

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「精進核酸藥物等再生醫療製劑與無菌藥品品質管理之研究」

無菌產品製造 GMP 作業論壇(一)

日期：(北區)民國 112 年 5 月 5 日

(南區)民國 112 年 4 月 26 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

吳國雄 理事長/ 社團法人中華無菌製劑協會

林書仲 GMP 顧問/ 社團法人中華無菌製劑協會

時 間 表

時間	內容	講師人選
13:30-13:40	長官致詞	TFDA 監管組代表
13:40-14:30	➤ 附則一改版歷程 ➤ QRM 與 CCS ➤ 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證	TPDA 吳國雄 理事長
14:30-14:40	休 息	
14:40-15:30	➤ 設備 ➤ 公用設施 ➤ 無菌作業人員訓練與驗證	TPDA 吳國雄 理事長
15:30-15:40	休 息	
15:40-16:30	➤ 最終滅菌與無菌操作 ➤ 無菌產品的完成 ➤ 滅菌	TPDA 林書仲 GMP 顧問
16:30-17:00	交 流 討 論 及 課 後 測 驗	TFDA 長官 及講師群

目 錄

頁次

◆ 附則一改版歷程.....	A-2
◆ QRM與CCS.....	A-11
◆ 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證.....	A-16
◆ 設備.....	A-29
◆ 公用設施.....	A-30
◆ 無菌作業人員訓練與驗證.....	A-34
◆ 最終滅菌與無菌操作.....	B-7
◆ 無菌產品的完成.....	B-12
◆ 滅菌.....	B-17

無菌論壇(一)

西藥藥品優良製造規範， 第一部、附則1

預定公告(依照PIC/S 2022 09 09 Revised Annex 1) 之條文解說

社團法人中華無菌製劑協會

吳國雄 理事長

112.4.26南區、5.5北區

1

內容－第一部分

1.1 附則一改版歷程

1.2 QRM與CCS

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

2.1 設備

2.2 公用設施

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2

1.1 附則一改版歷程

1.1.1 預告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）」之附則1規定 中華民國112年3月1日

本次修正內容摘要如下：

- (一) 重新調整條文架構，以章節為單位進行編排，並增加名詞定義（Glossary），且重新措辭以使GMP要求更為精準。
- (二) 強調品質風險管理（Quality Risk Management, QRM）之運用，使風險管理變換為積極主動之實務，及導入污染管制策略（CCS）原則。
- (三) 詳細規範隔離裝置（Isolator）及限制進入屏障系統（RABS, Restricted Access Barrier System）兩種屏障系統之使用，包括背景環境、手套完整性測試及去污染方式之要求。
- (四) 增加特定技術之章節如：凍晶乾燥（Lyophilization）、Form-Fill-Seal（FFS）及 Blow-Fill-Seal（BFS）。

本附則1除8.123點自113年8月25日施行外，其餘自112年8月25日施行。

衛生福利部 函

發文日期：中華民國112年3月1日
發文字號：衛授食字第1121100350號
附件：西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)草案1份

主旨：預告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）」之附則1規定草案。

依據：藥物優良製造準則第三條。

公告事項：

- 一、修正機關：衛生福利部。
- 二、配合國際醫藥品質稽查協約組織（PIC/S）於111年9月9日公布Revised Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products，預告修正我國「西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）」之附則1（無菌藥品之製造）。
- 三、本次公告「西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）」之附則1的中英文對照規定草案全文（如附件），供業者執行GMP之遵循規範。
- 四、修正內容摘要如下：
 - (一)重新調整條文架構，以章節為單位進行編排，並增加名詞定義（Glossary），且重新措辭以使GMP要求更為精準。
 - (二)強調品質風險管理（Quality Risk Management, QRM）之運用，使風險管理變換為積極主動之實務，及導入污染管制策略（CCS）原則。
 - (三)詳細規範隔離裝置（Isolator）及限制進入屏障系統（RABS, Restricted Access Barrier System）兩種屏障系統之使用，包括背景環境、手套完整性測試及去污染方式之要求。
 - (四)增加特定技術之章節如：凍晶乾燥（Lyophilization）、Form-Fill-Seal（FFS）及Blow-Fill-Seal（BFS）。
- 五、本附則1除8.123點自113年8月25日施行外，其餘自112年8月25日施行。

3

附則 1 "無菌藥品的製造"的條文比較 (2022 vs 2008)							
2022核定版本	條文數	2008版本	條文數	2022核定版本	條文數	2008版本	條文數
1.範圍	3			8.生產及特定技術			
2.原則	7	原則	1	最終滅菌產品	6	最終滅菌的產品	3
		概述	3	無菌製備及操作	13	無菌製備	5
3.製藥品質系統	2			無菌產品的完成	14	無菌產品的完成	9
4.廠房設施	17	廠房	10	滅菌	16	滅菌	7
屏障技術	5	隔離裝置技術	5	加熱滅菌	5	加熱滅菌法	4
潔淨室及潔淨空氣設備驗證	10	潔淨室及潔淨空氣裝置分級	4	濕熱滅菌	11	濕熱滅菌法	3
消毒	4	衛生處理	3	乾熱滅菌	5	乾熱滅菌法	1
5.設備	9	設備	5	輻射滅菌	2	輻射滅菌法	6
6.公用設施	6			環氧乙烷滅菌	6	環氧乙烷滅菌	6
水系統	9			過濾滅菌	17	不能在其最終容器中滅菌之藥品的過濾	6
蒸汽作為直接滅菌劑	2			成型-充填-密封 (FFS)	9	成型/充填/密封技術	2
氣體及真空系統	3			吹製-充填-密封(BFS)	16		
加熱、冷卻及液壓系統	2			凍乾	6		
7.組織與人事	18	組織與人事	10	密閉系統	4		
				一次性使用系統 (SUS)	9		
				9.環境與製程監測			
				概述	3		
				環境與製程監測	10	潔淨室及潔淨空氣裝置的監	13
				環境監測—總微粒	7		
				環境及人員監測—微生物	10		
				無菌製程模擬 (APS) (亦稱為模擬基流通)	18	製程作業	17
條文數	295		126	10.品質管制	11	品質管制	3
頁數	58		26				

4

1.1 附則一改版歷程

1.1.2 改版的核心理由:

- 反映法規與製造環境的改變

The GMP/GDP Inspectors Working Group and the PIC/S Committee jointly recommend that the current version of annex 1, on the manufacture of sterile medicinal products, is revised to reflect changes in regulatory and manufacturing environments.

➤ 此一新的指引在於澄清製藥廠能夠如何運用此一新的指引

The new guideline should clarify how manufacturers can take advantage of new possibilities deriving from the application of an enhanced process understanding by using innovative tools as described in the ICH Q9 and Q10 guidelines.

➤ 考慮到其他GMP章節與附則以及其他法規文件中的相關變化。

The revision of Annex 1 should also take into account related changes in other GMP chapters and annexes as well as in other regulatory documents.

➤ 力求消除含糊不清和不一致之處，並考慮到技術的進步。

The revised guideline will seek to remove ambiguity and inconsistencies and will take account of advances in technologies.

1.1 附則一改版歷程

1.1.4 對變更的解說(I):

2022核定版與2020草案版的差異

Which changes / additions are obvious?

- 更周全，Annex 1 has become more comprehensive. The number of pages has increased from (26) 52 to 58.
- “Barrier Technologies”內容幾乎翻了一倍。隔離器和RABS的背景環境，手套和去汙染方法均分別加以敘述。The subchapter "Barrier Technologies" in the chapter "Premises" has almost doubled. The topics of background environment, gloves and decontamination methods have been dealt with separately for Isolators and RABS.
- BFS 與FFS在“範圍”上幾乎擴大為原來的三倍，並且更加詳細。The subchapters “Form-Fill-Seal (FFS)” and “Blow-Fill-Seal (BFS)” in the chapter "Production and Specific Technologies" have almost tripled in scope and go into much more detail.
- 此外，許多章節中還有進一步的刪除、摘要和新的插入，以及重新措辭，...。In addition, there are further deletions, summaries and new insertions in many chapters, as well as rewordings, which will be dealt with in the following news.

Further information can also be found in a complete comparison of documents.

其中最重要的新要求之一是污染控制策略。One of the most important new requirements in the new Annex 1 is a **Contamination Control Strategy**.

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(II):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.1 Clean room / clean air device classification

分級的執行應依據 EN ISO 14644-1中的微粒數限值並且抽樣點應均勻分佈。

In general, **clean room / clean air device classification** is required to be performed according to EN ISO 14644-1 with the applicable limits for particle counts defined in the table in section 4 of GMP Annex 1. Probe-locations should be chosen in order to demonstrate the homogeneity across the room. A classification report should be prepared according to section 4.4 of ISO 14644-1 and section B.1.4 of ISO 14644-3.

監測則不必完全依據 EN ISO 14644-1執行，可以減少抽樣點的數量與抽樣體積；然而其抽樣頻率與限值須依據正式的風險分析研究(包括至少有6個月的作業數據分析)。

Monitoring, on the other hand, **does not need** to be performed according to EN ISO 14644-1. It can be performed for a reduced number of sampling points and sampling volumes. A formal risk analysis study based on experiments and analysis of the monitoring data (**over at least 6 month operation**) should provide a basis for the determination of frequencies and limits.

頻率和限值的制定應基於過程，在設置動態時的警報和行動限值時，應考慮初始驗證和持續監測的結果。應定期審查這些限值和抽樣位置，以確保最初考慮之風險的持續有效性。

Frequencies and limits should be process based and the results of the initial qualification and on-going monitoring should be taken into account when setting operational alert and action limits. These limits and sample locations should be periodically reviewed for on-going validity of the risks initially considered.

7

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(III):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

Section 9:

Continuous means that the system must be able to pick up any potentially occurring event of an unusual number of particles, including an event that occurs for a short time only.

註：持續(微粒監測)意指能偵測到僅在短時間內發生的不尋常微粒增加。

Section 10:

Manifold systems might not be suitable for Grade B Zone monitoring due to a lack in responsiveness.

註：A、B級區都不適用多歧管式的數據收集裝置(例如particle counter)，因為反映表達不足。

8

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(IV):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

Section 12:

New text:

It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification.

Interpretation:

The important point for sampling during monitoring is to be able to sample quickly (especially in critical areas), to be able to link a particle excursion to an actual event and to be able to generate an alarm so that operators are immediately aware of the alarm situation. Thus sampling of 1 m³ (which often takes 30 minutes) could be inadequate during monitoring of an A zone during operation.

註：classification 與monitoring 要求不一樣，

特別是monitoring在關鍵區要求能快速反映

發生的事件(event)。

取樣時間長達30分鐘是絕對不適合的。

ISO	GMP	5 µm	Flow Rates & Times (minutes)				
			0.1 CFM	1 CFM	50 LPM	75 LPM	100 LPM
4.8	A	20	353.4	35.3	20.0	13.3	10.0
5	B	29	243.7	24.4	13.8	9.2	6.9
7	C	2930	2.4	1 minute	1 minute	1 minute	1 minute
8	D	29300	1 minute	1 minute	1 minute	1 minute	1 minute

** Fill-Stations or other continuous monitoring applications (aka "Critical Areas" or Grade A) must use a 1 CFM particle counter (Climet model no. CI-3100 OPT or CI-3100 RS).

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(V):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

Section 15:

New text:

The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended "clean up period" should be attained.

Interpretation:

The number of sampling points and the sampling frequency are to be determined by at least a risk assessment, including risk identification, risk analysis and risk evaluation (see also GMP Annex 20). There is no need for a continuous monitoring. However, the frequency should be higher than that of Re-Qualification of these areas.

註：C/D級區的監測應為動態且應依據QRM的原則執行。其中取樣點數與取樣頻率要有正式的風險評估，即包含風險辨識，風險分析與風險評價，但無須連續監測。但是其頻率應高於再驗證。

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(VI):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.3 Microbiological monitoring

... it is important to note that for **critical sampling locations in grade A areas** where aseptic operations are performed, **every found microorganism** should result in a thorough **investigation**, the microorganism has to be identified and impact on batch release should be considered. An additional comment should be made on the limits for settle plates. These limits are interpreted as **limit per settle plate**. Also, the same limits apply when sampling time is less than 4 hours, e.g. for operations being shorter than 4 hours.

All methods indicated for a specific grade in the table of section 19 should be used for monitoring the area of that specific grade. If one of the methods is not used, this should be justified.

註：僅規定在 1.無菌操作時 2.在A級區且 3.在關鍵的取樣點的每一個微生物污染需要徹底調查，調查包括鑑別與對放行的影響。

以落菌培養皿監測時，其單位為“每一培養皿XX CFU”，即使放置時間少於4小時，單位仍然不變。

所有規範的監測法都要用到，如否，應有合理解釋。

11

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(VII):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.5 Bioburden monitoring (1/6)

All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.

>> 所有的溶液態(Solution) · 不論是否為無菌充填(包括最終滅菌法)都必須通過細菌截留過濾器。如果可能，應在緊鄰充填位置之前。

General: ... A monitoring and control strategy including periodic monitoring and trending of bioburden prior to any bioburden reduction step should be established and justified on the basis of process risks.

Volumes sampled should be justified and take account of the expected level of contamination.

>> 偵測負荷菌的抽樣量應合理，並考慮其污染水準。 <建議要達到100mL>

< The EMA guideline further states that a bioburden limit of no more than 10 colony-forming units (CFU) per 100 mL will be considered acceptable in most situations. The EMA guideline also states that a pre-filtration sample volume of less than 100 mL may be tested if justified. >

12

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(VIII):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.5 Bioburden monitoring (2/6)

The bioburden should at least be determined for the product prior to the final sterilization step.

Acceptance criteria for bioburden must be based on the sterilizing step, a sterility assurance level of 10^{-6} must be met.

>> 至少應在最後的滅菌步驟之前，確定產品的生物負荷。生物負荷的可接受標準必須是基於滅菌步驟，必須滿足 10^{-6} 的無菌保證水準。

The results of the bioburden assays must be present before release (unless an overkill cycle is used for terminal sterilisation). This favours the use of rapid micro-methods.

>> 快速微生物檢驗法可以用在無菌產品的負荷菌分析上(以過度滅菌法製造的最終滅菌產品，其放行可以不必等待負荷菌分析結果)

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(IX):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.5 Bioburden monitoring (3/6)

... Terminal sterilisation:

For terminal sterilisation the F0 value has to be taken into account. The sampling should be performed on filled containers prior to sterilisation.

For overkill sterilisation processes for terminally sterilized products, the company must justify the intervals chosen for bioburden testing.

>> 最終滅菌法(可能為F0法或過度滅菌法)，其bioburden測試必須是以filled containers為之。

>> 最終滅菌產品如以過度滅菌法為之，其bioburden測試無須每批均執行，其間隔應合理<對於最終滅菌產品中以過度滅菌為之者，負荷菌得僅在適當排定之時間間隔監測>。

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(X):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.5 Bioburden monitoring (4/6)

... Aseptic operations:

For sterile filtration, filter efficacy studies must be taken into account when determining the acceptance criteria for the bioburden prior to filtration.

>> 無菌操作法應備妥過濾效能試驗(filter efficacy studies)以先確定bioburden的可接受標準。其標準需達到 10^{-6} 的滅菌保證等級(SAL，sterility assurance level)。

<...bacterial challenge studies on typical membrane discs or filters aimed at proving the total retention of test organisms loaded on the filter, in the tested conditions. It is generally well accepted that the challenge level in these studies should be **equal to or greater than 10^7 colony forming units per cm^2** of effective filtration area (CFU/ cm^2), Reference: Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice: IX. VALIDATION OF ASEPTIC PROCESSING AND STERILIZATION, B. Filtration Efficacy>

15

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(XI):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.5 Bioburden monitoring (5/6)

... Aseptic operations:

This means that if two subsequent filtration steps are used, product has to be sampled prior to the last filtration step, if technically possible, e.g. first filtration into bulk tank, second filtration immediately prior to filling.

However, if a system of two filters with redundancy is used (the second filter is used for security, if one fails the required SAL is still achieved), sampling should be performed upstream of these filters in order not to compromise the filtration step. The company has to justify its approach if sampling is done before the first filtration step.

>> 如果使用兩個接續的過濾步驟，若技術上可行，則必須在最後一道過濾步驟之前對產品進行取樣，例如第一次過濾到待分裝桶中，第二次過濾在緊接分裝前。如果在第一道過濾步驟之前進行取樣，該公司必須證明其方法的合理性。

但是，如果是使用兩個過濾裝置的冗餘系統（第二道過濾用於安全性，如果有一道過濾失敗，仍能達到所需的SAL），則應在這些過濾裝置的上游執行採樣，以免影響過濾步驟。

16

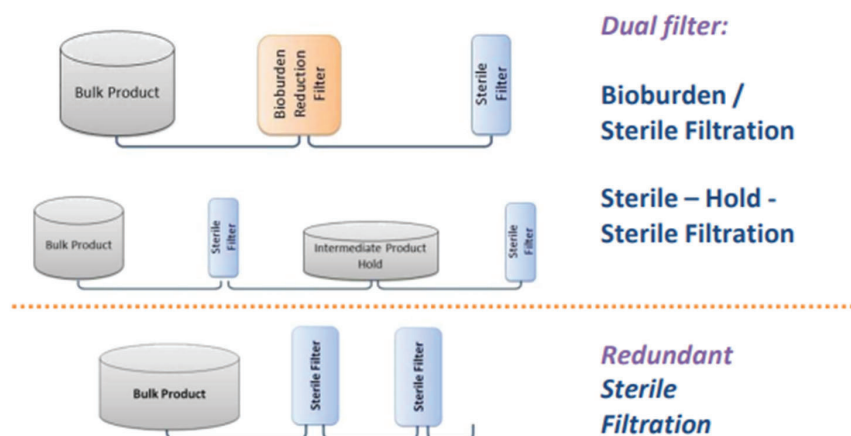
1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(XI):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.5 Bioburden monitoring (6/6)

... Aseptic operations:



17

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(XII):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.6 Provisions for environmental conditions for the handling of aseptically filled vials after leaving the aseptic processing area up until final sealing (1/4)

>> 處理已無菌充填的小瓶自離開無菌處理區直到完全密封之環境條件的條款

General interpretation:

these provisions are valid not only for freeze-dried vials but for all aseptically filled vials. If crimp-capping is done as a “clean process” (see section 120) these provisions define requirements for the environment for vials from the moment they leave the aseptic processing area until the crimp cap has been crimped into place on the stoppered vial.

>> 這些條款不僅適用於冷凍乾燥小瓶，也適用於所有無菌充填的小瓶。若封鋁蓋為“潔淨模式”則以上這些條款即適用。

18

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(XIII):

回顧2008版本變更的官方解說(PIC/S January 2010)：

4.6 Provisions for ...until final sealing (2/4)

General interpretation (續):

Grade A air supply is required for conveyor tunnels connecting the aseptic processing area with the crimp capping machine for liquid products and powder, and the transport of freeze-dried vials from the freeze dryer to the crimp capping machine and the crimp capping machine itself.

>> 連接無菌製程區與鋁蓋捲縮機的隧道式輸送機，需要 **A 級空氣** 供應。適用產品如液體產品和粉末產品，以及將凍乾小瓶從冷凍乾燥機輸送到鋁蓋捲縮機和該捲縮機本身。

Grade D classification is considered to be the minimal requirement for the cleanroom in which the crimp-capping machine is located. The company has to justify their approach for choosing the appropriate room class.

>> D級潔淨等級被認為是對鋁蓋捲縮機所在潔淨室的最低要求。公司必須合理證明他們選用該合適房間等級的方法。

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(XIV):

回顧2008版本變更的官方解說 (PIC/S January 2010)：

4.6 Provisions for ... until final sealing (3/4)

General interpretation (續):

It is important to note that in order to avoid contamination of the product at this stage, not only one but several factors are important such as the design of the vial stopper combination, a thoroughly validated detection systems of misplaced or missing stoppers, restricted access of operators, good training of operators, thorough procedures for manual interventions and follow-up actions and adequate environmental conditions.

>> 重要的是，為了避免在此階段污染產品，有幾個因素很重要，例如小瓶與膠塞組合的設計，經過徹底確效的膠塞錯位或漏失的檢測系統，作業人員的進入限制，作業人員的良好訓練，規範人工介入及其後續行動的詳盡程序以及適當的環境條件。

1.1 附則一改版歷程

1.1.5 對變更的解說(XV):

回顧2008版本變更的官方解說 (PIC/S January 2010) :

4.6 Provisions for ... until final sealing (4/4)

General interpretation (續):

A grade A air supply should be qualified and monitored as follows :

A 級空氣供應應予**驗證**及**監測**如下

- Qualification is done only under at rest conditions 驗證只需在靜態下執行
- Non-viable particles should be measured and are expected to meet grade A requirements. The probe should be located at the point of supply of the filtered air.

應量測總微粒數並應符合A 級潔淨等級。抽樣探頭應位於已過濾空氣的供應點處。

- Smoke studies should be performed. Whilst unidirectional air flow is not required, 應執行煙霧研究。但無須為單向氣流。
- Limits for air velocity should be in place and justified. 應有風速限制並予以合理證明。

Monitoring requirements: 監測需求

- Monitoring requirements for non-viable particles and microbiological contamination should be defined by the company following a risk assessment.

對於總微粒和微生物污染的監測要求應由公司根據風險評估予以確定。

21

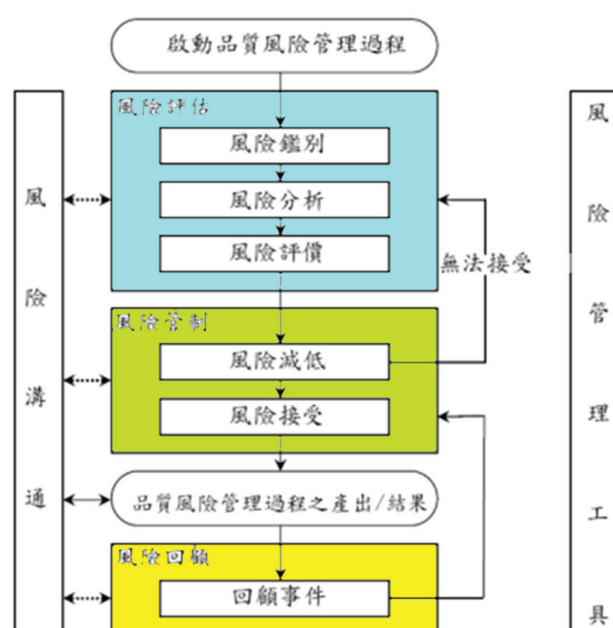
1.2 QRM與CCS

1.2.1 範圍 (1/2):

無菌產品之製造涵蓋廣泛的無菌產品類型（包括原料藥、賦形劑、直接包裝材料及成品劑型）、包裝規格（由單一到多單元包裝）、製程（從高度自動化系統到手工製程）及技術（例如生物技術、傳統小分子製造系統及密閉系統）。

本附則提供的一般指引*應被用於設計及控制所有無菌產品製造的廠房設施、設備、系統及程序，並使用品質風險管理(QRM)原則，確保最終產品不受到微生物、微粒及內毒素/熱原的污染。*General guidance

QRM 完全適用於本文件各章節，通常不會於特定段落中再提及。



22

1.2 QRM與CCS

1.2.1 範圍 (2/2):

QRM ...，通常不會於特定段落中再提及。(續)

在指出特定限量、頻率或範圍的地方，這些應被視為最低要求；之所以加以陳述，是基於監管經驗識別出且影響患者安全的歷史事件。

本附則的目的是為無菌產品的製造提供指引。然而，一些原則及指引，如污染管制策略、廠房設施設計、潔淨室分級、驗證、確效、監測及人員著衣，可能用於支持其他非無菌產品的製造，例如管制及減少微生物、微粒及內毒素/熱原的污染也被認為重要的某些液劑、乳膏、軟膏及低負荷菌的生物中間產物。

如果製造廠選擇將此指引應用於非無菌產品，則製造廠應清楚地記錄已應用哪些原則，並應證明符合這些原則。

1.2 QRM與CCS

1.2.2 原則 (1/5):

A.2.1 為使微生物、微粒及內毒素/熱原的污染風險降到最低，無菌產品之製造應受制於特別的要求。下述關鍵領域應予以考慮：

- i. 廠房設施、設備與製程應經過適當設計，驗證及/或確效，並在適用的情況下，根據西藥藥品優良製造規範 (GMP) 的相關章節進行持續確認。

應考慮使用適當的技術（例如限制進入屏障系統 (RABS)、隔離裝置、機器人系統、快速/替代方法及連續監測系統）以增加對產品的保護，使其免受來自諸如人員、原物料及周圍環境等潛在之外來內毒素/熱原、微粒及微生物的污染，並協助快速偵測環境及產品中的潛在污染物。

- ii. 人員應具有充分的資格及經驗、訓練及行為，特別關注在製造、包裝及運銷過程中保護無菌產品所涉及的原則。

- iii. 無菌產品製造的過程及監測系統應由具有適當製程、工程及微生物學知識的人員設計、試運轉、驗證、監測及定期審查。

- iv. 原料及包裝材料應得到充分管制及測試，以確保其負荷菌及內毒素/熱原水準適合使用。

1.2 QRM與CCS

1.2.2 原則 (2/5):

- A.2.2 製程、設備、設施及製造活動應按照 **QRM 原則** 進行管理，以提供一種主動識別、科學評估及管制潛在品質風險的方法。在使用替代方法的情況下，這些方法應有適當合理證明、風險評估及風險減輕的支持，並應符合本附則的旨意。首先，**QRM 的優先事項**應包括廠房設施、設備及流程的適當設計，然後是經過良好設計程序的實施，最後是監測系統的應用，以此作為證明設計及程序已正確實施並且繼續地表現符合預期。僅依靠監測或測試並不能保證無菌。
- A.2.3 **污染管制策略 (CCS)** 應於全廠實施，以規範所有關鍵管制點並評估所有控制（設計、程序、技術及組織 (程序ICH Q7) 上的控制措施）及監測措施的有效性，以管理藥品品質及安全的風險。**CCS的整合策略應建立穩健的預防污染保證**。CCS 應予積極審查，在適當的情況下進行更新，並應推動製造及管制方法的持續改善。其有效性應成為定期管理審查的一部分。如果現有的管制系統已經到位並得到適當的管理，這些系統可能不需要被取代，但應在 CCS 中引述，並且應了解相關聯系統之間的相互作用。
- A.2.4 污染控制以及為**最大限度降低源自微生物、內毒素/熱原及微粒之污染風險**而採取的步驟，它包括一系列相互關聯的事件及措施。這些通常是個別評估、管制及監測的，但它們的總體有效性應一併考慮。

25

1.2 QRM與CCS

1.2.2 原則 (3/5):

- A. **2.5 CCS 的建立需要詳細的技術及製程知識。潛在的污染源可歸因於微生物及細胞碎片（例如熱原、內毒素）以及微粒（例如玻璃及其他可目視及不可目視微粒）。**
- CCS 中要考慮的要素應包括（但不限於）：**
- i. 工廠及流程的設計，包括相關文件；
 - ii. 廠房設施及設備；
 - iii. 組織與人事；
 - iv. 公用設施；
 - v. 原料管制—包括製程中管制；
 - vi. 產品容器及封蓋；
 - vii. 供應商核准—諸如關鍵組件供應商、組件滅菌及一次性使用系統 (SUS) 以及關鍵服務提供商；
 - viii. 委外活動及雙方之間關鍵資訊之取得/移轉的管理，例如委託滅菌服務；

26

1.2 QRM與CCS

1.2.2 原則 (4/5):

A. 2.5 CCS 的建立...。

CCS 中要考慮的要素應包括（但不限於）（續）：

- ix. 製程風險管理；
- x. 製程確效；
- xi. 滅菌製程的確效；
- xii. 預防性維護保養—將設備、公用設施及廠房設施（計畫內及計畫外的維護保養）保養到確保沒有額外污染風險的標準；
- xiii. 清潔及消毒；
- xiv. 監測系統—包括評估導入科學合理的替代方法以優化環境污染偵測的可行性；
- xv. 預防機制—趨勢分析、詳細調查、根本原因確定、矯正及預防措施 (CAPA) 以及對綜合調查工具的需求；
- xvi. 基於上述資訊的持續改進。

27

1.2 QRM與CCS

1.2.2 原則 (5/5):

A.2.6 CCS 應考慮污染管制的所有面向，並進行持續及定期審查，從而在適當時更新製藥品質系統。對現有系統的變更應在實施前後評估對CCS的任何影響。

A.2.7 製造廠應採取所有必要的步驟及預防措施，以確保在其設施內生產之產品的無菌性。無菌性或其他品質層面不得僅仰賴於最終製程或最終產品的檢驗。

ECA Task Force on
Contamination Control Strategy



Attachment 3: Template for the Contamination Control Strategy Document (example)

About this CCS-document template and how to use and understand it

This template is meant to support the documentation of the CCS strategy. It is not an instruction how to develop and implement the CCS strategy, although – implicitly – essential steps for implementing a CCS can be deduced from this document.

Experience shows that – although a well-elaborated CCS may be implemented – yet, it can be a challenge to find / identify the document, where the specific information is laid down, stated, or defined! The completion of the CCS elements in this document should be holistic and provide a good overview.

Note: For larger companies, e.g., with an extensive product portfolio, it may be advisable to create appendices instead of listing all information in the CCS document.

Similar to a Site Master File, this CCS document needs to be kept current but not updated with, e.g., a new version of an SOP quoted in the document.

Although not explicitly required in Annex 1, the CCS document should be a controlled document approved by a Quality Unit. The template has a signature section on the front page.

The CCS document guides the reader to the respective Risk Assessments / Risk Analyses (RA), reports, SOPs, and other relevant documents and should indicate what is said in these documents, but – to avoid mismatches and conflicting statements – not repeat or summarize in detail the contents of the underlying documents.

For Sections 1 – 16, it is suggested to use tables wherever possible; this document indicates a format in each section. Sub-sections have been added to provide room for further details: e.g., Section 5 "Utilities" includes sub-sections for "water," "steam," "gases" – if further sections are required, they may be added. If less sub-sections are needed for your specific situation, just delete them!

Some guiding hints regarding color coding and fonts:

Text in blue in this template is explanatory provides tips and suggestions. This text is not meant to remain in the company's CCS-documents.
Text quoted from Annex 1 is written in Times New Roman fonts and in italics.

Text in black may be regarded as "suggested text," which can be adopted, adapted, modified, amended – as adequate.

28

1.2 QRM與CCS

1.2.3 製藥品質系統 (PQS):

A.3.1 無菌產品的製造是一項複雜的活動，需要特定的管制及措施來確保所生產產品的品質。因此，製造廠的PQS應涵蓋並解決無菌產品製造的具體要求，並確保所有活動都得到有效管制，從而將無菌產品中微生物、微粒及內毒素/熱原污染的風險降至最低。除了 GMP指引(第一部分-藥品基本要求) 第 1 章詳述的 PQS 要求外，無菌產品製造的 PQS 還應確保：

- i. 一個整合到產品全生命週期的有效風險管理系統，旨在減少微生物污染並確保製造之無菌產品的品質。<RD→產品上市；微生物污染包括：微生物、微粒及內毒素/熱原的污染>
- ii. 製造廠對所製造之產品以及所採用的對產品品質有影響的設備、工程及製造方法具有足夠的知識及專長。<FEMA...>
- iii. 以正確識別及理解產品風險的方式進程序、製程或設備失效的根本原因分析，從而實施適當的矯正及預防措施 (CAPA)。<魚骨圖，5 why...>
- iv. 風險管理應用於 CCS 的建立及維護，以識別、評估、減少/消除（如適用）及管制污染風險。風險管理應予文件化，並包括有關降低風險及接受殘留風險的決策理由。

29

1.2 QRM與CCS

1.2.3 製藥品質系統 (PQS):

A.3.1 無菌產品的製造...，無菌產品製造的 PQS 還應確保(續2/2)：

- v. 高階管理層應有效監督整廠及產品生命週期的管制狀態。風險管理結果應定期審查，並在變更期間、在出現重大問題時以及在定期產品品質檢討時，將其結果作為持續品質管理的一部分。
- vi. 與無菌產品的完成後加工、儲存及運輸相關的過程不應損害無菌產品。應考慮的方面包括：容器完整性、污染及通過確保產品按照查驗登記的儲存條件進行儲存及維護來避免降解的風險。(Finishing, 後端加工，如添加完封標籤，防偽標籤，收縮膜...)
- vii. 負責無菌產品認可/放行的人員可以適當地使用製造及品質資訊，並在無菌產品的製造及相關的關鍵品質屬性方面擁有足夠的知識及經驗。這是為了讓該等人員確定無菌產品是否按照查驗登記之規格及核准的製程製造及符合所要求的品質。

30

1.2 QRM與CCS

1.2.3 製藥品質系統 (PQS):

A.3.2 所有不符合項目，例如

無菌試驗失敗、 <正式試驗項目...>

環境監測偏差或 <環境監測...>

偏離既定程序， <SOP/instruction...>

都應在該批的認可/放行之前進行充分調查。

調查應確定對製程及產品品質的潛在影響以及是否有任何其他製程或批次受到潛在影響。

將某一產品或批次納入或排除在調查範圍內的原因應有明確的理由並記錄。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證，

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

A.1 無菌產品的製造應在適當的潔淨室中進行，人員進入潔淨室應通過更衣室，更衣室作為人員進入之氣鎖室，如同設備及原物料應經由的氣鎖室。潔淨室及更衣室應維持在適當的潔淨度標準，並提供已通過具適當效率之濾器的空氣。管制及監測應有科學合理證明，及應能有效評估潔淨室、氣鎖室及傳遞箱的環境狀態。 <氣鎖室/傳遞箱與潔淨室標準不同>

A.2 組件的準備、產品的製備及充填等不同作業應在潔淨室或設施內採用適當技術面及操作面的隔離措施進行，以防止混雜及污染。 <工程與結構>

A.3 使用限制性進入屏障系統（RABS）或隔離裝置有利於確保所需之環境條件，並將人員直接介入關鍵性區域導致之微生物污染降到最低。應於 CCS 評估採用前述設備。任何替代使用 RABS 或隔離裝置的方法應證明其合理性。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證，

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

A.4 無菌產品的製造，區分成四個等級的潔淨室/區。

A 級：高風險作業的關鍵區域，例如，無菌作業線、充填區、膠塞貯盆、開口的直接包材或是執行受到第一手空氣保護的無菌連接等區域。通常，此種環境由該處的氣流保護，像是在RABS或隔離裝置的單向氣流工作站。單向氣流的維持應予以證明並驗證可涵蓋整個 **A 級區域**。應透過廠房設施、設備、流程及程序設計，減少作業人員直接（例如，不透過屏障及手套孔技術）介入**A級區域**。

B 級：對於無菌製備及充填，**B級區**作為**A級區**的背景環境(當該**A級區**不是隔離裝置時)。應連續監測壓差。在使用隔離裝置技術的情況下，可以考慮使用低於**B級**的潔淨室（參見第 4.20點）。

C 級與 D 級：**C級與D級區**的潔淨室係用於進行無菌充填產品製造中非關鍵性階段或作為隔離裝置之背景環境。最終滅菌產品的製備/充填作業亦可於該區域執行。（有關最終滅菌活動的具體細節，請參見第 8 節）。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證，

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

A.5 在潔淨室及關鍵區域內，所有暴露的表面均應平滑、不滲透且無破裂，使微粒或微生物的釋出或積聚降到最低。

A.6 為減少粉塵的積聚及利於清潔，不應有難以有效清潔的凹處，因此應儘量減少突出的窗台、儲架、櫃子及設備。門的設計應避免無法清潔的凹處。因此，滑動門可能不合適。

A.7 潔淨室使用之材料，無論是用於房間的結構還是於房間內使用的物品，都應選擇儘量減少微粒的產生，且可容許重覆使用清潔劑、消毒劑及殺孢劑(如有使用時)。

A.8 天花板應設計及密封以防止其上方空間的污染。

A.9 在**A級區**及**B級區**應禁止使用水槽及排水設施。在其他潔淨室中，應在機器、水槽與排水設施之間安裝空氣阻斷裝置。較低等級的潔淨室內，其地板的排水設施應裝配捕集器或水封以從設計上防止逆流，並應定期清潔、消毒及維護。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證，

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

A.10 設備及原物料轉入及轉出潔淨室及關鍵區域是污染的最大潛在來源之一。任何可能損害潔淨室或關鍵區域潔淨度的活動應加以評估，如果無法完全消除，則應實施適當的管制。

A.11 原物料、設備及組件進入 A 級或 B 級區域之轉送應透過單向過程進行。

可行時，物品應經過滅菌並通過密封於牆壁中的雙門滅菌器（例如通過雙門高壓滅菌器或去熱原烘箱/隧道）進入該區域。

如果物品無法在轉移時進行滅菌，則應確效並實施可達到不會導入污染的相同目標之程序（例如，使用有效的轉移消毒過程、隔離裝置之快速轉移系統，或是氣體或液體材料通過的細菌滯留過濾器）。

自 A 級及 B 級區域移出的物品（例如原物料、廢棄物、環境樣品）應透過與轉入時不同之單向過程進行。如果無法達成，則應考慮基於時段切換的方法依程序進行移動（原物料進/出），並採取管制措施以避免對轉入物品造成潛在污染。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證，

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

A.12 氣鎖室應被設計及用於提供實體隔離，以將不同區域的微生物及微粒污染風險降到最低，並配置在不同等級之間供原物料及人員移動。

可行時，供人員進出之氣鎖室應與供原物料移轉之氣鎖室分開。

當無法做到這一點，則應考慮基於不同時段切換的方法依程序分別進行人員或原物料的進出。

氣鎖室應以過濾的空氣有效地沖洗，以確保能維持潔淨室之潔淨度等級。在靜態時，氣鎖室最後階段之潔淨度應與將進入之潔淨區的潔淨度等級相同（微生物及總微粒數）。

進入與離開 B 級潔淨區，使用各自的更衣室是有必要的。當無法達成，則應考慮基於不同時段切換的方法依程序分別進入/離開。

當 CCS 指出具高污染風險，進入及離開生產區域應通過不同的更衣室。氣鎖室應設計如下：

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

A.12 氣鎖室...。氣鎖室應設計如下(續)：

- i. 人員氣鎖室：供人員進入更高潔淨度之區域（例如，從 D 級區到 C 級區再到 B 級區）。通常，洗手設備應只在更衣室的第一個階段提供，而不應設置在直接進入 B 級區的更衣室中。
- ii. 原物料氣鎖室：用於原物料及設備的轉送。
 - 只有在轉送過程確效期間經過評估並已列入核准清單的原物料及設備，才能經氣鎖室或傳遞箱轉送到 A 級或 B 級區。用於 A 級區的設備及原物料在通過 B 級區時，應予以保護。任何需要轉送之未經核准項目都應經預先核准且視為例外。其核准應根據製造者的 CCS，實施及記錄適當的風險評估及緩解措施，並應包括由品質保證單位核准的特定消毒及監測計畫。
 - 傳遞箱應設計為用於保護較高等級的環境，例如主動供應經過濾的空氣進行有效沖洗。
 - 原物料或設備從較低等級或未分級區域移動到較高等級潔淨區，應進行與風險相稱並符合 CCS 的清潔及消毒。

37

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

A.13 對於傳遞箱及氣鎖室（用於原物料及人員），進出之門不應同時開啟。對於通往 A 級及 B 級區域的氣鎖室，應使用互鎖系統。對於通向 C 級及 D 級區域的氣鎖室，應至少使用視覺及/或聽覺警報系統。在需要保持區域隔離的情況下，應建立互鎖門關閉及打開之間的延遲時間。 <通向 C/D 級區域的氣鎖室無互鎖，可無須延遲時間的設定？>

A.14 在所有操作條件下，潔淨室應供應經過濾的空氣，並對較低等級的背景環境保持正壓及/或空氣的流動，並應有效的沖洗該區域。不同等級的相鄰潔淨室應具有最小 10 pa（指引值）的壓差。關鍵區域的保護措施應予特別注意。

當需要圍堵某些物質，例如致病性的、高毒性的或放射性的產品、活的病毒或細菌原料時，則可能 需要修改有關空氣供應及壓力的建議。修改可能包括配置正壓或負壓氣鎖室，以防止有害物質污染周圍區域。對於某些作業，設施（例如潔淨室及空調）的去污染及潔淨室排氣之處理可能是必須的。在圍堵時，又需要空氣流入關鍵區域的情況下，空氣來源應來自相同或更高等級的區域。

38

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

- A.15 潔淨室及區域內的空氣流動型態應可視化，以證明空氣不會從較低等級區域流到較高等級區域，並且空氣不會從較不潔淨的區域（例如地板）或通過作業人員或設備流向潔淨等級較高的區域，將污染轉移到潔淨等級較高的區域。如果需要使用單向氣流，則應進行可視化研究以確認其符合性（參見第 4.4 及 4.19 點）。當充填後，封閉的產品通過一個小出口轉送到相鄰較低等級的潔淨室，氣流可視化研究應證明該空氣不會從較低等級的潔淨室進入 B 級區域。如果空氣流動被證明對清潔區域或關鍵區域有污染風險，則應採取矯正措施，例如改善設計。

空氣流動型態研究應於靜態及動態均執行（例如模擬作業人員的介入）。

應保留空氣流動型態的錄影紀錄。

在建立設施的環境監測計畫時，應文件化及參考空氣可視化研究的結果。

39

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.1 潔淨室及潔淨空氣設備(廠房設施<4>)的分級：

- A.16 潔淨室之間及/或隔離裝置與其背景之間應安裝壓差計。在 CCS 中應考慮壓差的設定值及關鍵性。應連續監測及記錄被界定為關鍵處的壓差。

應具備警報系統，以立即顯示及警告作業人員任何空氣供應上的失靈或壓差降低（當其低於被界定為關鍵的設定限值時）。警報信號不應在未經評估的情況下被忽略，並且應該有一個程序來說明發出警報信號時要採取的步驟。如果警報設定了延遲通報，則應以 CCS 對其進行評估及合理證明。

其他區域的壓差則應定期監測及記錄。

- A.17 設施的設計應允許從 A 級及 B 級區域以外的地方觀察生產活動（例如，通過窗戶或遠端攝影機，可以看到該區域及過程的全貌，以允許在不進入的情況下進行觀察及監督）。在設計新設施或整建現有設施時應考慮這一要求。



Sam Bose
Principal Planner

40

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.2 屏障技術<A=4>:

A.18 隔離裝置或 RABS 是不同的技術，與其相關聯的製程，應設計為將 A 級環境與周圍房間的環境隔離以提供保護。製程中，物品進入或移出所帶來的危害應降到最低，並由高能力轉送技術或經過確效的系統提供支持，這些系統可牢靠地防止污染並適用於所相應的技術（指隔離裝置或 RABS）。

Standards, guidelines and units >> There are **no rules on leak rate**. However, we do have some guidelines. Both ISO 14644-7:2004 and ISO 10648-2:1994 specify four classes of leak-tightness as follows:

Class 1: 0.05% volume loss per hour >> Class III microbiological safety cabinets and very high containment isolators. It works with BSL-4 pathogenic agents

Class 2: 0.25% volume loss per hour >> Negative pressure aseptic isolators.

Class 3: 1.0% volume loss per hour >> Positive pressure aseptic isolators.

Class 4: 10.0% volume loss per hour >> Not appropriate for pharmaceutical isolators.

Reference: Clean Air and Containment Review | Issue 11 | July 2012

41

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.2 屏障技術<A=4>:

A.19 所用技術及製程的設計應確保在關鍵區域維持適當的條件，以在操作過程中保護暴露的產品。

i. 隔離裝置：

a. 開放式隔離裝置的設計應確保A級條件，在關鍵區域受到第一手空氣保護，且在製造過程中以單向氣流掠過暴露的產品才再排離。

b. 密閉式隔離裝置的設計應確保 A 級條件，在製造過程中對暴露的產品提供適當保護。在進行簡單操作的密閉式隔離裝置中，氣流可能不是完全單向的。但是，任何擾流型式的氣流都不應增加暴露產品的污染風險。

如果整個生產線都涵蓋在密閉式隔離裝置中，則應確保在A 級條件下，關鍵區域受到第一手空氣保護，並且在製造過程中以單向氣流掠過暴露產品才再排離。

c. 負壓隔離裝置僅應在認為必須對產品（例如放射性藥品）進行圍堵時使用，並且應採取特定的風險控制措施以確保關鍵區域不受影響。

ii. 限制進入屏障系統 (RABS)：

RABS的設計應確保A級條件，在關鍵區域具有單向氣流及第一手空氣的保護。應維持從關鍵區到背景環境的正向氣流。

42

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.2 屏障技術<A=4>:

A.20 隔離裝置或 RABS 的**背景環境**應確保將污染轉移的風險降至最低。

i. 隔離裝置：

a. 開放式隔離裝置的背景環境一般應至少為 C 級。

封閉式隔離裝置的背景應至少為 D 級。

背景分級應基於風險評估決定，並在 CCS 中闡明其合理性。

b. 在對隔離裝置的 CCS 進行風險評估時的主要考慮因素應包括（但不限於）：生物去污染程序、自動化程度、手套操作可能危及關鍵製程點的“第一手空氣”保護的影響、可能損失屏障裝置/手套完整性的影響、使用的轉送機制及作業（諸如可能需要在對隔離裝置進行最終生物去污染之前打開門的安裝或維護）。當識別出有額外的製程風險時，除非在 CCS 中適當證明合理性，應考慮使用更高等級的背景。

c. 應進行開放式隔離裝置交界處之空氣流動型態的研究，以證明沒有空氣侵入。

ii. 限制進入屏障系統 (RABS)：

用於無菌製備的 RABS 的背景環境應至少為 B 級，並且應進行空氣流動型態研究以證明介入期間沒有空氣侵入，適用時，應包括門的開口處。

43

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.2 屏障技術<A=4>:

A. 21 用於**手套系統**（指隔離裝置及 RABS）的材料，應證明具有適當的機械及化學耐受性。**手套更換頻率應界定在 CCS 中**。<可參考ISPE-Glove Leak Testing in Isolators and RABS-2014>

i. 隔離裝置：

a. 對於**隔離裝置**，**手套系統**的洩漏測試應使用可證明適用於其任務及重要性的方法進行。應按界定的時間間隔進行測試。一般來說，**手套完整性測試頻率應最少在每批次或連續批生產(campaign)的開始及結束時進行**。根據經過確效的連續批生產時間長度，可能需要額外的手套完整性測試。

手套完整性監測應包括與每次使用及在任何可能影響系統完整性的操作後所進行的目視檢查。

對於生產單一單元或小批量的人工無菌製備活動，完整性確認的頻率可能基於其他標準，例如在每一個**製造時段**的開始及結束時。<manufacturing session>

b. **隔離裝置**系統的完整性/洩漏測試應按界定的時間間隔進行。<針對裝置本身，而非手套系統。>

ii. 限制進入屏障系統 (RABS)：

對於 RABS，用於 A 級區域的手套應在安裝前進行滅菌，並在每次產品連續批製造前以確效的方法進行滅菌或有效生物去污染。如果在操作期間暴露於背景環境，則應在每次暴露後使用經核准的方法進行消毒。手套應在每次使用時進行目視檢查，並應定期進行完整性測試。

44

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.2 屏障技術<A=4>:

A.22 應適當**界定及管制去污染方法**（清潔及生物去污染，以及適用時的生物材料之去活化）。生物去污染步驟之前的清潔過程是必要的；任何殘留物都可能抑制去污染過程的有效性，並**應有證據證明**使用的清潔劑及生物去污染劑不會對 RABS 或隔離裝置內生產的產品產生不利影響。

i. 對於隔離裝置：

其內部的生物去污染過程**應自動化**、確效及管制在界定的行程參數內，並應包括適當形態的殺孢子劑（例如氣態或霧化形式）。手套應適當伸展並將手指分開，以確保與藥劑接觸。使用的方法（清潔及殺孢子的生物去污染）應使隔離裝置的內表面及關鍵區域沒有活的微生物。

ii. 對於限制進入屏障系統 (RABS)：

殺孢子的消毒應包括例行使用殺孢子劑，使用的方法已確效且穩健地證明可以涵蓋內表面的所有區域，並確保為無菌製備提供合適的環境。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

<通則，驗證與監測>

A.23 用於無菌產品製造之潔淨室及潔淨空氣設備，如單向氣流裝置（UDAFs）、RABS 及隔離裝置，應依所需的環境特性進行驗證。

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，以使處理中之產品或原物料的污染風險降到最低。

“靜態”及“動態”狀態下應分別保持適當的潔淨度等級。

A.24 潔淨室及潔淨空氣設備應使用符合附則15 要求的方法進行驗證。

潔淨室驗證（包括分級）應與操作過程的環境監測清楚區分。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A.25 潔淨室及潔淨空氣設備驗證是評估潔淨室或潔淨空氣設備符合其界定之等級及預期用途的整個過程。作為附則 15 的驗證要求的一部分，潔淨室及潔淨空氣設備的驗證應包括（如果與裝置的設計/操作相關時）：
<有相關時，則應包括。>

- i. 安裝的過濾系統之洩漏及完整性測試，
- ii. 氣流測試 - 風量及風速，
- iii. 壓差測試，
- iv. 氣流方向測試及其可視化，
- v. 浮游微生物及表面污染，
- vi. 溫度量測測試，
- vii. 相對濕度測試，
- viii. 回復性測試，
- ix. 圍堵洩漏測試。

潔淨室及潔淨空氣設備的驗證可參考ISO 14644 系列標準。

47

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A.26 潔淨室分級是潔淨室驗證的一部分，是一種透過測量潔淨室或潔淨空氣設備的總微粒濃度，再針對其規格評估空氣潔淨度等級的方法。分級應排定時間執行，以避免對製程或產品品質產生任何影響。例如，初始分級應在模擬操作期間進行，而再分級則在模擬操作期間或在無菌製程模擬 (APS) 期間進行。

A.27 對於潔淨室分級，應測量等於或大於 0.5 及 5 μm 的微粒總數。該測量應根據表 1 中規定的限值在靜態及在模擬的動態中都進行。

表 1：用於分級的最大容許總微粒濃度

等級	每立方公尺等於或大於 0.5 μm 粒徑之總微粒數的最大限值		每立方公尺等於或大於 5 μm 粒徑之總微粒數的最大限值	
	靜態	動態	靜態	動態
A	3520	3520	未界定 ^(a)	未界定 ^(a)
B	3520	352000	未界定 ^(a)	2930
C	352 000	3520 000	2930	29300
D	3520 000	未預先訂定 ^(b)	29300	未預先訂定 ^(b)

(a) 依據 CCS 或歷史趨勢，分級時可以考慮包括 5μm 微粒。

(b) 對於 D 級區，未預先訂定其動態的容許限值。製造廠應根據風險評估及日常數據（適用時）建立動態容許限值。

The following equation in the ISO 14644-1:2015 standard confirms what is already an industry best practice. In critical areas such as ISO Class 5 or GMP Grade A/B, a full cubic meter **sample volume** is required.

The single sample volume, V_s , per sampling location is determined by using Formula (A.2):

$$V_s = \left(\frac{20}{C_{n,m}} \right) \times 1000 \quad (\text{A.2})$$

where

V_s is the minimum single sample volume per location, expressed in litres (except see Annex D);

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

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

應自行建立

48

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A.28 對於潔淨室的分級，可參考 ISO 14644 第 1 部分之採樣點的最小數量及其位置。對於無菌操作區域及背景環境（分別為 A 級及 B 級區域），應考慮額外的採樣點，並應評估所有關鍵製程區域，例如充填點及容器封蓋的進料貯盆。

關鍵製程位置應由文件化的風險評估及對該區域所執行的製程與操作的知識來決定。

Table A.1

潔淨室的面積(m ²) ≤	最小測定點數(N _L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1000	27
>1000	N _L =27 x (面積/1000)

49

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A.29 潔淨室分級應在“靜態”及“動態”狀態下進行。

- “靜態”狀態的定義：所有公用設施的安裝已完成，包括任何正常運行的HVAC，主要製造設備已按規定安裝但未運轉，並且沒有人員在房間內的情況。
- “動態”狀態的定義：潔淨室的安裝已完成、HVAC 系統全部運行、設備已安裝並在製造廠界定的操作模式下運轉，且有最大人數在場執行或模擬日常操作的情況。
- 應在完成操作及清線/清潔活動後的“清除”期間達到上表1中所訂“靜態”總微粒限值。“清除”期間（指引值為小於 20 分鐘）應在房間驗證期間確定與記錄。作業中斷時，應依程序執行，以重新回復到已驗證的潔淨狀態。
<潔淨室的HVAC作業無法達到已驗證的潔淨狀態時>

4.30 單向氣流系統供應的風速應在驗證計畫書中明確證明，包括風速測量的位置。風速應予設計、測量及保持，以確保在工作位置有適當的單向空氣流動為產品及開放組件提供保護（例如，發生高風險操作處以及產品及/或組件暴露處）。除非CCS 另有科學證明，單向氣流系統應在工作位置提供 0.36 – 0.54 m/s範圍（指引值）內的均勻風速。氣流可視化研究應與風速測量相關。

50

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A.31 應確認潔淨室的微生物污染程度作為潔淨室驗證的一部分。採樣點的數量應基於文件化的風險評估以及從房間分級、氣流可視化研究以及該區域將要執行的製程與操作的知識所獲得的結果而定。每個級區於驗證期間微生物污染的最大限量見表 2。

驗證應包括“靜態”及“動態”兩種狀態。

表 2：驗證期間最大容許微生物污染程度

級區	空氣樣品 CFU/m ³	落菌培養皿 (直徑 90 mm) CFU/4 小時 (a)	接觸培養皿 (直徑 55 mm) CFU/培養皿
A	無生長		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) 落菌培養皿應在操作期間暴露並在最多 4 小時後依需要更換。暴露時間應基於復甦研究，且不應使所用的培養基脫水。

註 1：表中針對特定級區列出的所有方法都應用於驗證該特定級區的區域。如果未使用列表中的任何一種方法，或使用了替代方法，則應適當證明所採用的方法是合理的。

註 2：在整份文件中使用 CFU 作為限量的單位。如果使用不同的或新的技術以不同於 CFU 的方式呈現結果，則製造廠應科學地證明應用限量的合理性，並在可能的情況下將其與 CFU 相關聯。

註 3：對於人員著衣驗證，應採用表 6 中對接觸培養皿及手套指印的限量。

註 4：取樣方法不應對製造作業造成污染風險。

51

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A. 4.32 潔淨室及潔淨空氣設備的再驗證應按照規定的程序定期進行。再驗證至少應包括以下內容：

- i. 潔淨室分級（總微粒濃度），
- ii. 最終過濾器的完整性測試，
- iii. 風量測量，
- iv. 房室間壓差的確認，
- v. 風速測試

（註：對於 B、C 及 D 級，風速測試應根據風險評估進行，並文件化為 CCS 的一部分。但是，對於提供單向氣流的充填區（例如，當充填最終滅菌產品時，或為 A 級區及 RABS 的背景時），風速測試是需要的。

對於具有非單向氣流的級區，應以回復性測試的測量替代風速測試）。

52

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A.32 潔淨室...再驗證至少應包括以下內容(續):

A 級區及 B 級區再驗證的最長時間間隔為 6 個月。

C 級區及 D 級區再驗證的最長時間間隔為 12 個月。

在為矯正不符合規定的設備或設施狀況而實施的補救措施完成後，或在變更設備、設施或製程後(當其適用時)，還應進行至少包括上述試驗的適當再驗證。變更的重要性應由變更管理過程來決定。要考慮的變更範例包括但不限於以下內容：

- i. 氣流的干擾會影響裝置的運轉。
- ii. 改變潔淨室的設計或 HVAC 系統的操作設定參數。
- iii. 影響裝置運轉的特殊維護（例如更換最終過濾器）。

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.3 潔淨室及潔淨空氣設備驗證<A=4>:

A.32 潔淨室...再驗證至少應包括以下內容(續):

潔淨室及潔淨空氣設備進行驗證與再驗證的項目差異(4.25 : 4.32)

4.24 潔淨室及潔淨空氣設備應使用符合附則 15 要求的方法。潔淨室驗證(包括分級)應與操作過程的環境監測清楚區分。

i.	
4.32 潔淨室及潔淨空氣設備的再驗證	4.25 潔淨室及潔淨空氣設備驗證
i. 潔淨室分級(總微粒濃度)，	符合其界定之等級
ii. 最終過濾器的完整性測試，	i. 過濾系統之洩漏及完整性測試，
iii. 風量測量，	ii. 氣流測試 - 風量及風速
iv. 房室間壓差的確認，	iii. 壓差測試，
v. 風速測試	ii. 氣流測試 - 風量及風速
以上為再驗證至少應執行的項目	iv. 氣流方向測試及其可視化，
	v. 浮游微生物及表面污染，
	vi. 溫度量測測試，
	vii. 相對濕度測試，
	viii. 回復性測試
	ix. 圍堵洩漏測試。

(註：對於 B、C 及 D 級，風速測試應根據風險評估進行，並文件化為 CCS 的一部分。但是，對於提供單向氣流的充填區（例如，當充填最終滅菌產品時，或為 A 級區及 RABS 的背景時），風速測試是需要的。對於具有非單向氣流的級區，應以回復性測試的測量替代風速測試。)

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.4 消毒 <A=4; 1/2>:

A.33 潔淨室的消毒特別重要。應按照書面程序對其進行徹底清潔及消毒。

為使消毒有效，應事先進行清潔以去除表面污染。

清潔程序應有效去除消毒劑的殘留。

應使用一種以上的消毒劑，藉由不同作用方式，以確保其組合使用可有效的對抗細菌及真菌。消毒應包括定期使用殺孢子劑

應定期進行監測，以評估消毒程序的有效性

並偵測常在菌類型的變化（例如，微生物對目前使用的消毒方案具耐受性）。

4.34 消毒過程應經過確效。

確效研究應證明消毒劑以特定使用方式在該表面材料類型上或具有代表性的材料（證明合理的情況下）之適用性及有效性，並應支持所製備溶液開封後使用的有效期。

Classifying Disinfectants

Aldehydes	Sporicidal agent	2% Glutaraldehyde
Alcohols	General purpose disinfectant, antiseptic, antiviral agent	70% Isopropyl alcohol, 70% ethanol
Chlorine and Sodium hypochlorite	Sporicidal agent	0.5% Sodium hypochlorite
Phenolics	General purpose disinfectant	500 µg per g Chlorocresol, 500 µg per g Chloroxylenol
Ozone	Sporicidal agent	8% Gas by weight
Hydrogen peroxide	Vapor phase sterilant, liquid sporicidal agent, antiseptic	4 µg per g H ₂ O ₂ vapor, 10%–25% solution, 3% solution
Substituted diguanides	Antiseptic agent	0.5% Chlorhexidine gluconate
Peracetic acid	Liquid sterilant, vapor phase sterilant	0.2% Peracetic acid, 1 µg per g peracetic acid
Ethylene oxide	Vapor-phase sterilant	600 µg per g Ethylene oxide
Quaternary ammonium compounds	General purpose disinfectant, antiseptic	Dependent on Application Benzalkonium chloride
β-Propiolactone	Sporicidal agent	β-Propiolactone

1.3 潔淨室及潔淨空氣設備的分級與驗證

1.3.4 消毒 <A=4; 2/2>:

A.35 A 級及 B 級區域使用的消毒劑及清潔劑在使用前應是無菌的。依照CCS的決定，C 級及 D 級區域中使用的消毒劑也可能需要是無菌的。

如果消毒劑及清潔劑是由無菌產品製造廠稀釋/製備，則應以防止污染的方式進行，並應監測微生物污染。稀釋液應保存在先前清潔過的容器中（並在可行的情況下進行滅菌），並且只能在規定的期限內儲存。

如果使用“市售現成”之消毒劑及清潔劑在成功完成適當的供應商驗證後，可以接受分析證明書或符合性證明書的結果。

4.36 當對潔淨室及相關表面使用燻蒸或氣相消毒（例如氣相過氧化氫）時，應了解並確效任何燻蒸劑及分散系統的有效性。

2.1 設備(Equipment)

2.1.1 設備 <A=5; 1/3>:

- A.1 應提供設備設計的書面詳細說明（視情況可包括製程及設備儀表圖示）。這應為初始驗證文件的一部分並須持續更新。 <設計驗證?>
- A.2 設備的監測需求應在開發初期於“使用者需求規格”中明訂，並在驗證時予以確認。應確認製程及設備的警報事件並評估其趨勢，應基於其關鍵程度來決定警報的評估頻率（關鍵警報須立即審查）。
- A.3 設備、配件及支援服務之設計與安裝，應儘可能使其作業、維護保養及修理能在潔淨區外執行。

如果維護保養必須在潔淨室內進行，且在該維修工作期間未維持所要求之潔淨度及/或無菌性的標準者，則應考慮採取預防措施，例如只限指定人員進入工作區域、制定明確規範的工作計畫書及維護保養程序等，還應考慮額外的清潔、消毒及環境監測。

倘設備需要滅菌者，應儘可能在完成組裝後為之。

57

2.1 設備

2.1.1 設備 <A=5; 2/3>:

- A.4 清潔程序應經確效，使其能夠：
 - i. 清除任何會對所用消毒劑的有效性產生不利影響的殘留物或碎屑。 <目視檢查>
 - ii. 在清潔程序中及消毒前儘量減少產品的化學、微生物及微粒污染。 <health based>
 - A.5 對於無菌製程，直接及間接接觸產品的組件都應進行滅菌。

直接接觸產品的組件是指有產品通過的組件，例如充填針或泵。

間接接觸產品組件是指不與產品接觸但可能與其他已滅菌品表面接觸的設備組件，其無菌性對整個產品的無菌性至關重要（例如，膠塞貯盆與導軌，以及已滅菌組件等已滅菌物品）。
 - A.6 所有設備，如滅菌器、空氣處理系統（包括空氣過濾）及水系統都應經過驗證、監測及有計劃地維護保養。
- 維護保養完成後，經核可方可恢復使用。

58

2.1 設備

2.1.1 設備 <A=5; 3/3>:

- A.7 對產品無菌性至關重要的設備進行計劃外維護保養時，其對產品無菌性的潛在影響應進行評估並予以記錄。
- A.8 輸送帶不得通過介於 A 級或 B 級區與較低空氣潔淨度之作業區間的隔板/隔牆，除非該輸送帶本身是持續地滅菌的（例如：在一個滅菌的隧道中）。
- A.9 微粒計數器，包括採樣管，應經過驗證。對於管徑及彎曲半徑，應考慮製造商建議的規格。除非有正當理由，否則其管長通常不應超過 1 公尺，並且應儘量減少彎曲的次數。
- 應使用具短取樣管的手提式微粒計數器進行潔淨度分級。
- 單向氣流系統中，應使用等速採樣頭（isokinetic sample heads）。它們應以適當方向安置並盡可能靠近關鍵位置，以確保樣本具有代表性。

*本章結束

59

2.2 公用設施(Utilities)

2.2.1 通則 <A=6; 1/2>:

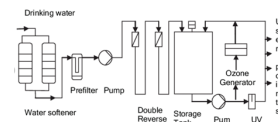
- A.1 公用設施系統其管制的性質及程度應與該公用設施相關的產品品質風險相稱。
- 其影響應經由風險評估確定，並將其文件化作為CCS的一部分。
- A.2 一般來說，有較高風險的公用設施如下：
- i. 直接接觸產品的公用設施，例如 用於洗滌及潤洗的水、用於滅菌的氣體及蒸汽，
 - ii. 最終將成為產品一部分的接觸物，
 - iii. 其接觸面會與產品接觸者，
 - iv. 其它直接影響產品者。
- A.3 公用設施的設計、安裝、驗證、操作、維護及監測應確保公用設施系統如預期運作。

60

2.2 公用設施

2.2.1 通則 <A=6; 2/2>:

- A.4 高風險公用設施的關鍵參數及關鍵品質屬性的結果應定期進行趨勢分析，以確保系統維持適當能力。
- A.5 公用設施系統的安裝紀錄應在該系統的整個生命週期內予以保存。此類紀錄應包括現行圖及示意圖(schematic diagrams)、建築材料清單及系統規格。通常，重要資訊包括以下項目：
- 管道流向、坡度、直徑及長度，
 - 桶槽及容器的詳細資訊，
 - 閥門、過濾器、排水管、採樣點及使用點，
- A.6 管線、管道及其他公用設施不應出現在潔淨室中。如果不可避免，則其安裝應使其不產生凹處、未密封的開口及難以清潔的表面。
管線的安裝應允許其外表面的清潔及消毒。



Figures - uploaded by Julijana Kristl

2.2 公用設施

2.2.2 水系統 <A=6; 1/3>:

- A.7 水處理設施及輸送系統，應經設計、建造、安裝、試運轉、驗證、監測及維護保養以防止微生物污染並確保具有適當品質的可靠水源。
應採取措施將微粒、微生物污染/增殖及內毒素/熱原存在的風險降至最低（例如有斜度的管道以提供完全排水及避免盲管）。
- 如果系統中包含過濾器，則應特別注意對其進行監測及維護保養。
所產製的水應符合現行相關藥典的個論。
- A.8 水系統應經過驗證及確效，以保持適當的物理、化學及微生物管制程度，同時要考慮到季節變化的影響。
- A.9 在輸水系統管線中水流應保持亂流，以儘量減少微生物粘附及隨後形成生物膜的風險。應在驗證期間確定流速並定期監測。

2.2 公用設施

2.2.2 水系統 <A=6; 2/3 >:

A.10 注射用水 (WFI) 應使用符合驗證過程中規定規格的水生產，並以微生物生長風險最小的方式儲存及輸送（例如在 70 °C 以上恒定循環）。

WFI 應透過蒸餾或等同於蒸餾的純化製程生產。這可能包括逆滲透搭配其他適當的技術，例如電去離子 (EDI)、超過濾或奈米過濾。

A.11 WFI 儲桶配備疏水性細菌滯留通氣過濾器時，過濾器不應成為污染源，並且在安裝前及使用後測試過濾器的完整性。

應採取管制措施（例如加熱）以防止過濾器上形成冷凝水。

A.12 為儘量減少生物膜形成的風險，水系統的滅菌、消毒或再生應按照預定的時間表進行，並且作為超出限值或規格後的補救措施。

使用化學品對水系統進行消毒後，應執行經過確效的潤洗/沖洗程序，並應在消毒/再生後對水進行測試。

在水系統恢復使用之前，其化學試驗結果應獲得核准，且其微生物/內毒素結果應在使用本系統中的水所生產的批次產品被認可/放行前經確認符合規格並獲得核准。

63

2.2 公用設施

2.2.2 水系統 <A=6; 3/3 >:

A.13 應執行定期持續的水系統化學及微生物監測，以確保水持續符合藥典規格。警戒值應以初始驗證數據為基礎，然後根據隨後的再驗證、例行監測及調查期間獲得的數據定期重新評估。應對持續監測數據進行審查，以識別出系統在性能上的任何不利趨勢。

採樣計畫應反映 CCS 的要求，並應在指定的時間間隔內包括所有出水口及使用點，以確保定期獲取有代表性的水樣進行分析。採樣計畫應基於驗證數據，且應考慮潛在最差狀況的採樣位置，並應確保每天至少包含一個用於製造過程的代表性水樣。

A.14 偏離警戒值應予文件化及審查，並調查以確定該偏離是否為單一（獨立的）事件，或者其結果是否顯示存在不良趨勢或系統劣化。每次偏離行動值都應調查，以確定可能的根本原因以及由於使用該水而對產品品質及製造過程的任何潛在影響。

A.15 WFI 系統應包括連續監測系統，例如總有機碳 (TOC) 及導電度，因為與非連續採樣相比，這些系統可以更好地指示整體系統性能。傳感器設置的位置應基於風險。

64

2.2 公用設施

2.2.3 蒸汽作為直接滅菌劑<A=6; 1/1>:

- A.16 純蒸汽（清潔蒸汽）產生器的給水應適當純化。純蒸汽產生器的設計、驗證及操作方式應確保產生的蒸汽品質符合界定的化學及內毒素標準。
- A.17 用作直接滅菌的蒸汽應具有合適的品質，並且不應含有可能導致產品或設備污染的添加物。對於提供純蒸汽，用於直接對材料或產品接觸表面（例如多孔硬質高壓滅菌器裝載）進行滅菌的純蒸汽產生器，其蒸汽冷凝水應符合現行相關藥典 WFI 的個論（蒸汽冷凝水不強制要求微生物測試）。
- 應制定適當的取樣計劃，以確保定期獲得具有代表性的純蒸汽進行分析。
- 用於滅菌的純蒸汽在其他的品質方面則應根據經過確效的參數定期評估。
- 這些參數應包括以下（除非另有合理理由）：不凝氣體、乾燥度及過熱度。

2.2 公用設施

2.2.4 氣體及真空系統<A=6; 1/1>:

- A.18 與產品/主要容器表面直接接觸的氣體應具有適當的化學、微粒及微生物的品質。包括油及水含量等所有相關參數應予規定，並考慮氣體的用途、類型及氣體產生系統的設計；如另有現行相關藥典的個論或產品品質要求，亦應符合之。
- A.19 無菌製程中使用的氣體應在使用點通過滅菌級過濾器（孔徑最大為 0.22 μm）進行過濾。如果過濾器以批次為基礎使用（例如，用於過濾覆蓋無菌充填產品的氣體）或作為產品容器的通氣過濾器，則應對過濾器進行完整性測試，並將結果作為批次認可/放行過程的一部分進行審查。
- 位於最末段的滅菌過濾器之後的任何傳輸管道或管線都應進行滅菌。
- 當氣體用於製程中時，應在使用點定期對氣體進行微生物監測。
- A.20 當真空或壓力系統的回流對產品構成潛在風險，該系統關閉時應有防止回流的機制。

2.2 公用設施

2.2.5 加熱、冷卻及液壓系統<A=6; 1/1>:

- A.21 與液壓、加熱及冷卻系統相關的主要設備項目，應盡可能位於充填室外。應有適當的管制措施來圍堵與系統流體相關的任何溢出及/或交叉污染。
- A.22 這些系統的任何洩漏都可能對產品構成風險，都應該是可偵測的（例如洩漏指示系統）。

*本章結束

67

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.1 無菌作業人員訓練---組織與人事 <A=7; 1/2 >:

- A.1 製造廠在無菌產品的製造及檢驗應確保有足夠的適當人員，適當的資格、訓練及經驗，以及在製造作業所使用的任何特定製造技術，以確保符合適用於製造及處理無菌產品的GMP。
- A.2 應僅有所需之最少人員可在潔淨室。應在初始驗證及 APS 等活動中確定、記錄及考慮潔淨室作業人員的最大數量，以免影響無菌保證。
- A.3 所有人員，包括從事清潔、維修保養、監測及進入潔淨室的人員，都應接受定期訓練、著衣驗證及與有關正確製造無菌產品之規範的評估。

該訓練應包含衛生以及微生物學的基本原理，還應特別關注潔淨室的作業、污染管制、無菌技術及無菌產品的保護（針對進入 B 級潔淨室及/或介入 A 級潔淨區的作業人員）以及如果產品不能達到無菌時，可能對患者造成的潛在安全影響。

訓練應基於人員工作的職能及<工作>場地的關鍵程度。

68

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.1 無菌作業人員訓練---組織與人事 <A=7; 1/2 >:

A.3 所有人員，...，都應接受定期訓練、著衣驗證及與有關正確製造無菌產品之規範的評估。...(續1)

10.0 Appendix III: Training Requirements Example																										
SUS IMPLEMENTATION TRAINING PLAN																				ORGANIZATION AND PLANNING						
Department	Name 1	Name 2	Name 3	Name 4	Name 5	Name 6	Name 7	Name 8	Name 9	Name 10	Name 11	Name 12	Name 13	Name 14	Name 15	Name 16	Name 17	Name 18	Name 19	Name 20	Training Module	INT/ EXT	Duration or Frequency	Training Organization	Provisional Date	Realization Date
	Trainer's Name																									
Warehousing	x	x	x	x	x	x															Bioreactor Bags: reception and storage	INT	2 hours	John	Q1 2015	
Production Support		x					x	x	x	x	x	x									Bioreactor Bags: preparation and integration	EXT	4 hours	Brian	Q1 2015	
Production Support							x	x	x	x	x	x									Calibration and Qualification	EXT	4 hours	Dave	Q2/Q3 2015	
Production													x	x	x	x	x	x	x		SUS Bioreactor Utilization 1	EXT	4 hours	Susan	Q1 2015	2015 January 05
Production														x	x	x	x	x	x		SUS Bioreactor Utilization 2	EXT	4 hours	Alan	Q3 2015	
Production Support							x	x	x	x	x	x		x	x						SUS Disposal	INT	2 hours	Lucy	Q2/Q3 2015	
Production Support							x	x	x	x	x	x	x	x	x						SUS Integrity and Leak Testing	EXT	4 hours	James	Q12015	
Approvals										Date/Signature																
Manufacturing																										
Quality																										
Qualified Person																										
Human Resources																										
Finance																										

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.2 無菌作業人員的驗證---組織與人事 <A=7; 1/1 >:

A.5 未符合資格認證之人員不得進入作業中的B級潔淨室或A級區。

如果在特殊情況下有此需要，製造廠應制定書面程序，概述將未符合資格認證之人員帶入 B 級及 A 級區域的過程。 <unqualified>

在未符合資格認證人員的活動期間，由製造廠授權的人員應對其進行監督，並應評估這些活動對區域潔淨度的影響。這些人員的進入應根據 PQS 進行評估及記錄。

A.6 應建立取消人員在潔淨室工作資格或取消其不受監督進入潔淨室資格的系統，這是基於多方面的考慮，這包括持續的評估及/或來自人員監測規劃中識別出的不良趨勢及/或涉及 APS 失敗。

一旦被取消資格，在允許作業人員進一步參與無菌操作之前，應完成再訓練及資格再認證。

對於會進入 B 級潔淨室或對 A 級區進行介入的作業人員，其再認證應考慮包括參與過一次成功的 APS。

71

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.3 防止污染---組織與人事 <A=7; 1/1 >:

A.7 高標準的個人衛生及清潔對於防止皮屑過度脫落或增加引入微生物污染的風險是必要的。對參與無菌產品製造的人員應指導其提報可能引起異常數目或類型之污染物脫落的任何特定健康狀況或疾病，並因此排除其進入潔淨室。有關可能引起不適當之微生物危險的人員的健康狀況及擬採取的措施應由指派之勝任人員決定，並在程序中敘述。

A.8 已參與非目前製造過程使用的人類或動物組織材料或微生物培養物或任何可能對品質產生負面影響的作業（例如微生物污染）之人員，不得進入相關潔淨區，除非其已遵守清楚界定及有效的去污染及進入程序並已完成文件。

A.9 手錶、化粧品、珠寶、其他個人物品（如手機）及任何其他非必需品不得帶入潔淨區。潔淨室中使用的電子設備，如果經過適當設計，符合與其使用處潔淨級別的清潔及消毒要求，則可以接受，例如由廠內提供的僅用於潔淨室的手機及平板電腦。此類設備的使用及消毒應包括在CCS中。

A.10 潔淨室的著衣及洗手應遵循指定之書面程序，以將潔淨室衣著的污染或帶入潔淨區之污染物降至最低。

72

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.4 潔淨區的著裝----組織與人事 <A=7; 1/4 >:

A.11 衣著及其品質應適合於製程與作業區的等級。 <人員，產品與環境>

應以保護產品免於受到污染的方式穿戴。當所選的衣著類型是要為作業人員提供不受產品影響的保護時，它也不應損害對於產品受污染的保護。

在著衣之前後，應立即對服裝進行目視檢查，以確保其清潔度及完整性。在離去時還應在出口處檢查服裝的完整性。

對於已經滅菌的服裝及眼罩，應給予特別注意，以確保它們已經通過滅菌過程，且還在其規定的保持時間內，並且在使用前還要經過目視檢查以確保包裝是完整的。

可重複使用的服裝（包括眼罩），如果發現損壞，應予以更換，或以驗證試驗期間所確定的預定頻率予以更換。

服裝的驗證應考慮任何必要的服裝測試要求，包括僅通過目視檢查可能無法識別的服裝損壞。

A.12 選擇的衣著應能限制由於作業人員的移動而釋出脫落物。

73

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.4 潔淨區的著裝----組織與人事 <A=7; 2/4 >:

A.13 每一潔淨等級區所要求之典型衣著，其說明如下：

- i. B級（包括進入/介入A級區）：在無菌衣更衣前應穿著專用的適當服裝（參見第7.14點）。

在穿戴經過滅菌的衣服時，應戴上經適當滅菌的、未沾粉末的橡皮或塑膠手套。

無菌頭套應將所有毛髮（包括面部毛髮）包覆起來，如果其與服裝的其餘部分是分開的，則應將其末端塞入無菌服的領子內。

應佩戴無菌面罩及無菌眼罩（例如護目鏡）以覆蓋及包覆所有面部皮膚，並防止液滴及微粒脫落。

應穿著適當的滅菌鞋類（例如套靴）。

褲管底端應塞在鞋內。

衣服的袖口應塞進第二雙無菌手套中，該手套應戴在穿無菌衣時戴的那雙手套上。

此類防護服應儘量減少纖維或微粒的脫落，並可將由身體脫落的微粒保留在防護服內。

服裝的微粒脫落性及微粒保留效率應在服裝驗證試驗期間予以評估。服裝的包裝及摺疊方式應允許作業人員在不接觸服裝外表面的情況下穿上，並防止其接觸到地板。



74

- ii. C級：頭髮，面部及口部所有蓄留之鬚鬚，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，及適當且經過消毒的鞋子或鞋套。衣著應可儘量減少纖維及微粒的脫落。



Pharma Treasures



- iii. D級：頭髮，面部及口部所有蓄留之鬚鬚，應予覆蓋。應穿著一般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物，應採取適當的措施。

Jacket - A2004
Pants - A4001

- iv. 即使在C級及D級區，進行由CCS所界定的具有污染風險的活動時，可能會需要額外穿戴手套及口罩。

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.4 潔淨區的著裝----組織與人事 <A=7; 3/4 >:

- A.14 潔淨室著衣應在適當潔淨等級的更衣室內進行，以確保防護服的潔淨度可以被維持。廠外衣著包括襪子在內(個人內衣除外)，不應帶入直接通往B級及C級區域的更衣室中。在進入B級及C級更衣室之前，應穿著覆蓋手臂及腿部全長的一件式或兩件式廠服，以及覆蓋足部的廠襪。廠服及廠襪不應對更衣區或製程存在污染風險。

- A.15 每個進入B級或A級區的作業人員在每次進入時，都應穿上適當尺寸的乾淨、經滅菌的防護服裝（包括眼罩及口罩）。

無菌服在一個輪班<shift>期間內，更換之前的最長穿戴時間應作為服裝驗證的一部分予以界定。

PDA's Fundamentals of Environmental Monitoring offers the following Guidance:²⁴

Monitoring Guidance	USP <1116>	EU Annex 1, PIC/S and WHO Annex 4	Japan (Aseptic Processing Guidance)
FREQUENCY Airborne total particulate and viable count.	ISO 5: Each production shift ISO 7: Each operating shift ISO 8: Twice per week	A: In Operation, continuous with frequent viable sampling. B: In operation, frequent particle monitoring required. C, D: Monitoring on risk basis.	A, B: Each operating shift for airborne viable, and continuous for airborne particulate monitoring. C, D: Airborne viable twice per week; airborne particulate once per month.

- A.16 作業期間應定期消毒手套。如果服裝及手套損壞並存在任何污染產品的風險，應立即更換。

2.3 無菌作業人員訓練與驗證

2.3.4 潔淨區的著裝----組織與人事 <A=7; 4/4>:

A.17 可重複使用的潔淨區衣著應在與生產作業充分隔離的洗衣房中清洗，應使用經過驗證的程序，確保衣著在重複的洗衣過程中不會損壞及/或被纖維或微粒污染。所使用的洗衣設施不應引入污染或交叉污染的風險。衣著的不當處理及使用可能會損壞纖維並增加微粒脫落的風險。

洗滌後及包裝前，應目視檢查服裝的損壞及其清潔度。服裝管理過程應作為服裝驗證計畫的一部分進行評估及訂定，並應包括洗衣及滅菌的次數上限。

A.18 在潔淨區的活動如對生產過程不重要，則應儘量減少，特別是在無菌作業進行時。

人員的移動應緩慢、受控且有序的，以避免由於過度劇烈的活動而造成微粒及微生物的過度脫落。

執行無菌操作的作業人員應全程遵循無菌操作技術，以防止氣流變化，從而將品質較低的空氣引入關鍵區域。鄰接關鍵區域的移動應予以限制，並應避免單向氣流(第一手空氣)的路徑受阻。

對氣流可視化研究的回顧應被視為訓練計畫的一部分。

*本章結束

77

第一部分結束 謝謝聆聽

78

無菌產品製造GMP作業

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

林書仲
GMP 顧問
中華無菌製劑協會
2023-04-26 (南區)
2023-05-05 (北區)

前言：解讀 Annex 1 中英對照條文(1/2)

- 研讀
 - 先看中文，涵義不清楚時，再看英文
 - 英文為主，中文為輔
- 中譯：

中文或英文每個字都懂，但不懂整句的真正涵義，或各自解讀。爭議來自不同的GMP知識與經驗。但決策不應違背GMP原則

 - technical or **organizational** measures 技術或**組織**之措施(總則5.19)
 - technological and **organizational** measures 技術性及(程序ICH-Q7)上的措施 (附則1 8.29) 請刪除
- 解讀：8.10 表4 列出在各種級區環境下進行的作業範例。

C級區：待過濾溶液之製備，包括其取樣及**調配**。

Grade C : Preparation of solutions to be filtered including sampling and **dispensing**.
- 問題
 - 調配(**dispensing**)是否包括秤重(**weighing**)作業？
 - 無菌產品(非無菌原料)的秤料作業是否應在**C級區**？

前言：解讀 Annex 1 中英對照條文(2/2)

■ 製造過程：先秤料再調配(調製)

- **Weighing and dispensing** activities are processes of **transferring specific amounts** of powder or liquid raw materials from the bulk container and into smaller units that will be dispensed in specific quantities for batch manufacture.

■ ISPE Baseline Vol 03 Sterile Product Manufacturing Facilities 3rd ed的建議

Table 2.3: Baseline Airborne Environmental Classification for Different Process Steps

All air classifications listed in this table refer to the "in operation" condition.

製程第一步驟Dispensing
第二步驟為Compounding

Typical Process Step	Aseptically Processed Products		Terminally Sterilized Products	
	Background Environment	Product/Container/Closure Exposure	Background Environment	Product/Container/Closure Exposure
Non-sterile raw material dispensing	ISO 8/Grade C	LP/GAAS (Notes 2,6) Local Protection/Grade A Air Supply	ISO 8/Grade C (Note 9)	LP/GAAS (Notes 2,6)
Sterile raw material dispensing (open)	ISO 7/Grade B (Note 1)	ISO 5/Grade A	N/A	N/A

Note 9 : Although many regulatory agencies whose requirements are based on EU Annex 1 [1] allow a Grade D background environment, the **US FDA** requires a minimum background environment which can achieve **ISO 8 conditions "in operation"**. Therefore, **for a global facility, an ISO 8/Grade C may be the most appropriate.** A **Grade D** environment which is classified as **ISO 8 "in operation"** as well as "at rest" is also possible.

補充：ISO 8 = Grade C(動態) or D(靜態)

Annex 1 Draft, 2017

Table 1: Maximum permitted airborne particle concentration during classification

Grade	Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 µm		
	At rest equal to or greater than 0.5 µm per m ³	In operation equal to or greater than 0.5 µm per 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 ^(a)	8

補充：GMP Manual 建議的Grade E、F、G

GMP Manual, 2014 Chapter 11.E Environmental monitoring

GMP Manual, 2014 Chapter 11.2 Environmental monitoring								
cleanliness grade		A	B	C	D	E	F	G
		Annex 1 EU-GMP-Guide				Own definition		
Particle load								
(at rest)	0,5 µm	3,520	3,520	352,000	3,520,000	n.d.	n.d.	n.d.
	0,5 µm	20	29	2,900	29,000	n.d.	n.d.	n.d.
(in operation)	0,5 µm	3,520	352,000	<u>3,520,000</u>	n.d.	<u>3,520,000</u>	<u>3,520,000</u>	n.d.
	5 µm	20	2,900	29,000	n.d.	29,000	29,000	n.d.
Microbiological load								
(in operation)	Air [CFU/m³]	<1	10	<u>100</u>	<u>200</u>	200	500	n.d.
	Settling plate (90 mm) [CFU/4 hours]	<1	5	<u>50</u>	<u>100</u>	100	200	n.d.
	Contact plate (55 mm) [CFU/plate]	<1	5	<u>25</u>	<u>50</u>	100	150	(300)
	Gloves (5 fingers)	<1	5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
D	Sterile preparations	preparation of solution (subsequent sterilisation) with additional measures to minimise contamination, e.g. closed containers						
	Non-sterile products	inhalation preparations						
E	Non-sterile products	production and primary packaging area for ointments, liquids						
F	Non-sterile products	production and primary packaging area for solid oral dosage forms						
G	Surrounding area of F							

補充：整合FDA與PIC/S的要求

ISPE Baseline Vol 03 Sterile Product Manufacturing Facilities 3rd ed, 2018

Table 2.2: Harmonized Designations for Airborne Particulate and Microbial Monitoring Requirements in an Aseptic and/or Terminal Sterilized Processing Facility, including a Correlation of US and EU Regulatory Requirements

Reference	Description			Classification					
ISPE Sterile Product Baseline® Guide (Third Edition)	Harmonized Designations			ISO 5/ Grade A	ISO 6	ISO 7/ Grade B	ISO 8/ Grade C	Grade D	CNC ^(Note 1)
US FDA [3]	ISO Designation			ISO 5	ISO 6	ISO 7	ISO 8	N/A ^(Note 2)	N/A
	In Operation	Maximum no. particles permitted ≥ the stated size	0.5 µm particle/ft³	100	1,000	10,000	100,000	Not defined	Not defined
			0.5 µm particle/m³	3,520	35,200	352,000	3,520,000	Not defined	Not defined
EU [1] and PIC/S [9]	Descriptive Grade			Grade A	N/A ^(Note 4)	Grade B	Grade C	Grade D	Grade D
	In Operation	Maximum no. particles permitted ≥ the stated size	0.5 µm particle/m³	3,520	35,200	352,000	3,520,000	Not defined	Not defined
			5.0 µm particle/m³	20 ^(Note 3)	Not defined	2,900	29,000	Not defined	Not defined

- 送件美國FDA之廠房設計如為D級時，動態分級應符合ISO 8，還需考慮能符合FDA的微生物限量標準(C級)。
- 問題1：條文8.1(最終滅菌)& 8.10(無菌製程)對製備環境的要求？
- 問題2：無菌製劑廠從D級升級到C級的難度與費用，以及好處(Risk/Benefit)？

前言：合規(Regulatory Compliance) (1/2)

法規是用來遵行的

- 解讀條文與執行重點說明
 - 條文列表：了解每章重點及邏輯性 (Road Map)
 - 法規要求：每條分段解讀徹底了解法規的要求(What)
 - 差異分析：考量與工廠作業相關性與品質風險(Why)
 - 執行重點：執行時的科學根據與困難程度(How)
 - 知識管理：引用相關的參考資料(Reference)
- 如何確認符合Annex 1(GMP Compliance)
 - 法規是用來遵行的
 - 由QA主導，每一章節指定負責人，各部門分工合作
 - 負責人根據條文要求，列出廠內相對應的文件(SOP，計畫書等)
 - 檢討目前的文件是否能滿足法規要求？
 - 針對不足之處提出改善方案
 - 列表追蹤，如下頁例

前言：合規(Regulatory Compliance) (2/2)

■ 如何改善以符合Annex 1的要求 - (續)

條文	內容重點	差異分析	改善建議	審查人	附件	備註
8.1	組件和原物料製備的環境：D或C	無差異 (於C級區作業)	無	John	SOP PD11	CCS
8.2	直接包裝容器和組件的清潔確效	部分容器未執行清潔確效	500mL瓶執行確效	Eric	清潔確效計畫書 PV21	

- 改善過程應能進一步了解自己產品的關鍵品質屬性(CQA)與關鍵製程參數(CPP)，以及投入的關鍵原物料與中間製品的關鍵品質屬性(CMA Critical Material Attributes)等，透過品質風險管理(QRM)，持續改善
- 建議提出的改善文件，能參考製藥業當前的最佳作業指引(如PDA，ISPE出版的技術指導文件)
- 努力落實根據知識管理(KM)與品質風險管理(QRM)的GMP
- 藉由改善作業與文件的機會訓練SMEs，強化PQS

補充：舉例說明法規如何解讀與執行(1/4)

4.13 對於傳遞箱及氣鎖室（用於原物料及人員），進出之門不應同時開啟。對於通往 A

4.13 For pass-through hatches and airlocks (for material and personnel), the entry and exit doors should not

第 10 頁，共 87 頁

級及 B 級區域的氣鎖室，應使用互鎖系統。對於通向 C 級及 D 級區域的氣鎖室，應至少使用視覺及/或聽覺警報系統。在需要保持區域隔離的情況下，應建立互鎖門關閉及打開之間的延遲時間。

be opened simultaneously. For airlocks leading to the grade A and grade B areas, an interlocking system should be used. For airlocks leading to grade C and D areas, a visual and/or audible warning system should be operated as a minimum. Where required to maintain area segregation, a time delay between the closing and opening of interlocked doors should be established.

- 問題1：請問4.13之所有規定是否也涵蓋傳遞箱？
- 問題2：所有互鎖門都需建立延遲時間？

補充：舉例說明法規如何解讀與執行(2/4)

- 分段解讀 4.13
 - 對於傳遞箱及氣鎖室(用於原物料及人員)，進出之門不應同時開啟。
 - 對於通往A級及B級區域的氣鎖室，應使用互鎖系統。對於通向C級及D級區域的氣鎖室，應至少使用視覺及/或聽覺警報系統。(2008現行版：未以級區分開要求)
 - 在需要保持區域隔離(area segregation) (2020草案：zone segregation)的情況下，應建立互鎖門(interlocked doors) 關閉及打開之間的延遲時間
- 貴廠的解決方案？
 - 採嚴格標準
 - 傳遞箱也使用互鎖系統
 - 互鎖門都設定延遲時間
 - 或依據藥廠實際狀況
 - 執行適當的QRM
 - 依據CCS決定

補充：舉例說明法規如何解讀與執行(3/4)

■ 關鍵決策(Critical Decision)

□ Annex 1 辭彙定義：

- 氣鎖室：用於維持相鄰房間(通常具有不同空氣潔淨度標準)之氣壓管制且有互鎖門的封閉空間。氣鎖室之目的是在於防止微粒物質及微生物污染物從管制程度較低的區域進入管制程度較高的區域。
 - 互鎖門(interlocked doors)為必備？
 - 封閉空間(enclosed space)(注意門與門縫設計)
- 傳遞艙：與氣鎖室同義(參見氣鎖室定義)，但通常尺寸較小。
 - 合理的尺寸大小？
 - 兩門同時打開是否影響壓差與氣流？
 - 開啟時間的影響？
- 區域隔離(area segregation)：
 - 未見明確定義：第一部總則的用法？GW經驗
 - 隔離什麼：物品、人、空氣、有害物質？
 - 可能風險：造成污染或交叉污染？

補充：舉例說明法規如何解讀與執行(4/4)

■ 關鍵決策(Critical Decision)

- KM：了解產品(CQA)，製程(CPP)，廠房設施與設備的設計(CA，CADE)
 - Critical Aspect (CA)：functions, features, abilities, and performance or characteristics necessary for the manufacturing process and systems to ensure consistent product quality and patient safety.” Ref. ASTM E2500-20, “Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment”
 - 開發前先了解產品的毒性(HBEL, PDE，ADE，MDE)
 - ...
- QRM：危害(Hazard)識別，風險評估，風險控制，風險檢討，風險溝通
 - 對員工、產品、環境的危害
 - 工廠管理原則：安全(工安)、品質(合規)、供給(避免缺貨)、成本、彈性
 - ...
- 找出最佳方案：CCS
 - 新廠：採較嚴格的標準，因為GMP法規為最低標準，會定期更新提高標準
 - 舊廠：努力將剩餘風險(residual risks 8.7)降至可接受的水準，持續改善

大綱 (論壇一)

第八章 生產及特定技術 8.1- 8.139

1. 最終滅菌與無菌操作		<u>解說</u>	
1. 最終滅菌產品	8.1 - 8.6	7 條	1
2. 無菌製備及操作	8.7 - 8.19	13 條	6
2. 無菌產品的完成			
1. 容器密封	8.20 - 8.29	10 條	3
2. 異物檢查	8.30 - 8.33	4 條	2
3. 滅菌			
1. 滅菌	8.34 - 8.49	16 條	8
2. 加熱滅菌	8.50 - 8.54	5 條	2
3. 濕熱滅菌	8.55 - 8.65	11 條	4
4. 乾熱滅菌	8.66 - 8.70	5 條	3
5. 輻射滅菌	8.71 - 8.72	2 條	0
6. 環氧乙烷滅菌	8.73 - 8.78	6 條	0
			29
			共計：79 條

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

1.1 最終滅菌產品 8.1 ~ 8.6

直接包裝容器及組件的清潔確效

8.2 直接包裝容器及組件應使用經過確效的程序清潔，以確保微粒、內毒素/熱原及負荷菌的污染被適當控制。

■ 考量要點

- 直接包裝容器及組件：瓶子(玻璃、塑膠)，膠塞，封塞、針管(Syringe)
- 供應商驗證與進料管控 眼藥水
- 確效計劃：膠塞、LVP瓶內毒素挑戰試驗 (USP <1228.4> Depyrogenation by Rinsing)
- 延伸到其他與產品直接或間接接觸的設備與組件的清潔確效

■ 執行重點

- 清潔程序的關鍵參數：TACT (Temperature, Attrition, Concentration, Time)
- 避免人工清潔，採取自動或半自動清潔方法
- 界定清潔確效取樣方法與規格：微粒(可目視，不可目視USP <790> & USP <788>)；負荷菌 <100CFU/100mL；內毒素 <0.25eu/mL
- 清潔後的乾燥、包裝與儲存應適當管制

■ 參考資料

- PDA TR29 Point to Consider for Cleaning Validation

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

1.2 無菌製備及操作

8.7 – 8.19

界定無菌製程，建立CCS

8.7 應明確界定無菌製程。應識別、評估及適當管制與無菌製程相關的風險以及要求。

工廠的CCS應明確界定這些管制措施的允收標準、監控要求及其有效性審查。應描述及實施管制這些風險的方法及程序。

應正式記錄被接受的殘留風險。

■ 考量要點

- 根據生產流程圖，界定非無菌與無菌作業的邊界(boundary)
- 根據無菌製程的每一步驟識別、評估及管制標準，建立CCS文件
- 連結CCS到相關文件如製造標準書，SOP，工作表單，日誌等
- 利用適當的QRM工具，例如FMEA，執行QRM，記錄殘留風險

■ 執行重點

- 了解產品與製程，在PQS制度下建立CCS文件

■ 參考資料

- PDA TR9023 Contamination Control Strategy Development

使用先進技術

8.9 在可能的情況下，應考慮使用 RABS、隔離裝置或其他系統等設備，以減少對A級區之關鍵介入的需要，並將污染風險降至最低。

也可以考量機器人及製程自動化的技術來消除直接人為的關鍵介入(例如乾熱隧道、凍乾機自動裝載、原位滅菌)。

■ 考量要點

- 慎選隔離設備 參考 ISPE Baseline Vol 03 Chapter 9.4 Factors to Consider When Choosing Among These Technologies
- 比較RABS(如果常開門，就不能稱為RABS)、與Isolator
- 減少A級區人工介入：考量機器人及自動化技術；精細操作先組裝滅菌

■ 執行重點

- 了解GMP趨勢：RABS會被Isolator取代(從無菌保證及運作成本考量)
- 了解Pharma 4.0 (ISPE Pharma 4.0™)：數位化，人工智能，機器學習
- 了解公司發展策略，選擇最佳方案

■ 參考資料

- ISPE Baseline Vol 03 Sterile Product Manufacturing Facilities 3rd ed

設備預先組裝後SIP

8.15 應透過工程設計方法儘量減少無菌操作(包括**非**內建的無菌連接裝置)，例如將設備**預先組裝並滅菌**。

當可行時，與產品接觸的管路及設備應預先組裝並**原位滅菌**。

■ 考量要點

- 最後一道無菌過濾到充填前的管路與設備：組裝後SIP的可行性
- SIP製程開發與確效
- 或，使用SUS及內建的無菌連接裝置(**intrinsic sterile connection devices**)

■ 執行重點

- 檢討製程，必要時重新設計與再確效

■ 參考資料

- PDA TR 61 Steam In Place
- PDA TR 66 Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical Manufacturing
- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2



介入的設計與驗證/核准的介入清單

8.16 應有**核准清單**，列出在生產過程中可能發生且**經允許及驗證**的介入(包括**常規及矯正性之介入**) (參見第9.34點)。

應**仔細設計介入**，以確保有效降低環境、過程及產品的污染風險。設計介入的過程應包括**考慮對氣流、關鍵表面及產品的任何影響**。

應儘可能使用工程解決方案，以儘量減少作業人員在介入期間的動作。

應**全程遵守無菌技術**，包括適當使用**無菌的工具**進行操作。

應首先通過**風險管理及APS**對列出常規性及矯正性的**介入類型**以及如何執行它們的程序，進行評估並保持最新。

應只有在特殊情況下才可**使用未驗證的介入措施**，並適當考慮與介入措施相關的風險且獲得品質部門的授權。

介入的細節應根據製造廠的PQS進行風險評估、記錄及全面調查。

任何**未驗證的介入措施**都應由品質部門進行徹底評估，並納入**批次處置之考量**。

介入的設計與驗證/核准的介入清單

■ 考量要點

- 無菌製程的設計應儘量減少人工介入
- 使用隔離裝置的手套進行無菌操作也是一種介入
- 界定常規性及矯正性介入的細節及驗證
- 驗證介入時氣流變化對品質影響

■ 執行重點 人工無菌操作製程的優化為首要工作

- 製程最佳化：合理化→半自動化→自動化
- 儘可能使用無菌工具執行無菌介入
- 利用氣流視覺化試驗評估介入的風險
- SOP建立核准的介入清單，未驗證介入之批次放行前的處置

■ 參考資料

- PIC/S PI 007-5 Recommendation on Aseptic Processes
- ISO 14644-3 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 3: Test methods

介入及停機記錄在批次紀錄的要求

8.17 介入及停機應記錄在批次紀錄中。

每條生產線停機或介入都應在批次紀錄中充分記錄，包括相關的時間、事件持續時間及參與的作業人員(參見第 9.34 點)。註：9.34 談 APS 的介入驗證

■ 考量要點

- RABS 或 Isolator 是否有自動記錄停機或介入的功能
- 批次紀錄的設計應包括停機或介入細節、使操作員容易遵循

■ 執行重點

- 審查目前的批次紀錄是否合規
- 人員紀律：介入操作的訓練與監督
- 無菌操作時，無法即時記錄於紙本的替代辦法：觀察者記錄，操作者隨後認可補簽名

■ 參考資料

- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

觀察無菌作業

8.19 應由在無菌操作方面具有特定**專業知識的人員**定期觀察無菌作業（包括 APS），以確認作業的正確執行，包括作業人員在潔淨室中的行為，並**糾正所見之不適當操作**。

■ 考量要點

- 觀察方式：透過視窗、閉路電視，錄影
- 有無視線死角：避免關鍵區的死角
- 定期觀察：全程，關鍵製程，合理頻率（每批，每天，每週），變更時
- 觀察記錄：SOP，紀錄表格，作為批次放行審查的文件

■ 執行重點

- 觀察人員的專業訓練
- 不當操作的即時糾正
- 觀察記錄的審核

■ 參考資料

- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

2. 無菌產品的完成

2.1 容器密封

8.20 – 8.29

密封方法確效

8.21 最終容器應採用經過適當**確效的方法密封**。

■ 考量要點

- 不同容器的密封設備：熔封(ampoule)，捲縮封蓋(vial)，壓蓋密封
- 密封設備的驗證
- 密封製程的開發與確效

■ 執行重點

- 產品開發：選擇合適的容器/封蓋系統
- 製程開發：密封製程的關鍵參數與管制範圍
- 密封方法確效：容器封蓋完整性檢測方法與驗證

■ 參考資料

- USP <1207> Package Integrity Evaluation—Sterile Products
- USP <1207.1> Package Integrity Testing in the Product Life Cycle—Test Method Selection and Validation
- USP <1207.2> Package Integrity Leak Test Technologies

熔合密封容器的完整性

8.22 當最終容器以**熔封方式密封**時，例如：吹製-充填-密封(BFS)、成型-充填-密封(FFS)、小容量及大容量注射用袋(SVP & LVP)、玻璃或塑膠安瓿，應評估並確定**影響密封完整性的各關鍵參數及變數**，並在操作過程中有效地控制與監測。

玻璃安瓿、BFS 單元及**小容量容器** (≤ 100 ml) 應使用經確效的方法進行**100% 完整性測試**。

大容量容器 (> 100 毫升)，在符合科學正當性且有數據證明現有製程的一致性及嚴謹的製程控制下，**減少取樣**可能是可以接受的。

應該注意的是，**目視檢查**不被認為是可接受的完整性測試方法。

■ 考量要點

- 熔合密封的產品與容器種類
- 完整性測試方法與驗證
- 100%檢測或取樣測試的科學正當性

■ 執行重點

- 界定完整性的測試方法與規格

非熔合密封容器的完整性

8.23 使用熔封以外之方式密封的產品，應取樣並以確效的方法檢查其完整性。測試頻率應基於所使用之容器及密封系統的知識與經驗。

應使用符合科學正當性的抽樣計畫。樣品量應基於供應商管理、包裝組件規格及製程知識等資訊。

■ 考量要點

- 非熔合密封的產品與容器：Vial, Bottle
- 完整性測試方法與設備：方法確效
- 抽樣計畫的合理性(確效、例行)：測試頻率，樣品量

■ 執行重點

- 供應商驗證
- 包材規格與進料管制
- 密封的關鍵參數與製程管制，包括取樣計畫(開始、結束、停機...)

■ 參考資料

- PDA TR86 Industry Challenges and Current Technologies for Pharmaceutical Package Integrity Testing

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

2.2 異物檢查

8.30 -8.33

2.2 異物檢查

8.30 **所有**已充填的注射用產品容器都應個別檢查外來污染或其他缺陷。

缺陷分類及嚴重程度應在驗證期間根據風險與歷史知識決定。需要考慮的因素包括但不限於缺陷對患者及給藥途徑的潛在影響。

應該對不同的**缺陷類型進行分類並分析批次的表現**。當批次缺陷數量異於日常生產時(依據例行及趨勢數據)，應進行調查。

應建立並維護**缺陷資料庫(defect library)**，該資料庫收集所有已知的缺陷分類。缺陷資料庫應使用於生產和品保人員的**教育訓練**。

初始檢查合格的容器於**後續抽樣及檢查**，不應發現嚴重缺陷。後續發現任何嚴重缺陷都應**啟動調查**，因其顯示初始檢查過程可能失敗。

2.2 異物檢查

■ 考量要點

- 異物檢查內容：產品內異物、容量、顏色、容器、封蓋之缺陷
- 缺陷分類：玻璃、纖維...其他缺陷等
- 嚴重程度：嚴重(造成血管阻塞、無菌性)、中度(影響功能)、其他
- 每批審查：界定總體/個別缺陷不良率的限量
- 建立**缺陷資料庫**：依產品類型分組；定期更新；用於訓練與驗證
- 抽樣檢查：取樣計畫(ISO 2859)，合格標準，不合格調查，重檢

■ 執行重點

- 收集不良品，建立缺陷資料庫
- 審查既有SOP，工作表單，分析未符合要求的項目
- 合規改善計畫：**建議協會成立IG，派人參加PDA或ECA的訓練課程**

■ 參考資料

- USP <790> Visible Particulates in Injections
- USP <1790> Visual Inspection of Injections

人工異物檢查

8.31 當以人工進行檢查時，應在適當且經管制的照明與背景條件下進行。

檢查速率應適當管制和驗證。

執行檢查的作業人員應至少每年接受一次目視檢查驗證（如果平時有戴眼鏡者於驗證時應佩戴矯正鏡片）。

驗證作業應使用取自製造廠缺陷資料庫套組的適當樣品，並考慮最差狀況（例如檢查時間、產品經由輸送帶系統傳送給作業人員的產線速度、容器尺寸或疲勞度），並應考量包括視力檢查。

應儘量減少作業人員的分心，並應在檢查時經常進行適當時間的休息。

人工異物檢查

■ 考量要點

- 人工異物檢查條件的管制：黑/白背景，亮度(2000-3750 lux)，速度
- 作業人員應至少每年接受一次視力檢查與目視檢查驗證
- 以缺陷資料庫套組於最差狀況進行驗證
- 避免作業人員的分心(音樂、聊天)
- 適當時間的休息時間(5分/小時)

■ 執行重點

- 全人工或半自動檢查
- 檢查條件的管制
- 檢查人員的訓練與驗證

■ 參考資料

- PDA TR79 Particulate Matter Control in Difficult to Inspect Parenterals
- PDA TR85 Enhanced Test Methods for Visible Particle Detection and Enumeration on Elastomeric Closures and Glass Containers

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

3.1 滅菌 8.34 – 8.49

選擇滅菌製程的優先順序

8.34 **可行時**，最終產品應使用經過確效與管制的滅菌程序進行最終滅菌，因為這比經過確效與管制的無菌過濾製程及/或無菌操作提供了**更高的無菌保證程度**。當產品不可能進行最終滅菌，則應考慮使用無菌操作後的最終熱處理，並結合無菌操作以提高無菌保證程度。

■ 考量要點

- ❑ 製程開發時，最終滅菌為第一選擇
- ❑ 無菌操作後的最終熱處理
- ❑ 無菌操作

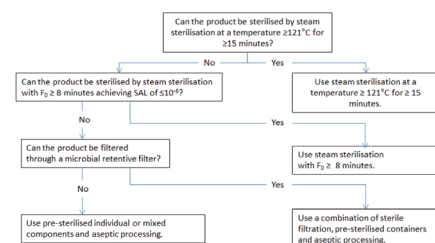
■ 執行重點

- ❑ 根據EMA滅菌方法的決定樹(decision tree)進行滅菌製程開發
- ❑ 如選用無菌操作必須有合理的解釋，證明產品無法最終滅菌

■ 參考資料

- ❑ EMA Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container

Figure 1 Decision tree for sterilisation choices for aqueous products



各種裝載型式的確效與再確效

8.38 應為所有滅菌製程建立**確效的裝載型式**，各裝載型式應**定期再確效**。**最大及最小裝載**也應被視為整體裝載確效策略的一部分。

■ 考量要點

- 依據滅菌行程與製程需求建立各裝載型式
- 依據滅菌物的裝載型式適當分組
- 依據作業需求建立最大與最小裝載
- 定期以具有代表性的裝載型式執行再確效(輪流及頻率的合理性)

■ 執行重點

- 了解所有滅菌行程與裝載型式
- 固定或變動的裝載，變動範圍，有效分組 (PDA TR01 Chapter 5.5 Bracketing: by Product Formulation, Container Size/Filled Volume, Item, Load)

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes - Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control

滅菌過程檢討與再確效頻率

8.39 應基於風險按預定的時間間隔**檢討及確認**滅菌過程的有效性。

加熱**滅菌週期**應以被認為是**最差狀況的裝載型式**，最低再確效頻率**至少每年一次**。

其他裝載型式應依CCS 中證明合理的頻率進行確效。

■ 考量要點

- 滅菌過程定期檢討(validation review)與再確效(revalidation)
- 加熱滅菌週期至少每年一次以最差狀況的裝載型式再確效
- 其他裝載型式應依CCS 中證明合理的頻率進行確效。

■ 執行重點

- 滅菌確效主計畫書界定關鍵參數持續確認(continuous verification)，定期檢討(validation review)與再確效(revalidation)的頻率
- 滅菌機配備數位化、智慧型的製程參數管控能力

■ 參考資料

- PDA TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

滅菌失敗/偏離調查

8.41 應有適當機制來偵測**不符合確效參數**的滅菌週期。

應調查任何**失敗的或偏離確效**程序的滅菌作業（例如：較長或較短的加熱階段）。

■ 考量要點

- 從整個滅菌週期訂定合理的管制項目與管制範圍，包括升溫、滅菌、冷卻、乾燥等各階段的時間、溫度與壓力
- SOP規範失敗或偏離確效範圍的調查與處置方式：重新滅菌可行性？

■ 執行重點

- 定義關鍵製程參數(CPP)與主要製程參數(KPP)
- 偏離CPP與KPP的調查與處理方式：預測性保養(Predictive Maintenance)

■ 參考資料

- PDA TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes
- PDA TR03 Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization

BI 管制

8.43 BI的可靠性很重要。應**驗證BI供應商**，且應控制其**運輸及儲存條件**，避免損害BI品質。

在使用新的BI批次之前，應確認該批次之**指示微生物的數量、純度及鑑別**。對於其他關鍵參數，**例如D值與Z值**，通常可以使用合格供應商提供的批次證明書。

■ 考量要點

- BI種類與來源：供應商驗證，管制運輸及儲存條件
- 進料檢驗：每批指示微生物的數量、純度及鑑別
- D值與Z值：使用合格供應商提供的批次證明書

■ 執行重點

- 建立檢驗BI的實驗室能力，至少包括數量、純度及鑑別

■ 參考資料

- USP-NF <55> Biological Indicators—Resistance Performance Tests
- USP-NF <1229.5> Biological Indicators for Sterilization

區分未滅菌及已滅菌的物品

8.44 應有明確的方法區分未滅菌及已滅菌的產品、設備及組件。

用於盛裝產品、其他設備及/或組件之**籃子或托盤**等器具應清楚地標明(或以**電子方式追蹤**)**產品名稱、批號以及是否已滅菌**。

當合適時，可以使用如高壓滅菌膠帶或輻射指示劑之類的**指示劑**來標示該批次(或**子批次**材料、組件、設備)是否已經過滅菌處理。

然而，這些指示劑僅顯示已經歷滅菌過程；它們並不表示產品為無菌或達到要求的無菌保證程度。

■ 考量要點

- 區分未滅菌及已滅菌的方法：滅菌機兩側實體隔離，滅菌物/車標示
- 標示：產品名稱、批號以及已滅菌(指示劑變色)

■ 執行重點

- 實體隔離加上標示為最佳區分方法
- 選用適當的標示卡與指示劑：標示卡的材質可耐高溫或濕汽

■ 參考資料：同 8.41

滅菌物的包裝

8.46 需要時，原物料、設備及組件應以適用於**特定材質之確效方法**進行滅菌。滅菌後應提供適當的保護以防止再次污染。

如果滅菌物品在滅菌後不立即使用，則應使用**適當密封**的包裝儲存，並應建立**最長保持時間**。

在證明合理的情況下，**多層無菌包裝**的組件，如果無菌包裝的完整性及構造可讓作業人員在將物品轉移到 A 級的過程**易於消毒**(例如，通過使用多層無菌包裝，每次從較低級區轉移到較高級區時可逐層去除)，則不須儲存於潔淨室。

如果以密封包裝達到保護，則該包裝作業應在滅菌前進行。

■ 考量要點

- 選用合適的包材：透氣性，保護性，韌性，完整性
- 多層包裝：證明包裝完整性可儲存於倉庫；外表平滑，容易清潔消毒
- 包裝後再滅菌，可避免無菌操作的汙染風險

■ 執行重點

- 選用合適的包材進行滅菌前的包裝；包裝密封程序的確效(參見8.48)

包裝密封程序的確效

8.48 對密封於包裝或容器中的原物料、設備、組件和輔助物品進行滅菌時，應**驗證其包裝**能將微粒、微生物、內毒素/熱原或化學污染的風險降至最低，且適用於所選的滅菌方法。

包裝**密封的程序應予確效**。確效應考慮無菌保護屏障系統的完整性、**滅菌前**的最長保持時間及已滅菌物品的**最長架儲期**。

使用前應檢查每件已滅菌物品之無菌保護屏障系統的完整性。

■ 考量要點

- 包裝或容器的性能驗證：可避免汙染，不受滅菌方法的影響
- 密封程序的確效：包括滅菌前保持時間，及最長架儲期的完整性
- 使用前檢查包裝完整性：目視，物理測試

■ 執行重點

- 選擇合適的包裝或容器
- 密封程序(考量CPP)與洩漏試驗(考量CQA)方法的確效
- 界定包裝效期：使用前目視檢查

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

3.2 加熱滅菌

8.50 – 8.54

監控與紀錄儀器

8.50 應使用具有適當準確度及精確度的設備，以電子或紙本的方式記錄每一個加熱滅菌週期。

系統的控制及監測儀器應具有保障措施及/或冗餘配置，以檢測不符合確效參數要求的週期，並中止或判定該週期失敗（例如，使用雙重控制/雙探針連接到獨立的控制及監測系統）。

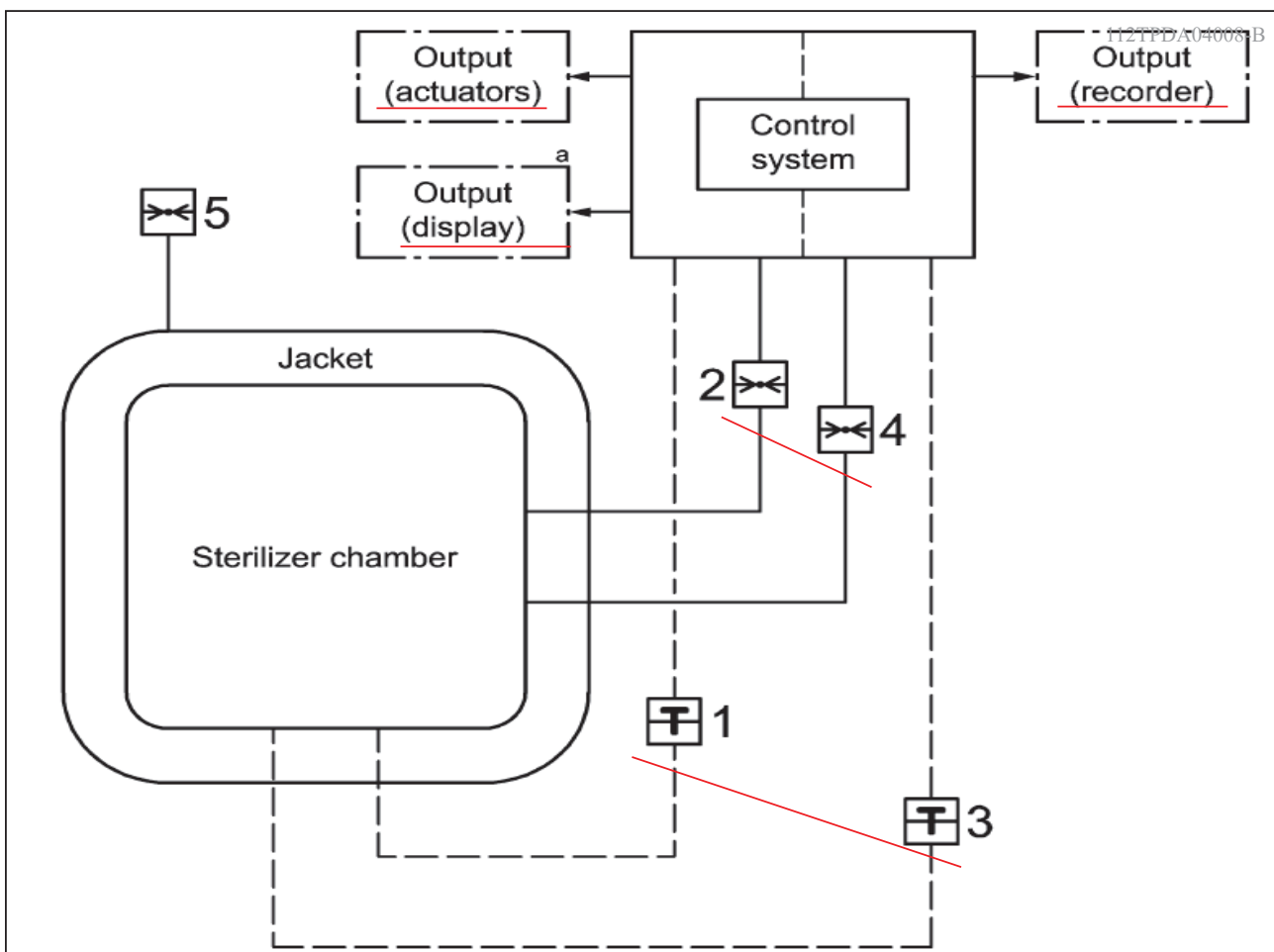
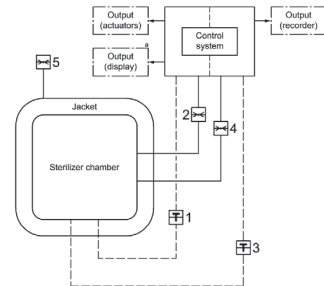
■ 考量要點

- 加熱滅菌機的種類：乾熱與濕熱
- 監控與紀錄儀器的種類及其準確度與精確度
- 是否有雙探針連接到獨立的控制及監測系統

■ 執行重點

- 確認相關設備是否有雙探針連接到獨立的控制及監測系統
- 紀錄器是否具備適當準確度及精確度(濕熱：Resolution<0.1K，Tolerance<0.5K)

■ 參考資料：EN 285



例行滅菌與確效探針位置的相關性

8.51 用於控制及/或記錄的溫度探針的位置應在確效期間確定，並根據系統設計進行選擇，以便正確記錄並代表例行滅菌週期條件。

應設計確效研究來證明系統控制及記錄的探針位置的合適性，並應包括在確效期間使用位於相同位置的獨立監測探針確認這些探針的功能及位置。

■ 考量要點

- 界定例行滅菌週期之控制及記錄的溫度探針的位置
- 確效時使用獨立監測探針確認系統控制及記錄探針位置的合適性

■ 執行重點

- 確認例行滅菌週期之控制及記錄的溫度探針位置
- 例行監控與確效時最冷點的相關性
- 確效時使用獨立監測探針

■ 參考資料

- EN 285

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

3.3 濕熱滅菌

8.55 - 8.65

滅菌前、後檢查裝載物的乾燥度

8.56 除密封於容器中的產品外，待滅菌的物品應是乾燥的，並用可允許空氣移除及蒸汽滲透，且防止滅菌後再次污染的保護性屏障系統進行包裝。

從滅菌器中取出後，所有裝載的物品都應是乾燥的。應通過目視檢查確認裝載的乾燥度，作為滅菌過程允收標準的一部分。

■ 考量要點

- 包材的透氣性(允許空氣移除及蒸汽滲入)及保護性
- 確認裝載的乾燥度：滅菌前、後的滅菌物必須目視檢查

■ 執行重點

- 清洗後的物品是否需要乾燥：層流機下吹乾，烘箱乾燥
- 滅菌機使否有滅菌後的乾燥行程設計
- 界定乾燥度量化的規格：乾燥粉末充填用膠塞，乾燥度是關鍵因素

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

滅菌確效標準與關鍵製程參數管制

8.59 多孔週期的確效應包括計算平衡時間、暴露時間、壓力及溫度的相關性以及滅菌期間的最低/最高溫度範圍。

液體週期的確效應包括溫度、時間及/或 F_0 。

關鍵製程參數應符合規定的限值(包括適當的容許偏差)，並作為滅菌確效及例行滅菌週期可接受標準的一部分。

■ 考量要點

- 多孔週期的確效規格壓力及溫度的相關性(參考ISO 17665-2; Table C.1 and IAPWS Tables)
- 液體週期的確效規格
- 關鍵製程參數的規格與管制範圍

■ 執行重點

- 界定合理的確效規格
- 界定合適的例行管制項目與範圍

■ 參考資料

- PDA TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

空氣移除

8.61 當滅菌過程包括**空氣移除**時(例如高壓滅菌器中的多孔裝載、凍乾艙)，應充分保證在滅菌前及**滅菌過程中**去除空氣。

對於高壓滅菌器，這應該包括**空氣移除測試週期**(通常**每天進行**)或使用**空氣檢測**系統。

待滅菌的**裝載設計**應支持有效的**空氣去除**，及**易於排水**以防止冷凝水的積聚。

■ 考量要點

- 移除空氣的方法與驗證：預真空、後真空、空氣檢測器
- 檢測頻率：每天
- 滅菌裝載的設計：能有效去除空氣，易於排水

■ 執行重點

- 空氣移除測試週期的驗證：Bowie and Dick Test或Air Detector
- 裝載設計：打開閥門，大體積物品至於下方，冷凝水容易排除

■ 參考資料：PDA TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

SIP系統的設計及確效 (1/2)

8.63 當原位蒸汽處理系統用於滅菌時(例如用於**固定管道、容器及凍乾機艙體**)，系統應經過**適當設計及確效**，確保系統的所有部分都經過所需的處理。

在例行使用過程中，應在**適當位置**監測系統的**溫度、壓力及時間**，以確保所有區域都得到有效且可重複的滅菌。

在初始及定期**確效**期間，這些位置應被證明**具代表性**，且與升溫最慢的**位置相關**。

經原位蒸汽滅菌的系統，應該保持**完整性**，並且當操作需要時，在使用前**保持正壓**，或配備**滅菌級空氣過濾器**。

SIP系統的設計及確效 (2/2)

■ 考量要點

- SIP系統的設計及確效
- 例行過程中監測溫度、壓力及時間的位置與確效時最冷點的相關性
- 滅菌後保持完整性：持壓試驗
- 配備滅菌級空氣過濾器(空氣乾燥，無菌調製桶或儲存桶)

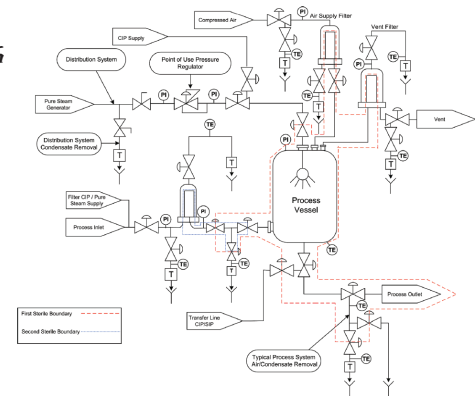
■ 執行重點

- 以滅菌確效最冷點作為日常作業的監測點
- 蒸氣滅菌後的乾燥程序
- 確保滅菌後系統完整性
- 使用前維持系統正壓

■ 參考資料

- PDA TR 61 Steam In Place

Figure 4.2-1 Example of Steam Distribution and Process Tank Layout



Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

3.4 乾熱滅菌 8.66 – 8.70

乾熱隧道的關鍵製程參數

8.67 乾熱滅菌/去熱原隧道的配置應維持適當的壓差及氣流，確保氣流保護 **A 級滅菌區** 的完整性及性能。

應評估壓差曲線圖。

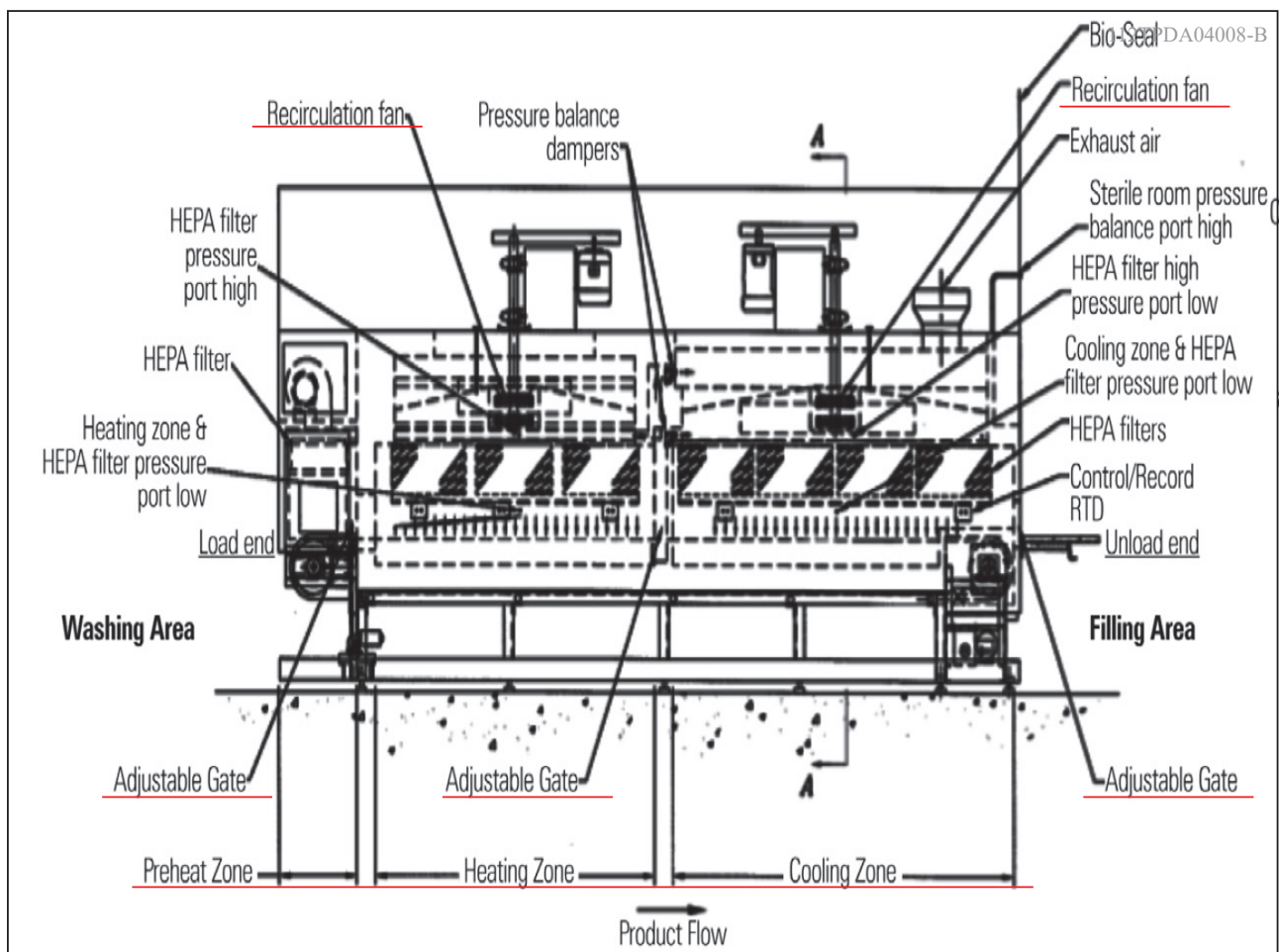
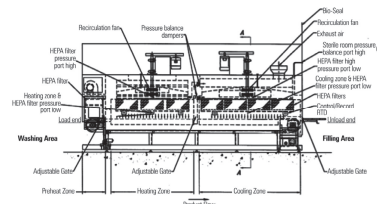
應評估任何氣流變化的影響，以確保維持加熱曲線。

供應到隧道的所有空氣都應至少通過 HEPA 過濾器，並且應進行定期測試（至少每半年一次）以證明空氣過濾器的完整性。

任何與已滅菌組件接觸的隧道組件都應進行適當的滅菌或消毒。

在確效及/或例行處理期間應考慮的關鍵製程參數應包括但不限於：

- i. 輸送帶速度或滅菌區內的停留時間，
- ii. 溫度 - 最低及最高溫度，
- iii. 物料/物品的熱滲透，
- iv. 熱分佈/均勻性，
- v. 由熱分佈及熱滲透研究相關的壓差曲線所確定的氣流。



乾熱隧道的關鍵製程參數

■ 考量要點

- 壓差及氣流：壓差與溫度曲線圖
- A級區管制：每半年再驗證
- 冷卻區的隧道組件進行適當的滅菌、去污或消毒
- 關鍵製程參數：輸送帶速度，最大溫差，熱分佈，熱滲透，壓差曲線

■ 執行重點

- A級區的壓差曲線圖、氣流與溫度變化的研究與驗證
- A級區的再驗證：參考Annex 1 4.32有關再驗證的項目與頻率
- 冷卻區的隧道組件的去污(VHP或消毒)
- 界定關鍵製程參數的管制範圍

■ 參考資料

- PDA TR03 Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization
- USP-NF <1228.1> Dry Heat Depyrogenation

去熱原的確效標準

8.68 當使用熱處理作為任何組件或與產品接觸的設備/原物料的去熱原製程的一部分時，應進行確效研究以證明該製程提供了合適的 F_h 值並使內毒素濃度至少降低 $3 \log_{10}$ 。

當達到這一標準時，不用額外的要求來證明滅菌效果。

■ 考量要點

- 乾熱去熱原確效：合適的 F_h 值，使內毒素濃度至少降低 $3 \log_{10}$
- 完成去熱原確效，不用再執行滅菌確效

■ 執行重點

- 內毒素挑戰試驗：濃度至少降低 $3 \log_{10}$
- 界定 F_h 值的規格： $\geq$ 最冷點 F_h 值

■ 參考資料

- PDA TR03 Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization
- USP-NF <1228.1> Dry Heat Depyrogenation

烘箱乾熱滅菌/去熱原確效

8.70 **乾熱烘箱**通常用於直接包裝材料、起始原料或原料藥滅菌或去熱原，但也可用於其他製程。

除非保持包裝的完整性，否則在整個滅菌及滅菌後的保持過程中，乾熱烘箱對潔淨度等級相對較低的潔淨區應**保持正壓**。

所有進入烘箱的空氣都應通過**HEPA 過濾器**。

在驗證及/或例行操作中應考慮的關鍵製程參數應包括但不限於：

- i. **溫度**，
- ii. **暴露期間/時間**，
- iii. **艙室壓力**（用於維持相對高壓），
- iv. **風速**， 影響滅菌艙上、下層風量及溫度分布
- v. **烘箱內的空氣品質**，
- vi. 物料/物品的**熱滲透**（加熱緩慢的各點），
- vii. **熱分佈/均勻性**，
- viii. 待滅菌/去熱原物品的**裝載型式及配置**，包括**最小及最大裝載量**。

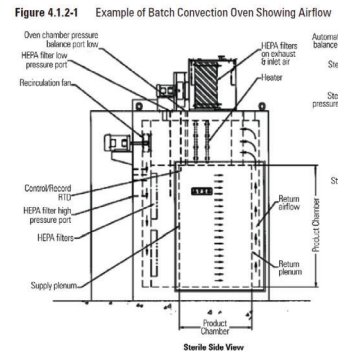
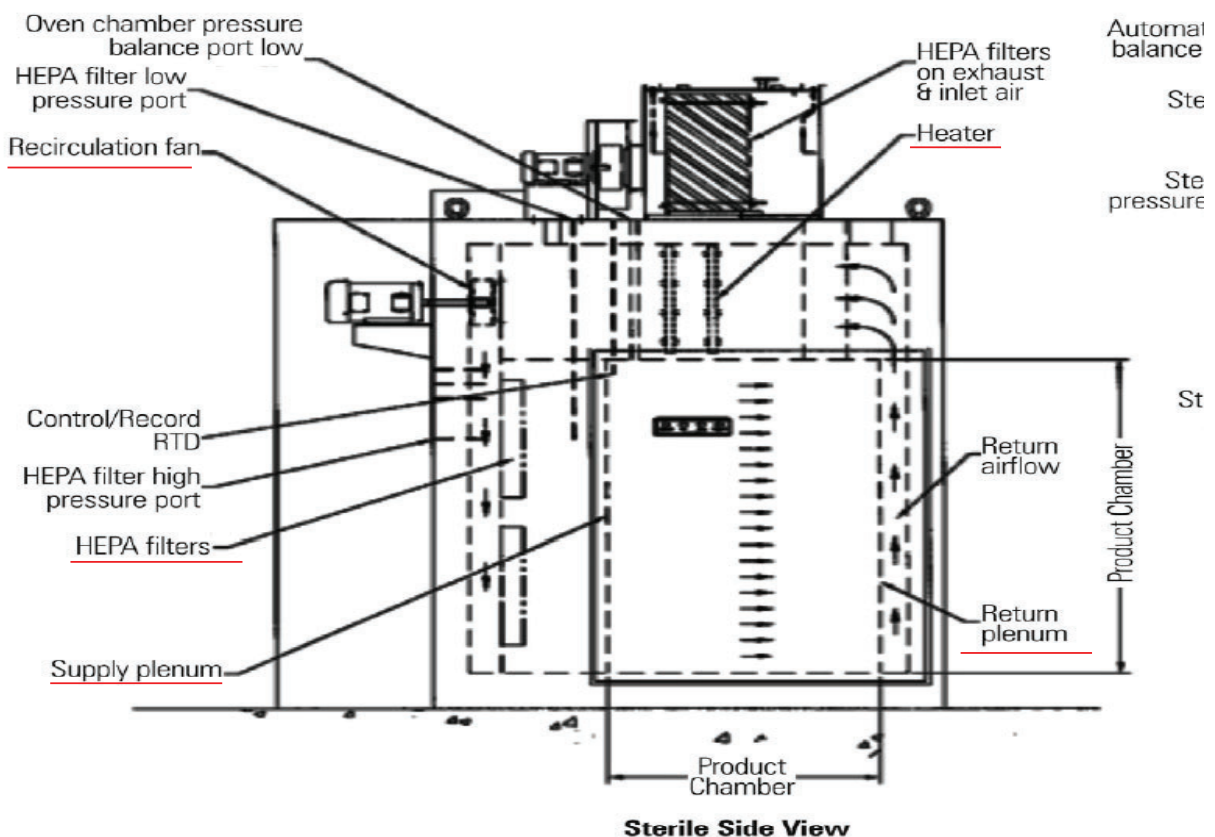


Figure 4.1.2-1 Example of Batch Convection Oven Showing Airflow



烘箱乾熱滅菌/去熱原確效

■ 考量要點

- 用途：直接包裝材料、起始原料或原料藥滅菌或去熱原
- 保持正壓：滅菌及滅菌後到使用前
- HEPA 過濾：A級環境(ISO 5)
- 驗證及/或例行操作的關鍵製程參數與管制範圍

■ 執行重點

- 風速與艙室壓力的設定與管制範圍
- 烘箱內的空氣品質：於作業中(高溫)測試
- 裝載型式及配置，包括最小及最大裝載量
- 確效：熱分佈/均勻性，熱滲透，BI挑戰試驗

■ 參考資料

- PDA TR03 Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization
- USP-NF <1228.1> Dry Heat Depyrogenation

複習 - 課前測驗題

1. (O) 無菌操作：每條生產線停機或介入都應在批次紀錄中充分記錄，包括相關的時間、事件持續時間及參與的作業人員 (8.17)
2. (O) 異物檢查：應建立並維護缺陷資料庫(defect library)，該資料庫收集所有已知的缺陷分類。缺陷資料庫應使用於生產和品保人員的教育訓練。(8.30)
3. (O) 濕熱滅菌：多孔週期(porous cycles)的確效應包括計算平衡時間、暴露時間、壓力及溫度的相關性以及滅菌期間的最低/最高溫度範圍。(8.59)
4. (O) 乾熱滅菌：乾熱烘箱在驗證及/或例行操作中應考慮的關鍵製程參數應包括烘箱內的空氣品質(8.70)

大綱 (論壇二) - 下回待續

第八章 生產及特定技術 8.1- 8.139(續)

1. 對無法在最終容器中滅菌的產品進行過濾滅菌	8.79 – 8.95	17
2. 成型-充填-密封 (FFS)	8.96 – 8.104	9
3. 吹製-充填-密封(BFS)	8.105 – 8.120	6
4. 凍乾	8.121 – 8.126	6
5. 密閉系統	8.127 – 8.130	4
6. 一次性使用系統 (SUS)	8.131 - 8.139	9

第九章環境與製程監測 (Environmental & process monitoring)

1. 概述	9.1 – 9.3	3
2. 環境與製程監測	9.4 – 9.13	10
3. 環境監測—總微粒	9.14 – 9.21	6
4. 環境及人員監測—微生物	9.22 - 9.31	10
5. 無菌製程模擬 (APS) (亦稱為培養基充填)	9.32 – 9.49	18

第十章品質管制 (Quality Control ,QC)	10.1 – 10.11	11
-------------------------------	--------------	----

詞彙 (Glossary)	共計：109 條
---------------	----------

謝謝聆聽

Q & A

補充資料

Annex 1 8.1 – 8.78 未解說條文

組件及原物料製備場所的級區要求

- 8.1 **組件及原物料的製備**至少應在**D級**潔淨室中進行，以降低微生物、內毒素/熱原及微粒污染的風險，使產品適合滅菌。

當**產品**處於高風險或異常風險的微生物污染中(例如，**產品**支持微生物生長，**產品**必須在充填前長時間保存，或**產品**大部分未在密閉容器中加工)，則至少應在**C級**環境中製備。

軟膏劑、乳膏劑、懸液劑及乳劑的製備在最終滅菌前應至少在**C級**環境中進行。

- **考量要點** Preparation of components and materials
 - 組件及原物料的製備：洗瓶，洗封蓋，調製(秤料)...
 - 產品風險：促菌性，長時間保存
 - 製程風險：採開放式作業
 - 軟乳膏劑的風險：基劑的促菌性，包覆性；不易除去微生物及微粒
- **執行重點**
 - 了解組件、原物料與產品CQA，製程CPP -- Science Based
 - 執行QRM，完成CCS，確定作業場所 -- Risk Based

充填區與背景的級區要求

8.3 最終滅菌產品的充填，應至少在 C 級環境中進行。

8.4 當經過CCS確認產品存在異常的環境污染風險，例如，充填作業緩慢、容器為廣口、或在密封前必須暴露數秒鐘以上之時間，則產品應在A級區充填，充填背景至少為C級。

■ 考量要點

- 充填至少在 C 級環境中進行
- 充填時產品暴露於環境的風險：A/C級區
- 如何界定與管制充填作業或廣口瓶？

■ 執行重點

- 全面了解產品與製程風險
- 執行QRM，建立CCS

充填前的過濾

8.5 半製品溶液的操作應包括過濾步驟，於可能的情況下，在充填到最終產品的容器之前使用微生物滯留過濾器以減少負荷菌及微粒之含量；並且在製備及充填之間應訂定容許的最長時間。

■ 考量要點

- 選擇適當等級的微生物滯留過濾器(孔徑0.45或0.22μm)
- 過濾系統與充填系統的設計：中間是否需要緩衝桶
- 可行時，採密閉式的調製與藥液傳輸系統

■ 執行重點

- 製程確效計畫書：管制製程中半製品的微生物/微粒子
- 界定管制製造時間與各個半製品充填前的保持時間(hold time)

■ 參考資料

- PDA TR 26 Sterilizing Filtration of Liquid

不同級區的作業範例

8.6 表 3 中提供在不同級區的作業範例。

表 3：製備及加工最終滅菌之作業及級區範例

A 級區	- 當產品的充填處於異常風險時。
C 級區	- 當溶液的調製處於異常風險時。 - 產品的充填。
D 級區	- 供後續充填溶液的製備及組件之準備。

■ 考量要點

- 同前，執行QRM/CCS

無菌製備全程污染管制

8.8 無菌環境的製備過程中，在所有作業階段（包括半製品在滅菌之前及之後的階段），以及直到產品被密封在最終容器，應根據藥廠的CCS採取預防措施，以儘量減少微生物、內毒素/熱原及微粒之污染。

潔淨室中應儘量減少容易產生微粒及纖維的材料存在。

■ 考量要點

- 無菌製程根據CCS全程管控
- 潔淨室(A、B、C、D級區)的材料管制：無纖維
- 微粒、微生物、內毒素/熱原三種污染的關聯性

■ 執行重點

- CCS對無菌製備過程的微生物、內毒素/熱原及微粒污染應建立更嚴謹的管控策略
- 建立CCS可考量相關的QRM文件

■ 參考資料

- PDA TR44 Quality Risk Management for Aseptic Processes.

各種級區的作業範例 (1/2)

8.10 表 4 列出在各種級區環境下進行的作業範例。

A級區

- 充填設備的無菌組裝。
- 在最後一個滅菌級過濾器後的無菌連接（當已滅菌的產品接觸表面在其連接處有暴露表面）。這些連接處應儘可能使用原位蒸汽滅菌。
- 無菌調製及混合。
- 補充無菌半製品、容器及封蓋。
- 從滅菌器中取出及冷卻未受保護(例如無包裝)的物品。
- 無菌充填線中未包裝之無菌直接包裝組件的暫置及輸送。
- 無菌充填、安瓿及小瓶等容器的密封、打開的或部分封塞的小瓶的轉移。
- 凍乾機裝載。

B級區

- 做為支持A級區之背景（當不在隔離裝置中時）。
- 供等待移入A級區的設備、組件及輔助物品在不受周遭環境影響的情況下輸送或暫置。

各種級區的作業範例 (2/2)

8.10 表 4 列出在各種級區環境下進行的作業範例。

C級區

- 待過濾溶液之製備，包括其取樣及調配。

D級區

- 設備之清潔。
- 清潔後的組件、設備及配件之處理。(Handling of components, equipment and accessories after cleaning)
- 滅菌前，在HEPA 過濾氣流下組裝已清潔的組件、設備及配件。
- 使用內建的無菌連接裝置，來組裝已密封及無菌的SUS。

■ 考量要點

- 審查工廠目前的作業是否符合法規要求的級區
- 是否在HEPA 過濾氣流下組裝已清潔的組件、設備及配件

■ 執行重點

- 審查那些作業未合規(non-compliance)
- 改善對策：組裝後CIP與SIP的可能性，或使用SUS

無菌製備

8.11 對於**最終配方無法過濾**的無菌產品，應考慮以下因素：

- i. 所有與產品及組件接觸的設備在使用前都應進行滅菌。
- ii. 所有原料或半製品均應滅菌並以無菌操作方式添加。
- iii. 待分裝之溶液或半製品應滅菌。

■ 考量要點

- 無法過濾除菌的產品：粉劑，懸液劑...
- 設備、原料或半製品的滅菌方法開發與確效
- 無菌製程的設計與確效：調製採用密閉式的無菌傳送

■ 執行重點

- 滅菌方法的開發與確效：兼顧無菌性與安定性
- 無菌製程的開發與確效：密閉式無菌投料

■ 參考資料

- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

無菌設備、組件之拆封、組裝及準備的作業環境

8.12 與產品**直接或間接接觸**的已滅菌設備、組件及輔助物品之拆封、組裝及準備，應被視為無菌操作，並在具有B級背景的A級區中進行。

無菌產品的充填線組裝及充填應視為無菌操作，並在具有B級背景的A級區中進行。

在使用隔離裝置的情況下，背景應符合第4.20點。

■ 考量要點

- 界定那些設備、組件及輔助物品會與產品直接或間接接觸
- 了解那些充填線作業屬於無菌操作
- 了解無菌物品傳至A級區的路徑與無菌操作

■ 執行重點

- 了解目前的製程設計是否合規
- 檢討改善方案

■ 參考資料

- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

軟、乳膏的無菌製備環境

8.13 無菌產品如軟膏、乳膏、懸液劑及乳劑等的製備及充填，當產品及成分暴露在環境中且產品不經後續過濾(通過滅菌級過濾器)或最終滅菌時，應在具有B級背景的A級區中進行。

當使用隔離裝置或 RABS 時，背景應符合第 4.20 點。

■ 考量要點

- 哪些軟、乳膏製劑無法使用無菌過濾，而須採用無菌製備
- 使用隔離裝置的背景環境：C或D
- RABS 的背景環境：B

■ 執行重點

- 了解目前的製程設計是否合規
- 審核改善方案

■ 參考資料

- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

無菌連結

8.14 **無菌連接**應在具有B級背景的A級區中進行，以減少環境的任何潛在污染，除非隨後進行原位滅菌或使用內建無菌的連接裝置進行。

內建無菌連接裝置(*intrinsic sterile connection devices*)的設計應降低污染風險。

當使用隔離裝置，其背景應符合第 4.20 點。

應適當評估無菌連接並確認其有效性。

有關內建無菌連接裝置的要求，參見第 8.129 及 8.130 點。

■ 考量要點

- 了解那些作業屬於無菌連結，以及連結可能產生的風險
- 儘量減少無菌連結的作業：組裝後SIP，使用內建無菌連接裝置

■ 執行重點

- 無菌連結：列表評估其風險
- 改善方案：使用內建無菌連接裝置

■ 參考資料

- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

界定無菌操作各工程最長的時間及確效

8.18 無菌製備及操作的各工程期間應儘量縮短，並限制在經界定及確效的最長時間內，包括：

- i. 設備、組件及容器的清潔、乾燥及滅菌之間的保持時間；
 - ii. 已滅菌之設備、組件及容器在使用前及充填/組裝期間的保持時間；
 - iii. 已去污染之環境的保持時間（例如在RABS或隔離裝置使用前）；
 - iv. 從產品製備開始到滅菌或通過微生物滯留濾器過濾(適用時)，再到無菌充填過程結束的時間。
- 考慮到產品成分及規定的儲存方法，每種產品應分別界定最長允許時間；
- v. 已滅菌產品在充填前的保持時間；
 - vi. 無菌操作時間；
 - vii. 充填時間。

界定無菌操作各工程最長的時間及確效

■ 考量要點

- 建立各個產品完整的製造流程圖與製造標準書
- 建立每一單元操作的時間與轉移到下一單元的保持時間
- 考量可能的最長時間(worst case)

■ 執行重點

- 設定合理的等待時間
- 列入產品製程與APS的確效項目

■ 參考資料

- PIC/S PI 007-5 Recommendation on Aseptic Processes
- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

開口的直接容器的保持環境

8.20 開口的直接容器應保持在具適當背景(如第4.20點所述)的A級條件下。對於**部分封塞**的小瓶或預充填式的注射容器，請參閱第8.126點。

8.126 裝載(及卸載，在凍乾物尚未密封且暴露的情況下)設計的考慮要點包括但不限於...

■ 考量要點

- 滅菌後到封蓋前開口的直接容器的保持環境：A級
- 無菌容器移入A級區的方法：自動或人工
- A級緩衝區：拆封前容器外包裝的清潔與消毒

■ 執行重點

- 無菌容器來源：RTU或乾熱滅菌(烘箱或隧道)
- 要參考Annex 1其他條文有關無菌容器移轉的要求

■ 參考資料

- PDA Points to Consider for Aseptic Processing, Part 1 & Part 2

真空密封容器的完整性

8.24 **真空下密封**的容器，應在認可/放行前之一段界定的適當時間後及架儲期間，測試其真空度的維持。

■ 考量要點

- 真空下密封的產品與容器
- 真空度管制範圍，避免產品沸騰
- 安定性結果與真空度變化趨勢

■ 執行重點

- 界定真空密封的關鍵參數與製程管制
- 界定安定性試驗的檢測項目與頻率

■ 參考資料

- TR8621 Industry Challenges and Current Technologies for Pharmaceutical Package Integrity Testing (page 20 : Vacuum stoppering... creating a vacuum in the syringe, thus pulling the plunger into the syringe...)

運輸極端條件對密封性影響

8.25 容器密封完整性的確效，應考慮可能對容器完整性產生負面影響的任何運輸或裝運需求(例如，減壓或極端溫度)。

■ 考量要點

- 需冷凍儲存的產品
- 儲存或運輸條件：溫度與壓力的變化範圍
- 實際狀況的裝運研究(shipping study)

■ 執行重點

- 了解實際運輸的溫度與壓力變化
- 容器封蓋的開發與驗證包括溫度與壓力變化的測試

■ 參考資料

- USP (1207) Package Integrity Evaluation—Sterile Products
- PDA TR8621 Industry Challenges and Current Technologies for Pharmaceutical Package Integrity Testing

小瓶封蓋：微粒管制

8.26 如果用於小瓶捲縮封蓋的設備會產生大量微粒，則應採取防止微粒污染的措施，例如將設備放置在配備適當抽氣的實體隔離工作站。

■ 考量要點

- 小瓶封蓋的設備與驗證：捲縮或壓蓋
- 鋁蓋品質與產生微粒的相關性
- 封蓋站與充填站實體隔離
- 抽氣設備的有效性驗證

■ 執行重點

- 產生的微粒是否影響級區的潔淨度
- 抽氣設備如設於A級區不可影響單向氣流

■ 參考資料

- ISPE Baseline Vol 03 Sterile Product Manufacturing Facilities 3rd ed

無菌封蓋與潔淨封蓋的環境要求

8.27 無菌充填產品的小瓶封蓋，可使用滅菌瓶蓋進行**無菌操作**，或在無菌操作區外進行**潔淨操作**。

採用後者時，小瓶離開無菌操作區之前應受到A級條件的保護；之後，封塞的小瓶應以A級空氣保護，直到完成鋁蓋捲縮為止。**供應A級空氣**的背景環境至少應符合D級區要求。

當封蓋是人工作業，則應在適當設計的隔離裝置中的A級條件下，或在具有B級背景的A級區進行。

■ 考量要點

- 選擇無菌封蓋或潔淨封蓋
- 潔淨封蓋站的設計與驗證
- 有無人工封蓋作業

■ 執行重點

- 妥善評估無菌封蓋或潔淨封蓋的優劣

潔淨封蓋的管制

8.28 當無菌充填產品的封蓋是採提供A級空氣保護的潔淨操作時，小瓶之膠塞有**漏塞或置放離位**者，應在封蓋前移除。

另，應具備經適當驗證的**自動方法檢測膠塞高度**。

■ 考量要點

- 自動檢測膠塞高度的方法與驗證
- 自動移除漏塞或膠塞離位的設備驗證

■ 執行重點

- 界定可接受的膠塞高度規格與驗證

■ 參考資料

- ISPE Baseline Vol 03 Sterile Product Manufacturing Facilities 3rd ed

潔淨封蓋時人工介入的管制

8.29 當封蓋作業站需要人員介入時，應採用適當的技術性及(程序~~ICH-Q7~~)上的措施防止直接接觸小瓶，使污染降到最低。RABS及隔離裝置可能有助於確保所需條件。

■ 考量要點

- 技術性措施：評估安裝RABS及隔離裝置的需求
- 程序性措施：SOP細節規範，無菌工具，無菌手套，人員訓練/驗證
- 減少人為介入：有效檢測並自動排除漏塞或膠塞離位的不良

■ 執行重點

- 評估無菌封蓋或潔淨封蓋之優劣
- 技術性措施應優於程序性措施

■ 參考資料

- ISPE Baseline Vol 03 Sterile Product Manufacturing Facilities 3rd ed

自動異物檢查

8.32 當使用自動方法檢查時，其程序應確效，證明可以檢出可能影響產品品質或安全性的已知缺陷，且其檢出能力應等同或優於人工檢查方法。設備的性能應在啟動前和整個批次中定期使用具有代表性的缺陷品進行挑戰。

■ 考量要點

- 設備驗證：缺陷資料庫套組
- 製程確效：設定檢出能力
- 挑戰試驗頻率：啟動前和整個批次中定期挑戰

■ 執行重點

- 收集不良品，建立缺陷資料庫套組
- 設定檢出標準

■ 參考資料

- 同8.30

缺陷類型和數量的趨勢分析

8.33 應記錄檢查的結果，並對**缺陷類型和數量**進行**趨勢分析**。也應依據統計學原理對各種缺陷類型的不合格比例進行趨勢分析。

當觀察到**不良趨勢**時，應評估對市場產品的影響以作為調查的一部分。

■ 考量要點

- 收集缺陷類型和數量依據統計學原理進行趨勢分析
- 不良趨勢的定義：缺陷總數量或嚴重缺陷數量上升
- 不良趨勢調查：風險評估對市場產品的影響

■ 執行重點

- 收集每批檢查結果建立歷史資料
- 依據統計學原理進行趨勢分析
- 定期審查趨勢變化

■ 參考資料

- 同8.30

滅菌設備選擇與滅菌週期開發

8.35 **滅菌設備與滅菌週期**/程式的選擇、設計與位置，應基於科學原則以及證明滅菌過程可再現及可信賴的數據。

應界定所有參數，關鍵者應予管控、監測並記錄。

■ 考量要點

- 滅菌設備的選擇與驗證
- 滅菌週期的開發與確效
- 關鍵參數的監控與紀錄

■ 執行重點

- 了解目前的滅菌設備(濕熱、乾熱或其他)
- 界定滅菌的關鍵參數與管制範圍
- 審查確效與例行作業的數據

■ 參考資料

- PDA TR48 Moist Heat Sterilizer System - Design, Commissioning, Operation, Qualification and Maintenance

滅菌過程確效

8.36 所有滅菌過程應予確效。

確效研究應考慮產品成分、儲存條件，以及從開始準備待滅菌產品或原物料到滅菌之間的最長時間。

在採用任何滅菌過程之前，其對產品及設備的**適用性**，以及每種裝載的全部待滅物品每次都能達到預期**滅菌**條件的**效能**，應藉由物理量測及適當時搭配生物指示劑(BI)，進行確效。

為有效滅菌，產品全部及設備與組件的所有表面均應受到必要的處理，且相關程序應予設計以確保達到此目的。

滅菌過程確效

■ 考量要點

- 管制滅菌前的負荷菌
- 滅菌條件：應同時考慮滅菌物的安定性與無菌保證程度
- 滅菌確效：物理量測搭配生物指示劑(BI)
- 最差狀況：產品全部及設備與組件的所有表面均應受到必要的處理

■ 執行重點

- 訂定合理的負荷菌規格
- 滅菌過程有效分組：液體或多孔行程；滅菌條件；裝載種類

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes - Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control

採用藥典未收載的滅菌方法

8.37 當採用的產品滅菌方法未在現行版的藥典中描述，或用於非單純水溶液的產品時，應特別注意。在可能的情況下，加熱滅菌是首選方法。

■ 考量要點

- 首選藥典的滅菌方法：EP與USP的差異
- 非單純水溶液的產品：有機溶液，軟乳膏
- 加熱滅菌是首選：濕熱(121C，15分)優於乾熱(160C，120分)

■ 執行重點

- 儘量選用藥典收載的滅菌方法
- 必要時可考量新的滅菌方法

■ 參考資料

- USP <1229> Sterilization of Compndial Articles
- USP <1229.12> New Sterilization Methods

建立所有滅菌過程的例行操作參數

8.40 應建立並遵守所有滅菌過程的例行操作參數，例如：物理參數及裝載型式。

■ 考量要點

- 滅菌過程的開發數據
- 滅菌過程的確效數據
- 建立所有滅菌過程的例行操作參數

■ 執行重點

- 審查確效資料與例行操作參數的一致性與合理性
- 審查例行操作參數是否在管制範圍

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes - Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control
- TR0313 Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization

BI生物挑戰試驗

8.42 在適當位置放置合適BI應被視為支持滅菌過程確效的一種附加方法。BI應根據製造商的說明書進行儲存及使用。

當BI用於支持確效及/或監控滅菌過程（例如環氧乙烷滅菌），對每一個滅菌週期應進行陽性對照測試。

如果使用BI，則應採取嚴格的預防措施以避免將微生物污染轉移到製造或其他測試過程中。

不應僅用BI結果推翻其他關鍵參數及製程設計要素。

■ 考量要點

- BI用於確效或日常監控(僅EO滅菌)
- 避免BI污染工作現場或其他測試
- BI結果僅作為輔助物理參數的判定

■ 執行重點

- 依法規或要點的規定選擇適當的BI

■ 參考資料：同8.41

滅菌紀錄

8.45 每次滅菌操作都應有滅菌紀錄。

每一個週期都應該有唯一的標識碼。

應審查及核准滅菌紀錄的符合性，以作為批次認可/放行程序的一部分。

■ 考量要點

- 採用數位式的滅菌紀錄：方便審查，利於進行關鍵參數的趨勢分析
- 週期標識碼：滅菌機自動產出可追蹤的序號或其他
- 審核滅菌紀錄：比對規格數據(較客觀、精確)，比對確效標準圖

■ 執行重點

- 建立週期標識碼：如過設備無法自動產出，需採人工編碼方式
- 審核滅菌紀錄

轉移到A級區

8.47 如果原物料、設備、組件和輔助物品在密封包裝中進行滅菌後轉移到A級區，則應使用適當確效的方法（例如，氣鎖室或傳遞箱）進行，同時消毒密封包裝的外部表面。還應考慮使用快速傳送對接口技術。

應證明這些方法可有效控制A級區及B級區域的潛在污染風險，同樣，應證明將物品移入B級區及A級區的消毒程序，可有效地將包裝上的任何污染降至可接受程度。

■ 考量要點

- 轉移到A級區的方法：透過傳遞箱或RTP
- 物品移入B級區及A級區的消毒程序的確效

■ 執行重點

- 移入B級區及A級區的移轉程序與消毒程序的確效

不能滅菌物品的消毒程序確效

8.49 對於非直接或非間接接觸產品，且為無菌操作所必須，但不能滅菌的原物料、設備、組件及輔助物品，應有有效且經確效的消毒及轉送程序。

這些物品一經消毒，應加以保護以防止再次污染。

這些物品及其他代表潛在污染的途徑，應涵蓋在環境監測計畫中。

■ 考量要點

- 消毒及轉送程序的確效
- 消毒後物品的保護
- 傳送途徑的環境監測

■ 執行重點

- 確認那些關鍵原物料、設備、組件消毒後進入A級區
- 消毒方法確效

滅菌開始計時的管制溫度

8.52 在**開始計算滅菌時間**之前，整個裝載應達到要求的溫度。

在裝載內使用參考探針控制的滅菌週期，應特別考慮，確保裝載探針的溫度在週期開始前，控制在規定的溫度範圍內。

■ 考量要點

- 確認滅菌行程啟動計時的溫度探針位置
- 確認此探針是否裝載的最冷點

■ 執行重點

- 確認滅菌行程啟動計時的機制

■ 參考資料

- EN 285

冷卻滅菌物的無菌介質與冷卻條件

8.53 加熱滅菌週期的高溫階段完成後，應採取預防措施，以防止滅菌裝載物在**冷卻過程**中被污染。任何與產品或滅菌物料接觸的冷卻液體或氣體都應經過滅菌。

■ 考量要點

- 使用何種介質冷卻滅菌物：氣體或液體
- 滅菌物的冷卻條件：速冷或緩冷，避免影響包裝完整性
- 確認冷卻介質的無菌性：無菌過濾膜完整性測試，無菌試驗

■ 執行重點

- 確認冷卻介質的無菌性
- 注意冷卻條件，避免影響包裝完整性

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes - Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control

參數放行

8.54 在核准以**參數放行**的情況下，應有穩健的系統運用於產品生命週期內確效及製程例行監控。該系統應予定期審查。**附則 17** 提供關於參數放行的進一步指導。

■ 考量要點

- 了解參數放行的好處：即時放行
- 是否有參數放行的計畫：依產品個別申請，最終滅菌先行
- 了解監管單位的立場：Annex 17尚未翻譯成中文

■ 執行重點

- 評估參數放行與無菌試驗的優缺點
- 參數放行的可行性

■ 參考資料

- PIC/S GMP Guide Annex 17
- PDA TR30 Parametric Release

濕熱種類及應用

8.55 **濕熱滅菌**可以使用**蒸汽**（直接或間接接觸）達成，但也包括其他系統，例如**超熱水**系統（噴淋或浸泡週期），可用於可能被其他滅菌週期設計造成破損的容器（例如吹製-充填-密封的容器、塑膠軟袋）。

■ 考量要點

- 濕熱種類：蒸汽，蒸汽與空氣混合，超熱水
- 超熱水週期：減少容器變形、破損

■ 執行重點

- 開發合適的濕熱滅菌製程
- 多孔/硬質週期：使用高壓蒸氣，時間短
- 液體產品：使用超熱水，減少容器變形、破損

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes - Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control

多孔/硬質物品滅菌週期：監控壓力

8.57 對於**多孔物品滅菌週期**(硬質物品)，應監控並記錄過程的時間、溫度及壓力。每件滅菌物品從高壓滅菌器中取出時，應檢查是否有損壞、包裝材料**完整性以及濕氣**。任何發現不符合預期用途的物品都應移出製造區域並進行調查。

■ 考量要點

- 那些滅菌屬於多孔/硬質物品滅菌週期
- 滅菌機是否能監控時間、溫度及壓力
- 如何檢測包裝的完整性以及濕氣
- 不良品檢查程序：移除與調查

■ 執行重點

- 滅菌機是否能監控壓力，如何設定壓力管制範圍
- 包裝完整性的檢測方法

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

溫度監控探針的位置：最冷點

8.58 能夠進行**預真空滅菌週期**的高壓滅菌器，應在整個滅菌期間記錄滅菌艙**排水口的溫度**。

適當時也可以使用**裝載探針**，但控制系統應保持與裝載確效時相關。

對於原位蒸汽滅菌系統，在整個滅菌期間應記錄適當之冷凝水排放點的溫度。

■ 考量要點

- 預真空滅菌週期：是否監測排水口的溫度
- 使用裝載探針與確效的相關性：是否為最冷點
- SIP：全程記錄適當之冷凝水排放點的溫度

■ 執行重點

- 確認溫度監控探針的位置是否為最冷點

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

滅菌器定期的洩漏測試

8.60 當真空階段是週期的一部分或系統在滅菌後恢復到(returned to)低於滅菌器周圍環境的壓力時，應定期（通常每週）對滅菌器進行洩漏測試。

■ 考量要點

- 滅菌週期是否包括真空階段(pre/post vacuum)
- 洩漏測試方法
- 測試頻率：每週

■ 執行重點

- 滅菌週期壓力的變化與管制
- 洩漏測試方法

■ 參考資料

- EN 285

避免最終滅菌之軟質容器的變形及損壞

8.62 應通過適當的週期設計及控制，例如設定正確的壓力、加熱與冷卻的速率以及裝載型式，以防止最終滅菌的軟質容器的變形及損壞(例如由吹製-充填-密封或成型-充填-密封技術生產的容器)。

■ 考量要點

- 軟質容器(BFS, FFS)最終滅菌週期的開發與確效數據
- 變形及損壞的比例
- 是否設定合適的壓力、加熱與冷卻的速率以及裝載型式

■ 執行重點

- 設定滅菌週期合適的壓力、加熱與冷卻的速率以及裝載型式

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

超熱水滅菌系統

8.64 使用超熱水作為傳熱介質的液體裝載週期中，熱水應持續地接觸所有要求的點位。

初始驗證研究應包括整個裝載的溫度測繪。

應對設備進行例行檢查，以確保噴嘴(入水處)沒有堵塞，且排水管沒有碎屑。

■ 考量要點

- 液體裝載週期使用超熱水滅菌：浸泡式或噴淋式
- 整個裝載的溫度測繪：入水點與出水點的流速與溫度與流速管制
- 例行檢查入水與出水處沒有堵塞

■ 執行重點

- 超熱水滅菌系統的驗證

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

超熱水滅菌確效

8.65 超熱水的高壓滅菌器中對液體裝載的滅菌確效應包括整個裝載的溫度測繪與熱滲透以及再現性研究。

裝載物的所有部分應均勻加熱，並在規定的時間內達到要求的溫度。

例行溫度監測的探針應與驗證過程中確定的最差狀況位置相關聯。

■ 考量要點

- 確效：整個裝載的溫度測繪與熱滲透以及再現性研究
- 裝載物能均勻加熱，並在規定的時間內達到要求的溫度
- 例行溫度監測的探針應與確效時最冷點的相關性

■ 執行重點

- 液體裝載的裝載型式與滅菌確效
- 例行溫度監測探針的代表性

■ 參考資料

- TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes

乾熱滅菌/去熱原的原理與應用

8.66 **乾熱滅菌**利用高溫空氣或氣體對產品或物品進行滅菌。乾熱滅菌特別適用於以熱去除難消除的耐熱污染物，例如內毒素/熱原，通常用於製備無菌充填的組件。

當在既定限度內例行操作時，產品、組件或設備所暴露之時間及溫度的組合應產生合乎需要且可再現的致死率及/或內毒素/熱原的去活化/去除水準。

該過程可以在烘箱中或在連續隧道過程中進行，例如用於玻璃容器的滅菌及去熱原。

■ 考量要點

- 乾熱用途：產品或物品的滅菌，無菌充填組件的滅菌及去熱原
- 乾熱滅菌/去熱原的條件設定：時間及溫度的組合
- 設備：烘箱或連續隧道

■ 執行重點

- 了解乾熱滅菌/去熱原的原理與應用

■ 參考資料

- PDA TR 03 Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization

內毒素挑戰試驗

8.69 確效時應使用加入**內毒素的容器**，並應透過**全面核算**對該容器進行謹慎管理。

容器應代表正常生產所用的材料（涉及包裝材料的組成、孔隙率、尺寸、額定容量）。

還應證明內毒素的**含量及回收效率**。

■ 考量要點

- 內毒素挑戰試驗容器的全面核算
- 試驗容器的代表性
- 檢測內毒素的含量及回收效率

■ 執行重點

- 選擇具有代表滅菌裝載的容器，適當標記，正確核算挑戰容器數量
- 內毒素試劑的含量測試，內毒素挑戰量的回收率測試

■ 參考資料

- USP-NF <1228.5> Endotoxin Indicators for Depyrogenation

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

3.5 輻射滅菌

8.71 – 8.72

3.5 輻射滅菌8. – 8.70

8.71 **輻射滅菌**主要用於對熱敏感的原物料及產品的滅菌。**紫外線**照射不是可接受的滅菌方法。有關游離輻射滅菌的指引詳見附則 12。

8.72 確效過程應確保已考量**產品密度及包裝**等變數的影響。

■ 考量要點

- 用途：用於對熱敏感的原物料及產品的滅菌
- 了解附則 12的要求
- 界定滅菌物(產品)的密度及包裝

■ 執行重點

- 委外滅菌：供應商(滅菌工廠)驗證
- 簽訂品質合約

■ 參考資料

- ISO 11137 Sterilization of health care products - Radiation

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

3.6環氧乙烷滅菌

8.73 – 8.78

不得已才使用環氧乙烷(EO) 滅菌

8.73 本方法應**只用在沒有其他方法可用**的情形。

在製程確效期間，應證明環氧乙烷(EO)對產品無損害及其除氣所容許的條件與時間，可將任何殘留的環氧乙烷氣體及其反應產物減低至該類產品或原物料所界定之允許限量。

■ 考量要點

- 儘量不使用環氧乙烷(EO) 滅菌：殘留的毒性，環保問題
- 證明環氧乙烷(EO)對產品無損害
- 除氣的條件與時間可將殘留環氧乙烷及其反應產物減低至允許限量

■ 執行重點

- 證明環氧乙烷(EO)對產品無損害或殘留
- 除氣的條件與時間
- 殘留環氧乙烷及其反應產物之允許限量與檢測方法

■ 參考資料

- ISO 11135 Sterilization of Health Care Products—Ethylene Oxide
- USP <228> Ethylene Oxide and Dioxane

了解被滅菌物質與其包材的屬性

8.74 氣體與微生物細胞**直接接觸**是必要的，應採取預防措施以避免微生物可能被包覆在諸如晶體或乾燥的蛋白質等物質中。包裝材料的性質、孔隙率及數量會顯著影響滅菌過程。

■ 考量要點

- 氣體與微生物細胞直接接觸才能殺菌
- 避免微生物可能被包覆在諸如晶體或乾燥的蛋白質等物質中
- 包裝材料的性質、孔隙率及數量會顯著影響滅菌過程

■ 執行重點

- 了解被滅菌物質與其包材的屬性

■ 參考資料

- ISO 11135 Sterilization of Health Care Products—Ethylene Oxide

有效控制濕度及溫度

8.75 暴露於氣體之前，應使原物料與製程所需的**濕度及溫度**達到平衡。使用蒸汽對裝載物進行滅菌前的溼度調整，蒸汽應具有適當的品質；在滅菌前達到該狀態所需的時間，應依相對需求加以均衡，縮減至最短。

■ 考量要點

- 使原物料與製程所需的濕度及溫度達到平衡
- 快速達到平衡的時間
- 調整溼度的蒸汽品質應予管制

■ 執行重點

- 有效控制濕度及溫度
- 使用潔淨蒸汽(clean steam)調整溼度

■ 參考資料

- ISO 11135 Sterilization of Health Care Products—Ethylene Oxide

使用適當的生物指示劑進行監控

8.76 每一個滅菌週期都應使用適當的生物指示劑進行監控，並將適當數量的測試單元分佈在整個裝載中的特定位置，這些位置在確效期間已被證明是最差狀況。

■ 考量要點

- 每一個例行的滅菌週期都須使用生物指示劑進行監控
- BI的數量與位置為確效期間已被證明是最差狀況

■ 執行重點

- 選用適當的生物指示劑放置在最差狀況位置

■ 參考資料

- ISO 11135 Sterilization of Health Care Products—Ethylene Oxide

管制滅菌的關鍵製程參數

8.77 滅菌製程確效及日常監控應考慮的關鍵製程參數，包括但不限於：

- i. EO氣體濃度，
- ii. 壓力，
- iii. 使用的 EO 氣體量，
- iv. 相對濕度，
- v. 溫度，
- vi. 暴露時間。

■ 考量要點

- 界定關鍵製程的參數
- 管制關鍵製程參數的方法

■ 執行重點

- 界定確效及日常監控的規格與管制方法

■ 參考資料

- ISO 11135 Sterilization of Health Care Products—Ethylene Oxide

排除EO的製程確效

8.78 滅菌後，**裝載物應通氣**以使 EO 氣體及/或其反應產物從包裝產品中釋出到預定水準。通氣過程可在滅菌器內及/或單獨的通氣艙或通氣室內進行。通氣階段應作為整體 EO 滅菌製程確效的一部分進行確效。

■ 考量要點

- 界定程序有效通氣以排除EO
- 殘留限量與檢測辦法
- 執行通氣有效性的製程確效

■ 執行重點

- 執行通氣有效性的製程確效：考量環境與產品的殘留量

■ 參考資料

- ISO 11135 Sterilization of Health Care Products—Ethylene Oxide

