturing technologies used in the site's manufacturing operations, to ensure compliance with Good Manufacturing Practice applicable to the manufacture of sterile medicinal products.**

製造商應確保有足夠的適當人員，在製造和檢驗無菌藥品以及現場製造操作中使用的任何特定製造技術方面，具有適當資格檢定和經驗，以確保符合適用於製造無菌藥品的GMP規範。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.2 Only the minimum number of personnel required should be present in cleanrooms. **The maximum number of operators in critical areas should be determined based on QRM principles, documented in the contamination control strategy, and validated during activities such as initial qualification and aseptic process simulations, so as not to compromise sterility assurance.** This is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.

應僅有所需之最少人員可在潔淨室的現場。關鍵區域中操作人員的最大數量應根據污染管制策略中記錄的QRM原則來確定，並在初始驗證和無菌製程模擬等活動中進行確效，以免損及無菌保證。在無菌作業期間這是特別重要。檢查與管制應盡可能在潔淨區外執行。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.3 All personnel (including those performing cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training, **qualification (including sampling of the operators bioburden, using methods such as contact plates, at key locations e.g. hands arms and chest) and assessment** in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. **This training should include reference to hygiene, cleanroom practices, contamination control, aseptic techniques, and potential safety implications to the patient of a loss of product sterility** and in the basic elements of microbiology.

潔淨區中工作的所有人員(包含從事清潔及維修保養之人員)應接受有關正確製造無菌產品之規範的定期培訓、資格檢定(包括操作員生物負載的取樣，使用接觸平板等方法，在關鍵位置，例如手臂和胸部)以及評估。該培訓應包括衛生、潔淨室實務、污染控制、無菌技術以及產品無菌性喪失對患者的潛在安全隱患和微生物學的基本原理。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

**4.4 The personnel working in a grade A/B cleanroom should be trained for aseptic gowning and aseptic practices. Compliance with aseptic gowning procedures should be assessed and confirmed and this should be periodically reassessed at least annually and should involve both visual and microbiological assessment (using additional locations such as arms and chest). Only trained personnel who have passed the gowning assessment and have participated in a successful aseptic process simulation (APS) test, during which they performed their normal duties, should be authorized to enter any grade A/B area, in which aseptic operations will be conducted, or are being conducted, whilst unsupervised.**

A/B級區潔淨室工作的人員應接受無菌更衣和無菌實務的訓練。應評估和確認是否符合無菌更衣程序，並至少每年定期重新評估，且包括目視和微生物評估(使用額外的位置，如手臂和胸部)。只有經過更衣評估並參加過成功的執行標準作業的無菌製程模擬(APS)測試的經過訓練的人員才有權在無人監督下，進入任何A / B級區執行或準備執行無菌操作。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

**4.4 (Cont.)The microbial monitoring of personnel in the grade A/B area should be performed to assess their aseptic behaviour. This monitoring should take place immediately after completion of a critical intervention and upon each exit from the cleanroom. It should be noted that there should also be an ongoing continuous monitoring program for personnel including some consideration of periodic monitoring under the supervision of the quality unit.**

(續) 應對A / B級區的人員進行微生物監測，以評估其無菌行為。監測應在完成關鍵介入動作後以及每次退出潔淨室後立即執行。值得注意的是，還要有一個延續的人員持續監測計劃，包括考慮在品質部門監督下的定期監測。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

**4.5 There should be systems in place for disqualification of personnel from entry into cleanrooms, based on aspects including ongoing assessment and/or the identification of an adverse trend from the personnel monitoring program. Once disqualified, retraining and requalification is required before permitting the operator to have any further involvement in aseptic practices. This should include consideration of participation in a successful Aseptic Process Simulation (APS).**

應根據持續評估和/或從人員監測計劃中識別出的不良趨勢等方面，建立一套取消人員進入潔淨室資格的制度。一旦被取消資格，在允許操作人員進一步參與無菌操作之前，需要進行再訓練和重新驗證。這應包括考慮參與成功的無菌製程模擬(APS)。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

**4.6 Manufacturers should establish written procedures outlining the process by which outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought into grade A/B areas. Access by these persons should only be given in exceptional circumstances, evaluated and recorded in accordance with the PQS.**

製造商應制定書面程序，概述未接受此類訓練的外部工作人員(例如建築或維修承包商)需要進入A / B級區的程序。只有在特殊情況下根據PQS進行評估和記錄後，才能允許這一類人員進入。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.7 High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any specific health conditions or ailments which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants and therefore preclude clean room access; periodic health checks for such conditions should be performed. Actions to be taken with regard to personnel who could be introducing an undue microbiological hazard should be described in procedures decided by a designated competent person.

高標準的個人衛生及潔淨度是必要的。對參與無菌製劑製造的人員，應指導其提報任何可能引起異常數目或類型之污染物脫落的狀況；對該等狀況，定期健康檢查是有其必要的。對可能引起不適當之微生物危險的人員採取之行動，應由指派之權責人員決定。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.8 Staff who have been engaged in the processing of **human** or animal tissue materials or of cultures of micro-organisms, other than those used in the current manufacturing process, **or any activities that may have a negative impact to quality, e.g. microbial contamination**, should not enter sterile product areas unless rigorous, clearly defined and effective entry procedures have been followed.

已從事於非目前製造過程使用的人體或動物組織材料或微生物培養物之工作人員，或任何可能對品質產生負面影響的活動，例如：微生物污染，不得進入無菌產品區，除非已遵守嚴格且清楚界定的進入程序。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.9 Wristwatches, make-up and jewelry and other personal items **such as mobile phones** should not be allowed in clean areas.

不得在潔淨區域使用手錶、化妝品和珠寶以及其他個人物品，如**手機**。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.10 Changing and **hand** washing should follow a written procedure designed to minimize contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas. **Garments should be visually checked for cleanliness and integrity prior to entry to the clean room. For sterilized garments, particular attention should be taken to ensure that garments and eye coverings have been sterilized and that their packaging is integral before use. Reusable garments should be replaced based at a set frequency determined by qualification or if damage is identified.**

衣服之更換與手部清洗應遵循指定之書面程序，以將潔淨區衣著的污染或帶入潔淨區之污染物降至最低。**在進入潔淨室之前，應目視檢查服裝的清潔度和完整性。**對於**無菌服**，應特別注意確保衣服和眼罩**已經滅菌**，並且在**使用前的包裝完整性**。可重複使用的潔淨服應根據由驗證確定的設定頻率或如果發現損壞，而進行更換。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.11 The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.

衣著及其品質應適合於製程與作業區的等級。應以保護產品免於受到污染的方式穿戴。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.12 The description of clothing required for each grade is given below:

- a) Grade D: Hair, beards and **moustaches** should be covered. A general protective suit and appropriately **disinfected** shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.
- b) Grade C: Hair, beards and moustaches should be covered. A single or two-piece trouser suit gathered at the wrists and with high neck and appropriately **disinfected or sterilized** shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.

每個級區所需的服裝說明如下：

- a) D級區：人員的頭髮及鬍鬚及八字鬚，應予覆蓋。應穿著一般的保護套裝及適當消毒的鞋子或鞋套。為避免任何來自潔淨區外的污染，應採取適當的措施
- b) C級區：人員的頭髮、鬍鬚及八字鬚，應予覆蓋。應穿著在腕部收緊及高領的單件式或兩件式褲套裝，及適當消毒或滅菌的鞋子或鞋套。此衣著應無纖維或微粒異物釋出。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

- c) Grade A/B: **Sterile** headgear should totally enclose hair and **facial hair**; it should be tucked into the neck of the **sterile** suit; a **sterile** face mask and **sterile eye coverings** should be worn to **cover all facial skin** and prevent the shedding of droplets and **particles**. Appropriate sterilized, **non-powdered** rubber or plastic gloves and sterilized footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body. **Garments should be packed and folded in such a way as to allow operators to change into the garments with contact to the outer surfaces of the garment reduced to a minimum.**
- c) A/B級區：無菌頭罩應完全包覆頭髮和臉部毛髮；頭罩末端應塞入無菌套裝的領子內；應戴無菌面罩與眼罩，以防止液滴和微粒之散逸。應穿戴經適當滅菌、未沾粉末的橡皮或塑膠手套及滅菌過的鞋子；褲管底端應塞入鞋內，衣袖應塞入手套內。防護衣實際上應幾無纖維或微粒物釋出，並阻擋由身體脫落的微粒。服裝應該以適當的方式包裝和折疊，儘量減少操作者需要接觸衣服外表面的情況。

79

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

Note: This is minimum guidance and higher standards of clothing may be required dependent on the processes performed in the specific area.

注意：這是最低限度的指導，可能需要更高的著裝標準，具體取決在特定區域的製程。

4.13 Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. **It is recommended that facility suits, including dedicated socks be worn before entry to change rooms for grade C and B. Where clothing is reused this should be considered as part of the qualification.**

廠外衣服不得帶入通往B級及C級區之更衣室中。建議在進入C級和B級更衣室之前穿戴廠服，包括專用襪子。如果重複使用服裝，則應將其視為驗證的一部分。

80

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.14 For every worker in a grade A/B area, clean sterilized protective garments (including eye coverings and masks) of an appropriate size should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. **Garments** and gloves should be changed at least for every working session.

應對每位在A/B級區之工作人員，在每一工作時段提供適當大小的潔淨無菌(包括眼罩和面罩)防護裝。作業期間，應定期消毒手套。服裝及手套至少應在每一工作時段更換之。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.15 Clean area clothing should be cleaned, handled and **worn** in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles. **After washing and before sterilization, garments should be checked for integrity.**

潔淨區的衣服應以不致積聚可能會在後來脫落之額外污染物的方式清潔、處理與穿戴。這些作業應遵循書面程序。對於此類衣服，最好有其單獨的洗衣設備。衣服之不適當的處理會損傷其纖維，從而可能增加微粒脫落的風險。服裝應在清洗後與滅菌前確認其完整無破損。

## Revising PIC/S Annex 1: 4 Personnel

4.16 Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. **Operators performing aseptic operations should adhere to strict aseptic technique at all times. To prevent changes in air currents that introduce lower quality air, movement adjacent to the critical area should be restricted and the obstruction of the path of the unidirectional airflow must be avoided.** The ambient temperature and humidity should be set to prevent shedding due to operators becoming too cold (leading to excessive movement) or too hot. (PROCESSING)

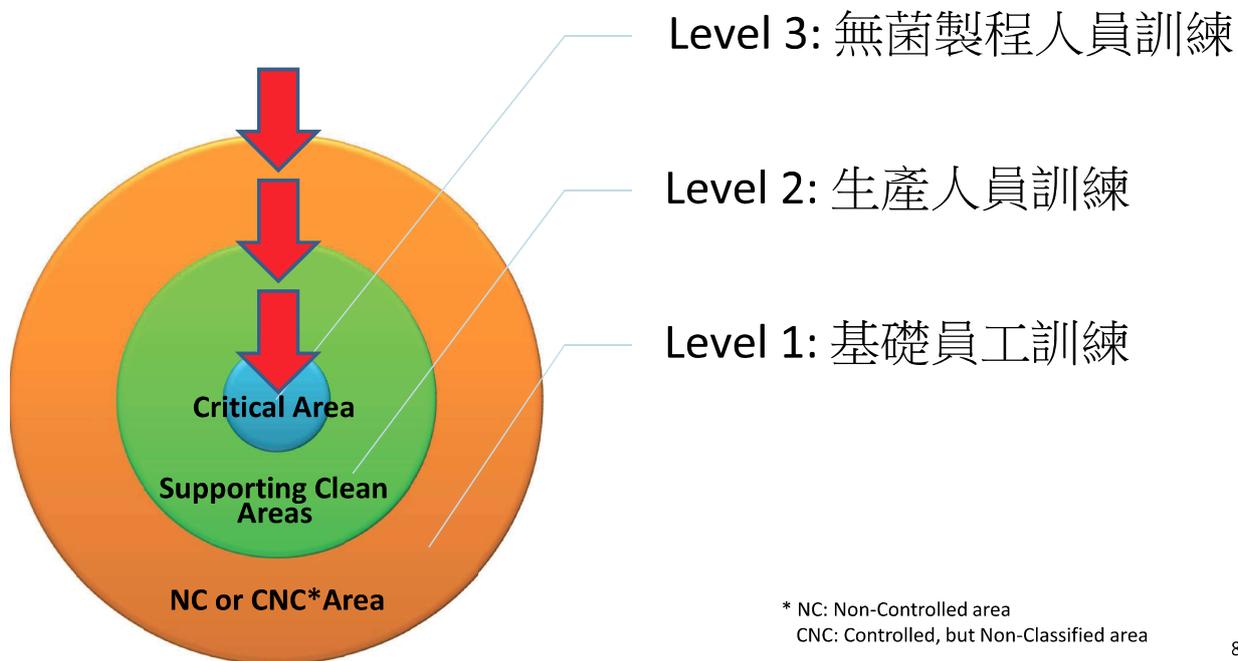
潔淨區中，尤其是當無菌作業正進行時，應保持最小的作業活動，且人員的移動應加以管制並使其井然有序，以避免由於過度激烈的活動引起微粒及微生物的過度散落。執行無菌操作人員應始終遵守嚴格的無菌技術。為了防止改變氣流而引入低品質的空氣，應限制鄰近關鍵區域的活動，並且必須避免阻礙單向氣流路徑。由於作業人員穿戴衣著的特質，周遭的溫度與濕度不應高到令其不舒適。環境溫度和濕度應適當設置，以避免由於操作員過冷(導致過度活動)或過熱而導致微粒脫落。

## 人員對無菌製程的影響

- 為使微生物學上之污染，與微粒及熱原污染之風險降到最低，無菌產品之製造應受制於特別之要求。大部分的要求取決於參與人員之技巧、訓練及態度。
- 無菌性或其他品質層面之信賴度不得僅仰賴於最終製程或最終產品的檢驗。

— PIC/S GMP

# 人員的訓練計劃



85

# 人員的訓練計劃

- 非級區的管制區域(CNC)
  - 非生產區域，但為支援生產的重要功能，如倉庫、公用設施等。
- 支援之潔淨區域(Supporting clean areas)
  - 非無菌原料、調配後的產品、製程中物料、設備，及容器/封蓋之準備、暫存、移轉等作業。
- 重要區域(Critical area)
  - 充填前、充填中及封蓋作業中的無菌原物料操作(例如：無菌組裝、無菌有效成分之添加)。

86

## 無菌製程人員的基礎訓練

- 無菌技術(aseptic technique)
- 潔淨室的行為規範(cleanroom behavior)
- 基礎微生物學(microbiology)
- 個人衛生習慣講習(hygiene)
- 更衣程序訓練與驗證(gowning)
- 由應無菌卻非無菌的產品所造成的病患安全危害 (patient safety hazards posed by a nonsterile drug product)
- 涉及無菌生產區域操作的所有特定的SOP (the specific written procedures covering aseptic manufacturing area operations)

87

## 無菌製程人員的資格認證

- 通過基礎訓練
- 通過更衣驗證
- 通過線上操作訓練
  - Water fills
- 參與3次的培養基充填(media fills)，並且所有結果皆符合規格
- 年度重新確認

88

## 適當的更衣

- 只有**經資格認證**及**適當著裝**的人員，才可以被許可進入無菌生產區。
- 無菌操作之服裝應**無菌**、且其材質**不會脫落纖維**，並應能**覆蓋皮膚及毛髮**(因此，面罩、頭罩、鬍鬚護罩、護目鏡、彈性手套、潔淨室靴、以及鞋套等，均是工作服裝的組件)。

## 潔淨室更衣需求

	PIC/S Grade D	PIC/S Grade C	PIC/S Grade A/B
Hair Cover	O	O	無菌頭罩應完全包覆頭髮和臉部毛髮；頭罩末端應塞入無菌套裝的領子內。
Beard and Moustache Cover	O	O	O
Suit	一般的保護套裝	腕部收緊及高領的單件式或兩件式褲套裝。衣著應無纖維或微粒異物釋出。	(滅菌的)防護衣無纖維或微粒物釋出，並阻擋由身體脫落的微粒。
Gloves*	X	X	滅菌、未沾粉末的橡皮或塑膠手套；衣袖應塞入手套內。
Shoes or Overshoes	適當消毒的鞋子或鞋套	滅菌過或消毒過的鞋子	滅菌的鞋子或鞋套；褲管底端應塞入鞋內。
Face Mask	X	X	滅菌面罩與眼罩

# 潔淨室更衣需求



Gowning for Grade D



Gowning for Grade C

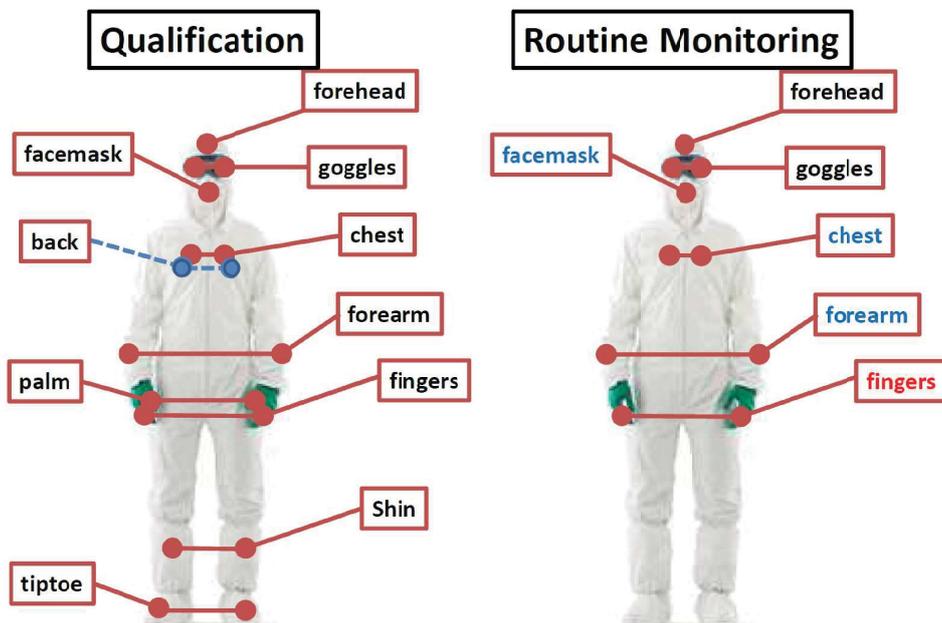


Gowning for Grade B



# 更衣驗證 Gowning Qualification

- 取樣位置



## 更衣驗證 Gowning Qualification

- 更衣程序再驗證時機
  - **Annual requalification**
  - Long term absence
  - Adverse trend
  - Out of limits in gowning results
  - And based on investigation

## 無菌操作原則

- 人員在生產/無菌操作期間進入潔淨室，絕不能對產品的純度(purity)以及安全(safety，例如無菌性)，帶來高度風險的影響。

## 更衣程序規範

- 人員禁止配戴任何可能會勾破手套、無菌服、無菌靴、頭套或口罩的飾品配件。
- 人員穿在無菌服下的服裝，不能超出無菌服或鞋套所能提供的污染圍堵能力，而造成衣服纖維或微生物的污染。
- 人員穿在無菌服下的服裝，必須最大程度的減少排汗，但要舒適而且保暖。
- 人員進入潔淨室，必須更換潔淨室專用的工作鞋或鞋套。
- 穿在無菌靴內的鞋子，不能會勾破無菌靴或是產生污染。

## 更衣程序規範

- 禁止使用可能會污染產品的香水、化妝品、揮發性化學物質、或容易剝落的物質。
  - 微粒、異物污染
- 人員必須具有良好的整體個人衛生。
  - 個人衛生習慣，盡量減少污染與傳染疾病的可能。
- 人員在更衣著裝前，必須清洗以及消毒雙手。但，所使用的清潔劑或消毒劑，不能讓手部過於乾燥，而導致脫落皮屑。

## 更衣程序規範

- 人員不得有開放性傷口或是皮膚擦傷。這可能會造成環境的污染(皮屑、結痂、組織滲液)。
  - 曬傷
  - 皮膚相關疾病(汗斑、毛囊炎、多汗症...)
- 人員若是有感冒、流感、身體上的損傷、或其他可能會引起微生物污染風險的情形，絕對禁止進入無菌區域內。
  - 個人健康自主通報

97

## 無菌技術

- **First Air (First Work Location)**  
“The work location first in the path of the HEPA filtered air.”
  - *[NASA Standards for Clean Rooms and Work Stations for the Microbially Controlled Environment, NHB 5340.2, Aug. 1967]*

98

## 無菌技術

- Contact sterile materials only with sterile instruments
- 僅能使用無菌器具接觸無菌原物料
  - 適當的無菌操作工具
  - 手套消毒與更換



99

## 無菌技術

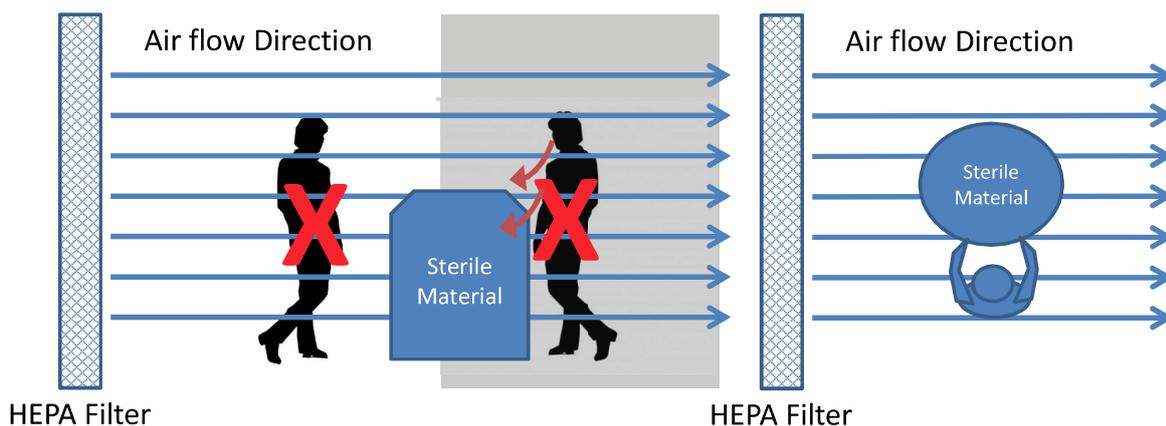
- Move slowly and deliberately
- 緩慢且審慎的移動
  - 亂流(turbulence)



100

## 無菌技術

- Keep the entire body out of the path of unidirectional airflow
- 將整個身體避開於單向氣流的路徑之外

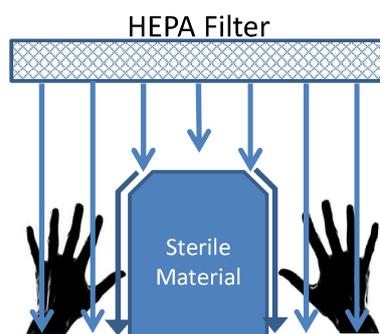


101

## 無菌技術

- Approach a necessary manipulation in a manner that does not compromise sterility of the product
- 以不會損害產品之無菌性的方法進行必要的操作

— 克制談話



102

# 無菌技術

- Maintain Proper Gown Control
- 維持適當的工作服裝管制
  - 適當的更衣程序安排
  - 適當的工作流程

# 潔淨室可以做的行為

- 只有**被授權的人員**，才可以進入潔淨室。
  - 訓練計畫
  - 人員驗證(gowning qualification, water fills, media fills...)
  - 特殊狀況，需有經核准的SOP規範
    - 官方/客戶稽核(稽核員稽核/客戶參觀)
    - 異常/緊急事件排除(工程維修人員/急難救助人員)
- 只能攜帶**製程或作業必須的物品**，進入潔淨室。
  - 依SOP程序規範，由物流通道運送物品進入

## 潔淨室可以做的行為

- 在潔淨室中，**只能使用潔淨室專用的工具**。
  - 若工具無法專用，則必須有經驗證、適當的程序規範
- 必須穿著**適當的、經驗證的、能提供保護**的潔淨服，以包覆人員個人的無磨損/無破裂/低發塵的衣物。
  - “Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms” — PIC/S
  - “No outdoor clothing brought into clean areas, should be clad in factory clothing” —WHO

105

## 潔淨室可以做的行為

- **在潔淨室裡**，必須確認所有外露的毛髮(頭髮、鬍鬚、手腳)**一直都有適當完整的包覆**。
  - 容易脫落，產生環境/產品的異物、微粒與微生物污染
  - 皮膚：皮屑
  - 眼睛：眨眼，增加落屑、液滴
  - 口鼻：講話、咳嗽、打噴嚏



106

## 潔淨室可以做的行為

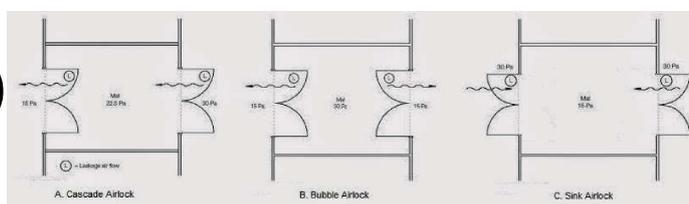
- 必須保持從更衣區域通往潔淨室的門，是隨時關閉的。
  - 壓差管制
  - 失效警報
  - 可視化(visualization)氣流驗證



107

## 潔淨室可以做的行為

- 在潔淨室中，必須隨時保持潔淨服狀態的完整。
  - 符合著裝要求(正確包覆無外露)
  - 無破損、脫落...(特別是手套)
- 正確的使用傳遞通道
  - 人流、物流、廢棄物流
  - 氣鎖裝置(airlock)
  - 互鎖裝置(interlock)



108

## 潔淨室可以做的行為

- 維持良好的氣流管理
  - 正確的流速，單向氣流0.36 – 0.54 m/s
  - 符合設定的流向
    - 出風到回風、壓差流向
    - **“First air”**
  - 無紊流(turbulent)
- 可以稍微的咳嗽、打噴嚏、擤鼻子
  - 如果可以或嚴重的話，盡可能的到休息區或更衣室，做這些動作

## 潔淨室絕對禁止的行為

- 任何人未經適當的訓練，以符合潔淨室的需求者，絕對禁止進入潔淨室。
  - 潔淨室的主管，有最終決定權
- 潔淨室內絕對禁止飲食，以及攜帶非製程相關的，可能影響潔淨度的物品進入。
  - 化妝品、香水、首飾、領巾、手錶...
  - 食物、喉糖、口香糖、**菸**、酒、飲料...
  - 衛生紙、硬紙板...
  - 鉛筆、自動鉛筆...

## 潔淨室絕對禁止的行為

- 絕對禁止將維修單位工作的工具/設備，直接從維修倉庫帶到潔淨室中。
- 在潔淨室中，絕對嚴禁將以潔淨服包覆在內的衣物，裸露出來。
- 嚴禁將臉部/頭部毛髮露出。
- 嚴禁使用通往潔淨室的人員進出口，作為物品傳遞運送的通道。
  - 妥善使用傳遞通道(傳遞箱、物流通道)

111

## 潔淨室絕對禁止的行為

- 嚴禁將傳遞通道作為儲存空間。
- 嚴禁阻擋從HEPA filter到產品操作間的氣流。
- 在潔淨室中，嚴禁人員聚集。
- 潔淨室中嚴禁奔跑，盡可能地保持安靜。

112

# Main References

- [1] PDA Technical Report No. 13, Fundamentals of an Environmental Monitoring Program, 2014.
- [2] PIC/S GMP Guide. Consultation Document on Revision of Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products).
- [3] USP, general chapter <1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments.
- [4] FDA, Sterile Drug Products Produced By Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, September 2004.
- [5] MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015.
- [6] WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Annex 5. Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms.
- [7] ISO14644 Cleanrooms and associated controlled environments.

**Persimmon Tainan**  
台南梁山工程顧問公司

## Contact Me

- 林宗儒 Ken Lin  
[Ken@persimmon.engineering](mailto:Ken@persimmon.engineering)

# Questions?



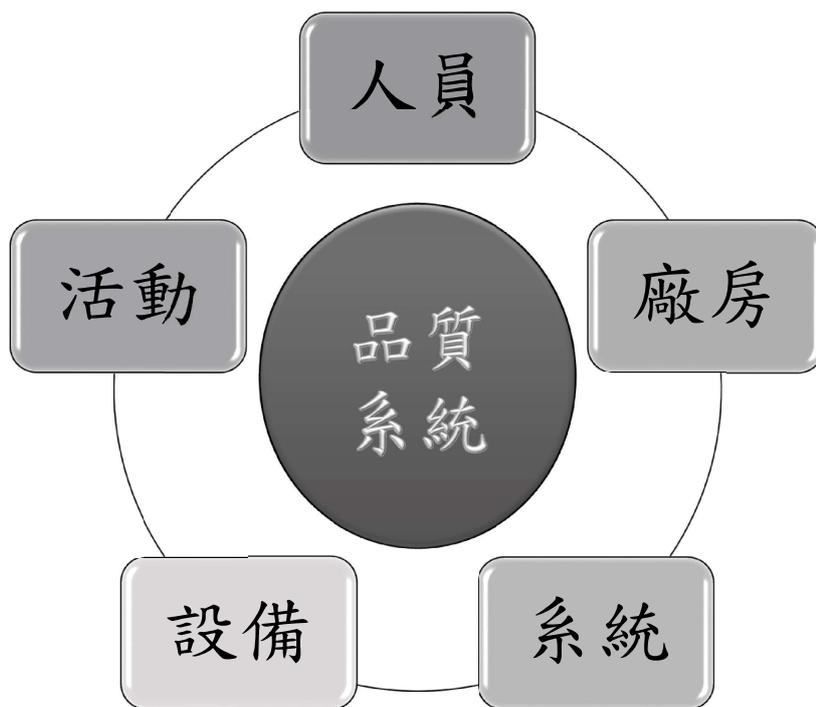
<http://meetmrholland.wordpress.com/2013/03/17/creative-meeting-design-foster-the-discussion/>

# 藥品 GDP 管理概要



國光生技 稽核與教育訓練組  
陳銘澤

Adimmune Corp.<sup>1</sup>



## 品質管理

108TPDA04025

- 品質系統(品質手冊)
- 組織架構
  - GDP權責人員
  - QA/倉儲/生產/法規/QC/IT/工程/藥師  
(人事/總務/財務/業務/採購...)
  - 需有非營業時段的聯繫人員，處理緊急事件或是回收
- 教育訓練
  - 參與運銷的所有人員要接受GDP的訓練，訓練應包含避免偽、禁藥進入供應鏈。
  - 處理特殊藥品應接受特定訓練。
  - 所有訓練記錄應文件化
- SOPs (SOP清單)
- 產品清單

3

## 從稽查的角度來了解GDP

108TPDA04025

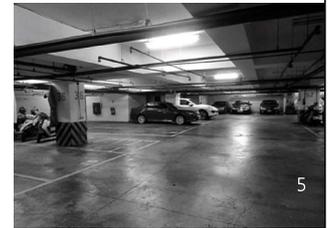
- Site master file
- 組織架構圖
- 廠區平面圖
- 樓層平面圖
- 人流圖、物流圖、氣流圖、廢棄物流圖

4

## 倉儲管理

108TPDA04025

- Follow material flow
- 藥品接收區:
  - 車輛是運輸過程一部份、不是儲存區
  - 週遭環境、是否有防蟲鼠裝置(依動物習性)
  - 收貨區潔淨度(清潔程序)，有無遮蔽?(保護藥品免於受到天氣之影響)
  - 人員進出管制(門禁、監測器、警報等)、非作業人員需登記並由經授權人員陪同



## 倉儲管理

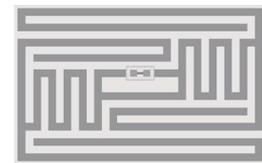
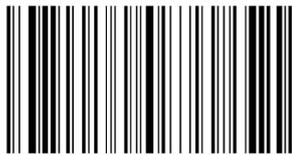
108TPDA04025

- 藥品接收程序
  - 確認運輸過程是否異常、延遲
  - 文件檢查(對的藥品、對的批號、對的數量)
  - 確認外包裝完整性(防偽裝置檢查)、清潔度(適當清潔)
  - 發現偽藥的處理程序(包含通知主管機關)
  - 溫度敏感藥品儘快移入溫控區(確認是否溫度超標)
  - 允收標準
  - 司機、收貨人簽名



6

- 入庫:
  - 員工休息區與倉儲區區隔、倉儲區禁止飲食、吸菸、存放個人藥品
  - 狀態標示(以不同顏色區分)
  - 實體區域分隔: 待驗、拒用、過期、回收、偽禁藥...等 (若使用電子式隔離，應具有同等之安全並經確效)
  - 藥品抽樣或檢查區需避免交叉汙染
  - 庫存登錄(使用電子系統，需經確效)



- 倉儲區溫度測繪:
  - 開始使用前應完成溫度測繪(Temperature mapping)
  - 後續應每三年再測繪一次或有關鍵改變(堆疊方式改變、溫控設備更換、溫控設定值改變)
  - 需找出最熱及最冷點
  - 使用適當且在校正效期內的電子溫度記錄器 (可測溫度區間廣、可調整記錄間隔、足夠記憶體、經NIST三點校正且器差小於0.5度、數據可下載)
  - 後續持續監控最冷及最熱點，且裝置警報系統(定期警報測試)
  - 溫度計錄器/sensor需定期校正(至少一年一次)

- 藥品的收納原則
  - 層架適當的標示，以加速藥品的歸位及尋找
  - 庫存系統連結儲位號碼
- 倉儲區管理
  - 藥品不可直接接觸地面
  - 需可清潔且有清潔程序
  - 重要設備定期維護、清潔(通常為溫控設備、搬運設備、監視設備)
  - 庫存卡記錄要符合實際情形、確實記錄；定期盤點庫存

- 電腦化系統:
  - 使用前需完成確效3Q或確認、並符合數據完整性要求
  - 適當的授權管理(管理者及使用者分開)
  - 定期密碼更新(至少每半年一次)
  - 僅授權人員可以輸入或修改數據
  - 定期備份數據(至少半年一次)、異地保存(至少5年)、定期還原測試
  - 定期掃毒或不得接網際網路
  - 建立緊急系統還原程序

## 貨源/供貨管理

108TPDA04025

- 自藥商取得藥品時，接收端需確認藥商許可證，採購前進行藥商資格評估，並訂契約：
  - 藥商聲譽、品質系統、經手的藥品種類
  - 藥品來源是否合法，是否有偽禁藥疑慮
  - 藥品可供應量超過正常可取得的量
  - 藥品價格超出範圍(過低)
- 建立穩定、可靠的供應鏈
- 定期查核客戶藥品販賣許可證狀態
- 藥商應控管，未核准之輸入藥品及外銷用藥品不得流通於國內市場

11

## 文件管理

108TPDA04025

- 所有的行為都文件化
- 原始的記錄需變更時，要註明日期、簽章及更改原因，原始的資料不能被覆蓋，需維持可讀取性
- 文件保存至少5年
- 執行作業相關文件、SOP需隨時可取得
- 文件需定期審閱、更新、使用版本功能，保留版本履歷，進版後舊版文件需立即移除
- 需保留所有藥品交易相關文件；包含日期、藥品名稱、接收與供應之數量、供應商/客戶/委託者名稱及地址、藥品批號、保存期限...等資訊。

12

# 變更管制

108TPDA04025

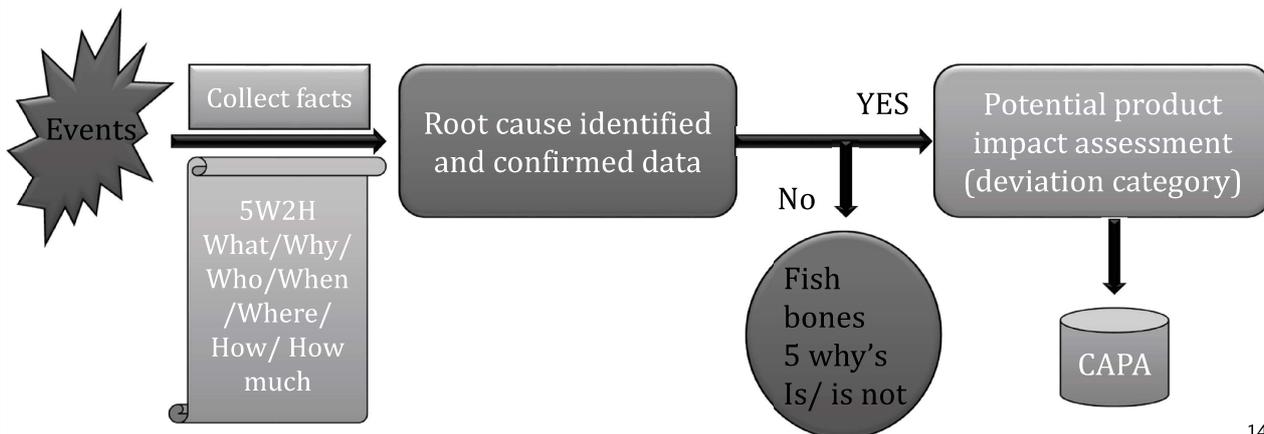
- 製程、倉儲、檢驗關鍵流程、設備等變更需經過評估，未核准前，不得執行該變更

Change #	Current State	Proposed change	Justification	Implementation activities	Assessment to Product/ Process
7777	No delay time set in personnel airlock.	Set 30 seconds of delay time in personnel airlock	Proposed change will allow air pressure return back to required range.	Revise SOP to include the delay time in personnel airlock.	Required air pressure can be maintained, will improve the cleanliness of production area.
Review and approval					
QA	Approve to revised document.		Production	Agree	
QC	No impact to QC operations.		Supply chain	NA	
RA	No impact to regulatory registration.		Engineering	Set the required delayed time after change approval.	
Effective date			July 2019		13

# 偏差處理

108TPDA04025

- 與現行流程不符的行為，皆需啟動偏差，以及相關調查。
  - 偏差資訊(發生日期、正常程序/偏差程序、受影響製程/產品批次產品品質、發生偏差地點、緊急處理)
  - 著重於根本原因調查、後續預防處理。
  - 偏差分類、多久內通知品保單位、多久結案、受影響之產品放行、偏差重複發生次數及對應檢討(調查)頻率。



14

## 矯正預防處理

108TPDA04025

- 針對non-conformance的根本原因提出有效的改善/預防措施。
- 人員再訓練通常是最簡單但無法根本解決問題

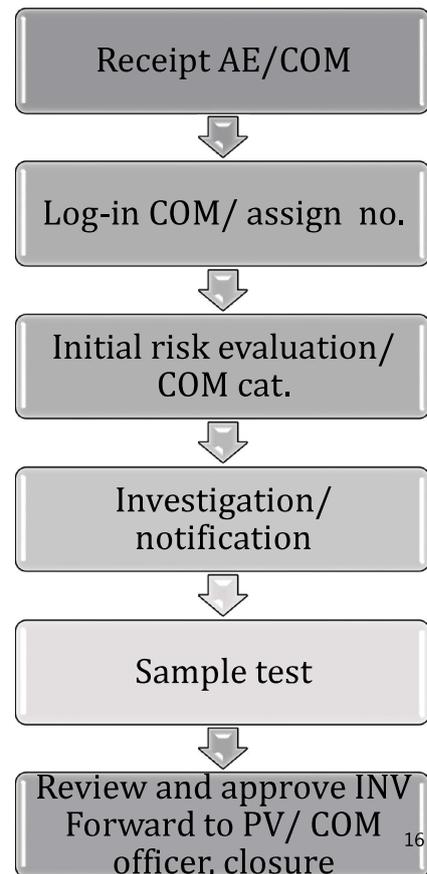
CAPA-	Date issued: Due date:	CAPA Owner: Department:	Associated events:
Description of issues:			
Action Plan and Timeline(target/actual):			
Approval/signature:			
Effectiveness Check:	Measurement: Acceptance Criteria: EC found not effective:		
Closure approval:			

15

## 客訴處理

108TPDA04025

- 應依客訴內容進行分類
  - Class I: 潛在造成嚴重生命危害 或死亡
  - Class II: 潛在造成暫時健康問題，幾乎不會造成嚴重危害
  - Class III: 幾乎不會產生健康疑慮，但違反法規規範
  - Class IV: (自定義)可能影響商品形象 或對病患造成限制
- 客訴原因調查
  - 期限依分類而不同
  - 調查結果是否需要客戶核准
  - 通知主管機關
  - 其他受影響批次
  - 是否重複發生



16

## 退回品處理

- 建立可退回可銷售品庫存的基準
  - 未開封、未受損、未過期、未被回收
  - 於可接受的時間內退回
  - 運送、儲存、處理符合藥品要求
  - 需經受過訓練且經授權的人員檢查及評估
  - 低溫藥品全程運銷過程需符合冷鏈要求，且有證明文件

## 偽、禁藥處理

- 建立偽、禁藥的處理程序
  - 辨別出偽、禁藥或疑似偽、禁藥，應立即通知主管機關及藥品許可證持有人
  - 偽、禁藥需立即實體隔離、適當標示

## 藥品回收

- 建立藥品回收程序
  - 至少每一年評估一次有效性，可以模擬藥品回收過程，讓相關部門熟悉整體流程，以利隨時可立即反應，並依主管機關指示啟動。
  - 所有記錄應留存(包含藥品回收數量)
- Health Hazard Evaluation, HHE:
  - Level 1:嚴重緊急情形，錯誤產品/成份、藥物效價不符、微生物汙染、化學汙染、藥物混雜
  - Level 2:優先處理，標示錯誤、仿單資訊錯誤、檢驗與原規格不符、密封不良
  - Level 3:其他危害，包裝瑕疵、密封瑕疵、汙染
- 全國藥物不良品通報系統

## 委外作業

108TPDA04025

- 建立委外作業程序(供應商驗證)
  - 包含所有委外活動:原物料供應商、實驗室、服務供應商...等
  - 雙方應簽立合約，並包含品質相關議題及責任；合約需定義委託者及受託者；合約定期審閱
  - 委託者應經事先評估、核准、稽核、驗證後，才能委託相關作業；後續應定期稽核受託者，頻率依關鍵性評估

19

## 自我查核作業

108TPDA04025

- 建立自我查核作業
  - 需先訂定查計畫
  - 定義成為合格稽查員之標準
  - 可建立檢核表
  - 自我查核後應留存記錄，觀察報告應提供給受查單位以及管理者，進行後續改善

20

- 西藥優良運銷準則
- USP <1079> Good Storage and Distribution Practices for Drug Products
- USP <1079.1> Storage and Transportation of Investigational Drug Products
- WHO Good storage and distribution practices (draft)
- WHO Good distribution practices for pharmaceutical products
- PIC/S Guide to Good Distribution Practice (GDP) for Medicinal Products

## 申請GDP查核

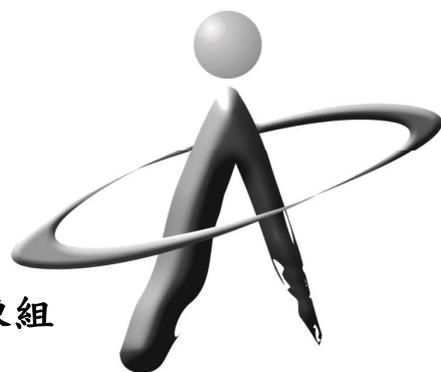
- 衛福部→業務專區→製藥工廠管理 (GMP/GDP)→藥品GDP專區
  - 法規
  - 訓練課程講義
  - SOP範例

# 申請GDP審查檢附文件

- (一) 業者申請GDP檢查作業時，應檢送下列資料。
  1. 申請函。
  2. 國內藥商GDP檢查申請表。
  3. 製造業/販賣業藥商許可執照影本。
  4. 最新版中文廠商基本資料(Site Master File)一份及其電子檔。
  5. GDP相關標準作業程序(SOP)清單。
  6. GDP關鍵設備清單。
  7. 藥品清冊(製造業藥商填寫「GMP藥廠產品清冊一覽表」即可)。
  8. 廠商現況調查表(製造業藥商填寫「藥廠現況調查表」即可)。
  9. 最新作業場所平面圖，如儲存區與作業區等區域配置、進出動線圖。
  10. 成品倉庫/作業場所內部作業照片。
  11. 曾接受食品藥物管理署委託社團法人中華民國學名藥協會GDP輔導性訪查者，並請檢附：
    - (1) 訪查時間、報告、結果及其缺失改善彙整說明。
    - (2) 訪查至今之重大變更。

## 謝謝聆聽

# 溫度敏感產品之冷鏈管理與包裝確效

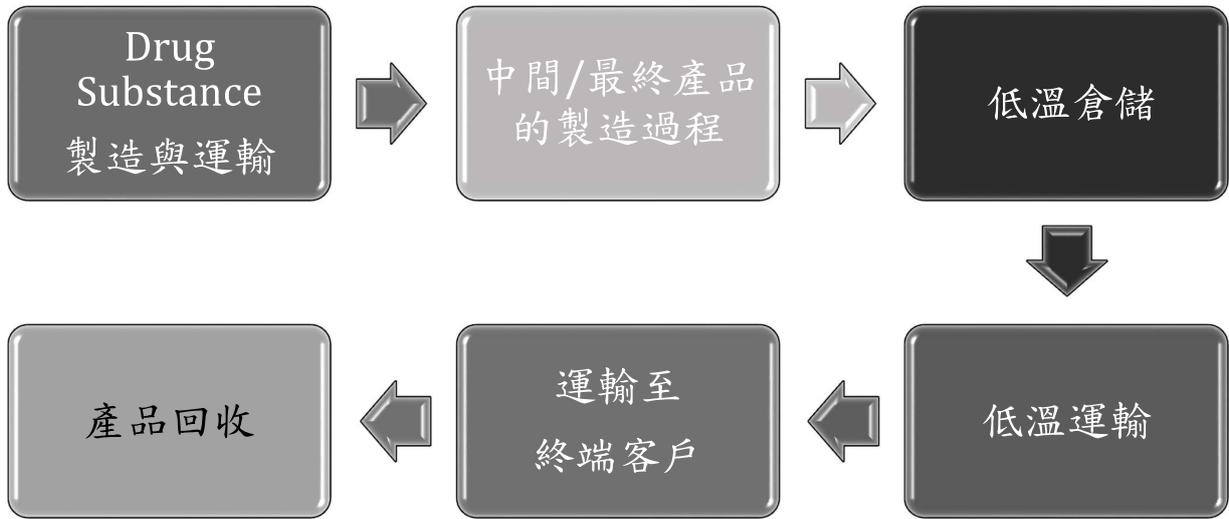


國光生技 稽核與教育訓練組  
陳銘澤

Adimmune Corp.<sup>1</sup>

## Globalization





## Drug Substance 製造及運輸

- 運輸確效&包裝確效通常是Drug Substance技術原廠執行
  - 進口：時程長、流程複雜，存在較高失溫風險
  - 當地：時程短，失溫風險較低
- 收貨區域需有足夠空間(堆高機或油壓板車)
  - 收貨區需避免氣候(烈日、下雪)影響
  - 供機具運作，以快速將產品回置到適應的溫度
  - 收貨人員經冷鏈管理教育訓練



## Drug Substance接收

108TPDA04025

### ■ 收貨程序建立適當SOP

- 對溫度敏感產品的接收程序特別描述清楚或另建SOP

### ■ 設備檢核程序

- 接收當下是否運作正常
- 運輸過程是否發生異常
- 接收當下當前溫度(電量)
- 是否需先接電源或進入冷藏/凍區
- 確認防偽裝置的完整性

原液接收檢查表	
檢核項目	檢核結果
出貨日/時間	
接收日/時間	
運送溫度	
運輸裝置	
總運輸時間 (特定運輸裝置總時間限制)	
物料品名	
數量/單位	
原廠料號/批號	
本廠料號/批號	
防偽裝置完整性	



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION

5

## Drug Substance接收

108TPDA04025

### ■ DS檢核&記錄:

- 自溫控設備取出後，應儘快運入冷藏/凍區，減少曝露於外界溫度的時間
- 記錄溫控設備開封時間、DS進入冷藏/凍區時間
- 確認防偽/安全裝置是否完整
- 確認DS溫度在運輸過程是否超出規格
- 確認DS標籤資訊與文件相符
- 確認DS包裝完整、乾淨無洩漏

### ■ 溫度曲線:

- 讀取運輸期間溫度記錄器(DataLogger, DL)是否皆在規格內



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION

6



- 產品的製造過程一定會發生曝露於外界溫度的情況
- 善用工具在製程區間運輸DS、中間產品，避免人體直接接觸低溫產品
- Time Out of Refrigeration (TOR):
  - 若可以，於製程確效階段，鉅細靡遺的記錄每階段DS、中間產品、最終產品曝露於外溫的時間(包含從倉庫→製程區→各製程階段)
  - 各段時間加總後，訂立最大可容許曝露於外溫之時間，並將該時間定義於生產批次記錄中
  - 若某一個DS、中間產品有重複進出冷藏/凍區的情況，需考慮該DS、中間產品所累積的總TOR時間；建議有一份study去探討同一個DS、中間產品可以進出冷藏/凍區的上限值



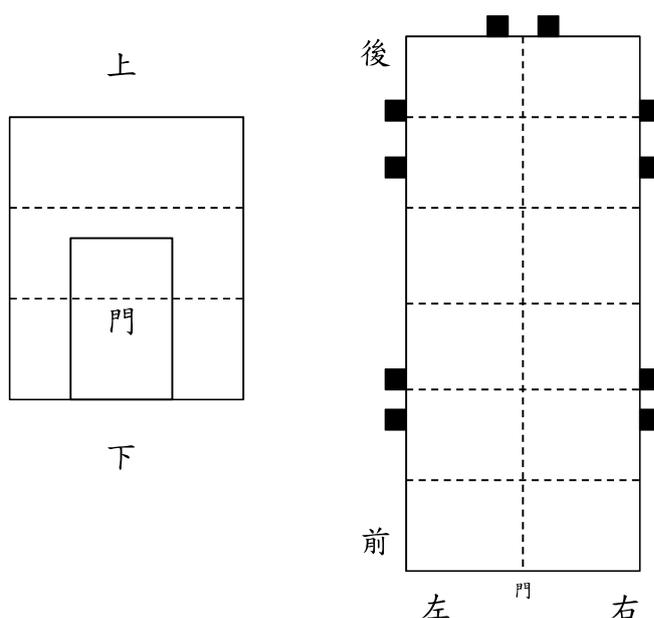
### 低溫設備驗證

- Design qualification(確認設備有按照User Requirements 設計)
- Installation qualification(確認設備各部件依照原設計組裝)
- Operation qualification(確認設備可依設計的規格運作-空載)
  - 包含警告系統測試
- Performance qualification(確認設備可達到預定效能-滿載)



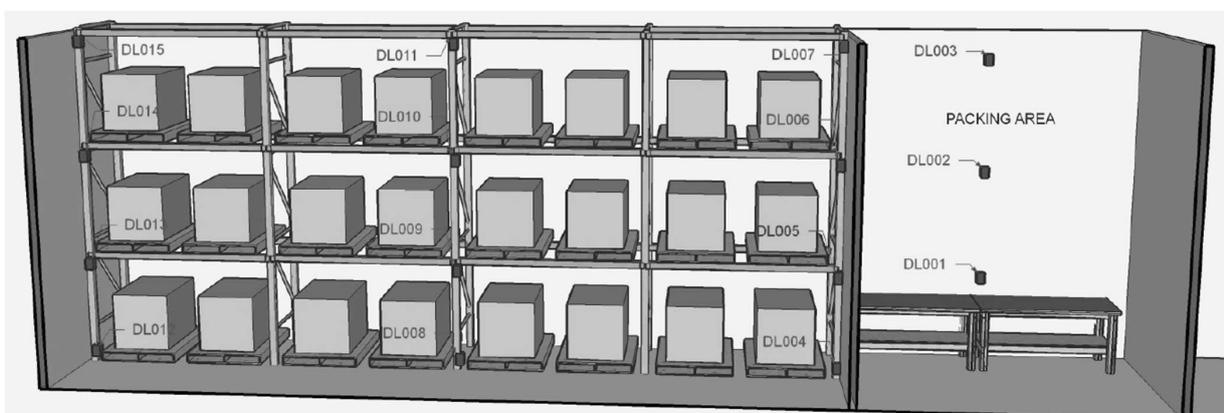
## 低溫區溫度測繪(Temperature mapping)

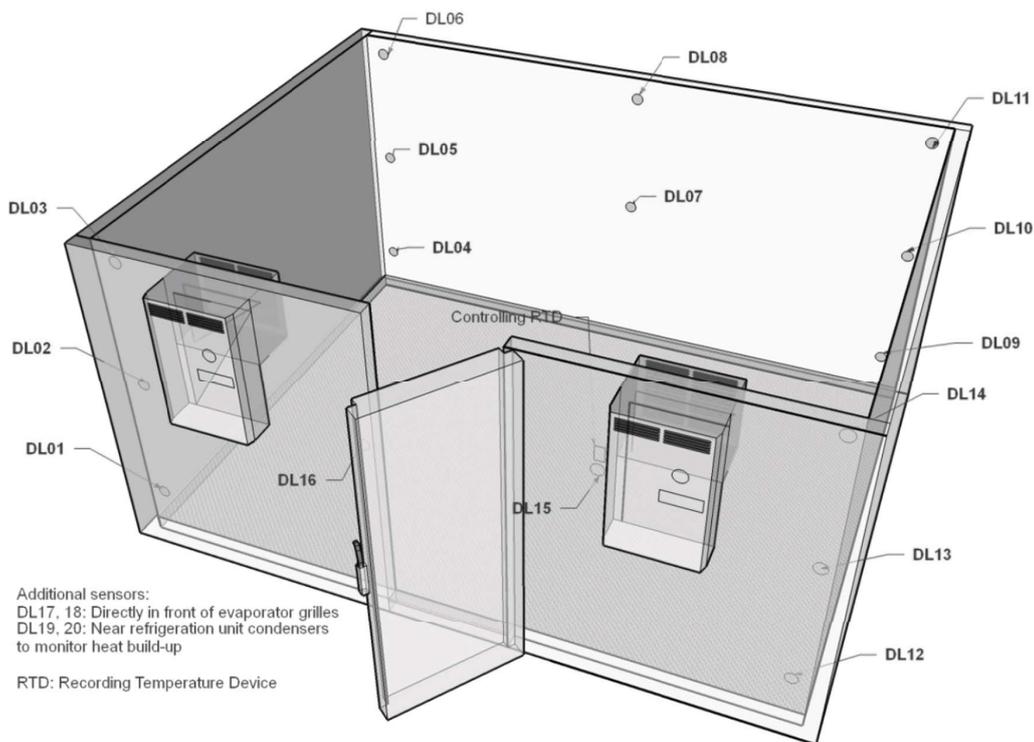
- 先了解倉儲區當地氣候、倉儲區大小、設計及堆疊情形：
  - 季節性氣候的影響(最熱季、最冷季)，Cold/freezer room通常不需測繪二個季節，常溫Warehouse則要。
  - 倉儲大小、設計圖、擺放/堆疊方式:例滿載時共176個標準棧板、每四個棧板為一區、雙層層架堆疊
  - 考量氣流流動的方向:出風口、回風口、氣流滯留區
  - 前期測試(將倉儲區上到下、左到右、前到後等分，各區放置溫度記錄器，關鍵區域/熱源/冷源/溫度擾動區額外增加監測點)



**低溫區溫度測繪(Temperature mapping)**

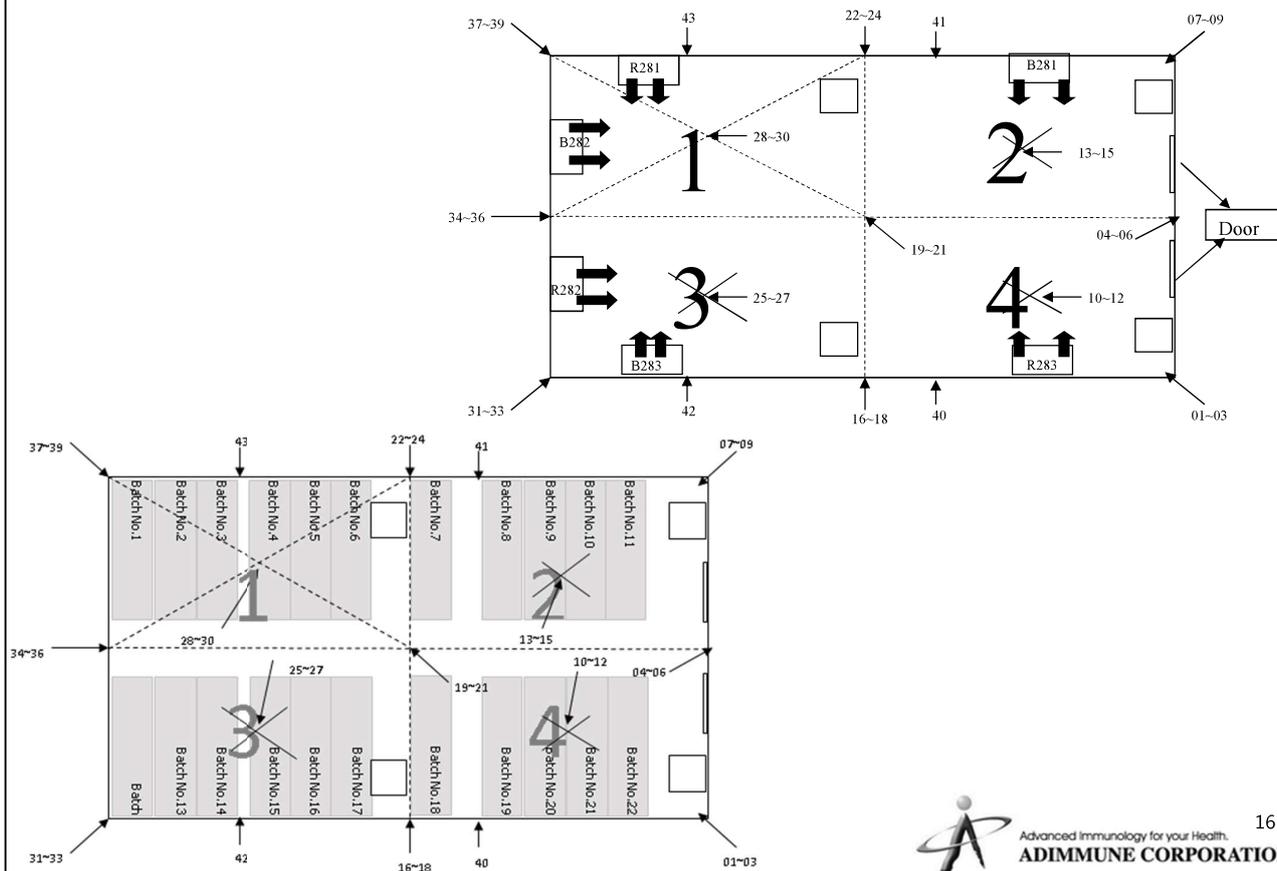
- 選擇溫度記錄器:記憶體夠、每年校驗(追溯至NIST標準,達3點校驗且誤差皆正負0.5°C內,校正點需>上限/中間/<下限,並附上校正報告)、可換電池或充電、統一記錄器類型、附上操作手冊
- 決定規格:依預定儲存的產品標示溫度訂定。
- 決定監測點位:利用九宮格的方式去畫分,每等分(約5-10m)設立點位;另考量凹槽區域、層架影響、物品實際擺放、溫度擾動區。若天花板高度3.6m以下,選地面、1.2m、3m;若天花板高於3.6m,如6m高則選地面以上1.8m, 3.6m及5.4m。表列溫度記錄器ID、位置及控制器點位(包含設定溫度)。
- 溫度記錄週期:5-15分鐘一筆資料、統一啟動時間(可設定delay time,確保記錄開始前有充足時間定位各記錄器)





Additional sensors:  
 DL17, 18: Directly in front of evaporator grilles  
 DL19, 20: Near refrigeration unit condensers  
 to monitor heat build-up

RTD: Recording Temperature Device



低溫區溫度測繪(Temperature mapping)

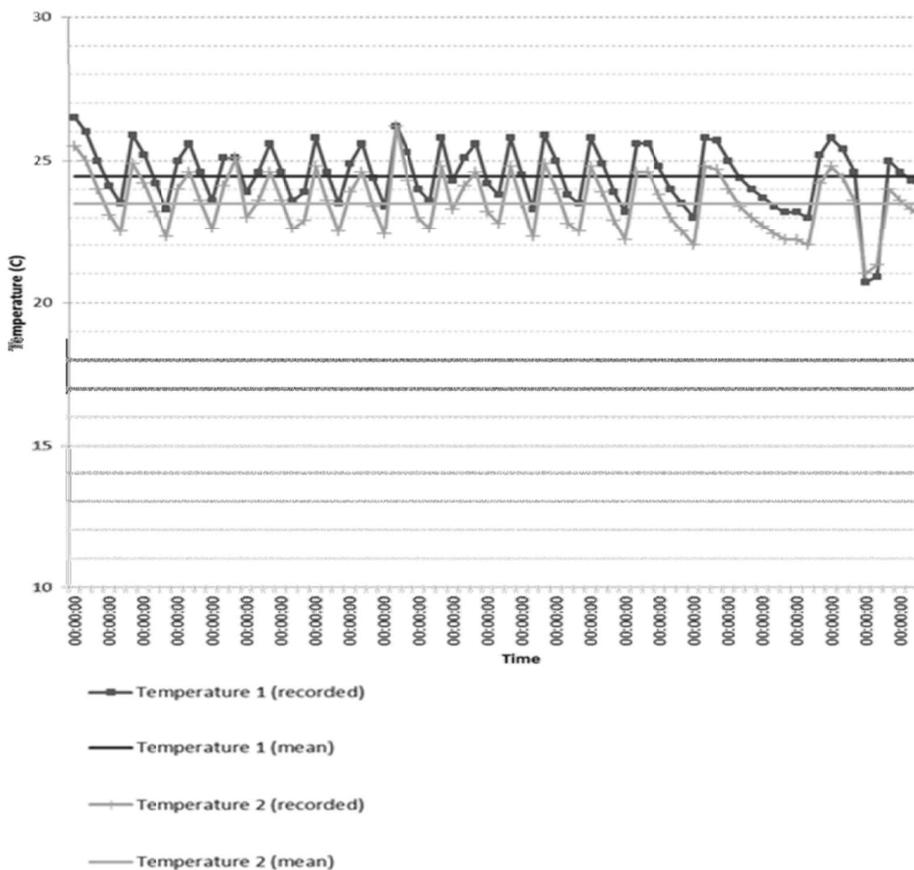
- 通常常溫倉庫連續測繪7-10天；不受季節溫差影響的冷藏/凍庫，測繪24-72小時以上。假設有二套溫控設備，測繪需涵蓋二套設備運作情形(測繪時間相近)。

Protocol:

同時開啟A/B溫控設備→穩定2小時→執行24小時監測→  
 關閉二套設備→重啟A設備→穩定2小時→執行24小時監測→  
 關閉A設備→啟動B設備→穩定2小時→執行24小時監測  
 (72小時間測得溫度需於2-8°C，濕度小於75%)



- 收集溫度記錄器之數據、溫度圖譜、統整成測繪報告
- 確認worst case在哪裡、決定例行性監測點位(考量溫度記錄器是否可以穩固的裝設)、決定哪些區域不可放置產品、定期警報測試



Data logger ID number	Data logger serial number	ID number on schema	Mounting ht (metres)	Description / Comments
DL-001		1	0.3	
DL-002		2	2.8	
DL-003		3	5.4	
DL-004		4	0.3	
DL-005		5	2.8	
DL-006		6	5.4	
DL-007		7	0.3	
DL-008		8	2.8	
DL-009		9	5.4	
DL-010		10	0.3	
DL-011		11	2.8	
DL-012		12	5.4	
DL-013		13	0.3	
DL-014		14	2.8	
DL-015		15	5.4	
DL-016		16	0.3	
DL-017		17	2.8	
DL-018		18	5.4	
DL-019		19	0.3	
DL-020		20	2.8	
DL-021		21	5.4	
DL-022		22	0.3	
DL-023		23	2.8	
DL-024		24	5.4	

Thermostat Information		
Location	Set point	Comment
Near entrance door #1	20C	Locked
Near loading dock #4	20C	Locked



Data logger ID number	Min. temp. recorded (°C)	Max temp. recorded (°C)	Mean temp. (°C)	Within range?		Inspected by	Date
				Yes	No		
DL-001				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-002				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-003				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-004				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-005				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-006				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-007				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-XXX				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mapping period starts at (date/hour):							
Mapping period ends at (date/hour):							
Checked by:				Date:			

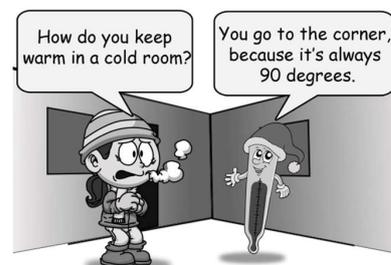


### 停電測試

- Holdover time: 自停電開始，設備可維持多久的時間，保持在溫度規格內
- Recovery time: 溫度超標後，設備需花多久的時間，將溫度恢復到規格內
- 通常無需設立標準，單約作為了解設備能力及緊急處理計畫
- 最好OQ時執行

### 開門測試

- 測試設備在開門後多久可恢復到溫度規格內
- 溫度記錄器點位與OQ/PQ時相同
- 單門設備: 考量日常操作最長開門時間
- 多門設備: 考量開門時間、開門順序、同時開啟多道門
- 需訂出標準: 關門後多久時間內回到溫度規格



### 小型溫控設備

- 容積10-15L到1000L或更大
- 通常家用冷藏/凍設備溫控精準度差，不建議用於儲存疫苗(可能結凍)
- 特別是家用設備，任何儲存溫度敏感的產品的設備需完成3Q(mapping包含冷藏/凍空間上下、前後)，門邊不建議放置任何產品。



### 運輸確效

- 了解欲運輸的產品特性 (溫濕度要求)
- 用來運輸低溫產品的車輛需經運輸確效
- 運輸確效計劃書:
  - 路線/裝載圖/外包裝/數量
  - 監控設備編號/位置示意圖(SOP)
  - 產品批號/允收條件(溫/濕度/品質/完整性)
  - 防偽措施
  - 異常情形
  - 運輸總時間(1<sup>st</sup> 個產品裝櫃-運抵,考量時差)

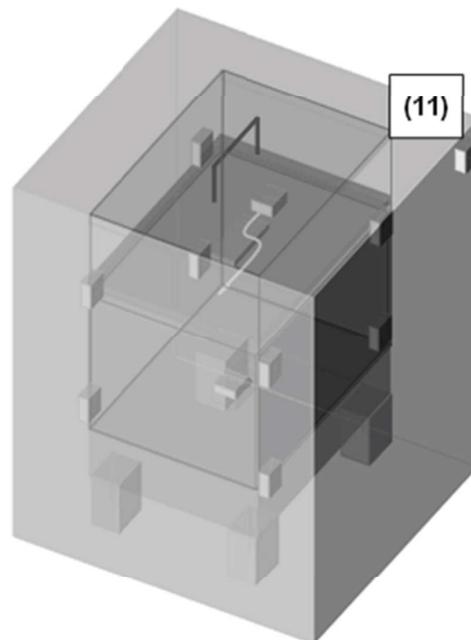
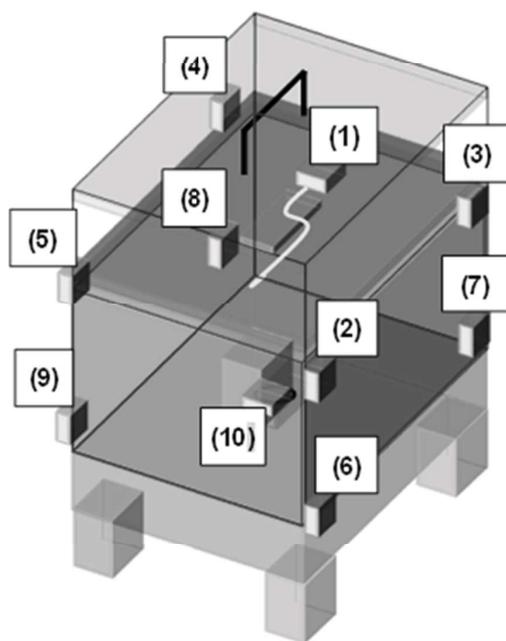
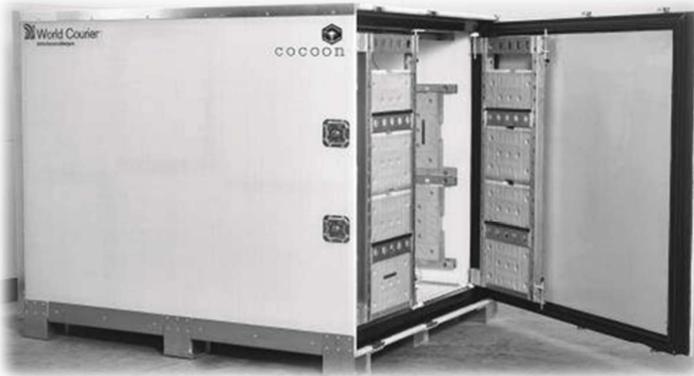


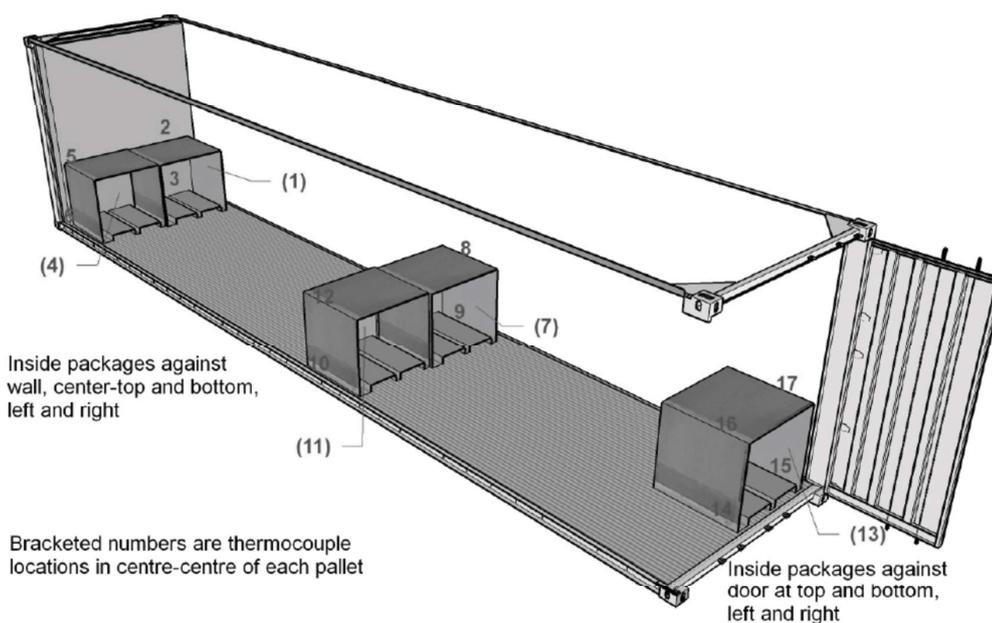
### 運輸確效

- 通常會裝載在溫控設備內來進行運輸確效(但無法用來準確預測外界變化); 大型溫控設備不一定隨時可取得, 故可接受併行性確效
- 可選擇使用實際產品進行運輸, 或使用過期或是報廢的產品進行運輸
- 溫度記錄器應越靠近產品越好, 若有多個記錄器, 應放置於最易受到溫度變化的地方。
- 運輸確效應包含最熱季(滿載及最低載量)、最冷季(滿載及最低載量); 且應重複以達代表性(三次)
- 記錄器位置: 溫控設備箱體外(記錄外界溫度變化)、空調出風口/回風處、產品靠近空調出風口、產品位於氣流滯停處、產品靠近設備壁面處、產品靠近門口處



### 溫控設備類型





Source: Cambridge Refrigeration Technologies



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION

27

## 低溫運輸

108TPDA04025

### 運輸確效

#### ■ Temperature-control failure test:

使用過期產品進行測試，裝載圖譜及記錄器與正常運輸相同，在平衡溫度(訂為規格範圍的中間值)一段時間後，關閉溫控設備，記錄溫度超出範圍的時間。該時間可作為發生緊急情況時，可反應的時間

### 進出口

- 到港/卸貨/暫存/清關：即時實施，避免失竊/破壞/溫度變化之風險；海關認證可加速清關作業。



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION

28

# 低溫運輸

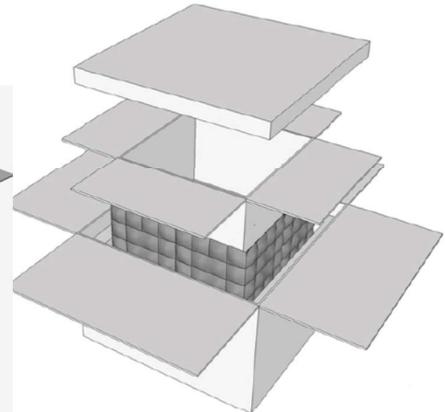
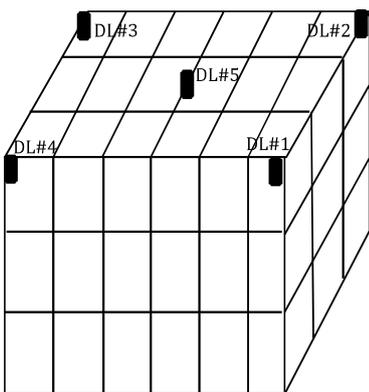
## 包裝確效

- 先了解選用保冷劑效能及保冷極限
- 最熱季空載3次、滿載3次；最冷季空載3次、滿載3次。
- 報告中描述保冷劑成份、包裝箱保冷材質及尺寸；可使用產品或是過期產品，描述裝載重量。
- 報告中描述運輸過程各目的地或溫度變化情形以及溫度
- 運輸情形:產品自冷藏車移出→進入常溫櫃→機場停機坪曝曬→空運→目的地停機坪清關→陸運至目的地
- 2-8°C 1小時→15-25°C 1小時→>30 °C 0.5小時→ 15-25°C 1小時→； >30 °C 0.5小時→ 15-25°C 1小時
- 模擬考量各種運輸情形，OQ可使用實驗室設備控制環境溫度(或接受供應商提供的OQ資料)，PQ可合併實際產品運輸時執行，可重複使用的包裝箱需執行RQ(確認老化對包裝箱、保冷劑造成之影響)。
- 判定最具挑戰性的起點、中間站、終點進行驗證，且包含最長的時程；儘可能使用欲運輸的產品進行驗證；收貨時需檢查包裝箱外觀是否完整。

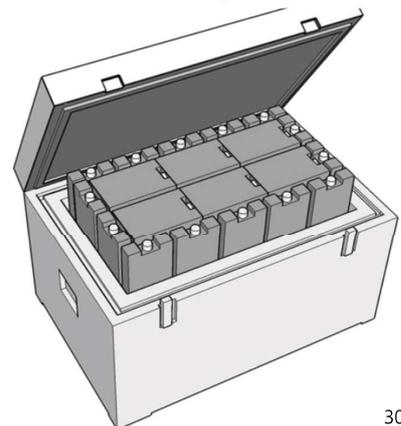


# 低溫運輸

## 包裝確效



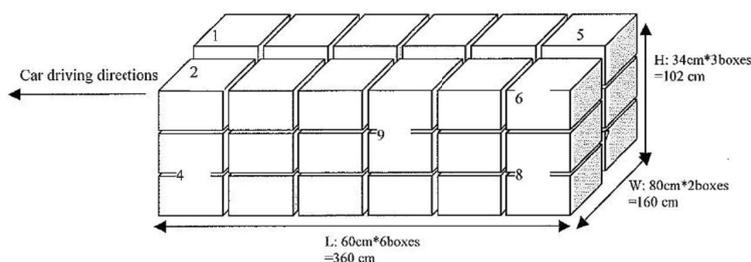
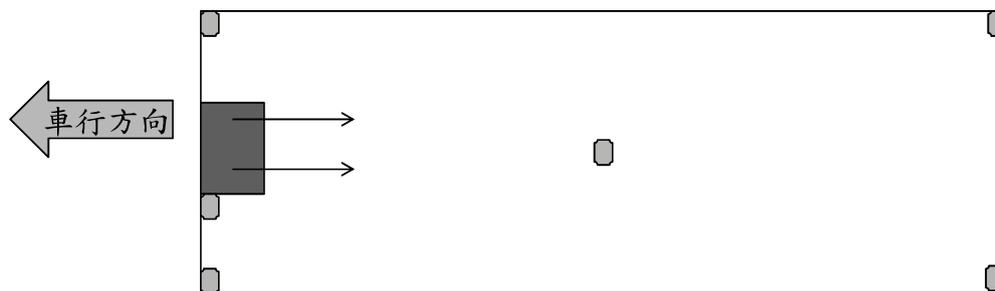
- DL#6放置於包裝外面最外層，以記錄外界溫度變化



Reusable container

## 冷藏運輸車驗證

- 冷藏車體內空間溫度記錄器點位



Position of Data Logger No.1, 2, 5, 6 are inside the box and near the Top of the truck  
Position of Data Logger No.3, 4, 7, 8 are inside the box and at the Bottom of the truck  
Position of Data Logger No.9 is inside the box which at the center of the truck.



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION

## 冷藏運輸車驗證

- 依據不同的運輸情形，驗證不同的Loading pattern(適當放入緩衝物):
  - 7個保麗龍空盒+7個滿盒(6小時14分)、
  - 37個保麗龍滿盒(3小時3分)、
  - 3個桶槽+12個空保麗龍盒(1小時37分-2小時43分)、
  - 16個放針塑膠箱+空保麗龍箱14盒(1小時49分)、
  - 32盒滿針塑膠箱(1小時8分)
- 允收條件為所有記錄器均在2-8C
- 可運輸車原地啟動執行，無需實際開車上路。
- Temperature recovery time: 開門時間-關門時間(5分鐘)→所有記錄器恢復到2-8度C時間
- Power shut down: 關閉電源時間、第一顆記錄器超溫時間(哪一顆)、所有記錄器超溫時間



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION

33

## References

- USP <1079>: Good Storage & Distribution Practices for Drug Products
- USP <1118>: Monitoring Devices- Times, Temperature and Humidity
- Health Canada (HPFB Inspectorate): Guide 0069: Guidelines for temperature control of Drug Products during Storage and Transportation
- PDA Technical Report No. 39: Guidance for temperature controlled medicinal products: Maintaining the quality of temperature-sensitive medicinal products through the transportation environment.
- WHO Technical Supplement 7: Qualification of temperature-controlled storage areas
- WHO Technical Supplement 8: Temperature mapping of storage areas



Advanced Immunology for your Health.  
ADIMMUNE CORPORATION

34

# 謝謝聆聽

Here comes your footer ◻ Page 35



Advanced Immunology for your Health.  
**ADIMMUNE CORPORATION**

35