

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(二)

日期：(北區)民國 112 年 8 月 7 日

(南區)民國 112 年 8 月 1 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
13:40-15:00	➤ 論壇一重點回顧：談 Annex 1 的文件架構 ➤ 過濾滅菌：系統設計、確效、PUPSIT、冗餘過濾系統、空氣過濾器 ➤ 先進製藥技術：FFS、BFS、凍乾、密閉系統、SUS	TPDA 林書仲 GMP 顧問
15:00-15:20	休 息	
15:20-16:40	➤ 環境監測計畫：總微粒監測、環境與人員的微生物監測 ➤ 無菌製程模擬：制定 APS 計畫、連續的 APS (Campaign APS)、失敗調查 ➤ 品質管制：負荷菌監測、無菌試驗(子批次的取樣計畫)、快速/替代檢測方法	TPDA 林書仲 GMP 顧問
16:40-17:00	交 流 討 論 及 課 後 測 驗	TFDA 長官 及講師

目 錄

頁次

◆ 論壇一回顧 - Annex 1的文件架構.....	5
◆ 論壇二 - Annex 1的文件架構(續論壇一).....	8
◆ 過濾滅菌.....	9
◆ 環境與製程監測.....	27
◆ 品質管制.....	42
◆ 補充資料(其他未解說之條文8.79-10.11).....	49

無菌產品製造GMP作業論壇(二)

Annex 1 重大變更條文解說與執行重點

林書仲
GMP 顧問
中華無菌製劑協會
2023-08-01 (南區)
2023-08-07 (北區)



1

112TPDA04023

TFDA 參與Annex 1的修訂 - 台灣的驕傲

Ref. Annex 1 Conference Dec. 2022, ECA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

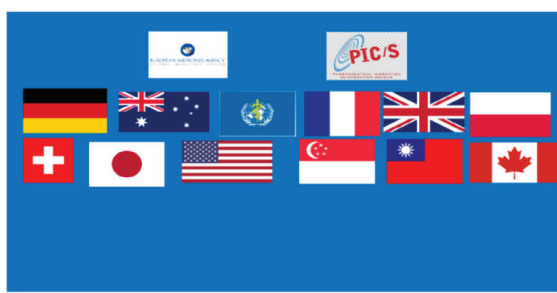
Update to the Annex 1 Guideline on Manufacture of Sterile Products
2022 Annex 1 Conference - 14th - 15th December 2022

Roberto Conocchi - Inspection Office, EMA

General Overview of the drafting process

2015	2017	2020	2022
Concept paper	PC 6000 comments	targeted PC 2000 comments	IWG adoption

Composition of Drafting Group



General Overview Public Consultation

Comment's distribution by chapters

Chapter	Comments
chapter 1	39
chapter 2	61
chapter 3	13
chapter 4	504
chapter 5	57
chapter 6	168
chapter 7	130
chapter 8	549
chapter 9	206
chapter 10	79
Glossary	111

2

PIC/S GMP Guide 附則1 無菌產品製造

修訂版生效日期 2023-08-25

112TPDA04023

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國112年6月14日
發文字號：衛授食字第1121103187號
附件：西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)之附則1中英文對照規範乙份



主旨：公告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部、附則）」之附則1規定，除8.123點自113年8月25日生效外，其餘自112年8月25日生效。**Why?**

社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
TPDA 中華無菌製劑協會

3

112TPDA04023

如果未能及時完成 - EMA 建議

Ref. Annex 1 Implementation IG, PDA

Let me try to summarize my take away from the meeting with the EMA Inspector Working Group on March 9, 2023. Pls be aware this is my understanding - official minutes from the EMA team have not been issued yet. They will be shared once received.

EMA是否提供業者詢問的平台？

-Will EMA implement a platform where industry could request clarification and ask questions - e.g., to verify Annex 1 requirements for special cases?

Any question/doubt should be submitted/discussed by each company/site with the local authorities first. Should the inspectors or the professional associations identify topics requiring (or for which there is a benefit for) wider discussion - they can be escalated to the EMA IWG. This might result in a Q&A session on the EMA Website.

-How are inspectors using the revision during 'pre-implementation period' inspections? 實施日前的稽查標準？

New requirements cannot be enforced before the official deadline (Aug 25, 2023 and Aug 25, 2024 for #8.123). Industry must be aware that some requirements are not really new, just better described in the revised Annex, thus observations will be raised for those, as applicable

-If, in an exceptional case, a company is not capable of implementing all the requirements by the prescribed due date(s), will inspectors accept a longer implementation plan, provided that it is duly justified?

無法及時完成，是否同意合理的展延計畫？

Industry must do all efforts to comply with all requirements by the deadlines. Whether this is not possible (eg Inspectors are aware of some technical challenges for the implementation of specific requirements), a discussion with the local regulators must take place - providing a reasonable implementation plan and sound, risk based, mitigation actions. This is not different from any other gaps vs regulation that a site may have. Inspectors will decide on acceptability of the plan and compliance status of the site, based on the above information.

社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
TPDA 中華無菌製劑協會

本資料非經許可不得翻印

解讀 Annex 1 – 誰的責任？

GMP稽查六大系統的主管

■ 略讀

- 內容由2008年版的16頁(1原則+127條)，大幅增加至2020年版的59頁(293條)，解讀難度增高
- 藥廠日常作業(SOPs)與法規條文的連結度偏低
- 通常只在GMP稽查時或被問到時才會閱讀法規條文
- 先看中文，涵義不清楚時，再看英文 (9.21)
- 中文或英文每個字都懂，但不懂整句或條文的真正涵義，不知如何執行 (9.36) 生產後或連續的APS” (end of production or campaign APS) ?
- 各自解讀的爭議來自不同的產品知識，GMP認知及工作經驗

解讀 Annex 1 - 落實於日常工作

■ 研讀

- 條文列表：了解每章重點及邏輯性 (Document Map)
- 法規要求：條文太長容易斷章取義，合理分段，徹底了解法規要求(What)
- 作業連結：將法規要求與業界指引(PDA,ISPE)列入文件的參考資料(How)
- 面對稽查：考量法規與工廠作業相關性的品質風險與科學根據(Why)
- 建立共識：透過討論，考量品質風險並連結至病人安全(Patient Safety)
- 仍有爭議時應回歸GMP總則每一章與附則開頭的原則(Principle)

原文太長不易解讀，容易斷章取義

8.87 The integrity of the sterilised filter assembly should be verified by integrity testing before use (pre-use post sterilisation integrity test or PUPSIT), to check for damage and loss of integrity caused by the filter preparation prior to use. A sterilising grade filter that is used to sterilise a fluid should be subject to a non-destructive integrity test post-use prior to removal of the filter from its housing. The integrity test process should be validated and test results should correlate to the microbial retention capability of the filter established during validation. Examples of tests that are used include bubble point, diffusive flow, water intrusion or pressure hold test. It is recognized that PUPSIT may not always be possible after sterilisation due to process constraints (e.g. the filtration of very small volumes of solution). In these cases, an alternative approach may be taken providing that a thorough risk assessment has been performed and compliance is achieved by the implementation of appropriate controls to mitigate any risk of a non-integral filtration system. Points to consider in such a risk assessment should include but are not limited to: ...

8.87 滅菌過濾器組裝應在使用前通過完整性測試進行確認(使用前、滅菌後完整性測試或稱PUPSIT)，以檢查使用前過濾器在準備過程所造成的損壞及完整性損失。用於對液體進行滅菌的滅菌級過濾器，應在使用後先進行非破壞性完整性測試，再從其濾殼(housing)中取出過濾器。完整性測試過程應進行確效，測試結果應與確效期間所建立之過濾器的微生物滯留能力相關。使用的測試實例包括起泡點、擴散流、水侵入或持壓測試。由於製程限制（例如過濾非常少量的溶液），滅菌後 PUPSIT 可能並不總是可行，這是被認可的。在這些情況下，可以採取替代方法，前提是已經進行了徹底的風險評估，並且通過實施適當的控制措施來降低非完整的(non-integral)過濾系統的任何風險，以達到合規性。在此類風險評估中要考慮的要點應包括但不限於：...

條文合理分段，幫助解讀：避免斷章取義

8.87 滅菌過濾器組裝應在使用前通過完整性測試進行確認(使用前、滅菌後完整性測試或稱PUPSIT)，以檢查使用前過濾器在準備過程所造成的損壞及完整性損失。

-- 應執行PUPSIT

用於對液體進行滅菌的滅菌級過濾器，應在使用後先進行非破壞性完整性測試，再從其濾殼(housing)中取出過濾器。

-- 在位試驗

完整性測試過程應進行確效，測試結果應與確效期間所建立之過濾器的微生物滯留能力相關。

-- IT確效結果連結微生物滯留能力

使用的測試實例包括起泡點、擴散流、水侵入或持壓測試。

-- 測試方法

由於製程限制（例如過濾非常少量的溶液），滅菌後 PUPSIT 可能並不總是可行，這是被認可的。

-- PUPSIT例外情況

在這些情況下，可以採取替代方法，前提是已經進行了徹底的風險評估，並且通過實施適當的控制措施來降低非完整的(non-integral)過濾系統的任何風險，以達到合規性。

-- 徹底的風險評估與管制

在此類風險評估中要考慮的要點應包括但不限於：

-- 風險評估的考慮要點

- i. 深入了解及管制過濾器滅菌製程，以確保將過濾器損壞的可能性降至最低。
- ii. ...

論壇一回顧 - Annex 1的文件架構

第一章 範圍		1
第二章 原則 (CCS)	2.1-2.6	6
第三章 製藥品質系統	3.1-3.2	2
第四章 廠房設施	4.1 – 4.17	17
屏障技術 (Isolator & RABS ; 4.21議題討論)	4.18 – 4.22	5
潔淨室驗證	4.23 – 4.36	14
第五章 設備	5.1 – 5.9	9
第六章 公用設施	6.1 - 6.6	6
水系統	6.7 - 6.15	9
純蒸汽	6.16 - 6.17	2
氣體及真空系統	6.18 - 6.20	3
加熱、冷卻及液壓系統	6.21 - 6.22	2
第七章 組織與人事(2017草案列為第4章) Why?	7.1 - 7.18	18
		小計94條

論壇一回顧 - Annex 1的文件架構

第八章 生產及特定技術 8.1- 8.139

8.1 最終滅菌與無菌操作

- | | | |
|------------|------------|------|
| 1. 最終滅菌產品 | 8.1 -8.6 | 6 條 |
| 2. 無菌製備及操作 | 8.7 – 8.19 | 13 條 |

8.2 無菌產品的完成

- | | | |
|---------|-------------|------|
| 1. 容器密封 | 8.20 - 8.29 | 10 條 |
| 2. 異物檢查 | 8.30 -8.33 | 4 條 |

8.3 滅菌

- | | | |
|-----------|-------------|---------|
| 1. 滅菌 | 8.34 – 8.49 | 16 條 |
| 2. 加熱滅菌 | 8.50 – 8.54 | 5 條 |
| 3. 濕熱滅菌 | 8.55 - 8.65 | 11條 |
| 4. 乾熱滅菌 | 8.66 – 8.70 | 5 條 |
| 5. 輻射滅菌 | 8.71 – 8.72 | 2 條 |
| 6. 環氧乙烷滅菌 | 8.73 – 8.78 | 6 條 |
| | | 共計：78 條 |

論壇一回顧 - 議題探討

1. ISO 8 是否等同動態Grade C ? EMA與FDA/USP<1116>的差異

- ❑ 無菌操作(Aseptic Processing)的製劑廠是否可考量將D級區升級至C級區 ?
- ❑ D級區作業 ? 設備清潔, 清潔後的組件、設備處理...(8.10)。
- ❑ 僅設立C級區的不設D級區的Risk/Benefit ? 提升品質/降低成本 ?

2. RABS (B級背景)提升至Isolator (C級背景) ?

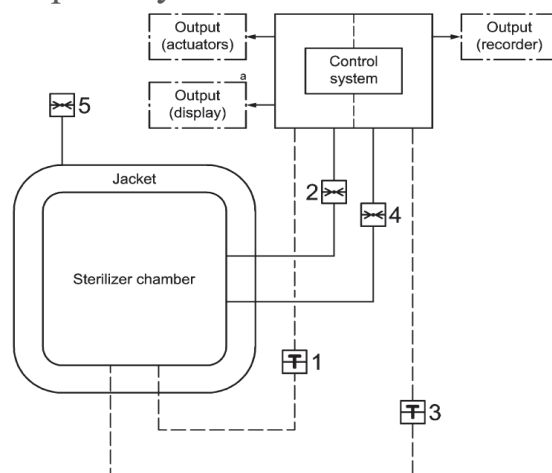
- ❑ 如何有效管制RABS ? (Ref.p.16 7356.002A Sterile Drug Process Inspections, FDA)
- ❑ cRABS作業期間應保持密閉狀態, 與Isolator有何差異 ?
- ❑ 如何改善人工作業 ? 手套與袖套分離 ? 事先組裝滅菌 ? 自動化 ?
- ❑ RABS與Isolator設備的價差 ?
- ❑ 設立B級區的更衣空間、時間與無菌衣, HVAC再驗證, 環境監控...等管理作業成本 ? 長期累計的總費用 > Isolator費用 ?
- ❑ 無菌保證程度 ?
- ❑ GMP趨勢 ? Isolator將取代RABS ?

論壇一回顧 - 議題探討

3. Annex 1 8.50 -- PDA IG ANNEX 1 IMPLEMENTATION

Q : How are folks planning to implement section 8.50 to existing and older equipment? Duplicate monitoring could be a chart recorder (paperless or not), for example. But would both devices have to be reviewed and meet acceptance criteria for every cycle, or duplicate device data only consulted if issue arises with primary device?

- 舊設備包括濕熱與乾熱滅菌機 ?
- 控制與紀錄探針各自獨立 ?
- 控制與顯示共用一條探針 ?
- 同步紀錄 ? 數字或圖表 ?
- 人工核對或自動核對 ? 數位化 ?
- 管制範圍(警戒與行動值) ?
- 警報系統(紀錄, audit trails) ?
- 5.2 設備的監測需求...URS ?



Ref. EN 285 Figure 3 Illustration of the measuring systems

論壇一回顧－學員提問

- 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**）。

Q：對於此法條是泛指**所有的滅菌設備**？或是僅供做**產品**的設備？例如用於Vial去熱源/滅菌容器使用的oven或隧道式系統。

- 6.12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/沖洗程式**，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。

Q: 其提到的**水系統**是指純水與WFI？或是包含原水（自來水）進廠後的前處理系統？例如.雙氧水對活性碳塔&核子級混床的消毒後？

論壇一回顧－學員提問

- 6.11 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。

Q：過濾器安裝前及使用後的完整性，是否可離線執行完整性？

參考條文8.89

- 4.9 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。

Q1.條文中所提到的<其他潔淨室>與<較低等級的潔淨室>是否相同？

Q2.空氣阻斷裝置:若既有設計上已有防止逆流裝配捕集器或水封時,亦可接受？

論壇一回顧－學員提問

- 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。在需要保持區域隔離(area segregation)的情況下，應建立互鎖門關閉及打開之間的延遲時間。

Q: 何謂需要保持區域隔離的情況? Separation / Segregation

總則 交叉污染5.21 i) Dedicated manufacturing facility / ii) Self-contained production areas

- 4.27 對於潔淨室分級，應測量等於或大於 0.5 及 5µm 的微粒總數。該測量應根據表 1 中規定的限值同時在靜態及在模擬的動態中進行。
(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。

Q: 請問何謂適用時?

The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and routine data where applicable. 如翻譯為：適用時，製造廠應根據風險評估及日常數據建立動態容許限值。例如生產非無菌的液劑，軟乳膏劑或某些固形製劑

論壇二 - Annex 1的文件架構(續論壇一)

第八章 生產及特定技術		8.1- 8.139	
先進製程	8.3.7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
	8.4 成型-充填-密封 (FFS)	8.96 – 8.104	9
	8.5 吹製-充填-密封(BFS)	8.105 – 8.120	6
	8.6 凍乾	8.121 – 8.126	6
	8.7 密閉系統	8.127 – 8.130	4
	8.8 一次性使用系統 (SUS)	8.131 - 8.139	9
第九章環境與製程監測		9.1 – 9.49	
	9.1 概述	9.1 – 9.3	3
	9.2 環境與製程監測	9.4 – 9.13	10
	9.3 環境監測—總微粒	9.14 – 9.21	6
	9.4 環境及人員監測—微生物	9.22 - 9.31	10
	9.5 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	11/121
詞彙 (Glossary) 未定義open/closed RABS ? CNC ?		共計：94+78+121 =293條	

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

8.3.7 對無法在最終容器中滅菌的產品進行

過濾滅菌(條文8.79 ~ 8.95)

8.3.7 過濾滅菌 – 章節架構與邏輯性

	條文	內容重點	文件	CCS
設計	8.79	選擇適當的滅菌級過濾器(孔徑 $\leq 0.22\ \mu\text{m}$)	N/A ?	
	8.80	使用預過濾器，降低負荷菌		
	8.81	過濾系統組件與產品的兼容性		
	8.82	設計過濾系統的考量重點		
確效	8.83	根據藥典執行液體產品無菌過濾的確效		
	8.84	以過濾的產品執行細菌滯留試驗		
	8.85	確效應考慮的過濾參數		
製程管制	8.86	例行的製程管制		
	8.87	使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT)		

8.3.7 過濾滅菌 – 章節架構與邏輯性

	條文	內容重點	文件	CCS
氣體過濾	8.88	關鍵無菌通氣過濾器的完整性測試	N/A ?	
	8.89	非關鍵通氣過濾器的完整性測試		
	8.90	避免氣體過濾器的濾芯受潮		
(非)冗餘	8.91	過濾系統整組通過完整性測試		
	8.92	冗餘過濾系統		
取樣	8.93	負荷菌取樣		
使用期限	8.94	液體滅菌級過濾器使用的批次與期限		
	8.95	連續批製造的過濾器管制		

如何證明工廠PQS合規(GMP Compliance) ?

根據條文，QA或稽查員的發問提要 (學問=學習發問，自問/他問)

- 條文是否與工廠作業相關？如果無關的合理說明？
- 是否列入CCS評估？使用QRM？
- 是否有相關文件？文件號碼？標題？內容？效期？作者(SMEs)？
 - 人：負責人與執行者？訓練/驗證/授權？
 - 機：廠房設施設備？URS/驗證/確效？
 - 料：原物料半製品成品？規格/方法/檢驗？
 - 法：製造與檢驗？方法開發？確效？
 - 環：監測計畫？趨勢？監控？
- 是否符合法規要求所有項目？
- 法規未列入但**產品與製程**需要的項目？(法規常用語：應包括但不限於：)
 - 紀錄與查核？偏差與改善？CAPA？變更管理？
 - 定期檢討？生命週期管理？

建立產品與製程的監控系統

設計過濾系統的考量重點

8.82 過濾系統的設計應：

- i. 允許在經過確效的製程參數範圍內操作；
- ii. 保持濾液的無菌性；
- iii. 儘量減少最末端滅菌級過濾器及產品最終充填之間所需的無菌連接數量；
- iv. 需要時，允許執行清潔程序；
- v. 允許進行必要的滅菌程序，包括原位滅菌。；
- vi. 允許在過濾之前及之後對0.22 µm 最終滅菌級過濾器進行原位完整性測試，最好是一個密閉系統。應選擇原位完整性測試方法，以避免對產品品質產生任何不利影響 (ii. 保持濾液的無菌性)。

設計過濾系統的考量重點

■ 執行重點

- 是否比對例行的過濾製程參數與開發/確效相關文件？差異？
- 滅菌級過濾器到產品充填之間是否有無菌連接？使用內建無菌連接器？
- 是否考量CIP/SIP？風險評估？
- 是否開發/建立適當的密閉的原位完整性測試方法？執行PUPSIT時，是否可確保下游無菌濾液的無菌性？

■ 參考資料

- PDA TR26 Sterilizing Filtration of Liquid, 2008
- USP <1229.4> Sterilizing Filtration of Liquids

確效應考慮的過濾參數

8.85 確效時應考慮及建立過濾參數，應包括但不限於：

i. 用於過濾器完整性測試的潤濕液：

- 應根據過濾器製造商的建議或待過濾液體。應建立適當的完整性測試值規格。
- 如果此系統用非產品的液體進行沖洗或原位完整性測試，應採取適當措施以避免對產品品質產生任何有害影響。

ii. 過濾製程條件包括：

- 液體預過濾後的保持時間及對生物負荷菌的影響，
- 過濾器預處理，必要時使用液體，
- 最長的過濾時間/過濾器與液體接觸的總時間，
- 最大操作壓力，
- 流速，
- 最大過濾量，
- 溫度，
- 過濾已知體積的半製品溶液所需的時間及過濾器上、下游的壓差。

確效應考慮的過濾參數

■ 執行重點

- 是否利用開發/試製的數據建立過濾製程的CPP？
- 比對目前作業是否包括法規所列的考量因素與製程參數？
- 有無不足或多餘的考量參數？改善對策？
- 自行開發或與廠商合作來建立產品的完整性測試值規格？是否採縮小規模(scale down)，以設定的製程條件執行確效？
- 確效計畫是否設定CPP的目標值與管制範圍？挑戰最差狀況？

使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT) - 1/7

8.87 滅菌過濾器組裝應在使用前通過完整性測試進行確認(使用前、滅菌後完整性測試或稱PUPSIT)，以檢查使用前過濾器在準備過程所造成的損壞及完整性損失。

用於對液體進行滅菌的滅菌級過濾器，應在使用後先進行非破壞性完整性測試，再從其濾殼(housing)中取出過濾器。

完整性測試過程應進行確效，測試結果應與確效期間所建立之過濾器的微生物滯留能力相關。 QAC

使用的測試實例包括起泡點、擴散流、水侵入或持壓測試。

由於製程限制（例如過濾非常少量的溶液），滅菌後 PUPSIT 可能並不總是可行，這是被認可的。

在這些情況下，可以採取替代方法，前提是已經進行了徹底的風險評估，並且通過實施適當的控制措施來降低非完整的(non-integral)過濾系統的任何風險，以達到合規性。

在此類風險評估中要考慮的要點應包括但不限於：

使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT) – 2/7

8.87 (續)

i. 深入了解及管制過濾器滅菌製程，以確保將過濾器損壞的可能性降至最低。

ii. 深入了解及管制供應鏈，包括：

- 受委託的滅菌廠，
- 明確的運輸機制，
- 已滅菌過濾器的包裝，防止在運輸及儲存過程中損壞過濾器。

iii. 深入的製程知識，例如：

- 特定產品類型，包括微粒負荷量以及是否存在影響過濾器完整性數值的風險，例如改變完整性測試值的可能性，從而防止在使用後過濾器完整性測試期間檢測到非完整的過濾器；以及
- 在最末端滅菌級過濾器之前執行預過濾及製程步驟，即可在滅菌過濾之前去除微粒負荷並使產品澄清。

使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT) – 3/7

■ 執行重點

□ 原位非破壞性完整性測試

Ref. [Points to Consider for Implementation of PUPSIT, PDA 2020 p.30](#)

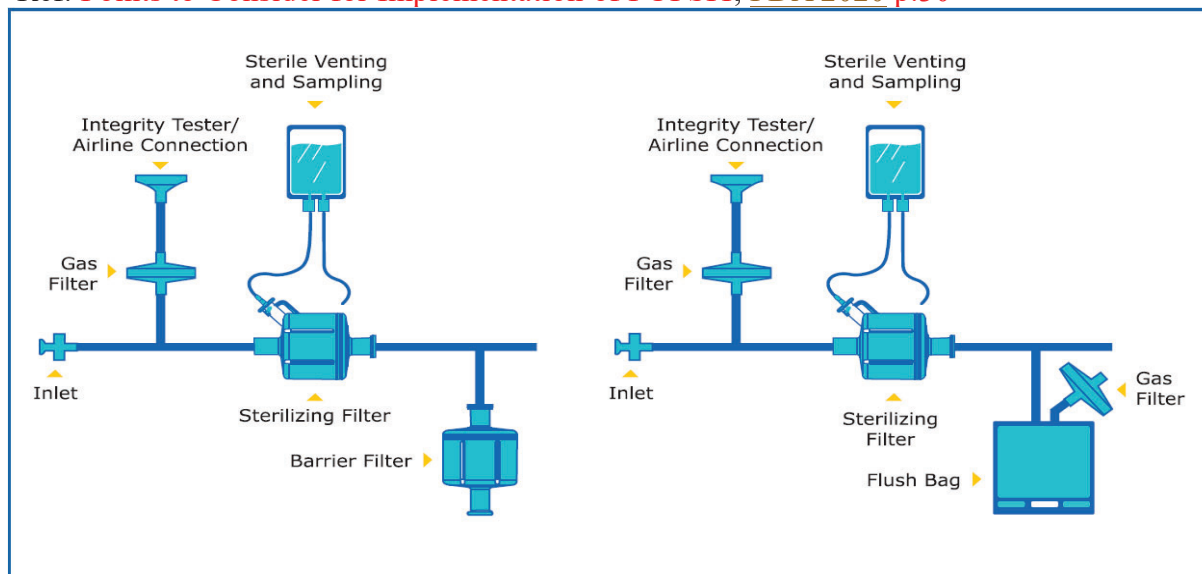


Figure 4 Two Options for Venting/Flushing when Performing PUPSIT

使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT) - 4/7

■ 執行重點(續)：

□ 風險評估案例

Q 1：放射線滅菌的即用型(RTU)滅菌級膠囊過濾器，當完成供應商驗證且經適當風險評估，藥廠可不用執行滅菌後使用前的完整性試驗(PUPSIT)？

Table 1 Sterilizing Filtration Use Scenarios

Use Scenario Number	Filter Type	Sterilization Approach	In-house Pre-use (Pre-sterilization) IT?	In-house PUPSIT?
1	Cartridge or Capsule	Autoclave	Yes	Yes
2	Cartridge or Capsule	Autoclave	Yes	No
3	Cartridge or Capsule	Autoclave	No	No
4	Cartridge	SIP	Yes	Yes
5	Cartridge	SIP	Yes	No
6	Capsule	Irradiation (purchased sterile from filter manufacturer)	N/A	Yes
7	Capsule	Irradiation (purchased sterile from filter manufacturer)	N/A	No

Ref. [Points to Consider for Risks Associated with Sterilizing Grade Filters and Sterilizing Filtration, PDA 2020 \(P. 12/27\)](#)

使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT) – 5/7

■ 執行重點(續)

- 滅菌級過濾器分級的IT數據與微生物滯留相關性？

3.1 Pore Size Rating

The rating of filters always has been controversial, primarily due to the lack of manufacturer uniformity in measuring pore sizes. (12) Thus, pore size rating has limited value in predicting microbial retention or in providing a basis of comparison between different materials of construction and manufacturers.

濾膜分級沒有統一標準，可宣稱0.22(Millipore, Annex 1) 或0.2 (Pall, USP)

Since the classification of a sterilizing-grade filter by pore size has limited value, this measurement has been replaced by defining the filter in terms of its bacterial retention. (13,14) Classically, a sterilizing-grade filter has been defined as a filter that will retain 10^7 cfu (colony forming unit) of *Brevundimonas diminuta** (*B. diminuta*) ATCC® 19146™/cm² of effective filter surface area under process conditions. (12)

滅菌級濾膜必須通過特定微生物的挑戰試驗

Ref. PDA TR26 Sterilizing Filtration of Liquid, 2008

使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT) – 6/7

■ 執行重點(續)：滅菌級過濾器的IT數據與微生物滯留相關性？

7.1 Relationship Between Integrity Test Results and Bacterial Retention

A physical integrity test is meaningful only when it can be related to specific filter retention characteristics. Validation of filter retention capability requires bacterial challenge testing to detect microorganism passage. Since these tests cannot be performed on a filter intended to be used in production, a correlation is made to a nondestructive physical integrity test in the laboratory.

完整性試驗只有連結至細菌滯留試驗才有意義

Retentive capability can be assessed by challenging successively “tighter” samples of the specific membrane under standardized test conditions and analyzing the bacterial passage results. Typically, the retention pattern observed will allow the identification of physical integrity test values, above which no bacterial penetration is observed. The integrity test value established by this exercise is linked to the sterility of the filtrate. Figure 7.1-1 illustrates a typical relationship between the gas flow profile values and filtrate sterility from a series of five filters with decreasing maximum pore size.

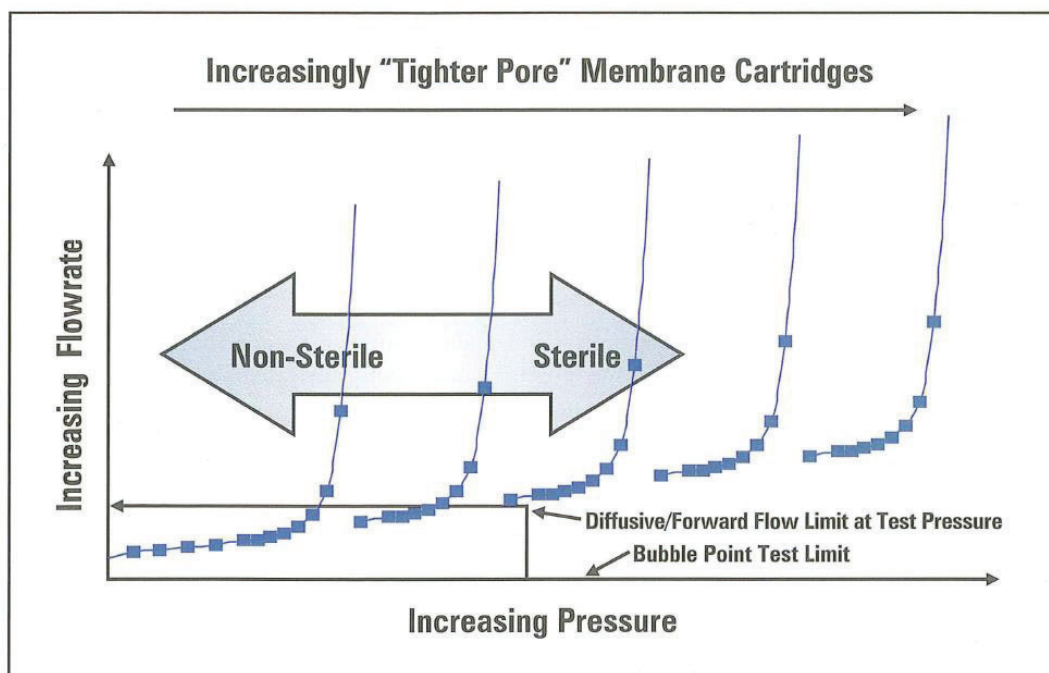
取五組濾膜孔徑趨小的樣品進行物理性完整試驗及細菌挑戰試驗，來訂定規格

Typical nondestructive tests used to verify sterilizing-grade filter integrity include: bubble point, diffusive/forward flow and pressure hold/decay (a variation of diffusive/forward flow). These test methods can be used for both hydrophilic and hydrophobic membrane filters and can be performed manually or with automated integrity test instruments. Each integrity test method has its advantages and limitations. 物理性完整試驗包括起泡點、擴散流、持壓或水侵入測試

使用前、滅菌後的完整性測試(PUPSIT) – 7/7

執行重點(續)：滅菌級過濾器的IT數據與微生物滯留相關性？ **QAC**

Figure 7.1-1 Gas Flow Profile Values and Filtrate Sterility



過濾系統整組通過完整性測試

8.91 如果滅菌過濾製程已被確效為由多個過濾器組成之系統以達到特定液體的無菌性，則此過濾系統被認為是單一的滅菌單元，系統內的所有過濾器(all filters)在使用後應通過完整性測試。

■ 執行重點

- 用於特定液體的過濾系統是否包括降低負荷菌的預過濾(孔徑0.45或0.22 μm)與滅菌過濾過濾器(孔徑 $\leq 0.22 \mu\text{m}$)？(參考8.80)
- 個別測試或整組測試？規格？
- 個人解讀：8.91是針對8.92的要求，因為確效時使用兩支0.22 μm 的滅菌級過濾器，不管視作降低負荷菌或是冗餘的過濾器，兩隻過濾器都要通過完整性測試。

■ 參考資料

- implementation-of-single-use-assemblies-for-final-sterile-filling, PDA/Merck (p.17) https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/brazil/pharma-trends-day-1/implementation-of-single-use-assemblies-for-final-sterile-filling.pdf?sfvrsn=1ff5838e_6

冗餘過濾系統

8.92 在冗餘過濾系統中（其中第二個冗餘滅菌級過濾器作為支援，但經確效的滅菌製程只需要一個過濾器），應進行主要滅菌級過濾器的使用後完整性測試，如果證明是完整的，則不需要對冗餘（支援）過濾器進行使用後完整性測試。

但是，如果第一個過濾器的使用後完整性測試失敗，則應對第二個（冗餘）過濾器進行使用後完整性測試，同時進行調查及風險評估，以確定導致第一個過濾器測試失敗的原因。

Q2. 於過濾系統串聯兩支滅菌級過濾器，可認定其中一支為冗餘 (redundant) 過濾器，使用後只要任何一支通過完整性測試即可。

■ 執行重點

- 確效時使用一個或兩個滅菌級過濾器？
- 例行作業時是否串聯兩個滅菌級過濾器？其中一顆為redundant？
- 是否說明使用冗餘滅菌級過濾器的目的。例如產品很貴，或效期短（放射性產品），萬一過濾失敗，產品可能無法再過濾（重工 re-processing），造成公司財務損失或病人缺藥的風險？
- 是否考量負荷菌取樣位置，界定第一顆為主過濾器，先執行IT？

負荷菌取樣

8.93 負荷菌樣品應從半製品中，以及在緊鄰最末端無菌過濾前取出。如果使用了冗餘的過濾裝置，則應在第一個過濾器之前進行。取樣系統的設計應避免引入污染。

■ 執行重點

- 負荷菌取樣位置是否包括調製的半製品，以及最末端無菌過濾前？
- 冗餘的過濾裝置是否在第一個過濾器之前取樣？
- 是否使用無菌技術取樣？不會造成產品或樣品遭受污染？

■ 參考資料

- EMA GMDP Q&A (P.15/50) Annex 1 Q5，Q6

8.4 成型-充填-密封 (FFS)

開 發 驗 證 與 確 效 製 程 管 制 維 修	條文	內容重點	文件	CCS
	8.96	FFS機器的作業環境要求	N/A	
	8.97	組件與包裝膜的品質管制		
	8.98	了解設備的操作－管控關鍵製程參數		
	8.99	管制與產品接觸的氣體		
	8.100	設備的驗證與管制措施		
	8.101	關鍵製程參數		
	8.102	製程管制		
	8.103	成型及密封問題－不良品管制		
	8.104	建立維護SOP		

關鍵製程參數確效

8.101 FFS的關鍵製程參數應在設備驗證期間確定，並應包括但不限於：

- 根據經過確效的參數設定統一的包裝尺寸及切割；
- 設定、維護及監測經過確效相關的成型溫度（包括預熱及冷卻）、成型時間及壓力；
- 設定、維護及監測已確效相關的密封溫度、整個密封範圍的密封溫度均勻性、密封時間及壓力；
- 環境及產品溫度；
- 批次特定之包裝的密封強度及均一性測試；
- 設定以達到正確的充填量、速度及充填均一性；
- 任何附加印刷(批次編碼)、凹凸壓花的設定，以確保單元完整性不受影響；
- 充填容器完整性測試的方法及參數(參見第 8.22 點)。

■ 執行重點

註：LVP可能不用執行100%測試？

- 是否經由風險評估，開發並建立關鍵製程參數(CPP)，包括檢測項目，規格與方法等？

8.5吹製-充填-密封(BFS)

環境管制	條文	內容重點	文件	CCS
	8.105	BFS作業的環境要求 - 最終滅菌	N/A	
製程管制	8.106	BFS作業的環境與著衣要求 - 無菌製程		
	8.107	A級區管制 - 微粒		
	8.108	A級區管制 - 微生物		
	8.109	建立環境監測計畫的考量要點		
	8.110	管制關鍵氣體		
	8.111	物料(聚合物顆粒)的污染管制		
	8.112	模製容器的無菌保證能力		
	8.113	停機的污染防治措施		

8.5 成型-充填-密封 (BFS)

驗證、確效與製程管制	條文	內容重點	文件	CCS
	8.114	BFS設備驗證與管制措施	N/A	
	8.115	BFS的關鍵製程參數與製程確效		
	8.116	製程管制		
	8.117	異常狀況調查		
設備維護	8.118	其他關鍵組件(封蓋)的管制		
	8.119	維護計畫		
	8.120	模具變更		

BFS的作業環境與著衣要求-無菌製程

8.106 BFS用於無菌製程：

- i. 用於無菌充填的穿梭式設備，型坯對環境是開放的，因此型坯擠出、吹出塑形及密封的關鍵區域應滿足A級條件。充填環境的設計及維護應滿足A級條件靜、動態之微生物及總微粒的限值。
- ii. 用於無菌充填的旋轉式設備，型坯通常一旦成型就成為密閉環境，型坯內的充填環境的設計及維護應滿足A級條件靜、動態之微生物及總微粒的限值。
- iii. 設備應至少安裝在C級環境中，前提是使用A/B級衣著。在C級區域對穿著A/B級衣著的作業人員進行微生物監測時，應按照風險管理原則進行，並考慮到作業人員所從事活動所適用的限值及監測頻率。

■ 執行重點

- 是否了解BFS設備類型與性能？穿梭式與旋轉式的優劣？
- 如何執行人員微生物監測？是否訂定合適的限值及監測頻率？
- 高風險作業如何避免污染？是否考量B級背景環境？

BFS的關鍵製程參數與製程確效

8.115 BFS的關鍵製程參數應在設備驗證期間確定，應包括但不限於：

- i. 產品管路及充填針(心軸)的原位清潔及原位滅菌；
- ii. 擠出參數的設定、維護及監控，包括溫度、速度及擠出喉部型坯厚度的設定；
- iii. 型坯溫度的設定、維護及監測，包括產品安定性所需的冷卻速率；
- iv. 添加到模製單元之輔助組件的製備及滅菌，例如瓶蓋；
- v. 相關時，關鍵之擠出、轉移及充填區域的環境管制、清潔、滅菌及監控；
- vi. 在容器的關鍵點測試批次特定的包裝壁厚度；
- vii. 設定以達到正確的充填量、速度及充填均一性；
- viii. 設定任何附加的印刷(批次資訊)、凹版或凸版壓花，以確保包裝單元的完整性及品質不受影響；
- ix. 所有充填容器經100%完整性測試的方法及參數（參見第8.22點）；
- x. 設定用於去除充填單元周圍之廢塑料(毛邊去除)的切割器或銑模。

■ 執行重點

- 審查關鍵製程參數與確效是否符合法規所有要求？

8.6 凍乾

條文	內容重點	文件	CCS
8.121	凍乾設備及凍乾製程的設計	N/A	
8.122	凍乾設備的滅菌與確效		
8.123	滅菌頻率		
8.124	凍乾機及過濾器的完整性測試		
8.125	檢查凍乾托盤		
8.126	裝載及卸載的設計考量要點		

滅菌頻率

8.123為何延到2024才實施？

8.123 凍乾機與相關的產品轉移，及裝載/卸載區域的設計應儘可能減少作業人員的介入。

凍乾機滅菌的頻率應根據設計及使用過程中與系統污染相關的風險來確定。人工裝載或卸載且沒有屏障技術分離的凍乾機應在每次裝載前進行滅菌。對於由自動化系統裝載及卸載或由密閉屏障系統保護的凍乾機，應證明滅菌頻率之合理性，並文件化作為CCS的一部分。

■ 執行重點

- 是否評估凍乾機裝載/卸載的設計可減少或排除人員介入？自動化？
- 人工裝載是否每次使用前滅菌？
- 如何界定自動裝載及卸載或由密閉屏障系統保護的滅菌頻率？
- 連續生產批數？更換產品是否清潔消毒？使用前滅菌？

Q3.以人工裝載或卸載且未使用屏障技術隔離的凍乾機應在每次裝載前進行滅菌。滅菌方法可使用蒸氣或VHP。

凍乾機及過濾器的完整性測試

8.124 在滅菌後及凍乾過程中應保持凍乾機的完整性。

用於保持凍乾機完整性的過濾器應在每次使用該系統前進行滅菌，其完整性測試結果應作為批次認可/放行的一部分。

艙室的真空/洩漏完整性測試的頻率應予文件化，應規定容許滲入凍乾機的最大空氣量，並在每個滅菌(凍乾?)週期開始時檢查(specified and checked at the start of every cycle)。

■ 執行重點

- 如何建立凍乾機完整性的檢測方法與標準？not exceed 20 mbar L/s？
- 如何執行過濾器的滅菌與完整性測試？
- 如何界定艙室洩漏的測試頻率？每次滅菌後凍乾週期開始時檢測？

■ 參考資料

- Lyophilizer Leak Rate Testing – An Industry Survey and Best Practice Recommendation, 2022
- FDA Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals, 2014

裝載及卸載的設計考量要點

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：

i. 應規定凍乾機內的裝載型式並予文件化。

ii. 將部分封閉的容器轉送到凍乾機時，應始終在A級條件下進行，並以儘量減少作業人員直接介入的方式進行處理。

應使用輸送帶系統或移動式轉送系統(例如潔淨空氣轉運車、移動式單向氣流工作站)等技術，以確保用於部分封閉容器的轉送系統能維持其潔淨度。

或者，經確效的情況下，在A級區密封且在B級區未重新打開的托盤，可用於保護部分封塞的小瓶（例如適當封閉的盒子）。

iii. 運輸裝置及裝載區的通風不應對氣流型態產生不利影響。

iv. 未密封的容器（例如部分封塞的小瓶）應保持在A級條件下，通常應通過實體屏障技術或任何其他適當措施與作業人員隔離。

裝載及卸載的設計考量要點

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：(續)

- v. 如果在打開凍乾機艙室之前產品屬於**未完成封塞**狀態，則從凍乾機中取出的產品在隨後的處理過程中應保持在**A級**條件下。
- vi. 裝載及卸載凍乾機時使用的**器具**（例如托盤、袋子、定位裝置、鑷子）**應是無菌的**。

■ 執行重點

- 如何減少人工介入？考量半自動轉送？輸送帶加上及定位裝置系統？
- 轉送時關鍵區的氣流型態是否受到影響？
- 小批量產品是否可考量使用密封的托盤轉送？B級區進入A級區時的外表如何執行清潔消毒作業？確效？
- 裝載及卸載使用的器具是否經過滅菌？如何維持無菌狀態？

8.7 密閉系統

設計

條文	內容重點	文件	CCS
8.127	可降低污染風險	N/A	
8.128	應可維持無菌狀態		
8.129	無菌連接的完整性		
8.130	背景環境		

無菌連接的完整性

8.129 應採取適當措施確保無菌連接中使用組件的完整性。實現這一目標的方法應在CCS中確定及記錄。

當存在損害產品無菌性風險時，應考慮進行適當的系統完整性測試。

供應商評估應包括可能導致系統喪失無菌性之潛在失敗模式相關數據的整理。

■ 執行重點

- 如何確保無菌連接中使用組件的完整性？建立CCS？
- 如何進行系統完整性測試？
- 供應商的評估報告是否包括導致系統喪失無菌性(完整性?)的可能模式？是否提供檢測/預防方法？

8.8 一次性使用系統(SUS)

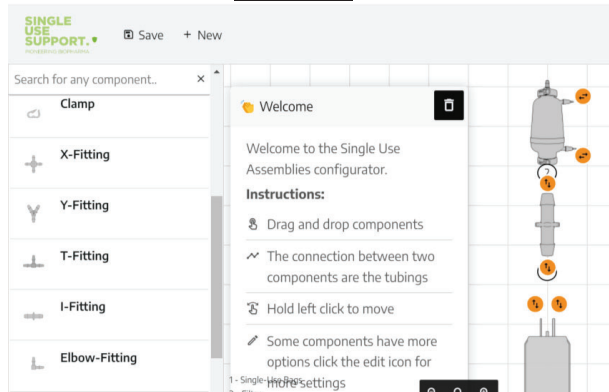
使用者需求、設計、驗證

進料管制

條文	內容重點	文件	CCS
8.131	一次性使用系統的組成與設計	N/A	
8.132	風險評估考量要點		
8.133	滅菌製程確效		
8.134	供應商驗證 - 無菌保證		
8.135	評估吸附及反應性		
8.136	評估可萃取物及可浸出物		
8.137	運輸或製程中保持完整性		
8.138	建立允收標準，執行進料檢查		
8.139	管制關鍵人工處理作業		

一次性使用系統的組成與設計

8.131 SUS 是用於製造無菌產品的技術，可替代重複使用的設備。SUS 可以是單一組件，也可以由多個組件組成，例如袋子、過濾器、管線、連接器、閥門、儲存瓶及傳感器。一次性使用系統應設計為減少對人為操作的需求及人工介入的複雜性。



■ 執行重點

- 是否了解產品與製程風險？
- 是否評估不同組件的需求？
- 是否評估不同組合的設計？

■ 參考資料

- Single Use Support： <https://www.susupport.com/>

Q4. SUS 可以由多個組件組成，例如袋子、過濾器、管線、連接器、閥門、儲存瓶及傳感器等。設計無菌操作時可依製程的需求將各組件於潔淨區組裝，然後整組滅菌。這種設計可以減少對人為無菌操作的需求及人工介入的複雜性

供應商驗證 – 無菌保證

8.134 一次性使用系統(包括滅菌)供應商的評估，對於這些系統的選擇及使用至關重要。對於無菌SUS，無菌保證的確認應為供應商驗證的一部分，並且應在接收時，檢查每一個單元的滅菌證據。

■ 執行重點

- 供應商的選擇與評估？**多重來源？**
- 供應商驗證？
- 是否需要執行無菌試驗？依賴滅菌製程確效的文件審查？自行檢驗？
- 無菌保證？滅菌確效文件？
- 進料時檢查COA及每一單元的滅菌指示劑？
- 進料時外觀及完整性檢查？非破壞性？

■ 參考資料

- PDA TR66 Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical Manufacturing, 2014

建立允收標準，執行進料檢查

8.138 應根據產品及其製程的風險或關鍵性，為SUS建立及實施允收標準。接收時，應檢查每件SUS，以確保它們是按照核准的規格製造、供應和運送的。使用前應對外包裝（例如外部紙箱、產品袋的外觀）、標籤打印及附加文件（例如合格證書及滅菌證明）進行目視檢查，並文件化。

■ 執行重點

- 是否建立SUS規格？驗收程序書與允收標準？
- 進料時是否檢查每件SUS？
- 使用前是否檢查每件SUS？
- 如何執行目視檢查？檢查重點？

管制關鍵人工處理作業

8.139 SUS 的關鍵人工處理作業，例如組裝及連接，應受到適當的管制，並在APS期間進行確認。

■ 執行重點

- 潔淨空氣設備為BSC，RABS或Isolator？
- 背景環境為B，C，或D級區？
- 設計上是否採用事先組裝再滅菌的SUS系統？
- 是否可確保SUS的完整性？
- 人工無菌作業是否採用內建無菌連結裝置？
- 人工無菌作業是否會干擾無菌過濾的第一手空氣？
- 是否使用自動或半自動操作/充填設備？
- 使用密封小瓶(closed vials)？
- 相關的人工作業是否納入APS？

9. 環境與製程監測

9.1 概述

設計

條文	內容重點	文件	CCS
9.1	環境及製程監測計畫納入CCS考量	N/A	
9.2	監測計畫範圍		
9.3	監測結果用於批次放行以及製程檢討		

■ 參考資料

- USP <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments
- PDA TR13 Fundamentals of an Environmental Monitoring Program , 2022

9.2 環境與製程監測

	條文	內容重點	文件	CCS
系統設計	9.4	環境監測計畫 - 目的、風險評估	N/A	
	9.5	在關鍵製程的動態中監測		
	9.6	監控溫度及相對濕度		
	9.7	A級區的監測位置 - 距離、高度、角度		
	9.8	採樣方法不可造成製造作業的污染風險		
	9.9	訂定適當的警戒水準及行動限量		
趨勢	9.10	設定有效的警戒水準		
	9.11	趨勢分析方法		
偏差調查	9.12	C級區及D級區的動態監測		
	9.13	根本原因調查		

環境監測計畫

9.4 應建立文件化的環境監測計畫。環境監測計畫的目的是：

- 確保潔淨室及潔淨空氣設備依設計及法規要求，以持續提供適當的空氣潔淨度環境。
- 有效地偵測出對於環境限值的偏離，以啟動對於產品品質風險的調查及評估。

應執行風險評估以建立全面的環境監測計畫，亦即採樣位置、監測頻率、監測方法以及培養條件（例如：時間、溫度、好氧及/或厭氧條件）。

執行這些風險評估應基於以下的詳細知識：投入製程的原物料及最終產品、設施、設備、特定製程及步驟的關鍵性、所涉及之操作、例行監測數據、於驗證期間所獲得之監測數據以及從環境中所分離出來之代表性菌叢的知識。

該風險評估應包含確定關鍵監測位置，亦即在製程中如有微生物存在則可能會對產品品質產生影響的位置（例如：A級區、無菌作業區以及與A級區直接交界的B級區）。還應考量納入空氣可視化研究等其他資訊。

環境監測計畫

9.4 應建立文件化的環境監測計畫。環境監測計畫的目的是：(續)
這些風險評估應予定期審查，以確認藥廠環境監測計畫的有效性。
應考量將監測計畫納入藥廠之整體趨勢分析與CCS範圍中。

■ 執行重點

- 全面的環境監測計畫是否包括採樣位置、監測頻率、監測方法以及培養條件...等？
- 風險評估考量的因素是包括對產品與製程的了解，驗證數據，微生物知識...等？
- 關鍵監測位置是否納入空氣可視化研究等其他資訊？
- 是否執行趨勢分析，納入CCS中定期更新？

Q5. 應執行風險評估以建立全面的環境監測計畫，監測計畫包括採樣位置、監測頻率、監測方法以及培養條件的建立。氣流可視化研究為潔淨室驗證項目，應被納入採樣位置的風險評估。

A級區的監測位置

9.7 對於A級區的監測應能證明關鍵操作過程中無菌製程條件的維持。
應在對於無菌的設備表面、容器、封蓋以及產品造成最高污染風險的位置執行監測。
為了在關鍵區域獲得可靠數據，監測位置的選擇以及採樣裝置的方向與定位應合理且適當。

■ 執行重點

- A級區的最高風險的監測位置如何決定？
- 是否考量採樣裝置的位置(locations與關鍵區的距離)，方向(orientation面向關鍵區)與定位(position低於關鍵區)是否合理且適當？如何評估？
- 是否有正式的、文件化的風險評估報告？

設定有效的警戒水準

9.10 A級區（僅總微粒）、B級區、C級區以及D級區之警戒水準的設定，應能使不良趨勢（例如：事件的次數或顯示環境管制劣化的個別事件）被偵測出並予解決。

■ 執行重點

- 警戒水準的設定是否太寬以致無法偵測不良趨勢？
- **警戒水準**的設定是否納入所有監測數據？例如**平均值 $\pm$ 2SD**？
97 percentile?
- 不良趨勢是否能被偵測出並予解決？
- 警戒水準是否定期審查並更新？

趨勢的分析方法

9.11 監測程序中應明訂趨勢分析方法。趨勢應包含，但不限於：

- i. 越來越多的偏離行動限量或警戒水準；
- ii. 連續偏離警戒水準；
- iii. 規律但獨立的偏離行動限量可能是有共同的原因（例如：總是在計畫性預防維護之後發生的單次偏離）；
- iv. 微生物菌叢類型與數量及主要特定微生物的改變。特別應注意採集到微生物可能顯示管制失效、潔淨度劣化或難以管制的微生物，諸如會形成孢子的微生物及黴菌等。

■ 執行重點

- SOP是否明訂趨勢分析方法？
- SOP是否界定偏離的定義？
- 如何判定微生物偏離？發現孢子菌或黴菌的警告機制？
- 微生物的鑑定要求？屬？種？株？
- 是否已建立工廠內典型的菌叢資料庫？

Q6.環境監測發現到微生物菌叢類型與數量有明顯改變，也是一種不良趨勢，QC應啟動調查。

9.3 總微粒

條文	內容重點	文件	CCS
9.14	建立總微粒監測計畫	N/A	
9.15	級區微粒限量		
9.16	全程監測A級區微粒，包括設備組裝		
9.17	A級區全程監控-即時回應		
9.18	B級區的採樣頻率與限量		
9.19	考量危害原物料的風險		
9.20	在暴露風險之前、後監測微粒		
9.21	自動化監測系統之樣本量		

級區微粒限量

9.15 每一級區環境監測之浮游微粒濃度限量見表 5。

a) 對於D級區，動態的限量沒有預先訂定。適用時，製造廠應依風險評估及例行數據建立動態的行動限量。

表 5：被允許之總微粒監測的最大濃度。

級區	$\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$ 粒子的最大限量		$\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$ 粒子的最大限量	
	靜態	動態	靜態	動態
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	未預先訂定 ^(a)	29 300	未預先訂定 ^(a)

級區微粒限量

9.15 每一級區環境監測之浮游微粒濃度限量見表 5。(續)

註 1：表中之“靜態”狀態的微粒限量應在完成操作之後的無人狀態下，於驗證期間所界定之短暫的“清除”期間(指引值小於 20 分鐘)後達到(參見第 4.29 點)。

註 2：由於電子雜訊、迷光、偶合漏失等原因，會偶爾顯示出 A 級區內的大顆粒(尤其是 $\geq 5\mu\text{m}$)，這可能被認為是非真實計數。然而，連貫性或規則性的低計數可能是污染事件的指標，應予調查。此類事件可能顯示室內空氣供應過濾系統的早期故障、設備故障，或者，亦可能係在機器安裝及例行操作期間不良操作的徵兆。

■ 執行重點

- 如何訂定 D 級區的動態標準？考量產品與製程？驗證資料？風險評估？
- 清除時間與 ISO 14644 的回復時間的定義與檢測方法是否相同？
- 如何界定 A 級區內的大顆粒($\geq 5\mu\text{m}$)超過限量屬於異常，需要調查？
- 如何界定大顆粒短期間(例如 1 分鐘)的規格？考量採樣器流速？

A 級區全程監控-即時回應

9.17 A 級區之 ≥ 0.5 及 $\geq 5\mu\text{m}$ 的微粒應予連續監測，並以合適之採樣流速(至少每分鐘 28 L [1ft³])，以偵測所有介入、短暫突發事件以及任何的系統劣化。

系統應經常將每個個別的樣本結果與警戒水準及行動限量相比對，這樣的頻率可以識別出任何潛在的偏差並即時回應。如果超過警戒水準，則應啟動警報。作業程序中應界定警報時所需採取的行動，包括考慮額外的微生物監測。

■ 執行重點

- A 級區之 ≥ 0.5 及 $\geq 5\mu\text{m}$ 的微粒是否連續監測？
- 空氣採樣器流速：每分鐘 28 L [1ft³]或 100L？如何設定警戒水準及行動限量？
- 是否經常比對(每分鐘)，超過警戒水準及行動限量即時啟動警報？黃、紅色或聲響警示？
- SOP 是否界定警報時所需採取的行動，是否考慮額外的微生物監測？

自動化系統之樣本量

9.21 使用自動化系統所採集之監測樣本量(sample size)，通常依所使用之系統的採樣速率而定。

樣本量(sample volume)不需與用於潔淨室及潔淨空氣設備之正式分級的樣本量相同。監測樣本量(sample volume)之合理性應經證明。

■ 執行重點

- 是否使用自動化系統？何種系統？供應商驗證？
- 如何訂定自動化系統採集之樣本量？根據系統的採樣速率？
- 監測的樣本量與分級的取樣量有何差異？
- 是否證明監測樣品量與頻率之合理性與有效性？

9.4 環境及人員監測—微生物

設計 替代方法	條文	內容重點	文件	CCS
	9.22	使用多種方法監測微生物	N/A	
	9.23	製造作業以外的監測		
	9.24	A、B級區全程持續監測微生物		
	9.25	人員關鍵介入後的監測		
	9.26	A、B級區人員的微生物監測-人工操作		
	9.27	由製造人員執行例行性監測		
	9.28	替代的監測方法		
	9.29	採樣方法及設備驗證-回收效率		
	9.30	微生物污染的行動限量		
	9.31	微生物鑑別		

A、B級區全程監測微生物

9.24 A級區的關鍵製程應全程持續監測微生物(例如：以空氣採樣器或落菌培養皿)，包括設備無菌組裝及關鍵製程。

應基於影響無菌製程之風險考量，對B級區潔淨室採用類似的方法。

監測的執行方式應能偵測出所有介入、短暫突發事件以及任何系統劣化，並避免因監測操作的介入而導致任何風險。

Q:因相關設備廠商來訪時,提到國外資訊一定要以空氣採樣器全程持續監測微生物,但法條上並無強制只能使用空氣採樣器,故想請教顧問的觀點。

■ 執行重點

- A級區是否全程持續監測微生物？以空氣採樣器或落菌培養皿？
- B級區的監測計畫是否利用風險評估？並列於CCS
- 執行方式是否能偵測出所有介入、短暫突發事件以及任何系統劣化？且能及時發出警訊？傳統方法1-3天內？每天檢視？

Q7. A級區的關鍵製造全程(包括設備的無菌組裝及關鍵製程)應持續監測微生物。監測方法可使用空氣採樣器或落菌培養皿。

人員關鍵介入後的監測

9.25 風險評估應依所執行之作業及與關鍵區的鄰近程度，來評估人員監測的位置、類型及頻率。監測應包含在製程中定期對人員採樣。對人員採樣應以不會危及製程之方式進行。

應特別考量在參與關鍵介入之後（可根據介入程度監測工作服相關部位，但至少一定要監測手套）及每次離開 B 級區潔淨室之人員的監測（手套及工作服）。

當在關鍵介入之後對手套執行監測時，應在繼續工作之前更換外層手套。

當在關鍵介入後需要監測工作服時，應在潔淨室內進行後續作業前更換工作服。

Why? 監測後手套或工作服可能被培養基污染

■ 執行重點

- 是否執行風險評估訂定作業人員的監測計畫，例如考量介入鄰近關鍵區的距離，種類，頻率...等？
- 是否定期對人員採樣？介入後？每次離開 B 級區？作業後？採樣會不會危及製程？
- 監測後更換手套及工作服的時機及地點？是否在更衣室？

微生物污染的行動限量

9.30 微生物污染的行動限量如表 6 所示，表 6：微生物污染的最大行動限量

(a) 落菌培養皿應在作業期間（包括設備組裝）暴露於 A 級區及 B 級區，並在最多4小時之後依需要進行更換（暴露時間應基於包含回收研究在內的確效，且不應對所使用之培養基的適用性產生任何負面影響）。

- 對於C級區及D級區，其暴露時間(最多4小時)及頻率應基於 QRM。
- 個別落菌培養皿的暴露時間可以少於 4 小時。

(b) 接觸培養皿限量適用於A 級區及B 級區內的設備、房間及工作服表面。C 級區及D級區通常不需要例行的工作服監測，這取決於該區域功能而定。

(c) 應注意，對於 A 級區內的任何長菌情形都應予調查。

表 6：微生物污染的最大行動限量

等級	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 / plate ^(b)	手套指 印，包括 雙手 5 指 CFU/手套
A	無生長 ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

69

112TPDA04023

微生物污染的行動限量

9.30 微生物污染的行動限量如表 6 所示（續）

註1：應注意上表所列出的監測方法類型僅是舉例，也可以使用其他方法，其前提是可符合為產品可能被污染之整個關鍵製程提供資訊的目的（例如：無菌生產線組裝、無菌製程、充填及凍乾機裝載）。

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

■ 執行重點

- 是否執行落菌培養皿暴露方法確效(合適性)？包括曝露時間？
- 是否執行接觸培養皿方法適用性(回復性試驗)？
- C 級區及D級區的關鍵操作(開放式溶液調製)是否執行工作服監測？
- 是否使用替代性方法？方法評估與確效？
- 替代方法之結果與CFU的關聯性？



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

70

9.5 無菌製程模擬 (APS)

設計

條文	內容重點	文件	CCS
9.32	APS概論	N/A	
9.33	模擬例行無菌製程的考量因素		
9.34	無菌介入方式及頻率 – 常規與矯正性		
9.35	APS不可用於證明不良作業之正當性		
9.36	制定APS計畫應考量事項		
9.37	無菌原料藥製程模擬		
9.38	確效作業-初始確效、再確效		
9.39	人工操作的APS		
9.40	充填數量		
9.41	製程管制		

9.5 無菌製程模擬 (APS)

設計

條文	內容重點	文件	CCS
9.42	被丟棄的原物料	N/A	
9.43	替代容器		
9.44	培養條件		
9.45	檢查		
9.46	APS失敗與CAPA		
9.47	批次紀錄		
9.48	中止APS		
9.49	重複初始確效		

模擬例行無菌製程的考量因素

9.33 APS 應儘可能模擬例行無菌製程，且包含所有關鍵性製造步驟，尤其是：

- i. APS 應評估被使用於製程之原物料在滅菌及去污染行程後直到容器被密封之前被執行的所有無菌操作。 -全程模擬
- ii. 對於不可過濾的產品，任何額外的無菌步驟均應經過評估。 -無菌製備
- iii. 當無菌製造是在惰性氣體環境下執行時，除非意圖執行厭氧模擬，否則應於製程模擬時以空氣取代惰性氣體。 -惰性氣體
- iv. 當製程需要添加無菌粉末時，盛裝可被接受之替代物的容器應與被評價之製程所用的容器相同。 -替代容器
- v. 應避免分開模擬個別的單元操作（例如：涉及無菌粉末之乾燥、混合、粉碎及細分的製程）。採取任何個別模擬均應文件化佐證其合理性，並確保個別模擬的總和持續全面地涵蓋整個製程。 -個別模擬
- vi. 凍乾產品的製程模擬程序應代表整個無菌製程鏈，包括充填、運送、裝載、在艙室停留(chamber dwell)的代表性期間、卸載與密封等經合理界定並予文件化的最差狀況操作參數。 -凍乾製程

模擬例行無菌製程的考量因素

9.33 APS 應儘可能模擬例行無菌製程，且包含所有關鍵性製造步驟，尤其是：

- vii. 除了可能影響污染物存活性或復甦外，凍乾製程模擬應模擬製程的所有層面。例如：應避免溶液沸騰或凍結。在確定 APS 設計時，要考量的因素包括(合適時)：-凍乾製程
 - 使用空氣替代氮氣或其他製程氣體來破真空，
 - 重現凍乾機在滅菌與使用之間的最長時間間隔，
 - 重現過濾與凍乾之間的最長期間，以及
 - 最差狀況下的量化，例如：裝載最大數量的托盤、重現艙室(chamber)開放於環境中的最長裝載期間。

■ 執行重點

- APS 是否完全模擬例行無菌製程？
- 哪些步驟會影響微生物生長？替代方法？合理性解釋？
- 是否考量最差狀況的代表性？

制定 APS 計畫的考量事項

9.36 在制定 APS 計畫時，應考量下列事項：

- i. 識別涵蓋相關變因之最差狀況的條件，例如：容器尺寸、作業線速度及對製程的影響。評估的結果應能證明所選變因的合理性。
- ii. 確定用於確效之容器/封蓋組合的代表性尺寸。當製程相等性經科學證明合理時，可以考量使用涵括法或矩陣法來確效相同容器/封蓋組合的不同產品。
- iii. 無菌產品及設備在無菌製程中暴露的最大允許保持時間。
- iv. 每個容器的充填量應足以確保培養基接觸到所有可能直接污染無菌產品之所有設備及組件的表面，且應提供足夠的頂部空間以支持潛在微生物的生長，並確保在檢查期間可以偵測到混濁度。
- v. 除非意圖模擬厭氧，否則須使用空氣替代例行無菌製程中所使用的任何惰性氣體。在這些情況下，應考量將偶爾的厭氧模擬納入整體確效策略的一部分（參見第 9.33 點第 iii 項）。
- vi. 所選定的營養培養基應能供相關藥典所描述之指定對照微生物及代表性環境分離菌(representative local isolates)的生長。

制定 APS 計畫的考量事項

9.36 在制定 APS 計畫時，應考量下列事項：(續)

- vii. 偵測微生物污染的方法應科學地證明其合理性，以確保可靠地偵測到污染。
- viii. 製程模擬應有足夠的時間，以挑戰製程、執行介入的作業人員、輪班以及為無菌產品製造提供適當條件之製備環境的能力。
- ix. 在製造廠執行不同的或延長的班次時，應設計APS以獲取與那些班次相關、且經評估會對產品無菌性造成風險的因素，例如作業人員可以出現在潔淨室中的最長時間。
- x. 模擬正常無菌製造中斷之生產怠工情形（例如換班、重新填裝給料容器、導入附加設備）。
- xi. 確保依照例行生產要求執行環境監測，並貫徹於整個製程模擬期間。
- xii. 在應用連續批次製造時，例如使用屏障技術或製造無菌原料藥，應考量設計及執行製程模擬，以便模擬連續批次製造之開始與結束的相關風險，並證明該期間不造成任何風險。

制定APS 計畫應考量事項

9.36 在制定 APS 計畫時，應考量下列事項：(續)

xiii. 執行“**生產後或連續的APS**”(end of production or campaign APS)之結果，可被用作額外的保證或調查目的；然而，它們的使用應在 CCS 中證明其合理性，且不應取代例行的APS。如果使用，則應證明任何殘留的產品不會對任何潛在微生物污染的回收產生負面影響。

註：

1. 最後一段的“如果使用”，似乎表示可以使用連續的APS取代例行的APS？
2. 如果改為

xiii. 執行“**生產後或連續的APS**”)之結果，可被用作可被用作額外的保證或調查目的；如果使用，則應證明任何殘留的產品不會對任何潛在微生物污染的回收產生負面影響。然而，它們的使用應在 CCS 中證明其合理性，且不應取代例行的APS。

則似乎可更明確說明連續的APS不能取代例行的APS？

法規的寫法可以保持彈性，因為業者可能有連續生產後直接執行APS的需求(生產效率，缺貨...)，但必須提出合理說明(包括裝機的模擬，不影響微生物的復甦...)

制定APS 計畫應考量事項

■ 執行重點

- 列表比較APS計畫是否包括法規要求的所有項目？
- 無菌粉末連續充填五天(一班制，晚上不作業)，根據iii的規定設備的最大保持時間是否包括晚上不作業的時間？
- APS模擬是否可以縮短連續批製造的時程？
- 連續的APS是否包括開始的裝機作業？
- 是否考慮三班制的連續批生產？
- 考量連續製造：ICH Q13 continuous manufacturing of drug substances and drug products

Q8. 制定APS計畫時應考量無菌產品及設備在無菌製程中暴露的最大允許保持時間。而生產後或連續的APS(end of production or campaign APS)是指生產產品後相關設備不經過例行的清潔、消毒、滅菌、安裝等程序，只沖洗直接接觸藥物的管路(使培養基的性能不受影響)，就直接執行APS。這屬於最差狀況(worst case)，是可被法規單位接受的。

■ 參考資料

- [PDA TR22](#) Process Simulation for Aseptically Filled Product Chapter 7.10 Duration and Number of Units Filled, End of Process Simulation的敘述(P.30)

生產後或連續的 APS

Ref. PDA Annex 1 IG Web



pda.org

Piggyback APS (Can we use for Manual Operations 9.39?)

9.36

xii. Where campaign manufacturing occurs, such as in the use of Barrier Technologies or manufacture of sterile active substances, consideration should be given to designing and performing the process simulation so that **it simulates the risks associated with both the beginning** and the end of the campaign and demonstrating that the campaign duration does not pose any risk

xiii. The performance of "end of production or campaign APS" may be used as additional assurance or investigative purposes; however, their use should be justified in the CCS and **should not replace routine APS**. If used, it should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the recovery of any potential microbial contamination.

- Piggyback APS alone does not address the set-up of the line and the risk associated with the beginning of the campaign
- Piggyback APS cannot replace routine APS
- The APS program should consider **both "full process APS" (incl. Length) - in particular in the initial qualification - and Piggyback APS**



COPYRIGHT © PDA 2020

CONFIDENTIAL

Piggyback APS - continuing the conversation – PDA Annex 1 IG



社團法人 台灣 Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

79

112TPDA04023

製程管制

9.41 已充填的 APS 單元應在培養前予以振搖、旋轉或倒置，以確保培養基與容器的所有內表面接觸。

來自 APS 的所有單元均應予以培養及評估，包含有外觀缺陷的單元或經過非破壞性製程管制檢查的單元。

如果單元在製程模擬期間被丟棄且未培養，則這些單元應與例行充填期間被丟棄的單元相當；並且僅當與生產 SOP 所明確規定必須丟棄之相同情況時（即介入類型、生產線位置、移除特定單元數），才可移除該單元。

在任何情況下，於培養基充填介入期間被移除的單元都不應多於生產期間被移除的單元。例如包含在例行生產期間的組裝(set-up)過程後或在特定類型之介入後必須移除的單元。

為了充分了解製程及評估無菌組裝或強制性生產線清理期間的污染風險，這些單元通常會被單獨培養，並可能不包含在 APS 的允收標準中。

註：不宜以 APS 證明設計不良的無菌操作，或許可用為裝機試充填時排除數量的多寡



社團法人 台灣 Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

80

製程管制

■ 執行重點

- SOP或BMR是否規範培養基與容器的所有內表面接觸的操作程序？
- 外觀缺陷或經過非破壞性製程管制檢查的單元是否也納入培養，是否適當標示或隔離培養？
- 是否有丟棄SOP未規範的疑慮單元？
- 是否紀錄裝機、試充填時的排除量？
- 是否比對APS與例行生產的排除數量？何者較多？

Q9. 執行APS時不得任意移除有疑慮的充填單元。僅在SOP或生產指令有明確規定的相同情況下(例如，介入類型、生產線位置、移除特定單元數)，才可移除該單元。在任何情況下，於培養基充填介入期間被移除的單元都不應多於生產期間被移除的單元。



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

81

112TPDA04023

APS 失敗與CAPA

9.46 目標應該是**零生長**。任何受到污染的單元應判定 APS 失敗，且應採取下列措施：

- i. 調查並確定最可能的**根本原因**；
- ii. 確定及執行適當的**矯正措施**；
- iii. 應執行**足夠次數(通常至少 3 次)**之成功的、連續重複的APS，以證明該製程已回復到管制狀態；
- iv. **及時審查**自前次成功的 APS 以來與無菌生產有關之所有適當紀錄；
 - a) 審查結果應包含對**自上次成功的 APS 以來所製造批次**中所潛在之無菌偏離的風險評估。
 - b) 所有**未放行**到市場的其他批次均應納入調查範圍。任何有關其放行狀態的決定均應考量調查結果。
- v. 製程模擬失敗之後，**該生產線所製造之所有產品**均應予**隔離**，直到製程模擬失敗已被成功解決；

學員提問Q: 如何確認是否足夠?在什麼情形下會只執行一次或不足3次?

找到(最可能)根本原因，問題是否簡單，容易處理？



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

82

APS 失敗與CAPA

9.46 目標應該是零生長。任何受到污染的單元應判定 APS 失敗，且應採取下列措施：(續)

- vi. 如果根本原因調查顯示失敗與作業人員的活動有關，則應採取措施以限制作業人員的活動，直到已重新完成訓練及資格驗證
- vii. 只有成功地完成再確效後才可恢復生產。

■ 執行重點

- 調查及矯正是否有SOP規範？調查範圍？是否及時？根本原因？...
- 失敗時生產線上、未放行、已放行庫存、或市面上的產品如何處置？
- 如何判定是人員疏失？人員是否要調離？再訓練與再驗證？
- 是否成功地完成三批APS，才恢復生產？

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

10 品質管制 (Quality Control ,QC)

10.1 – 10.11

10 品質管制 (Quality Control ,QC)

微生物相關的檢驗與管制

條文	內容重點	文件	CCS
10.1	專業人員- SME	N/A	
10.2	原料、組件、半製品及產品之規格		
10.3	負荷菌分析		
10.4	參數放行之負荷菌分析		
10.5	最終產品的無菌試驗		
10.6	無菌試驗樣品代表性 - 子批		
10.7	無法在放行前完成微生物試驗		
10.8	無菌試驗樣品外部表面去污染		
10.9	培養基品質管制		
10.10	批次審核		
10.11	快速微生物方法(RMM)		

專業人員- SME

10.1 應有在微生物學、無菌保證及製程知識方面經適當訓練及經驗的人員，以支持製造作業之設計、環境監測管理，及評估微生物相關事件對於無菌產品安全性之影響的任何調查。

■ 執行重點

- 無菌製劑廠是否聘任微生物師，滅菌工程師，無菌製程工程師，無菌保證工程師…等具有專業知識的員工？
- 專業人員是否有專業的教育，工作經驗，在職訓練與驗證，能勝任所負責的工作？是否提供職責說明書與考核紀錄？
- 任何有關無菌保證的議題，例如製程設計，環境監控，微生物污染評估相關的問題是否都透過專家群正式的、文件化的風險評估？

無菌試驗樣品代表性

10.6 無菌試驗應在無菌條件下執行。

無菌試驗所抽取之樣品應代表整個批次，尤其應包含取自該批次中被認為最具污染風險之部分的樣品，例如：

- i. 對於經無菌充填之產品，其樣品應包含在該批次之開始與結束時的產品。另應基於風險進行額外取樣(例如：在重大介入後所充填之產品)。
- ii. 對於以最終容器形式加熱滅菌之產品，其所取樣品應能代表最差狀況的位置（例如：在每一裝載之潛在的最冷或加熱最慢的部位）。
- iii. 對於經凍乾的產品，其樣品應取自不同的凍乾裝載。

註：如果在製造過程產生子批次(例如：最終滅菌產品)，則應從每個子批次中抽取無菌試驗用樣品，並對每個子批次樣品執行無菌試驗。另應考量對其他最終產品試驗項目分別執行試驗。

註：最熱點的理化檢驗？

■ 執行重點

- 無菌試驗的樣品是否代表性？取自最差狀況的位置？
- 如何定義子批次？包括無菌充填(充填天)？最終滅菌(每鍋)？凍乾(每一裝載)？
- 子批次的取樣位置與數量是否具有代表性？



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

87

112TPDA04023

討論：子批次無菌試驗取樣數量

□ EMA GMP網站 的Q&A

2. What are the sampling requirements for sterility testing when a finished product batch of a terminally sterilised medicinal product is made up of more than one steriliser load? H+V October 2008

The sampling plan for sterility testing should take account of the definition of a batch as stated in the glossary of the [GMP guideline](#) together with the recommendations of annex 1 section 93 (section 127 in the February 2008 revision). Each steriliser load is considered to be an independent sub-batch. Consequently, one sterility test should be performed per sub-batch. The number of samples per steriliser load should conform to European Pharmacopoeia requirements, section 2.6.1.3.

Can there be any exceptions to this rule?



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

88

討論：子批次無菌試驗取樣數量(續)

EMA GMDP Q&A網站 Annex 1, Q2

Can there be any exceptions to this rule?

For large-volume parenterals where the sterilisation cycle has been qualified with an overkill level, an alternative sampling plan in accordance with a specific internal procedure agreed with the supervisory authority can be accepted (unless already specified in the marketing authorisation).

This procedure should state the need to sample from each steriliser load including the coolest location identified during the steriliser qualification. The number of samples per load should be defined based on a risk-based approach and the overall number of samples per batch should conform to [European Pharmacopoeia](#) requirements, section 2.6.1.3. An alternative option, which would require a variation to relevant existing marketing authorisations, would be to introduce a system of parametric release, thereby avoiding the need to carry out the sterility test.

討論：子批次無菌試驗取樣數量(續)

討論與建議：

- 每批取樣量可根據USP <71>Sterility Tests 表三或EP2.6.1.3的建議。
- 每一子批是否要跟USP規定的每一批的取樣量相同，應可根據各廠實際作業的風險評估(CCS)決定。例如過度的最終滅菌，密閉/自動化的凍乾行程，屬於無菌保證程度較高的製程，或可合理減量。
- 製程通過確效，可證明每一子批的品質均一性與再現性，且製程參數都在管制範圍內，經過適當的風險評估，每一子批取出有代表性(worst case)的樣品，或可被接受。
- 了解無菌試驗的侷限性：取樣代表性有限(破壞性試驗)，容易產生偽陰性、偽陽性的結果，對提高無菌保證程度的貢獻很有限
- 如下表所示(Nelson Lab)，依據統計學，污染率為0.1%的一批產品，無菌試驗量取10，20，40支的偽陰性機率各為99.0%，98.0%，96.1%。亦即能發現該批無菌試驗失敗的機率僅為1.0%，2.0%，3.9%。所以增加取樣量對無菌保證程度似無貢獻。
- 是否考量參數放行？

In this example refer to the case where 1 in 1000 units are expected to be non-sterile. Ideally, a sterility test will correctly identify this level of contamination. However, the USP <71> test does not accomplish this. The chance of correctly identifying this level of contamination is 2, 0.5 and 0.1% when 20, 5 or 1 units are tested. Thus, even when 20 units are tested the USP sterility test will miss the contamination event 98% of the time

Non-sterile (P) Rate	Non-sterile (P) Rate	Units Tested (N)	Percent chance to fail sterility test (F)	Percent False Negative Result 偽陰性
1:1000	0.001	1	0.1	99.9
1:1000	0.001	2	0.2	99.8
1:1000	0.001	3	0.3	99.7
1:1000	0.001	4	0.4	99.6
1:1000	0.001	5	0.5	99.5
1:1000	0.001	6	0.6	99.4
1:1000	0.001	7	0.7	99.3
1:1000	0.001	8	0.8	99.2
1:1000	0.001	9	0.9	99.1
1:1000	0.001	10	1.0	99.0
1:1000	0.001	20	2.0	98.0
1:1000	0.001	40	3.9	96.1

91

[Equation 3] Ref. PDA TR30 Parametric Release, 2012 Appendix A : Significance of the Sterility Test

$$\text{Probability of Lot Rejection} = 1 - (1 - p)^n$$

Where,

p = the proportion of samples contaminated

n = the number of samples tested

Q10. 一批產品分多次最終滅菌，其無菌試驗應從各個子批次(sub-batch)抽取藥典規定的樣品數量執行無菌試驗(例如子批量>500支，取2%或20支)。

Table A-1 illustrates the probability of lot acceptance with contaminated units based on various levels of contamination and sample sizes. When 20 units (the most common sample size specified in the USP Sterility Test) are tested, the tables illustrate that passing results would be obtained for material contaminated at a rate of 1% approximately 82 times out of 100. The reliability of the test is not improved by lower contamination rates (e.g., 1 in 1000), nor by increasing the sample size to 100 units.

Table A-1 Probability Acceptance of Various Contamination Based on Sample Size

% Contaminated	0.1	0.3	0.5	1	2	3	4	5	10	15	20	30	40
Number of Samples Tested 偽陰性													
10	0.99	0.98	0.96	0.91	0.82	0.74	0.67	0.60	0.34	0.19	0.10	0.02	0.006
20	0.98	0.94	0.90	0.82	0.67	0.54	0.44	0.35	0.11	0.04	0.01	0.001	
50	0.95	0.86	0.78	0.61	0.36	0.22	0.13	0.08	0.005				
100	0.91	0.74	0.61	0.37	0.13	0.05	0.02	0.01	0.000				
200	0.82	0.55	0.36	0.13	0.05	0.02	0.002						
300	0.74	0.41	0.22	0.05	0.002								
400	0.67	0.30	0.13	0.02	0.000								
500	0.61	0.22	0.08	0.01									

92

無菌試驗樣品外部表面去污染

10.8 用於試驗前對無菌試驗樣品外部表面去污染的任何過程(例如：氣化過氧化氫、紫外線)，不應對試驗方法之靈敏度或樣品的可靠性產生負面影響。

■ 執行重點

- 是否明確規範樣品外表去汙染方法？方法確認或確效？
- 是否考量陰性對照？例如使用已滅菌的產品執行陰性產品對照 (negative product control)
- 是否考量陽性對照？例如以培養基取代產品，培養14天以後，無微生物生長再執行培養基性能試驗GPT)，或稱抑菌性試驗(stasis test)
(或執行方法確效時，納入外表去汙染程序一起確效)

■ 參考資料

- PIC/S Guidance PI 012-3 Recommendation on Sterility Testing
11.5 Negative Test Controls: Media sterility test, Negative product controls
11.6 Positive Test Controls: : Growth promotion test, Validation
(bacteriostasis and fungistasis) test, Stasis test



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

93

Annex 1 重大變更條文解說與執行方法

結語



社團法人 Taiwan Parenteral Drug Association
中華無菌製劑協會

94

如何提升無菌保證程度？

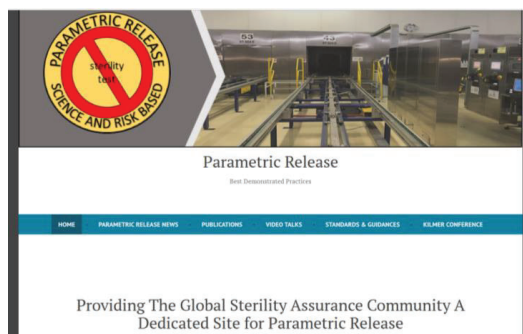
- 優先考量：最終滅菌
- 可行時：無菌操作+熱處理
- 無菌操作：使用密閉、自動化的系統，避免人為汙染 **Gloveless Isolator**
- 以參數放行取代無菌試驗

Ref. Parametric Release of Moist Heat Sterilized Products: History and Current State, [PDA Journal](#) Nov –Dec 2022, MICHAEL J. SADOWSKI, and STEPHEN E. LANGILLE

- Something (密閉系統將人隔離，自動化，提升SAL)

for Nothing (微生物監測：無菌試驗，EM，APS)

Ref. Something for Nothing Jim Agalloco, [PDA Journal](#) May-Jun 2023



終生學習 – 交流平台



Jessie Lindner Started a new discussion. June Virtual IG Session Summary

Thank you to the IG members who were able to join today's virtual meeting! We had a great audience turnout of about 100 members on the call! The IG Leaders: Ma...

[Check it out](#)

- 參加台灣TPDA或美國PDA的 Interest Group

美國PDA Annex 1 Implementation IG 討論議題 - 舉例

1. What is the acceptable background for open RABS, knowing that some interventions will require the doors to be opened? And what are the requirements and precautions to be taken, before, during and after an open-door intervention?
2. How should indirect product contact surfaces be managed in open RABS. (e.g., how to handle the installation of a sterilized stopper bowl? Is it acceptable to IPA sanitize the stopper bowl after installation, due to the level of intrusion required to install it?)
3. When 2 filters are used in series, as redundant filters, is PUPSIT necessary? Does that not mitigate the risk of masking? Both filters would have to fail and be masked to cause a concern.

謝謝聆聽

Q & A

補充資料

其他未解說之條文
8.79 – 10.11

選擇適當的滅菌級過濾器(孔徑 $\leq 0.22\ \mu\text{m}$)

8.79 如果產品不能在其最終容器中滅菌，溶液或液體應通過無菌之滅菌級過濾器滅菌(過濾器孔徑最大為 $0.22\ \mu\text{m}$ ，經過適當確效可獲得無菌濾液)，並且隨後無菌充填到先前已滅菌的容器中。

所用過濾器的選擇應確保其與產品相容並符合上市許可中的說明(參見第8.135點)。註：8.135：SUS與產品接觸表面的吸附及反應性應在製程條件下進行評價

■ 執行重點

- 是否根據產品屬性，批量等資訊，以及供應商所提供的材質與過濾效能等技術資料，建立URS，評估後選擇適當的無菌滅菌級過濾器？
- 是否根據製程開發訂定適當的過濾系統與過濾參數？
- 是否與過濾器供應商合作完成過濾器確效，確保與產品相容？
- 過濾器或過濾條件變更：可能屬重大變更，是否評估需再確效？

■ 參考資料

- PDA TR26 Sterilizing Filtration of Liquid, 2008

使用預過濾器：降低負荷菌

8.80 可以在製程中的多個點使用合適之減少負荷菌的預過濾器及/或滅菌級過濾器，以確保在最終滅菌過濾器前之液體的負荷菌低於管制標準。

由於無菌過濾製程與其他滅菌製程相比具潛在額外風險，因此，通過儘可能靠近充填點的無菌滅菌級過濾器所進行之額外過濾，應視為整個CCS的一部分。

■ 執行重點

- 是否使用預過濾以符合最終滅菌過濾器前之負荷菌標準？(10CFU/100m)
- 預過濾使用滅菌級過濾器是否明確界定是預過濾或冗餘的無菌過濾？是否影響過濾效能？
- 是否透過CCS評估，在靠近充填點之前是否需安裝額外的無菌滅菌級過濾器。如安裝，是否影響充填性能？
- 是否使用密閉系統或SUS以及內建的無菌連結裝置？或組裝後再SIP？

過濾系統組件與產品的兼容性

8.81 過濾系統組件的選擇及其在過濾系統內的相互連接及排列，包括預過濾器，應基於產品的關鍵品質屬性，並經過合理證明與記錄。

過濾系統應儘量減少纖維及微粒的產生，不會導致或促成不可接受的雜質/不純物限量，或具有以其他方式改變產品品質及效能的特性。

同樣地，過濾器特性應與液體相容，並且不受待過濾產品的不利影響。應評估產品成分的吸附性及過濾器成分被萃出/浸出(參見第8.135點)。

■ 執行重點

- 建立的過濾系統是否有合理的產品/製程開發文件？是否了解產品的CQA與過濾製程的CPP？
- 是否研究過濾系統與產品的兼容性？包括微粒，雜質，吸附性，萃出/浸出物？
- 是否與過濾器的供應商合作共同完成整套的過濾器確效？獨自完成？

根據藥典執行液體產品無菌過濾的確效

8.83 液體的無菌過濾應根據相關藥典要求進行確效。

確效可以按產品的不同含量或差異進行分組，但應針對最差的情況進行。分組的理由應該合理並文件化。

■ 執行重點

- 是否根據相關藥典(例如USP <1229.4>)的要求，進行無菌過濾確效？
- 是否考量產品的配方，理化屬性等因素，並使用矩陣或含括法將產品適當分組？
- 是否提供正式的風險評估文件，考量最差狀況，與過濾器供應商合作完成過濾器確效？

■ 參考資料

- USP<1229.4> Sterilizing Filtration of Liquids
- PDA TR26 Sterilizing Filtration of Liquid, 2008

以過濾的產品執行細菌滯留試驗

8.84 在過濾器確效期間，應儘可能使用待過濾的產品執行滅菌級過濾器的細菌滯留試驗。

如果要過濾的產品不適合用於細菌滯留測試，則應證明適合的替代產品用於該試驗之合理性。

細菌滯留試驗中使用的挑戰微生物應有合理證明。

■ 執行重點

- 是否了解產品是否有抑菌性，並以待過濾的產品執行細菌滯留試驗？
- 產品是否適當分組執行細菌滯留試驗？
- 是否使用替代產品？合理性說明？
- 挑戰微生物是否使用 *B. diminuta* (ATCC 19146) ？
- 是否委託供應商或未脫被認證的實驗室執行細菌滯留試驗？

例行的製程管制

8.86 應實施例行製程管制以確保遵守經確效的過濾參數。

關鍵製程參數的結果應包含在批次紀錄中，包括但不限於過濾已知體積之半製品溶液所需的最短時間，及過濾器上、下游的壓差。

製造過程中關鍵參數的任何顯著差異應予記錄與調查。

■ 執行重點

- 是否設定過濾製程CPP的管制範圍？
- 是否管制壓差與過濾時間(最短)？
- 批次紀錄的設計是否包括所有關鍵製程參數
- 是否記錄顯著差異並調查

關鍵的無菌通氣過濾器的完整性測試

- 8.88 **關鍵**無菌氣體及空氣通氣之過濾器（與產品的無菌性直接相關）的完整性應在**使用後**通過測試確認，且**濾芯應保留在過濾器組合**(filter assembly)或**濾殼**中。

如果是沒有濾殼單一的capsule vent filter?

過濾器組合與無菌桶連結的完整性？

使用前要不要測試？風險？

- 執行重點
 - 如何定義關鍵無菌通氣之過濾器？與產品直接或間接接觸之氣體
 - 確認那些關鍵通氣過濾器須執行完整性測試？
 - 如何執行原位完整性測試？
 - 測試方法？
- 參考資料
 - PDA TR40 Sterilization Filtration of Gases, 2005

非關鍵的通氣過濾器的完整性測試

- 8.89 **非關鍵**空氣或氣體通氣過濾器的完整性應在**適當的時間間隔**進行確認及記錄。如果氣體過濾器使用時間較長，則**應在安裝時及更換前進行完整性測試**。應根據風險規定及監控最長使用時間（例如，可行時，考慮最多使用次數及允許的熱處理/滅菌週期次數）。

安裝時/使用前可否利用廠商的COA的完整性數據？

- 執行重點
 - 如何定義非關鍵無菌通氣之過濾器？例如不直接影響產品品質，或有間接影響，但有後續監測的預防系統，可確保品質。
 - 是否確認那些非關鍵通氣過濾器須執行完整性測試？例如，提供容器壓力控制，或氣動攪拌機的空氣過濾器，或於WFI儲存桶上安裝的通氣過濾器...等。
 - 是否建立SOP，執行原位完整性測試？
 - 廠商是否提供資料(滅菌次數，效期)？如何訂定檢測頻率？
- 參考資料
 - PDA Annex 1 IG Annex 1 section 8.89 — **Vent filter replacement**

避免氣體過濾器的濾芯受潮

8.90 對於氣體過濾，應避免濾芯或過濾設備遭受非預期的受潮或潤濕。

■ 執行重點

- 是否管制過濾氣體的水分含量？
- 是否管制環境的溫溼度？
- 是否管制WFI儲存桶的溫度及上方通器過濾器加熱匣的溫度(>5 C)？
- 如何監測濾芯受潮？壓力變化？
- 訂定合適的更換頻率？

液體滅菌級過濾器使用批次與期限

8.94 液體滅菌級過濾器應在單一批次製程後丟棄，同一過濾器不應連續使用超過一個工作日，除非這種使用已確效。

■ 執行重點

- SOP是否規定使用一批後即丟棄？且不應連續使用超過一個工作日？（12或24小時？）
- 連續批生產是否有特殊規定？
- 最多批次與最長時間是否經過確效？
- 所有的使用期限是否都經過確效？
- 確效是否包括，過濾器確效，APS，產品製程確效(包括多批連續過濾或間斷過濾(考慮產品固化或結晶的風險)，過濾參數管制，產品與過濾器交互作用...？

連續批製造的過濾器管制

8.95 如果產品的連續製造已在CCS中得到適當證明及確效，過濾器使用者應：

- i. 評估並記錄特定液體的無菌過濾製程中，過濾器使用時間相關的風險；
- ii. 進行並記錄有效的確效及驗證研究，以證明特定無菌過濾製程及特定液體的過濾器使用的持續時間不會影響最末端滅菌級過濾器的性能或濾液品質；
- iii. 記錄過濾器的最長確效使用時間並予以管制，以確保過濾器的使用不超過確效的最長持續時間。應保留這些管制紀錄；
- iv. 實施管制措施以確保被液體或清潔劑殘留物污染、或以任何其他方式被認為有缺陷的過濾器不會被使用。

■ 執行重點

- 是否建立CCS評估並記錄產品與製程的相關風險？
- 如何證明最末端滅菌級過濾器的性能或濾液品質不受影響？
- 是否依據製程需求管制最長的使用時間？
- 如何管制有缺陷的過濾器不會被使用？

FFS機器的作業環境要求

- 8.96 用於最終滅菌產品的FFS 機器的條件應符合本附則第8.3及8.4點的環境要求。用於無菌製造的FFS 機器的條件應符合本附則第8.10點的環境要求。

■ 執行重點

- FFS製程為最終滅菌或無菌操作？
- 最終滅菌：作業級區是否符合8.3，8.4 & 8.6的要求？
- 無菌操作：作業級區是否符合8.10的要求？

■ 參考資料

- GUI 0008 Process Validation: Form-Fill-Seal for Drugs, Health Canada, 2012 (Note: Form-Fill-Seal also known as “Blow-fill-seal”)
- TR77 The Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products Using Blow-Fill-Seal Technology, PDA, 2017

組件與包裝膜的品質管制

8.97 組件製造、供應及處理過程中，應透過適當的管制將FFS製程中使用之包裝膜的污染降至最低。

由於包裝膜的關鍵性，應實施程序以確保所提供的包裝膜符合界定的規格並具有適當的品質，包括材料厚度及強度、微生物及微粒污染的限量、完整性及相關的印刷圖文。

應在PQS中定義、管制包裝膜及相關組件的採樣頻率、負荷菌，以及可行時，內毒素/熱原限量，並在CCS中加以考慮。

■ 執行重點

- 如何選擇、評估、驗證供應商？
- 如何管制組件及包裝膜品質？
- 是否考量CCS訂定採樣計畫：包括採樣量，檢測項目(是否包括內毒素)，規格，檢驗方法，檢驗頻率...？
- 如果不採樣檢驗內毒素則在CCS應呈現合理的評估結果。例如無菌產品非注射用(例如眼用液劑)，是否可以不管制內毒素？

了解設備操作，管控關鍵製程參數

8.98 應特別注意了解及評估設備的操作，包括組裝、充填、密封及切割等製程，以便對關鍵製程參數能適當的了解、確效、管制及監測。

■ 執行重點

- 如何選擇、評估、驗證FFS設備？
- 是否了解及評估設備的操作，包括組裝、充填、密封及切割等製程？
- 如何管制關鍵製程參數？

管制與產品接觸的氣體

8.99 任何與產品接觸的氣體，例如：給容器充氣或用於覆蓋產品的氣體應儘可能於靠近使用點處適當的過濾。

應根據第 6.18 及 6.19 點定期確認所用氣體的品質及氣體過濾系統的有效性。

■ 執行重點

- 是否界定關鍵氣體？包括直接或間接與產品接觸的氣體，例如給容器充氣或用於覆蓋產品的氣體？
- 是否在靠近使用點安裝適當的無菌氣體過濾器？
- 是否每批檢測過濾器完整性試驗？
- 如何確認過濾氣體的品質：微粒子，微生物或其他品質屬性？

■ 參考資料

- ISO 8573-1 Compressed air, Part 1- Contaminants and purity classes

設備驗證與管制措施

8.100 FFS驗證期間的管制措施應與CCS保持一致。需要考慮的面向包括但不限於：

- i. 確定關鍵區域的界線，
- ii. 環境管制及監測，包括機器及它所在的背景，
- iii. 人員著裝要求，
- iv. 產品充填線及過濾系統的完整性測試（相關時），
- v. 批次或充填活動的持續時間，
- vi. 包裝膜的管制，包括對包裝膜去污染或滅菌的任何要求，
- vii. 必要時對設備進行原位清潔及原位滅菌，
- viii. 機器操作、設定及警報管理（相關時）。

■ 執行重點

- 驗證前是否了解產品與製程的需求？開發製程報告？
- 是否根據製程需求，建立設備驗證與製程確效的文件？

製程管制

8.102 在生產過程中應採用適當的程序來確認、監測及記錄FFS關鍵製程參數及設備操作。

■ 執行重點

- 是否建立製程管制的SOP與製造指令？
- 如何記錄設備操作及關鍵製程參數？

成型及密封問題-不良品管制

8.103 操作程序應描述如何偵測、矯正成型及密封的問題。被拒用的單元或密封問題應予記錄及調查。

■ 執行重點

- 是否建立SOP偵測及管制成型及密封不良品？
- 如何記錄拒用單元及完成調查報告？

建立維護SOP

8.104 應根據風險制定適當的維護程序，包括對每一單元密封有效性之關鍵模具的維護及檢查計劃。任何被識別出有潛在產品品質問題的議題都應予記錄及調查。

■ 執行重點

- 是否建立維修程序SOP？包括預防保養與儀表校正？
- 是否檢測、調查潛在問題並記錄？

BFS作業的環境要求 - 最終滅菌

8.105 用於製造最終滅菌產品的吹製-充填-密封設備應安裝在至少D級環境中。充填點的條件應符合第8.3及8.4點的環境要求。

■ 執行重點

- 最終滅菌的背景環境？至少D級？
- 充填環境是否為C級，或有異常風險時為A級？

■ 參考資料

- GUI 0008 Process Validation: Form-Fill-Seal for Drugs, Health Canada, 2012 (Note: Form-Fill-Seal also known as “Blow-fill-seal”)
- TR77 The Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products Using Blow-Fill-Seal Technology PDA, 2017

A級區管制 - 微粒

8.107 由於聚合物在操作過程中的擠出及切割會產生微粒，以及BFS設備關鍵充填區的尺寸限制，因此不預期對BFS設備的總微粒進行動態監測。但是，應提供數據來證明設備的設計可確保充填製程環境的關鍵區域在動態下滿足A級條件。

■ 執行重點

- 是否評估並驗證設備的設計可確保充填關鍵區在動態下滿足A級條件？
- 是否評估在擠出及切割作業時產生微粒程度能符合A級限量？
- 是否評估動態監測的可能性？
- 動態監測是否影響製程或產品品質？

A級區管制 - 微生物

8.108 BFS製程的微生物環境監測應基於風險，並根據本附則第9節進行設計。

應在關鍵製程的整個過程中進行動態微生物監測，包括設備組裝。
對於旋轉式BFS設備，可能無法監控關鍵充填區。

■ 執行重點

- 如何訂定微生物環境監測計畫？風險評估？
- 是否全程執行動態微生物監測？包括設備組裝階段？
- 是否評估旋轉式BFS設備是否可監控關鍵充填區？

建立環境監測計畫的考量要點

8.109 環境管制及監測計畫應考慮BFS製程產生的移動部件與複雜的氣流路徑以及製程中高熱輸出的影響，(例如，通過使用氣流可視化研究及/或其他等效研究)。

環境監測計畫還應考慮空氣過濾器配置、空氣過濾器完整性、冷卻系統完整性（參見第6.21點）、設備設計及驗證等因素。

■ 執行重點

- 環境監測計畫是否納入氣流可視化研究，評估移動部件、氣流路徑以及高熱的影響，訂定監測點？
- 是否考量其他因素？例如空氣過濾器的配置與完整性、冷卻系統完整性、設備設計及驗證等？

■ 參考資料

- 氣流可視化研究：ISO 14644 ISO 14644-3 B.7.2 Methods

The airflow direction test and visualization can be performed by the following four methods: a) tracer thread method; b) tracer injection method; c) airflow visualization method by image processing techniques; d) airflow visualization method by the measurement of velocity distribution.

管制關鍵氣體

8.110 模製容器的擠出、成型或密封過程中與容器關鍵表面接觸的空氣或其他氣體應經適當過濾。

應根據第 6.18 及 6.19 點定期確認所用氣體的品質及氣體過濾系統的有效性。

■ 執行重點

- 是否確認關鍵氣體？是否包括容器擠出、成型或密封過程中與容器關鍵表面接觸的氣體？是否經適當過濾？
- 使用何種無菌過濾器？如何執行完整性測試？
- 如何管制氣體的品質？參考Annex 1 條文6.18 及 6.19 的規範

物料(聚合物顆粒)的汙染管制

8.111 聚合物顆粒的儲存、取樣及輸配系統應通過適當的設計、管制及維護，來防止聚合物顆粒的微粒及微生物污染。

■ 執行重點

- 如何評估選擇物料(聚合物顆粒)來源？
- 是否執行供應商驗證？
- 製程管制是否包括聚合物顆粒的儲存、取樣及輸配系統？
- 如何訂定管制項目與標準？包括微粒子(可目視/不可目視)，微生物(負荷菌限量)？

模製容器的無菌保證能力

8.112 應了解擠出系統為模製容器提供適當無菌保證的能力並予確效。原料聚合物的取樣頻率，負荷菌、以及可行時內毒素/熱原的限量應在PQS中界定及管制，並在CCS中加以考慮。

■ 執行重點

- 是否確認模製容器的無菌保證程度並予確效？
- 無菌製程或最終滅菌的管制是否有差異？
- 是否已建立物料管制的項目、規格、方法與取樣頻率？
- 是否已建立相關的CCS文件？
- 是否管制內毒素？

停機的污染防治措施

8.113 相關時，應在充填程序中清楚界定及描述要求停止充填及/或擠出、成型與密封，以及在需要時對充填機進行再滅菌的介入措施，並包含在APS中（參見第9.34、9.35及9.36點）。

■ 執行重點

- SOP或製造指令是否界定異常作業(作業終止，設備再滅菌的介入...等)的污染防治措施？
- 異常作業是否納入APS模擬？
- 是否納入APS考量？考量因素是否參考Annex 1 條文9.34、9.35及9.36

BFS設備驗證與管制措施

8.114 BFS驗證期間確定的管制措施應與廠內的CCS保持一致。需要考慮的面向包括但不限於：

- i. 確定關鍵區域的界線，
- ii. 環境管制及監測，包括機器及它所在的背景。
- iii. 人員著裝要求，
- iv. 產品充填線及過濾系統的完整性測試（相關時），
- v. 批次或連續充填活動的時間，
- vi. 管制聚合物顆粒，包括輸配系統及關鍵擠出溫度，
- vii. 必要時對設備進行原位清潔及原位滅菌，
- viii. 機器操作、設定及警報管理（相關時）。

■ 執行重點

- 審查設備驗證是否符合法規所有要求？
- 是否評估CIP/SIP的可行性？

製程管制

8.116 在生產過程中應採用適當的程序來確認、監測及記錄BFS關鍵製程參數與設備操作。

- 執行重點

- ☐ 是否建立製程管制的SOP/製造指令？

異常狀況

8.117 作業程序應描述如何檢測及矯正吹製、成型與密封問題。應記錄及調查被拒用單元或密封問題。

- 執行重點

- ☐ 是否建立SOP界定BFS異常狀況的檢測及矯正方法？
- ☐ 是否於製造指令中規範不良品的檢測方法與標準？是否包括密封問題？

其他關鍵組件(封蓋)的管制

8.118 如果BFS製程包括添加組件到模製容器（例如，為LVP瓶添加蓋子），這些組件應適當去污染，並使用潔淨的、受管控的流程添加到製程中。

- i. 對於無菌製程，應在 A 級條件下添加組件，並使用預先滅菌的組件，以確保關鍵表面的無菌性。
- ii. 對於最終滅菌的產品，最終滅菌製程確效應確保組件及模製容器之間所有關鍵產品路徑的無菌性，包括滅菌期間未潤濕的區域。
- iii. 應建立及確效測試程序，以確保組件及模製容器的有效密封。

■ 執行重點

- 其他組件的管制是否建立合適的規格？
- 容器封蓋完整性測試？方法確效？

維護計畫

8.119 應根據風險制定適當的維護程序，包括對單元密封、完整性及無菌性關鍵品項的維護及檢查計畫。

■ 執行重點

- 是否建立BFS設備維護的SOP
- 是否包括單元密封、完整性及無菌性關鍵品項的維護及檢查計畫？
- 是否包括例行檢查與紀錄的工作表單？

模具變更或修改

8.120 用於形成容器的模具被認為是關鍵設備，對模具的任何變更或修改都應執行成品容器完整性的評估，並且評估的結果應經由確效支持。任何被識別出有潛在影響產品品質的議題，都應記錄並進行調查。

■ 執行重點

- 是否建立管制模具的設計、儲存、取用、安裝、檢查程序與標準？
- 模具的任何變更或修改是否評估對製程與產品品質的影響
- 變更後是否評估設備再驗證與製程再確效的需求？
- 是否紀錄任何異常/偏差狀況並進行調查？

凍乾設備及凍乾製程的設計

8.121 凍乾是一個關鍵的製程步驟，所有可能影響產品或原物料無菌性的活動，都需要被視為滅菌產品無菌製程的延伸。

凍乾設備及其製程的設計應確保產品或原物料在凍乾過程中保持無菌性，藉由避免凍乾產品從充填到完成凍乾過程之間的微生物和微粒污染。

所有線上的管制措施應由藥廠的CCS決定。

■ 執行重點

- 是否建立CCS評估凍乾設備的設計與驗證？
- 是否建立CCS評估凍乾製程的設計與管制措施？

■ 參考資料

- FDA GUIDE TO INSPECTIONS OF LYOPHILIZATION OF PARENTERALS, 2014

凍乾設備的滅菌

8.122 凍乾機及相關設備（例如托盤、小瓶的支撐環）的滅菌應經確效，並在APS時對滅菌週期與使用之間的保持時間做適當的挑戰（參見第9.33點）。

對凍乾機應根據系統設計定期滅菌。

應在維護或清潔後進行重新滅菌。

應保護已滅菌的凍乾機及相關設備不受污染。

■ 執行重點

- 如何執行凍乾設備的滅菌確效？
- 凍乾設備滅菌後有何保護機制？
- 是否執行APS界定滅菌後的保持時間？
- 如何界定滅菌頻率？

檢查凍乾托盤

8.125 應定期檢查凍乾托盤確保無變形或損壞。

■ 執行重點

- 目視檢查的方法與標準？
- 使用設備(水平儀)檢查的方法與標準？
- 檢查頻率？

降低汙染風險

8.127 使用密閉系統可以降低來自鄰近環境的微生物、微粒及化學污染的風險。

密閉系統應始終設計為減少人工操作的需求及相關風險。

■ 執行重點

- 是否評估使用密閉系統的必要性與可行性？
- 是否考量自動化，減少人工操作的需求及相關風險？

維持無菌狀態

8.128 確保用於無菌製程之密閉系統的所有與產品接觸表面的無菌性至關重要。用於無菌製程之任何密閉系統的設計及選擇，應確保能維持無菌狀態。

在末端滅菌級過濾器之後，無菌設備（例如管線/管路）與滅菌產品路徑的連接應設計為無菌連接（例如通過內建無菌連接裝置）。

■ 執行重點

- 是否評估密閉系統的設計能維持無菌狀態？
- 是否評估外部連接為無菌連接？

背景環境

8.130 密閉系統所處的背景環境應基於其設計及所採取的製程。對於無菌製程且該系統的完整性可能受到損害的任何風險，該系統應位於A級區。如果可以證明系統在每次使用時都保持完整（例如通過壓力測試及/或監控），那麼可以使用較低的級區。

應徹底評估級區之間的任何轉送(參見第4.10點)。若密閉系統有打開需求時(例如，半製品製造線的維護)，則應在適合該原物料的級區進行(例如，用於最終滅菌製程的C級區，或用於無菌製程的A級區)或進一步清潔及消毒(如為無菌製程則應滅菌)。

■ 執行重點

- 是否評估密閉系統的背景環境是否合適？
- 是否評估密閉系統在作業中是否有打開的需求

風險評估考量要點

8.132 有些與SUS相關的特定風險，應作為CCS的一部分進行評估。這些風險包括但不限於：

- i. 產品與產品接觸表面之間的相互作用（如吸附，或浸出與萃取），
- ii. 相較於固定的可重複使用系統之脆弱本質，
- iii. 增加人工操作(包括檢查及系統處理)與連接的數量及複雜性，
- iv. 組裝的複雜性，
- v. 滅菌級過濾器使用前及使用後完整性測試的性能（參見第8.87點），
- vi. 存在孔洞及洩漏的風險，
- vii. 打開外包裝時可能危及系統，
- viii. 微粒污染的風險。

■ 執行重點

- 評估SUS相關的特定風險，建立CCS

滅菌製程確效

8.133 SUS 的滅菌製程應經過確效，並證明對系統性能無不利影響。

■ 執行重點

- 使用何種滅菌方法？
- 供應商評估是否包括滅菌方法的確效？
- 是否評估滅菌對系統的影響(例如，塑材變質或影響完整性)？

■ 參考資料

- PIC/S GMP 附則 12 游離輻射在藥品製造上的應用
- PDATR66 Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical Manufacturing, 2014

評估吸附及反應性

8.135 產品與產品接觸表面的吸附及反應性應在製程條件下進行評價。

■ 執行重點

- 是否在製程條件下進行產品的吸附及反應性試驗？
- 是否評估最差狀況？包括接觸的最長時間？
- 是否比較接觸前與接觸後主成分或功能性賦形劑或不純物的含量變化？

評估可萃取物及可浸出物

8.136 應評價SUS的可萃取物及可浸出物的概貌，以及對產品品質的任何影響，特別是由聚合物材料製成的一次性使用系統。

應對每一組件進行評估，以評價可萃取物概貌數據的適用性。

對於被認為可浸出物有高風險的組件，包括可能吸收製程物質或與其接觸時間較長的組件，應考慮對可浸出物概貌研究的評估，包括安全性問題。

如果應用模擬的製程條件，則應準確反映實際製程，並具有科學依據。

■ 執行重點

- 每一組件與各個產品是否都要評估？
- 是否合理分組？產品與SUS組件的組合？
- 是否依據處方與製程條件評估可萃取物及可浸出物的概貌？
- 是否考量特殊製程：接觸時間最長？壓力？溫度？
- 是否評估可萃取物及可浸出物的安全性？利用供應商的資料庫

運輸或製程中保持完整性

8.137 SUS 應設計為在預期作業條件下的整個製程中保持完整性。如果在例行製程或運輸過程中可能會暴露在更極端的條件下(例如冷凍及解凍過程)，則必須注意一次性使用組件的結構完整性。這應包括確認內建的無菌連接裝置（熱封及機械式密封）在這些條件下保持完整。

■ 執行重點

- 是否評估在運輸中如何保持完整性？運輸試驗(Shipping Study)？
- 是否評估在製程中如何保持完整性？SOP？人員訓練？
- 如何執行完整性測試？目視？持壓？試驗方法？SOP？驗證？
- 是否評估暴露在極端的條件下仍能保持完整性？

環境及製程監測計畫納入CCS考量

9.1 藥廠的環境及製程監測計畫是整體CCS的一部分，是用於監測將微生物及微粒污染風險降至最低的管制措施。

應該注意的是，將監測系統的每個要項（微生物、浮游微粒及APS）分開之後的個別可靠性是有限的，所以不應被個別地考量為無菌狀態指標。

當一起考量時，其結果有助於確認它們所監測之系統的設計、確效及操作的可靠性。

■ 執行重點

- 環境及製程監測計畫是否納入CCS？
- 是否同時考量微生物、浮游微粒及APS的監測結果，作為系統的設計、確效及操作的可靠性？

監測計畫範圍

9.2 該計畫通常由以下要項組成：

- i. 環境監測—總微粒；
- ii. 環境及人員監測—微生物；
- iii. 溫度、相對濕度及其他特定性質；
- iv. APS（僅限於無菌製造之產品）。

■ 執行重點

- 監測對象是否包括環境、人員、設備、製程等？
- 確認的監測項目是否包括總微粒，微生物，溫度、相對濕度、壓差及APS等？

監測結果用於批次放行以及製程檢討

9.3 來自這些系統之資訊應使用於例行批次認可/放行以及製程檢討或調查期間之定期評估。

這適用於最終滅菌及無菌製程，但是，其影響的嚴重程度可能因產品及製程類型而異。

■ 執行重點

- 環境及製程監測的結果是否用於例行批次放行？
- 製程檢討或調查之定期評估是否包括環境及製程監測的結果？
- 環境及製程監測計畫是否依產品及製程的類型而有差異性？

在關鍵製程的動態中監測

9.5 對潔淨室、潔淨空氣設備以及人員之日常監測，應在所有關鍵製程階段的動態中執行，包括設備組裝。

■ 執行重點

- 日常監測範圍是否包括潔淨室、潔淨空氣設備以及人員？
- 是否於動態監測？
- 是否包括所有關鍵製程的動態，包括設備組裝？

監控溫度及相對濕度

9.6 諸如溫度及相對濕度等其他特性，應控制在符合產品/製程/人員需求的範圍內，並支持所界定之潔淨度標準(例如：A 級區或B 級區)的維持。

■ 執行重點

- 如何設定溫度及相對濕度的合理管制範圍？
- 是定時是否考量容易吸濕原物料、原物料的標示儲存條件、人員舒適性…？
- 設定的管制範圍是否影響潔淨室的潔淨度(微粒子與微生物的規定限量)？
- 評估溫度及相對濕度是否在管制範圍內？

採樣方法不造成製造作業的污染風險

9.8 採樣方法不應對製造作業造成污染風險。

■ 執行重點

- 評估目前採樣方法是否會造成製造作業的污染風險？
- 空氣取樣器是否影響單向氣流？
- 關鍵表面的監測時間？作業結束後？
- 人員介入關鍵作業後的監測位置與時間？

設定適當的警戒水準及行動限量

9.9 應對微生物及總微粒監測的結果設定適當的警戒水準及行動限量。最大總微粒行動限量描述於表5，最大微生物行動限量描述於表6。

但是，可採用基於數據的趨勢、製程本質或於CCS決定之更嚴格的行動限量。

微生物及總微粒警戒水準的建立均應基於潔淨室驗證的測試結果，並基於持續的趨勢數據予以定期審查。

■ 執行重點

- 如何設定適當的微生物及總微粒的警戒水準及行動限量？
- 是否基於數據趨勢、製程本質或於CCS決定？
- 行動限量是否比法規更嚴格？
- 建立警戒水準是否基於持續的趨勢數據？
- 是否定期審查並予以更新？

C級區及D級區的動態監測

9.12 執行C級區及D級區潔淨室的動態監測，應基於驗證期間所收集之數據及例行數據，以利有效的趨勢分析。

警戒水準及行動限量之要求應取決於所執行之作業的性質。行動限量可能比表 5 及表 6 中所列更嚴格。

■ 執行重點

- 是否執行C級區及D級區潔淨室的動態監測？頻率？
- 如何設定警戒水準及行動限量？包括驗證與例行的監測數據？
- 界定的行動限量是否比法規要求更嚴格？

根本原因調查

9.13 如果超過行動限量，則應於作業程序中明訂根本原因調查、對產品潛在影響評估（包括在監測與產生報告之間所生產的批次）以及矯正與預防措施的要求。

如果超過警戒水準，則應於操作程序中規定評估及追蹤，其中應包含調查及/或矯正措施以避免環境進一步劣化之考量。

■ 執行重點

- SOP是否規範超過行動限量的偏差調查(OOS、MDD)？
- 調查是否找到根本原因？
- 是否評估對產品潛在影響評估(包括在監測與產生報告之間所生產的批次)？
- 矯正與預防措施的要求？
- SOP是否規範超過警戒水準時如何評估及追蹤？

建立總微粒監測計畫

9.14 應建立總微粒監測計畫以獲得評估潛在污染風險的數據，並確保無菌作業環境維持在驗證狀態。

■ 執行重點

- 環境監測計畫是否包括總微粒監測計畫？
- 監測的數據是否用於評估潛在污染的風險？
- 是否定期評估監測結果
- 是否可確保無菌作業環境維持在驗證狀態？

全程監測A 級區微粒

9.16 對於 A 級區，應在關鍵製程(包括設備組裝)的全程中執行微粒監測。

■ 執行重點

- 微粒監測儀器的規格是否符合5.9有關微粒計數器的要求(例如<1 米)？
- 如何定義全程的起、迄時間點？

B級區的採樣頻率與限量

9.18 雖然在B級區的採樣頻率可能可以降低，但仍建議使用類似的系統。B 級區應以適當的取樣量及頻率執行監測，以使監測程序能夠偵測出任何增加的污染及系統劣化程度。如果超過警戒水準，則警報應會被啟動。

■ 執行重點

- 是否利用風險評估決定B級區的全程監測？例如緊鄰A級區的關鍵區
- B級區非關鍵區縮減取樣頻率的合理性？
- 使用人工監測？是否考量使用自動化監控系統？
- 是否建立B級區適當的警戒水準及行動限量？
- 警報啟動機制與異常的管制措施？

考量危害原物料的風險

9.19 監測系統的選擇應考量製造作業中所使用之原物料（例如：包含活微生物、粉末狀產品或放射性藥品）所可能增加之生物、化學或輻射危害的任何風險。

■ 執行重點

- 是否已了解製造作業中所使用之有害原物料及其風險？
- 是否評估相關的監測計畫可能遇到的風險及降低風險的有效性？

在暴露風險之前、後監測微粒

9.20 對於製程中出現污染物而且可能損壞微粒計數器或呈現危害（例如：活微生物、粉末狀產品以及輻射危害）的情況，其所採用的頻率及策略應確保在暴露於風險前、後之環境等級。應考量增加微生物監測，以確保製程的全面監測。

此外，應於模擬操作期間執行監測。這類操作應以適當的時間間隔執行，並明訂於 CCS 中。

■ 執行重點

- 污染物是否會損壞微粒計數器或造成其他危害？
- 是否暴露於風險的前、後執行監測？是否能符合靜態(裝機前?)或動態(有害物作業前，包括裝機)的環境等級？
- 作業中是否增加微生物監測，可確保製程的全面監測？
- 是否於模擬操作(APS)期間執行全程監測？
- 是否依據風險評估決定APS的執行頻率？每半年或每季？並明訂於 CCS 中

使用多種方法監測微生物

9.22 應於執行無菌操作的場所頻繁地使用諸如落菌培養皿、定量空氣採樣器、手套、工作服以及表面採樣工具（例如：擦拭及接觸培養皿）等的組合方法監測微生物。

所使用之採樣方法應於 CCS 中證明其合理性，且應證明不會對 A 級區及 B 級區氣流型態產生不利影響。潔淨室及設備表面應於操作結束時予以監測。

■ 執行重點

- 是否使用多種微生物監測方法的組合來監測環境、設備、人員？
- 方法是否包括落菌培養皿、定量空氣採樣器、擦拭子及接觸培養皿？
- 是否評估採樣方法不會造成汙染風險，並於 CCS 證明？例如
- 空氣採樣器是否對 A 級區及 B 級區氣流型態產生不利影響？
- 潔淨室及設備表面是否於操作結束時再予以監測？
- ...

製造作業以外的監測

9.23 在非執行正常製造作業期間（例如：消毒後、開始製造前、批次完成及停工期之後）的潔淨室內，以及未使用之相關房間內，也應執行微生物監測，以偵測可能影響潔淨室內管制的潛在污染事件。

在發生意外事件時，可以使用額外的採樣位置來確認矯正措施（例如：清潔及消毒）的有效性。

■ 執行重點

- 是否於非製造作業期間執行潔淨室的微生物監測？例如消毒後、開始製造前、批次完成及停工期之後？
- 是否評估可能的意外事件？例如藥液容器破裂、空調故障…？
- 是否使用額外的採樣位置來確認矯正措施的有效性？

A級區及B級人員的微生物監測

9.26 應對在A級區及B級區的人員執行微生物監測。對於本質是人工操作之作業（例如：無菌調配或充填），其所增加的風險應導致加強工作服的微生物監測，並在 CCS 中證明其合理性。

■ 執行重點

- 是否將A級區及B級區的人員納入微生物監測計畫？
- 是否加強人工操作人員工作服的微生物監測？
- 工作服的監測位置？手套？臂套？胸口？前額？...
- 在CCS 中證明其合理性？

由製造人員執行例行性監測

9.27 當由製造人員執行例行性監測時，應接受品質單位的定期監督（亦請參見第8.19點）。

■ 執行重點

- 是否由製造人員執行例行性監測？
- 製造人員是否受過訓練？通過驗證？取得QA授權？
- 是否接受QA定期監督？(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)

替代的監測方法

9.28 製造廠應考量採用合適的替代監測系統，例如快速方法，以加快偵測微生物污染問題並降低產品風險。在經確效證明與已建立之方法等同或更佳後，可以採用這些快速且自動化的微生物監測方法。

■ 執行重點

- 是否採用合適的替代監測系統，例如快速微生物方法(RMM)？
- 評估RMM的好處與風險？
- RMM方法確效？
- 是否證明與傳統方法等同或更佳？

採樣方法及設備驗證

9.29 應充分了解所使用之採樣方法及設備，且應備有作業程序以供正確操作與解讀所得結果。應可取得對於所選用採樣方法之回收效率的支持性數據。

■ 執行重點

- 是否建立採樣設備的URS並收集相關技術資料？
- 設備驗證？DQ、I/OQ、PQ？
- 建立採樣方法SOP？
- 方法確效？
- 執行回收效率試驗？合格標準？確效報告(支持性數據)？

微生物鑑別

9.31 在 A 級區及 B 級區被偵測出來的微生物，應鑑別到種，並評估此類微生物對產品品質（對所涉及之每一批次）及整體管制狀態的潛在影響。對於 C 級區及 D 級區，亦應考量對於在超出行動限量或警戒水準等場合所偵測到的、或在微生物分離後所得到的諸如可形成孢子之微生物與黴菌等難予管制之微生物的鑑別；且以足夠的頻率來維持對於這些區域之當前典型菌叢的了解。

Table 5.6-1 Typical Scheme for Microbial Identification

Extent of Identification	Isolate and Origin
Identification to species (or genus where speciation is not possible)	All recoveries in Grades A & B Grades C & D, for alert level or action limit excursions Periodically as part of the ongoing surveillance program
Strain typing or molecular fingerprinting	Significant product failure (e.g.) • media fills • sterility test • significant adverse trends

■ 執行重點

- C 級區及 D 級區微生物分離時機？
- 足夠的頻率為何？
- 無菌製藥廠是否建立工廠內的典型菌叢(typical flora)？
- 當環境監測發現到與廠內典型菌叢不同的菌落(isolation of organisms)，“諸如可形成孢子之微生物與黴菌等難予管制之微生物”菌落，則 QC 的微生物師(SME)應進行進一步的鑑別？
- 環境監控的檢討頻率可根據 CCS(考量趨勢)訂為每季，半年或一年？

APS 概論

9.32 對於無菌操作管制之有效性的定期確認應包含 APS(使用無菌營養培養基及/或替代物代替產品)。

APS 不應被視為是確效該無菌製程或該無菌製程之各層面的主要方法。無菌製程之有效性應透過製程設計、遵守製藥品質系統與製程管制、教育訓練以及評估監測數據來確認。

適當的營養培養基及/或替代物之選擇應基於其模擬產品於製程中具無菌性風險的產品實質特性之評估。

對於諸如以無菌生產的半固體、粉末、固形物、微球體、微脂體以及產品被冷卻或被加熱或被凍乾等其他劑型，在製程階段可能有會間接影響任何被引入之污染微生物的生存能力時，應儘可能開發代表該項操作的近似替代程序。

在諸如緩衝劑等替代物被使用為 APS 的一部分時，該替代物不應抑制任何潛在污染物的生長

APS概論

■ 執行重點

- 無菌製程是否經過適當的設計，開發、驗證與優化過程？
- 是否使用以APS來證明設計不良或未完整驗證的無菌製程的有效性
- 製程會影響微生物生長時(加熱、冷凍)，是否使用替代程序？
- 使用的替代物是否能代表產品特性？是否無抑菌性？

■ 參考資料

- PDA TR22 Process Simulation for Aseptically Filled Product, 2011
- PDA TR28 Process Simulation Testing for Sterile Bulk Pharmaceutical Chemicals, 2006

無菌介入方式及頻率

9.34 APS 應考量在正常生產及最差狀況下已知會發生的各種無菌操作及介入，且考量下列事項：

- i. 代表該例行製程的常規及矯正性介入，應以與例行無菌製程相似的方式及頻率執行。
- ii. APS 中之介入的內容及頻率，應基於對產品無菌性造成風險之評估。

■ 執行重點

- SOP或BMR是否列舉常規及矯正性介入的程序與管制措施？
- 介入的內容及頻率，是否經過風險評估與驗證？
- 是否比對例行生產作業與APS兩份BMR被核可的介入表單的差異？

APS不可用於證明不良作業之正當性

9.35 APS 不應被用於證明那些造成非必要污染風險之作業的正當性。

■ 執行重點

- 是否檢討製程中會造成非必要污染風險之作業？
- 是否提出去除或改善的辦法？
- 是否從設計入手提出合適的CAPA？例如設備先組裝然後SIP，或使用密閉系統、SUS，手動改自動...等

無菌原料藥製程模擬

9.37 對於無菌原料藥，其批量應大到足以代表例行操作及在最差狀況下的模擬介入操作，並涵蓋所有可能與無菌產品接觸的表面。此外，所有模擬物（替代物或生長培養基）均應評估其微生物。模擬物應足以滿足被模擬製程的評估，且不應影響微生物的回收。

■ 執行重點

- 批量的合理性？
- 模擬物的無菌性？
- 模擬物的代表性且證明無抑菌性

確效作業

9.38 APS 的執行應作為初始確效的一部分，至少要有3次連續成功的模擬試驗，且涵蓋可能會涉及無菌製程的所有工作輪班，以及經評估會對產品無菌保證有影響的操作實務、設施、服務或設備之任何重大修改(例如：HVAC系統及設備的修改、製程變更、輪班次數及人員數量、主要設施關閉)。

通常，每一無菌製程、每一充填線以及每一輪班班次均應每年重複兩次（約每六個月一次）APS（定期再確效）。

每位作業人員每年至少應參與一次成功的 APS。

應考量在停工之前的最後一批之後、在長時間沒有使用之前、以及在生產線除役或搬遷之前執行APS。

■ 執行重點

- 初始確效與定期再確效
- 重大變更後之確效？
- 作業人員驗證：參與一次成功的APS (初始驗證：三次？)
- 停工前的最後一批後是否執行APS？

人工操作的APS

9.39 在人工操作（例如：無菌調製或充填）的情況下，每一類型容器、容器封蓋及一序列的設備均應予執行初始確效，應在每位作業人員參與下執行連續3次成功的APS，且每位作業人員大約每6個月應以一次APS再確效。

APS的批量應模擬例行無菌製造作業使用的批量。

■ 執行重點

- 是否執行全系統/全員參與，連續3次成功的APS？
- 每位作業人員是否每6個月執行APS再確效？
- APS批量是否等同產品的最大批量？

充填數量

9.40 APS 操作（充填）的單元數應足以有效地模擬無菌製造作業中具代表性的所有活動。CCS 中應清楚地闡釋充填單元數之合理性。通常，至少要充填 5,000 到 10,000 單元。對於小批量（例如：小於 5,000 單元），其 APS 的容器數應至少等於生產批次的數量。

■ 執行重點

- 充填數量是否為 5,000 到 10,000 單元
- 如果 10,000 單元仍未能模擬所有例行制程？
- 批量小於 5,000 單元，是否使用批量執行 APS

被丟棄的原物料

9.42 如果製程包含與產品接觸表面接觸但隨後即被丟棄的原物料(例如產品沖洗液)，則被丟棄的原物料應該用營養培養基模擬且當作 APS 的一部分予以培養，除非可以清楚地證明廢棄過程不會影響產品的無菌性。

■ 執行重點

- 確認製程中是否有被丟棄的原物料，例如產品沖洗液？
- 被丟棄的原物料是否為無菌？
- 是否評估廢棄過程是否影響產品的無菌性？
- 是否納入 APS 模擬？

替代容器

9.43 已充填的APS 單元應在透明容器中培養，以確保可目視偵測微生物生長。當產品容器不透明（例如：琥珀色玻璃、不透明塑料）時，可以使用相同構造的透明容器替代，以幫助偵測污染。

當無法以相同構造之透明容器替代時，則應開發及確效合適的微生物生長偵測方法。

可行時，被從受污染單元中所分離出來的微生物應予鑑別到種，以幫助確定可能的污染物來源。

■ 執行重點

- 是否使用替代容器？
- 替代容器是否可目視偵測到微生物的生長？
- 無合適的替代容器時，是否開發及確效合適的微生物生長偵測方法？
- 受污染單元中所分離出來的微生物是否鑑別到種？

■ 參考資料

- PDA TR79 Particulate Matter Control in Difficult to Inspect Parenterals, 2018

培養條件

9.44 如無延遲之必要，則已充填的 APS 單元應立即培養，以達到潛在污染的最可能復甦。

培養條件及培養時程的選擇應經過科學闡釋及確效，以提供適當程度的微生物污染偵測靈敏度。

■ 執行重點

- 已充填的 APS 單元是否立即培養？時間限制？
- 充填後是否經目視檢查或測漏檢查的過程？
- 培養條件是否有科學闡釋及確效？
- 培養14天後的陽性對照(培養基效能試驗, GPT)？

檢查

9.45 培養完成後：

- i. 已充填的 APS 單元應由受過適當偵測微生物污染之訓練且經資格驗證的人員檢查。檢查應在利於識別任何微生物污染的條件下執行。
- ii. 已充填單元的樣品應接種適當範圍的對照菌種及具適當代表性的環境分離菌，以執行陽性對照。

■ 執行重點

- 是否有檢查方法SOP？標準品？檢查條件？方法驗證？
- 檢查人員是否經過訓練與驗證？
- 陽性對照是否包括環境菌？

批次紀錄

9.47 所有APS 的運行應予完整文件化且包含已處理單元(例如：已充填的單元數、已培養及未培養的單元數)的數量調和。文件中應包含已充填及未培養單元數量的合理說明。

在APS過程中執行的所有介入均應予記錄，包括每次介入的開始及結束時間以及所涉及的人員。

所有微生物監測數據以及其他測試數據均應記錄於APS 批次紀錄中。

■ 執行重點

- 批次紀錄是否包含所有處理單元的數量調和？例如已充填的單元數、已培養及未培養的單元數等？可接受的標準？100%？合理說明？
- 是否記錄所有的介入？人員姓名？起訖時間？
- 批次紀錄是否包含微生物監測數據？IPC測試數據？...

中止 APS

9.48 應僅在有書面程序要求商業批次同樣處理的情況下，才可中止 APS 的行程。在這種情況下，應有文件化的調查。

■ 執行重點

- 中止APS行程是否有SOP規範？停電？設備當機？嚴重人為偏差？
- 例行生產時遇到相同狀況是否也終止？SOP規範？
- 決定中止APS是否有文件化的調查？

重複初始確效

9.49 在下列情況下，無菌製程應重複初始的確效：

- i. 已長時間未操作該特定的無菌製程；或
- ii. 製程、設備、程序或環境發生的變化可能會影響無菌製程，或增加新的產品容器或容器-封蓋組合。

■ 執行重點

- 是否定義何謂重複的初始確效？至少 3 次成功的、連續重複的APS？
- SOP是否定義何謂長時間未操作？超過半年？一年？
- 是否納入未操作時系統的維護狀況？維持潔淨度？環境監控結果？廠房設備的預防保養與校正？
- 是否有嚴謹的變更管制系統？如何定義重大變更？有相關專家組成的團隊進行風險評估？執行或不執行重複的初始確效的合理說明？

原料、組件、半製品及產品之規格

10.2 當監測作業及/或CCS 指出有需要時，原料、組件及產品之規格應包含微生物、微粒及內毒素/熱原限量之要求。

■ 執行重點

- 是否審查原料、組件、半製品及產品之規格？是否包括微生物、微粒及內毒素限量的管控？
- 是否建立相關微生物、微粒及內毒素限量規格？包括取樣方法與檢驗方法？

負荷菌分析

10.3 對於每一批次無菌充填的產品及最終滅菌的產品皆應執行負荷菌分析，並將其結果視為最終批次審查的一部分。

緊接末端滅菌級過濾器或最終滅菌製程前之負荷菌應規定其限量，該限量與要採用之滅菌方法的效能有關。

所採樣品應代表最差狀況（例如在保持時間之終點）。

對於最終滅菌產品其參數設定為過度滅菌者，負荷菌應在適當排定之時間間隔監測。

■ 執行重點

- 無菌充填及最終滅菌的產品是否每一批都執行負荷菌分析？其結果是否作為批次放行的依據？
- 負荷菌訂定的規格是否何麗？例如過濾滅菌：10 CFU/100mL或最終滅菌：100 CFU/100mL？
- 取樣位置與取樣量是否有代表性？最差狀況？
- 過度最終滅菌的採樣頻率是否透過風險評估？合理性說明？

參數放行之負荷菌分析

10.4 對於經許可以參數放行之產品，應制定已充填產品於滅菌行程前負荷菌監測之支持性計畫，且應對每一批次執行負荷菌分析。

滅菌前充填單元之取樣位置應基於最差狀況並能代表該批。

在負荷菌試驗期間所發現之任何微生物均應予鑑別，並確定其對滅菌製程有效性的影響。

合適時，應監測內毒素/熱原含量。

■ 執行重點

- PIC/S GMP附則17並未中文化
- 是否有參數放行之產品？是否每一批都執行負荷菌分析？是否包括過度滅菌製程？
- 取樣位置是否具有代表性？最差狀況？最冷點？
- 發現之任何微生物是否都予鑑別？耐熱性D值？是否影響滅菌製程的有效性？
- 在何種狀況下會監測內毒素/熱原含量？

最終產品的無菌試驗

10.5 最終產品的無菌試驗，應僅被認為是一系列確保無菌性之關鍵控制下的最後措施。它不能用於確保不符合其設計、程序或確效參數之產品的無菌性。該測試應依產品加以確效。

■ 執行重點

- 是否每批執行無菌試驗？
- 是否執行所有產品無菌試驗的合適性(suitability)(方法確效)？
- 是否了解無菌試驗的侷限？例如樣品代表性？偽陽性？偽陰性？
- 是否考量以參數放行，避免無菌試驗？

無法在放行前完成無菌試驗

10.7 某些產品可能由於架儲期太短，以致無法在放行前完成無菌試驗以獲得無菌試驗結果。

在這些情況下，應採用額外的製程設計與額外的監測，及/或替代檢驗方法以降低被識別出來的風險，並對此進行評估與記錄。

■ 執行重點

- 是否生產架儲期太短產品？例如ATMP，放射性產品？
- 是否考量額外的製程設計與額外的監測？例如密閉隔離系統？自動化？強化製程管制(執行前一步驟的無菌試驗)？
- 是否採有條件放行(conditional release)
- 是否使用快速無菌試驗法取代傳統方法？
- 替代方法是否經過評估與驗證？等同或優於傳統方法？

培養基品質管制

10.9 用於產品檢驗的培養基在使用前應依相關藥典執行品質管制檢驗。用於環境監測及 APS 的培養基在使用前應使用經過科學證明及指定的對照微生物，並包含具適當代表性的環境分離菌執行生長效能試驗。

培養基品質管制檢驗通常應由終端使用者執行。任何依賴委外檢驗或供應商檢驗的培養基都應證明其合理性，並且應徹底考量在這種情況下的運輸及裝運條件。

■ 執行重點

- 是否執行培養基的品質屬性檢驗？
- 是否執行生長效能試驗(Growth Promotion Test GPT)？
- 是否委外檢驗培養基？
- 是否執行供應商驗證？
- 是否監測運輸及裝運條件？

批次審核

10.10 級區之環境監測數據與趨勢數據應作為產品批次核定/放行的一部分予以審查。

應有書面程序描述當發現環境監測數據超出趨勢或超出既定限值時所應採取的措施。

對於短架儲期產品，可能無法取得製造當時的環境數據；在這些情況下，其符合性應包含對最新可用數據的審查。這些產品的製造廠應考量使用快速/替代之方法。

■ 執行重點

- ❑ 是否每批審核環境監測數據以及趨勢變化數據？
- ❑ 是否有OOT的管制程序？
- ❑ 是否生產短架儲期產品？
- ❑ 放行前如未完成環境監測報告，是否有替代措施？例如，檢視放行時已完成的培養結果，採有條件放行(conditional release)？
- ❑ 是否考量使用快速/替代之方法？方法確效？

快速微生物方法(RMM)確效

10.11 當快速及自動化微生物方法被使用於一般製造目的時，這些方法應針對相關產品或製程執行確效。

■ 執行重點

- ❑ 如何選擇適合的RMM？
- ❑ 考量產品或製程特性？
- ❑ 方法確效？

■ 參考資料

- ❑ USP <1223> Validation of Alternative Microbiological Methods
- ❑ PDA TR33 Evaluation, Validation and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods