

# 藥廠交叉污染之防治

107年07月09, 13日

洪鼎超

1

Cross-Contamination Control

## Presentation summary

---

- Part I : 什麼是交叉污染
- Part II : GMP對於防止交叉污染之規範
- Part III : 如何執行防止交叉污染措施
- Part IV : 分組討論

2

## ***Contamination ?***

### ***Cross contamination ?***

3

## **Cross-contamination Control**

---

Definition---

***Contaminant*** – An impurity or any substance or material that causes contamination or spoilage.

***Contamination*** – The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature or of foreign matter, into or on to a starting material or intermediate **during** production, sampling, packaging, repacking, storage and transport.

4

## Cross-contamination Control

---

### PIC/S GMP

2.12 對於在一有污染即產生危害之區域，例如在潔淨區域或在處理高活性、毒性、傳染性或致敏性物質之區域中工作的人員，應給予特別的訓練。

Personnel working in areas where **contamination** is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitising materials are handled, should be given specific training.

3.37 洗滌及清潔設備應加以選擇與使用，使其不會成為污染的來源。

Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of **contamination**.

5

## Cross-contamination Control

---

### PIC/S GMP

3.38 設備應以適當的方式安裝，以防止任何錯誤或污染的風險。

Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.

3.43 蒸餾水、去離子水及合適時其他用水之配管應依書面程序執行滅菌處理。該文件應詳載微生物污染的行動限量及應採取的措施。

Distilled, deionized and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological **contamination** and the measures to be taken.

6

## Cross-contamination Control

---

### PIC/S GMP

4.25 抽樣應有書面程序。該程序應包括所要使用的方法與設備、抽樣量及應遵守的預防措施，以避免原物料的污染或其品質的降低。

There should be written procedures for sampling, which include the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality.

5.10 製程的每一階段，皆應防止產品及原物料受微生物及其他污染。

At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.

7

## Cross-contamination Control

---

### PIC/S GMP

#### 附則一 原則

為使微生物學上之污染，與微粒及熱原污染之風險降到最低，無菌產品之製造應受制於特別之要求。

The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimise risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination.

8

## Cross-contamination Control

---

交叉污染：一種原料或產品被他種原料或產品所污染。

**Cross contamination:** Contamination of a starting material or of a product with another material or product.

9

## Cross-contamination Control

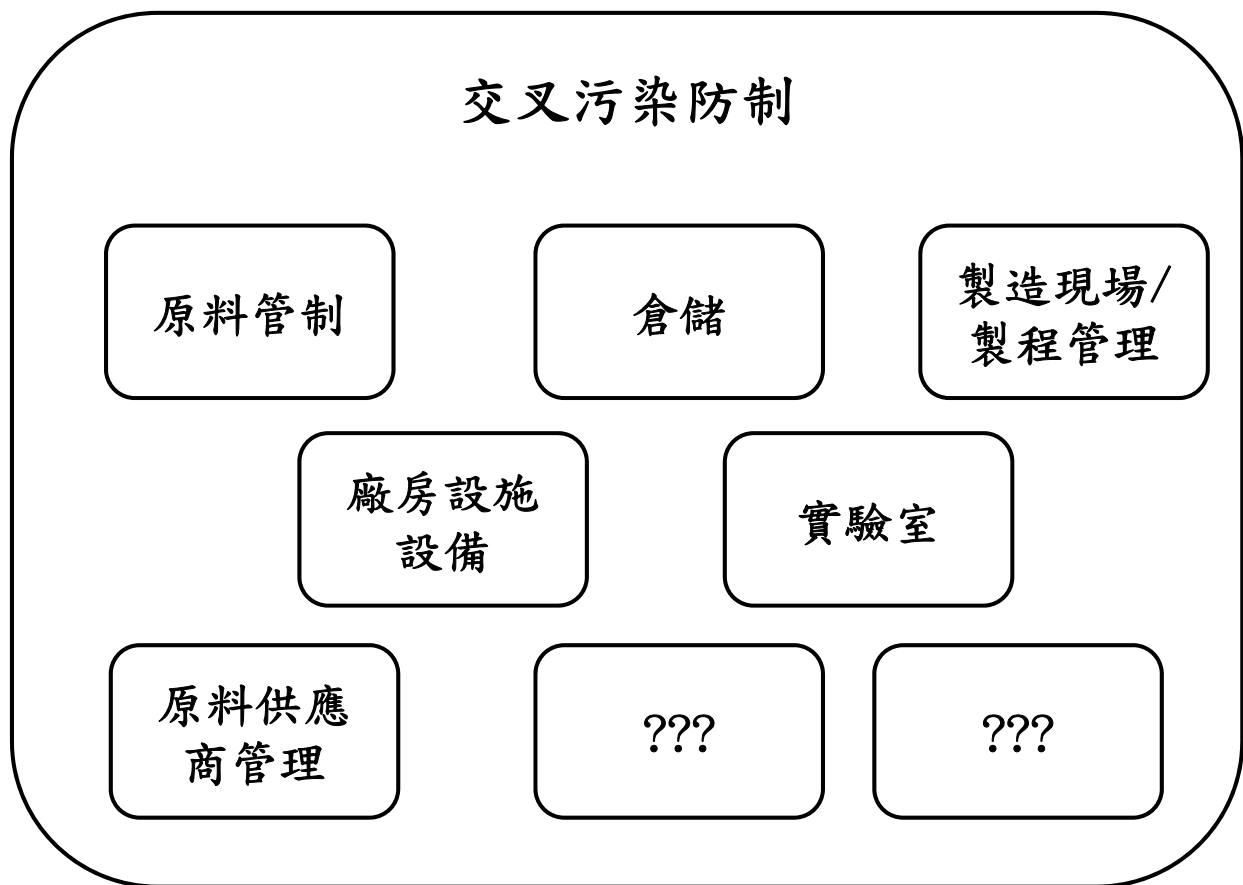
---

PIC/S GMP

5.18

應防止原料或產品被另一原物料或產品污染。該意外交叉污染的風險，源於製程中未管制之原物料及產品所產生的粉塵、氣體、蒸氣、噴霧或微生物、設備上的殘留物及因作業人員的服裝等。該風險的嚴重性隨污染物的種類及被污染的產品而異，其中最具危害的污染物是高致敏性物質、含有活體的生物製劑、某些荷爾蒙類、細胞毒類及其他高活性的物質。污染尤對以注射、大劑量及/或長期投用的產品之使用最具風險。

10



11

Cross-Contamination Control

## Presentation summary

- Part I : 什麼是交叉污染
- Part II : GMP對於防止交叉污染之規範
- Part III : 如何執行防止交叉污染措施
- Part IV : 分組討論

12

# PIC/S GMP for Cross-contamination Control

衛生福利部 公告



發文日期：中華民國106年9月28日  
 發文字號：衛授食字第1061105594號  
 附件：西藥藥品優良製造規範（第一部）中英文對照規定



## 西藥藥品優良製造規範 （第一部）

主旨：公告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部）」部分規定，並自即日生效。

依據：藥物優良製造準則第三條。

公告事項：

- 一、配合國際醫藥品稽查協約組織於106年1月1日公布之PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I內容（PE009-13），公告修正「西藥藥品優良製造規範（第一部）」部分規定。
- 二、本次公告「西藥藥品優良製造規範（第一部）」之中英文對照規定（如附件），供業者執行GMP之遵循規範，本次修正內容涉及第一章製藥品質系統、第二章組織與人事、第六章品質管制及第七章委外活動。
- 三、本案另載於本部網站（網址：<http://www.mohw.gov.tw/>）及衛生福利部食品藥物管理署（網址：<http://www.fda.gov.tw/>）之「公告資訊」下之「本署公告」網頁。

## PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products （Part I）

PE009-13 (1 January 2017)

© PIC/S January 2017

部長陳時中

13

設 計

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第三章 廠房設施與設備

#### 廠房設施及設備的設計原則

廠房設施及設備的定位、設計、建造、調適及維護皆應適合於其所要執行的作業。其配置與設計應將產生錯誤的風險降到最低並容許有效的清潔及維護保養，以避免交叉污染、聚積粉塵或污垢，總之，應以避免對產品品質有任何不利影響為目標。

新廠房 --- Quality by design & Risk assessment

既有廠房 --- Risk assessment & Risk control

15

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第三章廠房設施與設備

#### 生產區（Production Area）---作業空間與製程中儲存空間

3.8 作業空間與製程中儲存空間的適當性，應允設備與原物料有條理且合乎邏輯的放置，使不同藥品或其組成物/組件間之混淆風險降到最低、避免交叉污染，並使任何製造或管制步驟的遺漏或是誤用的風險降到最低。

16



## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

---

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

廠房設施與設備 --- 防止污染措施的設計要基於風險考量

6. 製造與儲存設施、製程與環境分級應經設計，以防止產品受外來污染。儘管在例如醱酵與細胞培養的期間中污染可能變得顯著，但是，防止污染比偵測與移除更適當。事實上，環境監測與原料負荷菌檢驗計畫是用於確認管制的狀態。當製程不是密閉且產品因而暴露於作業室環境時（例如，在補充劑、培養基、緩衝液、氣體之添加的期間，在ATMPs之製造期間的處理），應已具備相關措施，包含基於品質風險管理原則的硬體與環境管制在內。當選擇環境分級梯度與相關的管制時，這些品質風險管理原則應將來自附則1之適當部分的原則與要求納入考慮。

17

是否要專用廠房？

18

## Cross-contamination Control

---

### PIC/S GMP

#### 3.6

1. 為使因交叉污染所引起之嚴重醫療傷害的風險降到最低，對於一些特殊藥品的生產，例如高致敏性物質（例如：青黴素類）或生物性製劑（例如：來自活的微生物），應有專用且自足圍堵的設施；
2. 某些抗生素、某些荷爾蒙、某些細胞毒類、某些高活性藥物及非藥品的生產不得在同一設施中為之。
3. 如採取特別的預防措施，並執行必要的確效時，在例外的情形下，可以接受在同一設施中的時段切換生產(campaign working)原則。
4. 工業毒物諸如殺蟲劑及除草劑，不得於藥品之廠房設施中製造。

19

### 專用且自足圍堵

### 如何圍堵？

20

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

- 圍堵Containment

把生物媒介物或其他實體侷限在所界定的空間之行動。

- 圍堵區Contained area

為避免外界環境受到來自此區域之內的生物媒介物污染為目的所設計與運轉的區域（並配置適當的空氣處理及過濾裝置）。

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

- 一級圍堵：

一種阻止生物媒介物散逸到緊鄰之作業區的圍堵系統。包括用密閉容器或生物安全櫃，連同其確保安全的作業程序。

14. 一級圍堵應經設計並定期測試，以確保防止生物劑（biological agents）逸入直接的工作環境。

18. 一級圍堵應經設計並測試證明其無洩漏的風險。

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### • 次級圍堵：

一種阻止生物媒介物散逸到外界環境或其他作業區的圍堵系統。包括具有特殊設計空氣處理之作業室的使用、供物質的退出之氣鎖室及/或滅菌器，以及確保安全的作業程序。在許多情況中，可以增加一級圍堵的有效性。

~ 脫離圍堵系統的途徑? ~

空氣?

水?

附著於人員或器具?

23

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則1 無菌藥品的製造

53. 全部的作業條件下，相對於較低潔淨度等級的周圍區域，過濾過的空氣應維持其正壓及空氣的流動，且應有效地沖洗該潔淨區。不同等級之毗鄰潔淨室應有10-15 pa(1.0-1.5 mm 水柱)的壓差（指引值）。最大風險區域的保護措施應予特別注意。該區域為產品及接觸產品之潔淨組件所暴露之直接環境。

需要圍堵某些物質，例如，致病性、高毒性、放射性或活病毒或活細菌的原料或產品的情況時，其空氣供應及壓差的各種建議可能需要修改。

對於某些作業，設施的去污染與離開潔淨室之空氣的處理可能是必須的。

24

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

10. 圍堵所需要的措施與程序（亦即，對環境與操作人員的安全性）不得與產品安全性相衝突。

12. 對於操作無菌產品，應使用正壓區域，但是，為圍堵的原因，在病原體暴露的特定區域，負壓是可接受的。具有特定風險之物料（例如，病原菌）的無菌處理，使用負壓區域或安全櫃時，該等物料應由適當等級的正壓潔淨區域所包圍。這些壓力梯度應予以清楚地界定，並以適當的警報裝置連續監測。

54. 產品的離心及混合可能導致氣霧形成，因此圍堵該等作業以使交叉污染降到最低是必要的。

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### 廠房設施與設備

17. 排水系統必須設計成使排放物可被有效地中和或去污染，以使交叉污染的風險減到最小。遵守當地的法規是必要的，依照與廢棄物之生物危害本質相關的風險，使外在環境污染的風險減到最小。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### 作業原則 (Operating Principle)

56. 如有明顯污染時，諸如，經由溢出或氣霧，或者，如果涉及潛在有害有機體時，生產與管制用料，包括文件在內，必須充分地消毒，或須將該資訊經由其他方式轉出。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### 作業原則 (Operating Principle)

63. 處理具有活生物體之容器的作業，必須以防止其他產品之污染或活生物體流入工作環境或外部環境的方式予以執行之。此風險評估應將該等有機體的存活力及其生物學上的分類列入考慮。

# 粉塵的管控

29

Cross-Contamination Control

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第三章廠房設施與設備

#### 生產區（Production Area）--- 粉塵的管控

3.14會產生粉塵的情況(例如：抽樣、秤重、混合、製程操作及乾燥產品的分/包裝等期間中)，應採取特別的措施，以避免交叉污染並利於清潔。

30

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

---

### 第三章廠房設施與設備

#### 儲存區（Storage Areas）--- 原料抽樣區之管控

3.22原料通常應有隔離的抽樣區域。在儲存區內執行抽樣者，應以可防止污染或交叉污染的方式執行之。

4.25 抽樣應有書面程序。該程序應包括所要使用的方法與設備、抽樣量及應遵守的預防措施，以避免原物料的污染或其品質的降低。

31

清潔

CIP?

32



## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第三章廠房設施與設備

#### 設備（EQUIPMENT）--- 設備清潔

3.37 洗滌及清潔設備應加以選擇與使用，使其不會成為污染的來源。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### 原則 --- CIP & SIP

與產品有關的規格（例如，在藥典個論、上市許可與臨床試驗許可的規格），將決定原料與材料在何階段是否能有一個經界定的負荷菌量或需為無菌。對於不能滅菌（例如，經由過濾）的生物原料必須執行無菌操作，以使污染物減到最少。應使用環境管制與監測，以及可行時，使用連同密閉系統之原位清潔(CIP)及滅菌系統(SIP)，可以顯著地減少意外污染與交叉污染的風險。

## EMA GMP for Cross-contamination Control

---

### Chapter 5: Production

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organizational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

#### Technical Measures

xii. Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;

動線規畫

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

---

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### 人員--- 人流動線的設計與風險評估

4. 當需使交叉污染的機會減到最低，對於所有人員（包含品質管制、維護保養與清潔人員在內）移動的限制，應基於品質風險管理原則加以管制之。通常，人員不得從暴露於活微生物、基因改造生物、毒素或動物之區域穿越至處理其他產品、去活化產品或不同有機體的區域。如果該穿越無法避免時，則污染管制措施應基於品質風險管理原則。

37

## 生產作業的管控

38

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### 第五章生產

#### 一般規定（GENERAL）---製程的管控

5.9 不同產品的生產作業，不得在同一作業室內同時或接續地執行，除非無混雜或交叉污染的風險。

--- 同一工作人員也不適合同時操作不同的作業，如製造與清洗，或是進出不同的區域

5.10 製程的每一階段，皆應防止產品及原物料受微生物及其他污染。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### 第五章生產

#### 一般規定（GENERAL）---粉塵的管控

5.11 處理乾燥的原物料及產品時，應採取特別的防範措施，以防止粉塵的產生及散佈。特別適用於高活性或高致敏性物質的處理。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第五章生產

#### 一般規定（GENERAL）---清楚的標示

5.12 操作全程中，所有原物料、半製品容器、設備的主要項目及合適時使用的操作室皆應標示，否則，應以操作中產品或原物料、其含量（如果可行）及批號等標示予以識別。可行時，該標示亦應提及生產階段。

5.13 用於容器、設備或作業場所的標示卡應清楚、明確，且使用公司一致的格式。標籤上除文字外，使用顏色標示其狀態(例如：待驗、合格、拒用、清潔...等)，通常是有幫助的。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第五章生產

#### 一般規定（GENERAL）---設備安裝的管控

5.14 為確保用於將產品從一個區域輸送到另外一個區域的管線及其他設備係以正確的方式連接，應執行檢查。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### 第五章 生產

#### 生產中交叉污染的防止--- 製程管控

5.18 應防止原料或產品被另一原物料或產品污染。該意外交叉污染的風險，源於製程中未管制之原物料及產品所產生的粉塵、氣體、蒸氣、噴霧或微生物、設備上的殘留物及因作業人員的服裝等。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

#### 生產區（Production Area）---分/包裝區的管控

3.15 藥品分/包裝的廠房設施，應特別設計與配置，以避免混雜或交叉污染。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

生產區（Production Area）---分/包裝區的管控

5.44 建立分/包裝作業計畫時應特別注意，將交叉污染、混雜或替代的風險降到最低。除有實體隔離外，不同的產品不得在緊密相鄰處分/包裝。

5.45 分/包裝作業開始前應採取步驟，以確保作業區、分/包裝線、印刷機及其他設備是潔淨的，且無現行作業所不要求之先前使用的任何產品、原物料或文件。分/包裝線的清線應依適當的查檢表執行。

45

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第五章生產

生產中交叉污染的防止---適當的技術(technical)或有組織(organisational)的措施 1/3

5.19 交叉污染應以適當的技術或有組織的措施避免之，例如：

a. 在隔離的區域(對諸如青黴素類、活疫苗、活細菌製劑及一些其他生物性製劑的產品所要求)，或採分隔時段切換生產，其後應緊接著適當的清潔處理。

b. 備有適當的氣鎖室及空氣抽除設備

46

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第五章生產

生產中交叉污染的防止---適當的技術或有組織的措施 2/3

5.19交叉污染應以適當的技術或有組織的措施避免之，例如：

c.將未經處理或未經充分處理的空氣之再循環或再進入所引起的污染風險降到最低；

d.製造具交叉污染特別風險之產品的區域內應保持穿著防護裝。

47

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第五章生產

生產中交叉污染的防止---適當的技術或有組織的措施 3/3

5.19交叉污染應以適當的技術或有組織的措施避免之，例如：

e.設備的無效清潔是交叉污染的普遍來源，故應使用已知有效的清潔及去污染程序；

f. 使用密閉的生產系統；

g.檢驗設備上的殘留物並使用清潔狀態標籤。

48



## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### 第五章生產

交叉污染的防止---定期檢查防止交叉污染的措施有效性

5.20 應依規定程序定期檢查防止交叉污染的措施及其有效性。

49

### **Raw material 管控**

***Cross contamination prevention for API & Excipient?***

***How to do it?***

50

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### 起始原料

26. 生物起始原料之規格，可能需要就其來源、種源、運銷鏈、製造方法與管制予以額外的文件化，以確保適當的管制水準，包括其微生物學上的品質在內。

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

### 附則2 人用生物原料藥及產品的製造

#### 起始原料

32. 起始原料在沿著供應鏈傳遞期間污染之風險，必須加以評估，特別是著重於TSE。直接接觸製造設備或產品的原物料（例如，使用於培養基充填實驗的培養基與可能接觸產品之潤滑劑），也必須列入考慮。

33. 不論污染自何製造階段導入，其風險對於產品的後果是一樣的，...。對於起始原料的品質與關於無菌製造過程所需要的管制，特別是對於細胞來源的產品（其最終滅菌通常是不可能而且對於移除微生物副產物之能力是有限的）承擔了較大的重要性。

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

---

5.29

For the **approval and maintenance of suppliers** of active substances and excipients, the following is required:

Active substances

Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential **cross- contamination** from other materials on site. The report should fully reflect what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Any required corrective and preventive actions should be implemented.

53

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

---

5.29

For the **approval and maintenance of suppliers** of active substances and excipients, the following is required:

Active substances

Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the maintenance of standards and continued use of the approved **supply chain**.

54

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

5.29

For the **approval and maintenance of suppliers** of active substances and excipients, the following is required:

### Excipients

Excipients and excipient suppliers should be controlled appropriately based on the results of a formalised quality risk assessment in accordance with the European Commission *'Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use'*.

55

### EMA

「 *Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use* 」

2.3 For **each excipient** from each manufacturer used, the manufacturing authorization holder should identify the risks presented to the quality, safety and function of each excipient **from its source** — be that animal, mineral, vegetable, synthetic, etc. — through to its incorporation in the finished pharmaceutical dose form. Areas for consideration should include, but are not limited to:

要從賦型劑的來源, 像是動物, 礦物, 植物或是化學合成等來評估每個賦型劑在品質, 安全性與功能上的風險。

56

「 *Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use* 」

2.3 identify the risks presented to the quality, safety and function of each excipient from its source — be that animal, mineral, vegetable, synthetic, etc.

- (vi) potential for any impurities carried over from other processes, in absence of dedicated equipment and/or facilities;
- (vii) environmental control and storage/transportation conditions including cold chain management, if appropriate;
- (viii) supply chain complexity;
- (ix) stability of excipient;
- (x) packaging integrity evidence.

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

### 第二部 原料藥

委/受託製造廠（含實驗室）

#### 16.10

所有受託製造廠（含實驗室）應遵守本規範中所界定的GMP。對於防止交叉污染及保持可追溯性應予特別考慮。

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### **Cross contamination control for Lab.?**

59

## **PIC/S GMP for Cross-contamination Control**

---

### **第三章廠房設施與設備**

品質管制區（Quality Control Areas）--- 檢驗樣品間的交叉污染

3.27管制實驗室應設計成適合於在這些實驗室內執行的作業，並應給予足夠空間，以防止混雜及交叉污染。對於樣品與紀錄亦應有足夠且適當的儲存空間。

60

## PIC/S GMP for Cross-contamination Control

---

### 第六章 品質管制

優良品質管制實驗室規範 (GLP) --- 檢驗樣品間的交叉污染

106.09.28 PIC/s GMP 第六章新修正內容~

6.5 管制實驗室的廠房及設備應符合第三章所定品質管制區之一般及特別的要求。實驗室設備應不得在高風險區域之間例行地移動，以避免意外的交叉污染。尤其是，微生物學實驗室應適當配置，以使交叉污染的風險減到最低。

6.24 經使用後的微生物學培養基與菌株應根據標準程序進行去污染與處置，以防止交叉污染與殘留物之留存。配製後之微生物學培養基的架儲期應加以建立並文件化，且證明其科學合理性。

61

## Presentation summary

---

- Part I : 什麼是交叉污染
- Part II : GMP對於防止交叉污染之規範
- Part III : 如何執行防止交叉污染措施
- Part IV : 分組討論

62

## 交叉污染防制措施

### 廠外

- 原料之源頭管控
- 委託製造之管理

### 廠內

- 廠房設施設備
- 作業流程管控

63

---

## Supply Chain Management & Outsourced Activity Management

---

廠外之防止交叉污染措施：

原料之供應鏈管理與委託製造之管理

--- On site Audit

--- Questionnaire

64



### 防制交叉汙染問卷設計（舉例）

#### --- 品質系統

- 是否有防制交叉汙染計畫或SOP

#### --- 人事組織

- 人員是否執行防制交叉汙染的訓練

#### --- 廠房設施設備

- 廠房設計與動線規畫
- 專用或共用
- 是否生產青黴素或頭孢子類產品
- 清潔確效與CIP

#### --- 製程管控

- 交叉汙染防制之措施為何

65

### 廠外

- 原料之源頭管控
- 委託製造之管理

### 廠內

- 廠房設施設備
- 作業流程管控

66

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of **technical** and **organizational** measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

### Technical Measures

- i 專用的廠房設施設備。
- ii 具有各別的製造設備和各別的HVAC系統的自我圍堵的生產區域。
- iii 為了減少在製程，維護與清潔的過程中之交叉污染的機會，可以針對製程，廠房設施與設備加以設計
- iv Closed system的使用。
- v 使用物理性的屏障系統，包括isolators，來作為圍堵措施
- vi 在污染源產生的地方將粉塵移除。

67

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of **technical** and **organizational** measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

### Technical Measures

- vii 對於很難清潔又與產品直接接觸或是一些特定的部位(像是濾心)，應有專用的工具或設備，專用的維護工具。
- viii 使用disposable 的技術
- ix 設備之設計，要朝向易於清潔之方向設計。
- x 適當使用氣鎖和壓差的技術，限制潛在的空氣污染物到一個特定的區域內。
- xi 循環使用或是重新進入的空氣，要將其可能產生之交叉污染風險降至最低。

68

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of **technical** and **organizational** measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

### Technical Measures

xii Clean In Place 的使用。

xiii 對於一般的清洗區域，應將機器之洗滌區，乾燥區與儲存區分開。

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of **technical** and **organizational** measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

### Organizational Measures

i 在一個專用的廠房或是在一個自我圍堵的區域中，採取時段切換生產，並要加上有效的清潔程序。

ii 在交叉污染的高風險製造區域中，要有特殊的防護衣。

iii 在每個產品campaign後的清潔確認，應被視為一個檢測工具

iv 應取決於污染的風險，要驗證與產品非直接接觸表面是否有污染。(例如，走廊，緩衝室)。

v 要有特別的廢棄物處理措施，像是洗滌用的水，髒衣服

vi 記錄過程中之潑灑，意外事件與偏差。

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of **technical** and **organizational** measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

### Organizational Measures

- vii 廠房與設備之清潔方法, 不能反而是造成交叉污染的來源.
- viii 要有詳細清潔程序SOP, SOP要經核准, 製造設備與製造區域要有清潔標示卡.
- ix 一般的清潔區域, 在使用時, 也可以利用campaign的方法來安排清洗.
- x 要監督作業程序, 以確保培訓效果, 並符合相關程序的控制.

71

## ISPE Volume 7--- Routes for Cross-contamination

1. Mix up  
wrong materials
2. Retention  
inadequate cleaning
3. Mechanical Transfer  
moving residue from one thing to another
4. Airborne Transfer  
powder available in air and contacts product,  
equipment

72

## **Summary of the measures for preventing cross contamination**

### **How do we control mix-up?**

- adequacy of the working and storage space
- physical segregation
- line clearance
- clearly label (words, colors...)
- manual double check
- electronic verification of materials:  
bar coding

73

## **Summary of the measures for preventing cross contamination**

### **How do we control retention/residue ?**

- adequate cleaning method and cleaning validation
  - validation, SOP
  - cleaning procedure training
  - Cleaning status label
  - Cleaning holding time / Dirty holding time
- Use of single use disposable technologies

74

## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control retention/residue ?

- Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools

75

## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?

- Dedicated production area for a single product
- **Contain at the Source:** prevent generation and dissemination of dust
  - Close process systems
  - On-line IPC monitoring / PAT(Process Analytical Technology)
  - CIP/SIP

76

## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?

- **Contain at the Source:** prevent generation and dissemination of dust
  - Localised extraction: Dust extractor
  - Physical barrier systems: RABS/Isolator/Glove box

77

## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?

- **Proper air control**
  - *Supply or incoming air should be filtered*
  - *Recirculation of air versus 100% fresh air supply*

78

## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?

- **Proper air control**

- *Proper airflow patterns*
- *Pressure differentials*
- *Appropriately designed airlocks*

79

## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?

- **Gowning Procedures design and consideration**

- *Protection of operator and product*
- *Highly potent products or those of particular risk - need for special protective clothing*
- *Garments need to be cleaned*
- *Use of single use disposable technologies*

80



## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?

- **Gowning Procedures design and consideration**  
→ *Well design for de-gowning and soiled clothes*

81

## Summary of the measures for preventing cross contamination

### How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?

- **Personnel flow and Material flow**
  - *Personnel should not move between areas producing different products*
  - Limit transfer of compounds/equipment between different areas

82

## **Summary of the measures for preventing cross contamination**

### **How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?**

- Misting shower / Air shower
- Tack mats

83

## **Summary of the measures for preventing cross contamination**

### **How do we control mechanical transfer & airborne transfer ?**

- Spill cart
- Recording of spills, accidental events or deviations from procedures
- Environment monitoring & effectiveness check

84

## **Summary of the measures for preventing cross contamination**

### **Personnel Training**

- Well training of the measures for preventing cross contamination
- Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls

85

## **Summary of the measures for preventing cross contamination**

### **Periodical Check**

Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to set procedures.

- Cleaning re-validation
- Internal audit / Self inspection
- Environment Monitoring

86

共用廠房？

專用的廠房設施設備？

圍堵？

87

Cross-Contamination Control

## **EudraLex Vol. 4 Chapter 3: Premises and Equipment**

### 3.6

**Dedicated facilities are required** for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:

**i. the risk** cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures,

**ii.** scientific data from the **toxicological evaluation** does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams) or

**iii.** relevant **residue limits**, derived from the **toxicological evaluation**, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.

88

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

---

5.20

A **Quality Risk Management process**, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the **cross-contamination** risks presented by the products manufactured.

**Factors including:**

- facility/equipment design and use,
- personnel and material flow,
- microbiological controls,
- physico-chemical characteristics of the active substance,
- process characteristics,
- cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account.

89

## EudraLex Vol. 4 Chapter 5: Production

---

5.20

**The outcome of the Quality Risk Management process** should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family.

This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. **It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self contained production area within a multiproduct facility, where justified.**

90

## ISPE Volume 7--- Routes for Cross-contamination

---

1. Mix up  
wrong materials
2. Retention  
inadequate cleaning
3. Mechanical Transfer  
moving residue from one thing to another
4. Airbone Transfer  
powder available in air and contacts product,  
equipment

91

## EMA Guideline --- *Calculation of a Permitted Daily Exposure (PDE)*

---

Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

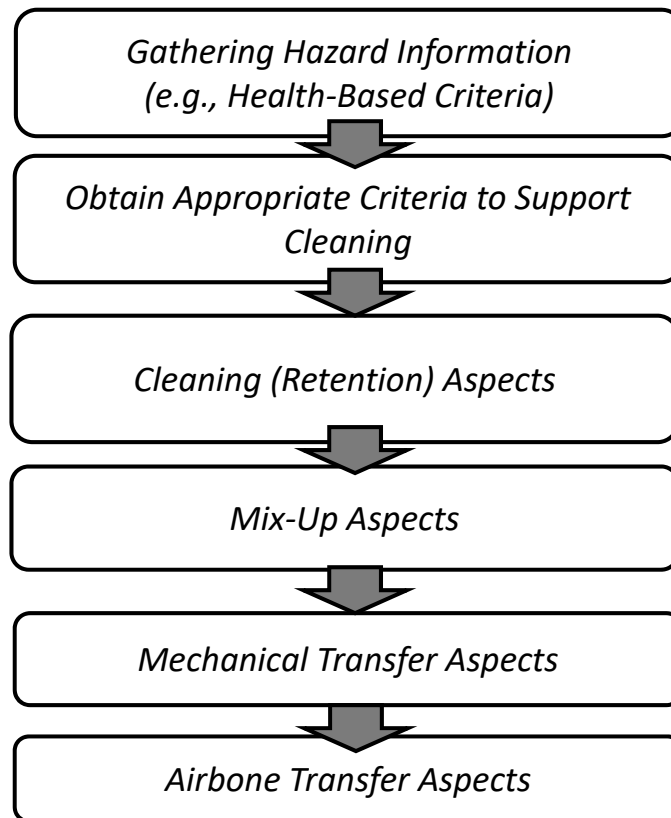
### What is PDE?

#### PDE--- Permitted Daily Exposure

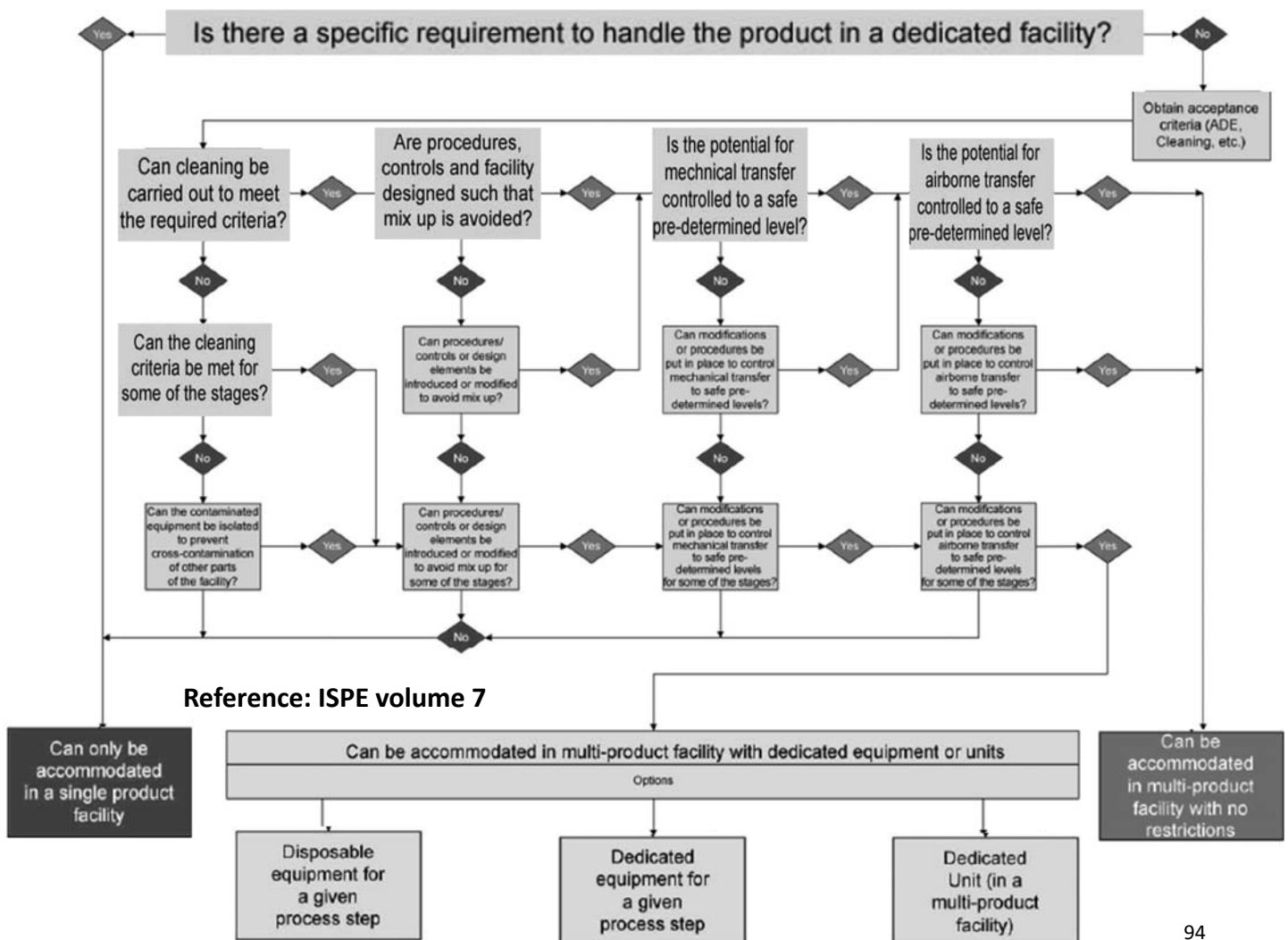
It represents a substance-specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime.

92

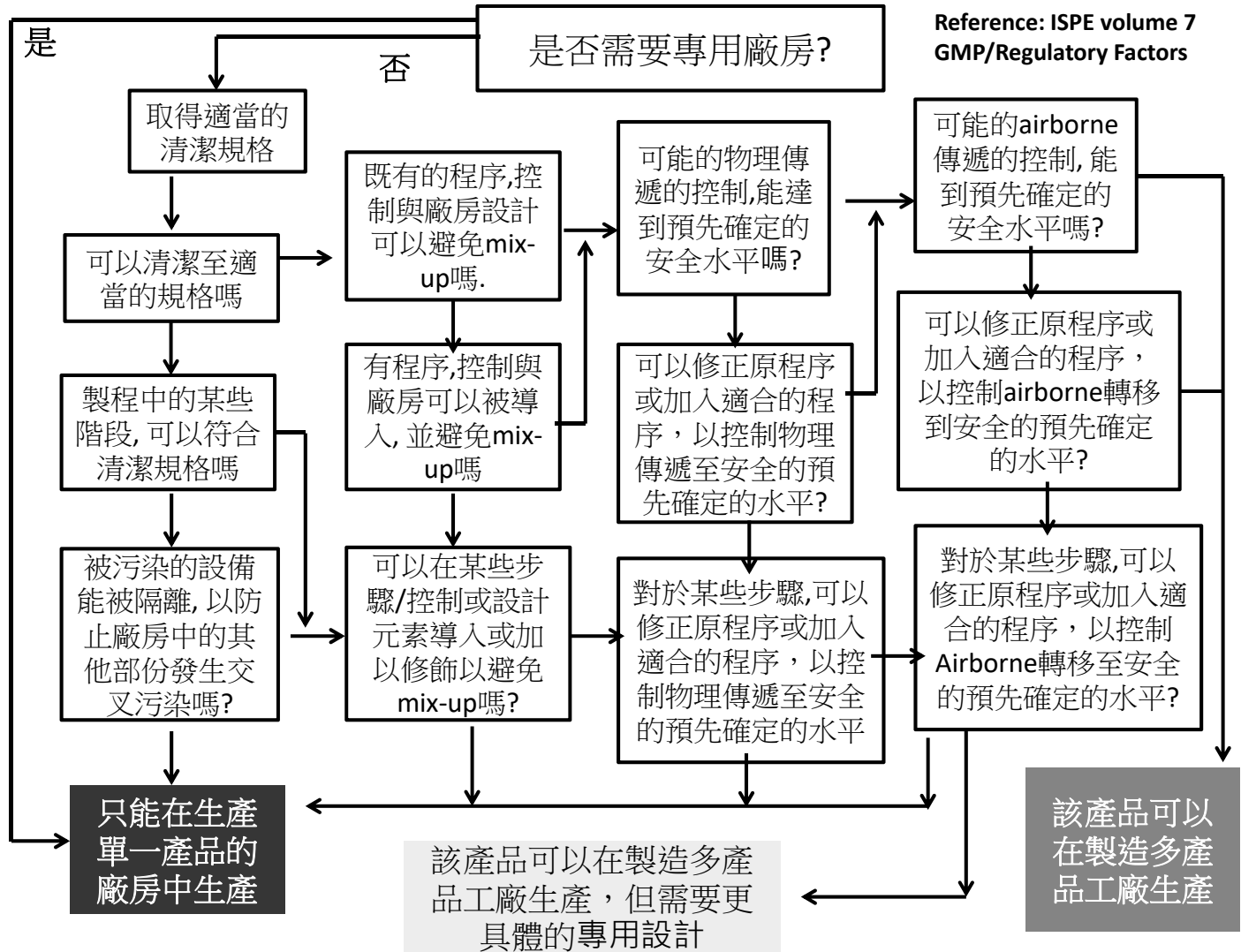
## ISPE Volume 7---Determine the need for dedicated facilities



93



94





防止交叉污染之評估範例：

製造區要執行頭孢子菌素藥品的打錠室作業，請進行風險評估，以確認打錠室之相關作業與設計應注意那些事情，來做好交叉污染的防止？

97

打錠室

Mix up:

1. 是否有造成Mix up的風險, 如原物料標示不清, 沒有品名, 批號, 狀態標示. 或是打錠室空間規畫不足或不佳.

Retention:

打錠機或是其他器具:

1. PDE值或是殘留限量太低, 超過分析儀器的偵極限
2. 機器設備未清潔, 或是清潔不確實
3. 未有清潔狀態標示卡
4. 超過Dirty Holding time 或是超過Clean Holding time

98

## 打錠室

### Mechanical transfer:

1. 原物料容器表面有粉末
2. 原物料容器發生傾倒與洩漏
3. 製造過程中粉末逸出, 附著於工作人員, 台車, 容器等, 而被帶出製造區:
  - 3.1 下料到打錠機的過程造成粉末逸出
  - 3.2 IPC取樣人員於過程中粉塵逸出
  - 3.3 打錠過程中, 打錠機有粉末漏出
  - 3.4 打錠後將錠劑移往分包裝室
  - 3.5 人員執行打錠機清潔時
4. 打錠室的環境清潔不徹底.
5. 粉末被待清洗的製造器具或設備帶至其他區域
6. 粉末被文件帶至其他區域
7. 未經授權的人員與原物料進出
8. 人流與物流動線設計不佳

99

## 打錠室

### Airbone transfer:

1. 製造過程中粉末逸出, 透過空氣傳播.
  - 1.1 下料到打錠機的過程造成粉末逸出
  - 1.2 IPC取樣人員於過程中粉塵逸出
  - 1.3 打錠過程中, 打錠機有粉末漏出
  - 1.4 打錠後將錠劑移往分包裝室
  - 1.5 人員執行打錠機清潔時
2. 打錠室的環境清潔不徹底, 污染物透過空氣傳播
3. 空調系統設計不佳, 造成圍堵效果不好
  - 3.1 空氣流向設計不佳
  - 3.2 壓差設計
  - 3.3 循環空氣, 造成交叉污染
  - 3.4 廢氣排放未妥善處理

100

Thank you for your attention