

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「精進無菌與新興生醫藥品品質管理接軌國際之研究」

無菌藥品 GMP 研習營(一)

日期：民國 110 年 10 月 8 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	課 程 內 容	講 師
8:30-9:00	報 到	
9:00-9:10	長 官 致 詞	TFDA 代表
9:10-10:30	➤ Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators – 2020, PDA - 隔離裝置的設計 - 隔離裝置與手套的完整性測試 - 環境監測	TPDA 林書仲 GMP 顧問
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:10	➤ Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators – 2020, PDA(續) - 物料傳送與裝載 - 清潔、消毒與去汙染行程的開發與確效 - 無菌操作模擬試驗(APS) - 最佳無菌操作	TPDA 林書仲 GMP 顧問
12:10-13:30	午 餐	
13:30-13:40	分組討論議題說明	主持人
13:40-15:00	分組討論	各組組長
15:00-16:30	小組報告(每組 15 分鐘)	各組報告人
16:30-17:00	總結與課後測驗	TFDA 代表 主持人 講師

目 錄

頁次

◆ Introduction and Scope.....	3
◆ Glossary.....	4
◆ Topic 1: Isolator Design.....	5
◆ Topic 2: Physical Environment.....	7
◆ Topic 3: Personnel.....	10
◆ Topic 4: Integrity Testing of Isolator and Gloves.....	12
◆ Topic 5: Environmental Monitoring.....	14
◆ Topic 6: Material Transport and Loading of Isolator.....	17
◆ Topic 7: Cleaning, Disinfection, Decontamination: Cycle Development.....	23
◆ Topic 8: Aseptic Process Simulation (APS).....	37
◆ Topic 9: Best Practice in Aseptic Operation.....	44
◆ 討論議題&小組長名單	

無菌藥品GMP研習營

使用隔離裝置(Isolator)於 無菌製程之考量要點

林書仲

GMP 顧問

中華無菌製劑協會

2021-10-08

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

1

使用隔離裝置於無菌製程之考量要點

Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators 2020 PDA



Points to Consider for the Aseptic
Processing of Sterile Pharmaceutical
Products in Isolators



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

2

PDA已出版的 Points to Consider (PtC)

1. PtC for Sensitivity to Oxidation by Peroxide, 2020
2. PtC for Risk associated with Sterilizing Grade Filters and Sterilizing Filtration, 2020
3. PtC for Implementation of Pre-Use Post-Sterilization Integrity Testing (PUPSIT), 2020
4. PtC for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators, 2020
5. PtC for Aging Facilities, 2017
6. Points to Consider for Aseptic Processing Part 2, 2016
7. Points to Consider for Aseptic Processing, 2015
8. ...

PtC (4、6、7無菌製程相關議題)的編寫模式

- | | |
|----------|----------------|
| 1. 設定議題 | Topics |
| 2. 常見問題 | Questions |
| 3. 建議方法 | Recommendation |
| 4. 說明合理性 | Rationales |
| 5. 參考資料 | References |

- *FDA Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004.*
- *(PIC/S). GMP Annex 1 Revision 2020 draft*
- *PI 14-3 PIC/S Guide: /Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing,*
- *International Organization for Standardization. ISO 14644-1, 3, 7*

目錄

1. Introduction and Scope	
2. Glossary	<u>48 Questions</u>
Topic 1: Isolator Design	3
Topic 2: Physical Environment	5
Topic 3: Personnel	2
Topic 4: Integrity Testing of Isolator and Gloves	3
Topic 5: Environmental Monitoring	5
Topic 6: Material Transport and Loading of Isolator	4
Topic 7: Cleaning, Disinfection, Decontamination: Cycle Development and Validation	9
Topic 8: Aseptic Process Simulation (APS)	12
Topic 9: Best Practice in Aseptic Operation	5

*GMP輔導時常見缺失的相關議題：Topics 1，4，6，7

1. Introduction and Scope

- This document is designed to communicate best practices and considerations and to encourage further dialog with industry, health authorities, and suppliers of technology and materials while taking into account the changes and needs of the modern, global, sterile, healthcare product manufacturing industry.

此文件提供製藥業，法規監管與設備商等三方最佳作業的溝通平台

- Two primary types of isolators--open and closed--will be addressed in this Points to Consider (PtC) document (see Glossary). Additional related topics, such as sterility testing isolators and containment isolators, will be discussed in a separate PtC document in the future.

討論無菌生產用之開放式及密閉式的隔離裝置

無菌試驗與圍堵Isolator將於個別的PtC討論

2. 2. Glossary

Isolator: A contained, decontaminated environment meeting Grade A/ISO 5 conditions used for aseptic process manufacturing that provides an uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment. Once decontaminated by a validated cycle, an isolator prevents the microbiological contamination of sterile products and product contact surfaces of the interior by enclosures and the supply of continuous, controlled overpressure of HEPA filtered air.

無菌操作隔離裝置的三要件：

持續完全密閉與外在環境隔離：洩漏試驗，

自動的*去污染行程：確效

持續提供A級/ISO 5空氣：正壓

*Annex 1 draft, 2020 4.24 i. For isolators, the decontamination process should be automated...

2. 2. Glossary

Closed isolator systems: Excludes external contamination from the isolator's interior by transfer material via aseptic connection to auxiliary equipment, rather than using openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed throughout operations.

完全密閉，作業中不得打開

利用密閉的無菌物料傳送系統：RTP，無菌連結

Open isolator systems: Designed to allow for the continuous or semicontinuous ingress and/or egress of materials during operations through one or more openings. Openings are engineered (e.g., using continuous overpressure) to exclude the entry of external contamination into the isolator.

物料進出：透過鼠洞傳送

避免外界污染：維持正壓，高壓空氣由洞口往外吹

Topic 1: Isolator Design

議題1：隔離裝置的設計

Q1-1: 隔離裝置內部與背景環境的壓差?

建議

- 無菌操作：持續維持正壓
- 壓差： $>10\text{Pa}$
- 開放式隔離裝置的鼠洞：正壓，視覺化氣流驗證
- 壓差監測：作業中全程
- 配備警報系統：訂定適當壓差規格

Q1-2:設計隔離裝置的手套有哪些考量?

建議

- 減少使用手套：應努力除去、減少，或改變操作/介入的位置
- 風險評估考量因素：人，手套，環境
 - 人體工學：解決人員疲勞和安全 人
 - 不同人員的身高和可觸及範圍 人
 - 帶有尖指甲或珠寶的操作員可能刺穿手套 人
 - 戴手套的人員能處理物料的重量和方向 人
 - 規劃的活動、操作或介入的位置(location)和方向(orientation) 環境
 - 靠近關鍵表面，傳送口和暴露的無菌物品的距離 環境
 - 阻礙HEPA氣流而產生關鍵工作區域的亂流 環境
 - 阻塞氣流影響去污化學品，蒸氣或氣體的分佈 環境
 - 材料在手套口造成擁擠 環境
 - 環境監測儀器和採樣點的位置 環境
 - 手套過度伸直或伸展 人/手套/環境

Q1-2:設計隔離裝置的手套有哪些考量?

- 風險評估考量因素(續)：
 - 對手套進行消毒和排氣的能力 手套
 - 去污染，排氣和不使用時：手套的方向 手套
 - 靠近尖銳的物體或表面可能刺穿手套 手套
 - 手套容易放置和穿戴 手套
 - 需要執行靈巧的動作，例如轉動手柄或配件 手套
 - 手套材料的厚度可解決靈巧性操作問題 手套
 - 手套材料的厚度可抵抗刺穿，破裂或過度磨損 手套
 - 能夠充分密封手套和手套孔 手套
 - 能夠確認或測試手套的完整性 手套
 - 手套的效期 手套
 - 暴露在直射的陽光下會降解手套或手套密封材料 手套
 - 操作後或操作之間可將手套存放在隔離裝置安全的位置 手套
- 利用3D模型、VR、模擬、評估設計的可行性

Q1-3: 如何設計，使介入風險降到最低?

建議

- 消除、減少、或修改必要的介入：優化製程
- 考量要點
 - 減少介入的時間、複雜性、及靠近程度
 - 容許採取正確的無菌技術
 - 手套數量和位置應根據需求和容易操作來設計
 - 不需要A級環境保護的活動應位於隔離裝置之外
 - 考量使用機械手臂，自動化的步驟及減少介入的技術，減少在安裝，操作和採樣過程中的介入。
 - 隔離裝置內的物料和設備應放置在適當的位置，避免擁擠，並遠離暴露的無菌物品。

Topic 2: Physical Environment

議題2：物理環境

Q2-1: 隔離裝置背景環境應有的等級?

建議

- 風險考量：隔離裝置準備時，開門的污染風險，以及操作中進出隔離裝置的風險。
- 目前標準：FDA：至少ISO 8 (作業中，動態)，
Annex 1，2008：D級 (靜態 ISO 8)
- Annex 1 draft, 2020
4.21 ...The background environment for open isolators should meet Grade C or D, based on a risk assessment. Airflow studies should be performed to demonstrate the absence of air ingress during interventions, such as door openings.
4.22 The background environment of a closed isolator should correspond to a minimum of Grade D. ...

Q2-2: 隔離裝置的充填區是否需要單向氣流?

建議

- 如證明不會帶來產品污染風險，可不需單向氣流(e.g. Gloveless Isolator)
- 在所有情況下，空氣中的微粒子限值均不得超過ISO 5的限值
- 周圍的區域也不必提供單向氣流，作業中不應超過ISO 8。

Q2-3: 隔離裝置是否需執行氣流型態視覺化 (airflow pattern visualization)?

建議

- 單向氣流：需要
 - 首先應按照ISO標準14644-3中所述，通過測量距HEPA過濾器表面150-300 mm的風速來驗證單向氣流。一旦建立了氣流速度分佈，就可以通過氣流可視化或“煙霧”研究進一步驗證氣流。
- 非單向氣流：於鼠洞處證明
 - 如果採用非單向氣流，則僅需要執行隔離裝置邊界（例如鼠洞）的定向氣流。
- 隔離裝置與周圍空氣之間的壓差應連續監控。

Q2-4: 環境驗證是否依ISO14644-1規定的取樣點，或是依風險評估可縮減抽樣計畫？

建議

- 微粒子：ISO14644-1
 - 提供特定的取樣計畫，包括最低取樣位置，取樣模式，取樣量，數據闡釋方法
- 微生物：
 - 風險評估，
 - Annex 1 (A級區可能增加取樣點)
- 無手套形式的隔離裝置，自動化的製程：應可減少

Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m ²) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (N ₁)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9

Q2-5: 隔離裝置驗證及保養時應使用 哪種技術來識別、追蹤及評估氣流?

建議

- 根據ISO 14644-3 Appendix B-7，四種方法：
 - a) tracer thread method; 絲線 (Silk, Nylon)
 - b) tracer injection method; 煙霧 (WFI, Alcohol/Glycol)
 - c) airflow visualization method by image processing techniques 電腦影像分析
 - d) airflow visualization method by the measurement of velocity distribution. 風速分布
- 視覺化氣流試驗方法並錄影存證，目的：
 - 評估死角或逆流對產品的風險
 - 評估正常作業，物料移轉，例常或異常介入的風險
 - 找出環境監測的適當位置
 - 找出問題採取必要的硬體或軟體改善措施

Topic 3: Personnel 議題3:人員

Q3-1: 人員在隔離裝置內或背景環境區進行無菌操作時應如何更衣?

建議

- 根據背景環境等級穿著C或D級區服裝，
- 參與或介入無菌操作的人員：戴上無菌手套
- 生產作業，以及清潔，裝、卸載Isolator的人員不得穿街服
- 裝、卸載或清潔 Isolator：另加頭罩、護目鏡/眼鏡、無菌手套

Q3-2: 操作人員的手套在伸進隔離裝置手套前是否需要先消毒?

建議

- 需要，以無菌的70% isopropanol or 70% ethanol 消毒
- 可用噴射或擦拭的方式

Topic 4: Integrity Testing of Isolator and Gloves

議題4：隔離裝置及手套之完整性檢測

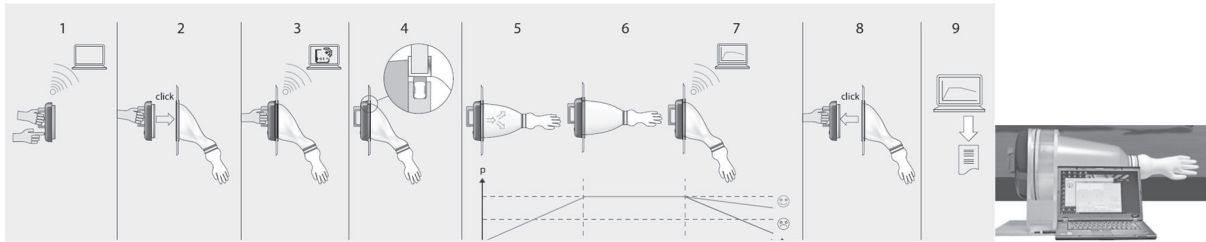
Q4-1: 隔離裝置及手套 應使用哪種方法執行完整性檢測?

建議

- 隔離裝置和手套的完整性測試方法：目視，機械和/或物理方法進行。
- 檢查時機：SOP規範，至少每批活動的開始和結束時進行，並在可能影響設備完整性的任何介入後進行。
- 持壓法：使用全自動，經過驗證和校正的儀器進行每批生產前、後完整性測試和定期完整性測試。
- 目視檢查：應在持壓測試之前進行，加強壓力衰減測試。

*ISO 14644-7:2004 Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative Devices (Clean Air Hoods, Gloveboxes, Isolators and Mini-Environments)
Section 9.4 Leak Testing*

議題4：隔離裝置及手套之完整性檢測



1. The connection to a PC is wireless
2. it locks via click fix
3. RFID technology recognizes the glove number
4. With a self-inflatable gasket, the glove/sleeve combination or the single piece glove is coupled with the glove port
5. Another integrated pump builds up the pressure in the glove/sleeve combination.
6. The test air flows through a built-in HEPA filter Pressure is pumped up to a possible maximum of 3500 pascals to start a stabilizing phase
7. after that the pressure drop test begins. During the entire fully automated test cycle, the pressure in the gasket and the glove is monitored
8. The defined test recipe is based on the characteristics of the various glove forms and materials.
9. The results of the leak test are collected in a test report with a signature field. This test report is created in a manipulation safe process and saved on the computer in PDF format. Data evaluation can be done outside the clean room.

Ref.: Brochure of SKAN Wireless Glove Leak Testing System

Q4-2: 手套的保養計畫為何?

建議

- 建立手套系統維護程序：說明檢查和更換手套的做法，手套更換頻率應經過風險評估
- 不得超過供應商提供的有效期限：常見的更換頻率在6-12個月之間。根據風險評估，每副手套的更換頻率可能不同。
- 建立手套使用性能的趨勢，了解手套損壞的類型、頻率或特定位置。
- 不可等到故障，才停止使用手套。預防保養的頻率應通過風險評估以及供應商的意見來確定。
- 風險評估考量：
 - 1) 手套材質，2) 使用頻率，3) VHP的接觸時間與濃度，4) 完整性失敗的數據，5) 手套的使用狀況(操作尖銳或粗糙物品)，6) 使用的消毒劑種類，7) 清除殘留藥物的能力

Q4-3: 手套沒有通過完整性檢測該怎麼辦?

建議

- SOP應詳細說明發現手套完整性檢測失敗應採取的措施。手套的物理性失敗應視為偏差，記錄相關的調查與處置。
- 在生產線安裝期間或隔離裝置去污染之前發現完整性失敗：更換手套。
- 如果在隔離裝置去污後但在隔離裝置內部暴露產品之前：更換手套並重複去污循環。如果前批生產後物理完整性測試和外觀檢查通過，則可能無需進行全面調查。但找出失敗原因可避免失敗再次發生。
- 生產前發現完整性問題：在調查並解決故障之前，不應繼續運行。
- 如果在生產運行期間/之後發現失敗，則應進行調查以確定失敗原因以及對產品的影響。調查應考慮手套的位置，戴手套者進行的活動以及通過完整性測試的時間。在恢復生產之前，應更換手套並解決造成失敗的原因。

Topic 5: Environmental Monitoring

議題5:環境監測

Q5-1: 隔離裝置內的環境監測頻率?

建議

- 風險評估：訂定表面監測的頻率以及空氣監測的頻率和持續時間，類似傳統充填線和潔淨室。
- 特殊情況：例如無手套的隔離裝置可能不允許落下菌監測。因此使用較少侵入性的方法可能是有利的。
- 表面採樣：應在批次或活動結束後，在消毒或打開隔離裝置之前進行。關鍵介入或去汙染後，也可能進行表面採樣。
- 空氣採樣：去汙染後進行。微粒子應全程監測，包括設備組裝。微生物取樣應有代表性，不應帶來額外的風險。
- 趨勢分析：評估污染控制性能。

Q5-2: 隔離裝置內需監測那些表面?

建議

- 風險評估：產品接觸表面(並非所有直接接觸表面都需要取樣*)，或是其他可能對產品造成重大風險的位置**。
- 關鍵取樣：手套涉及固有的與矯正的介入。充填針直接與產品接觸，可能帶來最大的風險。
- 產品抑菌性：積聚產品的充填針或其他表面可能抑制微生物生長(防腐劑)。選擇相鄰的未與產品接觸的位置(充填針架)

註：

*例如已經有代表性的取樣位置，或不受介入影響的表面

**例如膠塞鉢，因使用去汙染行程的風險較高(相對加熱滅菌)

Q5-3: 隔離裝置內環境監測值偏移(excursion)的處置是否與一般傳統充填線的偏移不同?

建議

- 批次放行：與傳統的生產線相同。偏差調查應考慮所有的相關信息，並就產品放行做出適當的決定。
- 系統性能：因隔離裝置偏移的可能性較低，如有偏移，應高度關切，該就隔離裝置的結構和功能詳細調查。
- 系統性失效：擴大調查受影響的產品，較嚴謹的CAPA

案例討論：APS環測失敗找不出原因的處置，判定成功或失敗？

Q5-4: 附屬/傳送隔離裝置(STU)是否需執行相同的環境監測計畫?

建議

- 隔離裝置的附屬/傳送單元(satellite/transfer units) STU：進行無菌操作時用來移轉、去汙染、存放、操作或移出物件、設備、物料、與產品的管制環境的附屬單元。
- 應依其功能執行環境監測，考量因素：
 - STU的潔淨分級：依潔淨等級監測
 - STU去汙染的程度：監測應與潔淨等級匹配
 - STU的活動與功能：介入暴露物件的活動應較處理密封物件更嚴格監測
 - 無菌物品的密閉程度：暴露物件應較密封物件有更嚴格的監測
 - STU的結構與設計：體積太小可能無法容納監測儀器，採替代監測方法
 - 進入STU：進入的監測儀器或培養皿等不應影響監測結果或對產品產生風險。外部進入STU或STU進入主Isolator的附近為高風險區應予監測

Q5-5: 培養皿進出隔離裝置時應考慮因素?

建議

- 採嚴格的移轉程序和預防措施
 - 移入
 - 無菌轉移：裝在無菌袋，由移轉隔離裝置通過快速傳輸口(RTP)移至已去污染的隔離裝置中。
 - 應確保在轉移和處理過程中培養基不被微生物或化學消毒劑污染。
 - 去汙染轉移：在去汙染前置入非無菌袋中*，放置於主隔離裝置(或外部緩衝室)中。將袋子懸掛起來，對表面進行有效的去汙染處理。
 - 袋子應可避免去汙染劑的滲透，以保持培養基效能。如培養基添加中和劑，應證明其在有效性。
- *註：自備培養基時，使用放射滅菌之塑膠袋確保袋子內面的無菌性
- 移出：作業結束後將培養皿適當保護(例如，置入無菌袋中)，避免偽陽性結果。

Topic 6: Material Transport and Loading of Isolator

議題6: 隔離裝置之物料傳送與裝載

Q6-1: 間接接觸產品的表面 (如膠塞鉢與軌道)要如何滅菌或去污染?

建議

- 主要滅菌方法是濕熱/滅菌釜滅菌，乾熱滅菌或輻射也可能適用，或採VHP去污染
- 間接接觸設備的處理、移轉和安裝方法取決於隔離裝置和設施的設計。使用風險評估來確定方法有效性。
- 評估設備表面上潛在負荷菌水平以及移除去污染物質的能力。
- 在轉移和組裝過程中不應引入過多的負荷菌或其他不利於去污染過程的條件。
- 在生產前，必須在隔離裝置內建立無菌環境。應了解VHP去污染的有效性和局限性，以及拆卸和組裝設備所帶來的風險。
- 採下列四種方法：方法一風險最低，方法四風險較高

Q6-1: 間接接觸產品的表面 (如膠塞鉢與軌道)要如何滅菌或去污染? - 2

方法1：設備滅菌，通過A級環境無菌轉移到隔離裝置中

1. 拆除、清潔：生產後間接接觸的設備將被移除，使用已驗證的清潔程序進行清潔。
2. 包裝、滅菌：使用已確效的濕熱/高壓滅菌程序進行包裝和滅菌。
 - 注意：在某些情況下，設備可能沒有包裝。
3. 無菌傳送：使用連接到高壓滅菌機的傳送段或端口，無菌傳送到已去污染的隔離裝置。
 - 注意：從滅菌機轉移設備，應避免導入過多水分和/或熱量到致隔離裝置
4. 無菌組裝：進入隔離裝置後，使用適當的無菌技術拆開和組裝設備。
 - 注意：確保在移轉和組裝過程中不會造成手套損壞和關鍵表面受污染(例如，處理包裝材料時掉落微粒子)。
5. 相關的無菌操作和介入動作應列入無菌製程模擬(APS)試驗的範圍

Q6-1: 間接接觸產品的表面 (如膠塞鉢與軌道)要如何滅菌或去污染? - 3

方法2：設備滅菌，通過級區移入隔離裝置，組裝和去汙染

1. 設備使用後拆除、清潔、包裝和滅菌
 - 確保清潔過程能去除油性或其他可能降低去汙染有效性的殘留物
2. 將已滅菌設備移轉到隔離裝置，確認包裝完整性
 - 裝載期間確認隔離裝置單向氣流，氣流向外，防止污染物進入
 - 大型組件的移轉和組裝過程中，應降低負荷菌從周圍環境引入隔離裝置的風險。
3. 除去設備的外包裝
4. 設備組裝過程中，應遵循良好的無菌操作規範
 - 當隔離裝置在打開時，操作人員應使用無菌設備，並且不得接觸無菌的表面。除C級服裝外，應考慮戴上頭罩，無菌護目鏡和手套。
5. 組裝後，執行經過確效去汙染行程

Q6-1: 間接接觸產品的表面 (如膠塞鉢與軌道)要如何滅菌或去污染? - 4

方法3：設備滅菌，通過非A級區轉移到隔離裝置， 去汙染，組裝

1. 設備使用後拆除、清潔、包裝和滅菌
2. 將包裝的設備轉移到隔離裝置中，確認包裝完整性
3. 使用經確效的去汙染行程
 - 考慮包裝的零件和包裝材料可能吸收過氧化氫，影響去汙染行程
 - 去汙染過程中包裝組件可能影響氣流，可能導致堵塞的表面
4. 去汙染過程結束後，去除包裝，使用適當的無菌技術組裝組件。
 - 確保在組裝過程中滅菌的設備不會造成手套損壞和嚴重表面汙染的風險。
5. 相關的無菌操作和介入動作應列入無菌製程模擬(APS)試驗的範圍內

Q6-1: 間接接觸產品的表面 (如膠塞鉢與軌道)要如何滅菌或去污染? - 5

方法4：設備定期滅菌，與隔離裝置一起去污染

1. 大型設備無法移除的情況下，在設備的組裝狀態，使用經過確效的清潔程序與去污染行程。
2. 設備滅菌的頻率應經過風險評估。
3. 去污染過程確效應確保間接接觸的表面或組件為無菌
4. 確保清潔過程能清除油類或其他會降低去污過程有效性的殘留物，如矽，油性殘留物和指印
5. 應控制表面的負荷菌，在維護，處理和使用期間降低微生物污染的風險。

Q6-2: 裝載物的包材完整性 是否需檢測被VHP侵入的可能性?

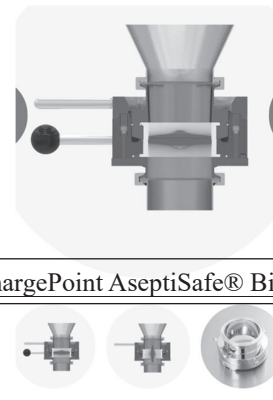
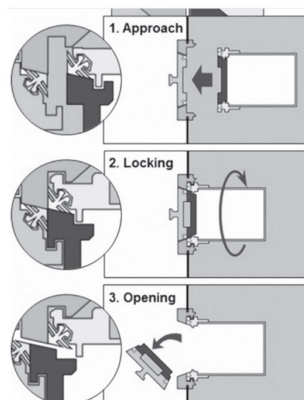
建議

- 在去污染處理中的包裝完整性應符合要求。驗證熱封過程中包裝的完整性不會受到損害。
- 應在使用前驗證包裝材料的完整性可防止VHP進入，以及與VHP的兼容性。如果已通過驗證，則不需進行例行測試。
- 去污染後是否應測試包裝材料將取決於去污過程。如果在包裝的外部/內部產生了壓差，則可能有完整性問題

Q6-3: 從外部C或D級區將膠塞傳送到A級區時，建議採取哪種方法？手動或自動快速傳送系統？

建議：可以考慮以下三種技術：

1. RTU(ready to use)膠塞，兩層包裝，直接利用RTP傳送
2. RTS (ready to sterilize)膠塞，兩層包裝，滅菌，利用RTP傳送
3. 廠內清洗，滅菌，乾燥，加壓容器連結 beta口、以傳送管透過蝴蝶閥RTP傳送



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

41

Q6-3: 從外部C或D級區將膠塞傳送到A級區時，建議採取哪種方法？手動或自動快速傳送系統？- 2

建議

• 可以考慮以下三種技術：

1. RTU(ready to use)無菌膠塞，裝於袋中，利用RTP傳送

- 兩層包裝，保護主包裝並確保從較低級別的潔淨室到較高級別的潔淨室的安全轉移。
- 在將包裝袋上的Beta端口連接到隔離裝置RTP的Alpha端口之前，可以使用殺菌劑清潔端口的外表。連接並鎖定端口後，可以打開RTP門。建議在膠塞袋上有一保護套，避免污染。
- 在包裝，運輸，存儲和裝袋過程中，包裝可能受損，使用前應檢查袋子的完整性
- 手動打開並放置RTP和保護襯套。在此定位期間應避免膠塞與手套接觸。

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

42

Q6-3: 從外部C或D級區將膠塞傳送到A級區時，建議採取哪種方法？手動或自動快速傳送系統？

2. 滅菌(Ready-to-Sterilize)的膠塞裝入'Tyvek'袋，與RTP連接
 - 兩層包裝
 - 與即用型膠塞相同的方式進行準備和處理。
3. 廠內自行清洗，滅菌，以運輸容器對接至隔離裝置
 - 膠塞處理系統配備了清洗，矽化，滅菌和乾燥所有程序。可以在生產現場內部驗證並執行該過程。
 - 滅菌的膠塞會留在加壓的容器中，直到通過到RTP beta端口的蝶閥。RTP beta端口直接連接到隔離裝置上的RTP alpha端口。
 - RTP alpha-beta端口可以在無需人工干預的情況下自動打開，從而避免了戴手套操作造成的任何污染風險。
 - 傳輸管插入alpha-beta端口連接中，以覆蓋相關的RTP環，以防止膠塞與其接觸。
 - 容器，閥門，管道和端口到位後，緩慢打開輸送閥以避免瞬時釋放壓力，然後將膠塞轉移到膠塞鉢。

Q6-4: 如何將裝有已滅菌的注射針筒或小瓶的盒子(tub)去污染及傳送到隔離裝置中？

建議

- VHP緩衝室：降低BI 6 log的表面污染，去汙染行程的時間可少於30分鐘。對於對VHP敏感的預填充藥品，避免VHP滲透到tub內。
- E Beam：電子束是一種快速，連續的去污染系統，可以減少6 log（25 kGy），每分鐘可6個tub
- 替代方法：風險評估，必須經過驗證和確效，確定其能力和有效性

Topic 7: Cleaning, Disinfection, Decontamination: Cycle Development and Validation

議題7：清潔、消毒、去污染作業的 行程開發及確效

Q7-1：去污染前，隔離裝置內部 非產品接觸表面的清潔與消毒有何特殊考量? - 1

建議

- 非產品接觸表面的清潔與消毒，其驗證和確效應以風險評估為依據。非產品接觸表面的潔淨結果至少應經目視確認。

清潔

- 去污染程序不會去除產品或異物，所以去污染之前應先清潔隔離裝置內部。
- 開發清潔程序(SOP)：應考量製程和產品需求、隔離裝置內部的設計、和待清潔的表面等因素。
- 考慮因素包括：

• 專用、或是多產品共用的隔離裝置	設備/產品
• 待清潔之表面的位置	設備
• 材質表面的品質和清潔性	設備

Q7-1：去污染前，隔離裝置內部 非產品接觸表面的清潔與消毒有何特殊考量? - 2

建議

• 考慮因素包括:(續)

- | | |
|---------------------|------|
| • 隔離裝置內處理/充填的產品多樣性 | 生產活動 |
| • 隔離裝置內特定位置所進行的作業活動 | 生產活動 |
| • 產品暴露在可能被污染的環境或表面 | 生產活動 |
| • 前一個產品的毒性和效價 | 產品 |
| • 下一個產品對前一產品的敏感性 | 產品 |
| • 清潔程序的複雜性 | 清潔方法 |
| • 去除表面殘留物和異物的困難度 | 清潔方法 |
| • 目視或分析產品殘留物的檢測能力 | 清潔確效 |
| • 清潔劑殘留的影響 | 清潔方法 |
| • 殘留物對去污染程序的影響 | 清潔確效 |
| • 解決交叉污染的其他控制措施 | 清潔確效 |

Q7-1：去污染前，隔離裝置內部 非產品接觸表面的清潔與消毒有何特殊考量? - 3

消毒

- 負荷菌：去污染程序的有效性取決於負荷菌，因此去污染前可先消毒，消毒程序應有SOP，並確效
- 存放時間：消毒程序應包括消毒前存放時間的限制(隔離裝置清潔後到開始消毒的時間)，以及消毒後存放時間的限制(消毒後到開始去污染的時間)。
- 可容許的最大負荷菌限量：確保去污染程序和消毒方法的有效性。

Q7-1：去污染前，隔離裝置內部 非產品接觸表面的清潔與消毒有何特殊考量? - 4

消毒

- 考慮的風險因素：
 - 消毒程序的複雜性、變化性和有效性
 - 去污染程序的複雜性、變化性和有效性
 - 隔離裝置內待消毒之表面的位置
 - 定期對打開的隔離裝置進行表面監測，評估負荷菌水平
 - 隔離裝置的例行環境監測計畫
 - 隔離裝置周圍環境的環境監測
 - 從隔離裝置內部去除消毒劑的能力，以及產品對消毒劑殘量的敏感性
 - 在製程操作期間會暴露的移動組件有被阻擋的表面，例如輸送帶
- 如果隔離裝置內部的負荷菌高於已確效之去污染行程的孢子對數衰減值，在清潔程序之後，可能需要額外的消毒步驟。

Q7-1：去污染前，隔離裝置內部 非產品接觸表面的清潔與消毒有何特殊考量? - 5

隔離裝置的設計考量

- 隔離裝置內部的設計應使清潔和消毒程序容易進行。設計上的考量因素：
 - 隔離裝置內部的建構材質應可以被清潔，並可耐受清潔劑與消毒劑
 - 表面需為平滑無孔洞
 - 可適當排水，不會聚集液體
 - 靠近暴露產品的表面或是產品接觸表面，不得有可能會藏匿產品殘留物或異物的凹陷或深的縫隙。
 - 關鍵作業空間應易於清潔
 - 減少隔離裝置內產品暴露的區域，或易產生/藏匿異物的區域

Q7-1：去污染前，隔離裝置內部 非產品接觸表面的清潔與消毒有何特殊考量？ - 6

其他考量

- 打開隔離裝置，當內部暴露在周圍環境時，為降低粒子和微生物風險，除了C級區工作服外，操作人員應考慮穿戴額外的頭罩、無菌安全護目鏡或眼鏡、以及手套。
- 應定義產品會暴露的關鍵區域。風險越高，越需更詳細的清潔和消毒程序。
- 關鍵區域應使用專用的清潔設備和器具，操作人員應受過適當的訓練。

Q7-2: 隔離裝置內部去污染方法有哪些選擇？ - 1

建議

- 目前用於隔離裝置內部的主要去污染劑是VHP和過醋酸，製藥業大部分僅使用VHP。
- 選擇去污染程序、藥劑、和分散(dispersion)技術時，應考量：
 - 去污染程序的有效性
 - 生產需求(去污染時間 vs. 設備利用率)
- 藥劑選擇
 - 藥劑和程序對隔離裝置、產品、製程、及人員的可能影響
 - 藥劑的腐蝕性或反應性，以及對隔離裝置內的設備和物料的影響
 - 藥劑對人員和外部環境的可能影響
 - 藥劑或技術的應用歷史或對其熟悉程度
 - 工廠對一種藥劑或技術的偏好
 - 替代藥劑或技術的可取得性

Q7-2: 隔離裝置內部去污染方法有哪些選擇? - 2

- 去污染藥劑通常分散成兩種基本狀態:氣態(gases)及蒸氣(vapor)。蒸氣態的VHP可用來進行製藥隔離裝置的去污染。
- 由於VHP的雙相特性(液相和蒸氣相共存於艙體中)，VHP去污染是一種極強效且複雜的程序。
- 相平衡對溫度、VHP和水的濃度的細微變化極為敏感，以致實際上無法測得任一時間和位置的確切物理參數，因此尚無任何標準，業界使用了各種不同設計和製程的商業系統。
- 無論使用哪種系統，製程原理都一樣，VHP分布在艙室中，直到足夠的VHP沉積(吸附/凝結)在表面，產生所需的去污染效果。
- 通常增加VHP飽和度可提高效能，因為會有大量的液態VHP沉積在表面上。
- 太多的VHP沉積會使抽氣時間變長，並且增加物料相容性及VHP滲入(包材)的顧慮。

Q7-2: 隔離裝置內部去污染方法有哪些選擇? - 3

- VHP蒸氣產生法：熱板氣化法與霧化法
- 熱板氣化法(hot plate vaporization)
 - 熱板蒸發器利用熱將注入的液態VHP轉化為蒸氣，然後散布於艙室中。
 - 熱板蒸發器之操作應確保注入的VHP迅速蒸發，操作溫度太低或液體劑量太高會造成VHP沸騰，可能影響功效，甚至引起爆炸。
 - 進入艙室的熱蒸氣應均勻分布，避免局部熱點或某些位置有太多VHP凝結。
 - 使用遙控的蒸汽產生器時，在VHP蒸氣到達目標位置前，應防止其在管路內提前冷卻與凝結。

Q7-2: 隔離裝置內部去污染方法有哪些選擇? - 4

- 霧化法(fogging)
 - 霧化過程產生大表面積的微米級液滴，有助於自然蒸發，無需額外的熱量。液滴持續蒸發直到達到最大蒸氣飽和度而產生霧。
 - 業界依所產生的液滴尺寸將霧稱為"乾霧"或"濕霧"。
 - 濕霧：是指尺寸約大於15-20 μm 的氣霧，與較小的液滴相較之下，這種液滴比較容易沉降並附著在表面上，因此利用濕霧去污染是汽相和液相沉積的VHP的組合。
 - 乾霧：尺寸小於15 μm 通常視為乾霧，小液滴沉澱最少，並傾向從表面彈開，而沒有留下液體沉積。
 - 提供表面吸附蒸氣態VHP是主要的作用機制，乾霧可提供快速表面去污，由於VHP與表面的接觸時間短，可減少排氣時間。
 - 操作噴嘴或霧化器時，應留有足夠的空間以形成噴霧，並散布在整個艙室中。太靠近噴嘴的物品會被過多的VHP沉積"噴濕"
 - 霧化程序應考慮初始溫度和濕度，這些因素決定霧化能產生多少的VHP蒸氣。

Q7-3: 是否需執行空艙的溫度及濕度分布試驗? - 1

建議

- 使用氣態或蒸氣態的去污染劑，表面溫度會影響局部冷凝量而影響去污染劑的效能。
- 理想情況下，表面溫度是均勻的，因此可使表面的冷凝液均勻
- 溫度與濕度分布試驗是提供證據，確保去污染劑及致死率的分布一致。
- 選擇分布試驗位置時，應考慮的項目如下：
 - 能量來源(例如光、風扇、伺服電動機)
 - 去污染行程期間物品的移動
 - 材質特性(例如不鏽鋼或聚合物)
 - 可能影響氣流或形成熱槽(heat sink)的儀器、零件、層架、平台
 - 外部房間條件
 - 連結的設備，如滅菌釜或冷凍乾燥機，會在隔離裝置外表產生熱
 - 裝載物與室溫不同(例如從冷凍庫直接取出的瓶子)

Q7-3:是否需執行空艙的溫度及濕度分布試驗? – 2

- 可用紅外線照相機做初始評估，決定擺放溫度感應設備的位置，具反射性的內部材質對結果會有影響。
- 根據初步的篩選，發現熱點和冷點，然後用熱電偶(TC)繪製溫度分布圖。某些情況下，熱點可能被設備配置或現有冷點遮蔽。
- 隔離裝置的材質可能造成局部濕度的變化，應考量執行隔離裝置內的濕度分布試驗。
- 如果裝載物不會影響溫度或濕度狀況，可以用空艙狀況執行分布試驗。一般預期分布試驗應於裝載狀況下執行。

Q7-4: 開發及確效去污染行程時 應考慮那些條件和配置? - 1

建議

- 應使用風險評估來決定挑戰的最差情況和配置。
- 設定裝載配置時應避免接觸任何物料，這可能會造成表面阻塞，使消毒劑無法到達。
- 程序、裝載配置、和裝載物等因素的變化可能會影響去污染劑的分布或去污染的速率，在決定最差情況條件時，必需加以考慮。
- 避免雜物、堆積物、或會阻擋表面與消毒劑接觸的物料
- 避免使用表面被油、油脂、指紋、或矽污染 的物料

Q7-4: 開發及確效去污染行程時 應考慮那些條件和配置? - 2

建議

- 開發去污染行程及確效時應考慮的條件和配置包括下列項目：

去污染程序

- 環境條件(溫度、濕度範圍及變化)
- 風扇或風機速度(固定或可變)，或是沒有風扇的隔離裝置
- 消毒劑濃度、劑量程度、及施用速率

裝載配置

- 最小和最大裝載
- 裝載位置和方向
- 裝載材質特性
- 材質及裝載表面的暴露
- 手套伸展
- 門和開口定位(position)

Q7-4: 開發及確效去污染行程時 應考慮那些條件和配置? - 3

建議

材質屬性

- 材質與消毒劑或程序的相容性
- 表面上的物質可能對去污染程序或結果有不利影響的多孔性材質
- 物料堆疊放置
- 包裝或包材折疊會阻擋表面消毒

Q7-5: 去污染行程的開發與驗證 有哪些主要差異? – 1

建議

- 開發的目的是建立設備、系統、儀器的適當性、可靠性與功能性，以及消毒劑去除微生物的有效性，並予以驗證。

去污染行程開發

- 在開發行程時應設定有效去污染行程的條件及參數，過程中可能需要調整相關條件及參數，以達到有效去污染的目標。
- 行程開發的測試(testing)和監測(monitors)數據可提供達到去污染目標所需的調整。

Q7-5: 去污染行程的開發與驗證 有哪些主要差異? – 2

去污染行程驗證

- 驗證為所開發之行程提供可靠和有效性的書面證據
- 因此行程驗證需檢測開發所設定之條件、參數、預期的性能是否符合規格，這些條件在驗證後通常不會改變。
- 如果是生產行程，通常會使用較高的消毒劑量和/或較長的曝露時間。
- 去污染程序的驗證或確效需證實隔離裝置內所有表面的微生物污染已被降低到不會污染無菌產品、物料或表面的程度。
- 生物指示劑提供進一步證明，通常去污染程序需使生物指示劑降低6個對數；降低對數較低(4或5)亦可被接受，但必須由風險評估判斷。

Q7-5: 去污染行程的開發與驗證 有哪些主要差異? – 3

文件

- 行程開發的文件可能不需如同驗證文件的嚴謹和品保審查。
- 行程開發的計畫書應有彈性，在失敗或得到預料之外的結果時，可允許調整參數。
- 雖然在執行確效活動時常執行3次重複，但在行程開發時，可以只做1次確認。
- 行程驗證計畫書應利用行程開發時的發現和建議來印證程序的穩健性和可重覆性。
- 驗證時應執行3次重複，未達允收標準時，通常需要進行調查，並執行矯正行動和額外檢測。

Q7-5: 去污染行程的開發與驗證 有哪些主要差異? – 4

文件 (續)

- 行程開發和驗證皆須執行風險評估，考量因素包括：
 - 隔離裝置的裝載配置以及相關的物料與設備(位置、方向、包裝、件數)
 - 生物指示劑及化學指示劑的擺放位置
 - 驗證行程和生產行程之製程參數
 - 去污染劑的濃度、劑量、以及施用頻率
 - 去污染劑和行程對隔離裝置內部、材質、和設備表面的影響
 - 排氣程序的參數和去除去污染劑
 - 去污染劑的效果
 - 是否與隔離裝置內部、設備、或物料的表面接觸而影響去污染行程的效果
 - 在線上控制去污染行程的系統和儀器
 - 自動化程式
 - 空氣循環扇和風機位置、配置與速度
 - 去污染劑在隔離裝置內的分布
 - 隔離裝置內溫度與濕度分布
 - 隔離裝置內部表面的負荷菌

Q7-6：去污染行程開發及驗證時應使用哪種BI？ BI有什麼要求(例如孢子數、D值)? - 1

建議

- 開發和驗證隔離裝置的去污染行程，使用BI之一般要求：
 - BI須為適當的合格生物體(例如*Geobacillus stearothermophilus*)，每個載體所含孢子數不可少於 10^6 。
 - 生物指示劑之微生物回收率應介於50%到300%。
 - BIs在使用前應依據供應商指定的溫度和濕度條件下處理及儲存。
 - 載體的材質應為隔離裝置內常用的材質，通常是不鏽鋼。如果這些載體材質和不鏽鋼明顯不同而可能影響去污染行程時，可能需依風險評估執行額外試驗。例如將BI孢子直接接種在這些不同材質的試樣上。
 - BI應由單層孢子組成以確保VHP直接接觸載體上的孢子。如果BI配製適當，可避免VHP確效或再確效時得到不一致的結果。使用生物指示劑前應檢查各批次BI之間的一致性。(例如存活/殺滅過渡窗口(survival-kill window))
 - BI應包裝於 H_2O_2 可穿透的材質，並容易在實驗室處理。
 - BI的D值需為已知，而且在一次確效與下次確效之間必須有可比性

Q7-6：去污染行程開發及驗證時應使用哪種BI？ BI有什麼要求(例如孢子數、D值)? - 2

D值

- D值有不同的測定方法，首先應在指定的隔離裝置系統測定D值，而不只是由一批BI而定。
- D值為殺死90%(降低一個對數值)孢子數所需要的時間。初始檢查可在非滿載的一位置使用部分陰性法(fractional approach)。
- D值通常在放隔離裝置內的例行位置測定，不是在不容易觸及的表面。
- BIs放置的方式要讓每一面都可接觸到空氣，達到最佳吸收。
- 較大的隔離裝置系統的表面和氣流有較多變數，較不容易測定D值。
- 有一些隔離裝置製造商可提供出貨前先行檢測BIs的服務，並測定D值及批內的一致性。
- 在開發行程和驗證時固定使用同一家BI供應商和固定批次，可減少變異性。

Table 2. LOG-456 Lots population and resistance

Summation of Resistance Data	
Population	Resistance (min)
E4	0.2, 0.3, 0.3, 0.3, 0.3, 0.3, 0.4, 0.7, 0.7
E5	0.2, 0.6, 0.6, 0.6, 0.6, 0.8, 0.8, 0.8, 0.9,
E6	0.9, 0.9, 0.9, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.3, 1.4,

Spore News Vol.9, No.3

Q7-7: 開發VHP去污染行程及確效時 如何使用多個BIs及評估? - 1

建議

- 評估及驗證去污染周期效果時，可在特定位置擺放多個BIs，通常使用三個。



Plastic spacers have been placed on the wire hanger between each BI to ensure proper vapor flow around each BI unit.



Using adhesive tape to position the BI

BI的位置和擺放

- BIs應該放在最不易去污染的表面處。
- 判斷BI的位置和擺放時，應進行隔離裝置的風險評估，例如考量隔離裝置的配置、可能影響行程效果的非產品接觸面的組成和位置、以及去污染劑的條件和分布。
- 辨識出不易被消毒的表面或位置後，在行程開發和確效時，在個別位置放置多個BIs(通常3個)，可提供去污染行程效能的資訊。

Q7-7: 開發VHP去污染行程及確效時 如何使用多個BIs及評估? - 2

建議

BI的評估和調查

- 評估的準確度：與放置在所有位置的BIs數目，隔離裝置配置，以及去污染的條件有關。
- 表面污染的對數衰減可透過實徵證據(empirical evidence)、數學公式、實驗、存活孢子的最確數(MPN)來測定。
- 如果在一個位置的所有BIs都被殺滅，可視為比較有效的去污染效果和對數衰減；如果有一個或更多個BIs未能被殺滅，可視為效果比較差的去污染行程或對數衰減。
- 若某一個位置有一個或更多BIs無法被殺滅，則需進行調查，調查結果需指出微生物的生長是因為行程失效，或者是BI的問題。

Q7-7: 開發VHP去污染行程及確效時 如何使用多個BIs及評估? - 3

- 調查時應考慮對去污染行程有不利影響的條件，例如：

- 確認指標微生物的生長
- BI批或批次變異
- BI的D值、菌數和抗性
- BI之製備與處理
- BI孢子形成孢子叢或頑強孢子(rogue spores)
- 檢討處理、培養和回收法
- BI放置之配置與位置
- 消毒劑暴露不足
- 去污染行程的參數
- 消毒劑濃度
- 消毒劑之使用或注入
- 管制及監測儀器和感應器
- 溫度或濕度變化
- 隔離裝置內的條件、負荷菌和潔淨度
- 消毒劑滯留的影響
- 化學指示劑監測的結果

BI問題

去污染行程問題

Q7-7: 開發VHP去污染行程及確效時 如何使用多個BIs及評估? - 4

- 如果調查結果指出去污染行程失效，應判斷其原因，執行矯正行動，並重新執行確效試驗。
- 如果調查結果指出原因是BI的問題，需判斷造成BI陽性結果的原因，並予以記錄。調查時應分析BI批次和歷史性能，判斷是否有可能是孢子結塊或被遮蔽(*clumping or occlusion of spores*)。
- 發現隔離裝置內的問題區域時，應修改行程以獲得所需的去污染程度。

Q7-8: HEPA濾網完整性檢測的油性試劑對隔離裝置的去污染行程有甚麼影響?

建議

- 潔淨室的安裝和操作驗證(I/OQ)及再驗證應檢測HEPA濾網完整性，其檢測方法對去污染程序可能的影響應予以考慮
- 注意可能留在濾網表面的檢測殘留物是否能夠被清除，而且任何殘留物都不會影響後續的去污染行程。
- 如果使用油性物質(PAO)檢測濾網，確保濾網不會攔住這些物質，因為這些物質可能在系統中與VHP作用而降低去污染程序的效能。

Q7-9: 是否需對去污染行程的各種裝載進行驗證?

建議

- 生產用的隔離裝置通常不會有太多裝載上的變化，隔離裝置內裝載的變化應最小化，並予以管制。
- 最保守的作法是對每一去污染行程或裝載個別進行驗證。
- 再驗證應與原始確效策略一致。如果每一裝載都進行驗證，則再驗證必須模擬這種作法。
- 可選擇交替的再確效策略，例如不同裝載輪流驗證，一段時間後，所有的裝載模式都會被驗證。透過數據收集，和依據風險評估的監控流程，確保程序的控管。
- 如經適當評估，亦可採取含括策略(Bracketing strategies)，例如驗證最小和最大裝載。

Topic 8: Aseptic Process Simulations (APS)

議題8:無菌製程模擬(APS)

Q8-1: 隔離裝置內的培養基充填有何特殊考量?

建議

- 無菌製程模擬中所採用的風險分析和方法也可以應用在所有的無菌製程技術中，包括隔離裝置系統。
- 規劃及執行隔離裝置的無菌製程模擬(APS)時，有許多考量點和傳統的充填線相同或類似。
- 此議題在討論隔離裝置執行APS的特殊考量和差異。見下列議題

Q8-2: 隔離裝置APS試驗合格標準有何特殊考量?

建議

- 隔離裝置和傳統或RABS無菌充填製程的允收標準不應有差異，在所有情況下，無論操作批次大小，APS的目標都是零污染。
- 對於涉及無菌技術失誤或環境監測偏離的不合格事件，應特別仔細檢查，判斷是否代表製程、系統設計、或污染管制的策略失效。

Q8-3: 判斷隔離裝置APS之介入類型和頻率時， 有哪些特殊考量和標準? - 1

建議

- 在隔離裝置內執行APS，其介入的類型和頻率與傳統或RABS無菌充填產線並無不同。在判斷無菌製程中執行介入的嚴重程度時，也應採相同的標準和方式。
- 在考量APS介入及介入頻率時，應以產品無菌性的風險為依據。例如：
 - 使用風險評估決定介入失敗對於產品無菌性的影響(severity)，介入造成產品無菌性喪失的機率(occurrence)、以及可偵測到失敗的能力(detectability)。
 - 可依據介入對產品無菌性的風險予以分類(RPN)。分類準則應撰寫於書面程序書、計畫書或政策中，並經核准
 - 介入對無菌產品造成的風險，以及介入的複雜度，可能是判斷是否需執行該項APS介入的因素。
 - 在APS納入或執行較高風險的介入，並不能證明該項介入的可接受性或操作員的能力。
 - 介入的風險評估如果顯示有能力透過變更製程、設備設計、或程序來降低介入風險時，應考慮採用這些變更

Q8-3: 判斷隔離裝置APS之介入類型和頻率時， 有哪些特殊考量和標準? - 2

- 特別考量：
 - 屏障系統可以降低與操作人員移動和操作人員位置相關的風險。
 - 隔離裝置內某些介入的關鍵性活動和介入包括：
 - 把手放在隔離裝置手套內
 - 把物料送入隔離裝置，或在隔離裝置內移動或擺設物料
 - 放置環境監測用物料
 - 組裝和架設充填零件
 - 取出檢查充填的容器(IPC)
 - 添加組件(stopper)
 - 移除掉落的容器或卡住的組件
 - 隔離裝置外作業(非在隔離裝置內部)不被視為介入，這些作業相關的活動，例如在背景環境中工作的最大操作員人數、輪班人員的變更、物料進出等，可能不用在APS挑戰。
 - 如果這些作業被認為對無菌製程或無菌產品具有風險，則需被納入APS挑戰。

Q8-4: APS是否應包括傳送裝置之連接、使用及卸載， 例如RTP容器、DPTE袋或alpha-beta接口及其袋子?

建議

- 如果在無菌充填作業前或過程中使用RTP和/或DPTE
(Double Porte pour Transfert Etanche (French: Double Door for Leaktight Transfer;)) 系統將已去污染或無菌的物料傳送到隔離裝置中，無菌製程模擬就應該要包括傳送的動作
- 無菌製程模擬不應作為滅菌或RTP或DPTE系統有效性確效的主要方法，這些系統的滅菌和完整性應在執行APS前就通過驗證。

Q8-5: 參與APS是否可用來認證無菌充填 操作員在隔離裝置內工作的資格?

建議

- 如果能證明其無菌技術的熟練性，例如完成培養基操作相關的訓練和認證活動，並不需透過APS進行人員資格認證。
- 認證方法應以風險為依據，重點應放在他們的知識，以及證明在侷限之隔離裝置內仍利用良好的無菌技術和原則執行無菌製程的能力。
- 參加一次或更多次成功的APS，並不足以認證無菌製程人員，他們必須經過訓練，並經評估以證明能夠在隔離裝置中執行這些介入和作業。
- 不用在隔離裝置中執行介入的無菌製程人員，通常不需要參與APS
- APS失敗，應進行調查，如果是人員造成的失敗，該員應被判定不適格。
- 若風險評估發現特別難執行的介入或作業，應考慮改善設備、製程來刪除或變更那些作業。

Q8-6: 參與一般傳統無菌充填製程產線APS認證，是否可用來認證人員在類似的隔離裝置充填產線的資格?

建議

- 參與傳統無菌充填產線不能用來認證無菌製程人員在隔離裝置產線的資格，不過可提供有用的證據，說明無菌製程人員具有足夠的知識和熟練的無菌技術，可在隔離裝置中執行類似的任務。
- 初次認證時，應符合下列要求來證明人員的熟練度：
 - 1) 成功完成以手動操作培養基的驗證(非APS)。或
 - 2) 成功參與APS批次，並執行相同的實際生產工作內容。
- 如果操作人員參與傳統產線的APS與隔離裝置中執行的作業相似或相關，可視為「成功完成以手動操作培養基的認證試驗」。
- 業者應執行風險評估決定傳統APS所執行作業的相似性和相關性，以及是否適於作為隔離裝置操作人員認證的基礎；
- 無論風險評估結果為何，操作人員定期再認證時，必須參與隔離裝置APS作業

Q8-7: 在隔離裝置內執行APS性能驗證時 是否需考慮最大操作人數?

建議

- 只有當多個操作人員同時與隔離裝置互動，而且人數是風險因素的時候，APS的設計才需要考慮最大操作人數。
 - 多人同時在隔離裝置中執行多項介入時，APS應執行或模擬這些介入。
 - 隔離裝置外的活動如果不會影響隔離裝置內部的無菌性，不一定需要在隔離裝置APS時執行或模擬，不過應考慮消毒物料並傳送到隔離裝置時，周圍的人數和發生活動的影響程度
 - 在某些情況下，考量活動的程度、環境的負荷菌、還有與介入相關之污染可能性，在同一時間執行介入的最大操作人數可能代表最壞狀況。
 - 某些情況，以較少的操作人員執行相同的介入，可能因為過多的活動和移動速度而有比較高的風險

Q8-8: 是否應使用APS作為隔離裝置 裝載模式之確效?

建議

- 在去污染行程驗證及確效之前，應事先確立去污染程序中隔離裝置內設備及物料之配置，不應利用APS來作為去污染週期的驗證或確效。
- 隔離裝置內的條件、配置、設計和裝載模式應在執行APS之前另以其他試驗予以驗證及確效，才能使用通過確效的去污染行程準備隔離裝置進行APS。

Q8-9: 設定多班制及隔離裝置內多日生產活動的APS的模擬期間，有哪些特殊考量? - 1

建議

- APS的模擬期間應足以挑戰無菌製程，須利用書面風險評估和製程模擬設計來決定適合其特定作業的方法。
 - 多班制和多日生產作業而發生的狀況和活動，應考慮納入APS試驗中。
 - 時間長度應足以模擬既定介入，以及容器封蓋系統的特性。
 - 製程模擬時間的長度應足以充填所有數量，以確保完成所有必要的活動與介入(甚至比正常生產時間更長)。
 - 如果時間沒有影響，或是較長的時間並未增加科學上的價值，製程模擬不一定要等於或大於最大生產時間。
 - 在隔離裝置外人員換班的更替或移動，並不一定要納入APS中。
 - 在輪班或換批時的產線清線、移除或傳送物料進出已去污染之隔離裝置，則可能需要納入APS中。

Q8-9: 設定多班制及隔離裝置內多日生產活動的APS的模擬期間，有哪些特殊考量? - 2

建議

- APS不得用來確立無菌產品或物料的保存時間、環境潔淨度、人員疲勞對製程的影響、或是滅菌過濾器的能力。
- 長達數天的作業，對於期間內的環境條件，應進行評估。
- 人工無菌充填或密閉製程高度仰賴操作人員在製程的個別表現，因此在驗證這些製程時，建議採用完整的充填時間。
- 如果隔離裝置維持完整性，而且去污染程序顯示為有效，則沒有必要在完整的APS期間進一步檢測程序的有效性。
- 如果隔離裝置的完整性或去污染程序的有效性不足，在用於生產之前，應採取步驟處理那些程序中的任何瑕疵、或可能的故障。
- 如果人員疲勞顯示對產品無菌性具有風險，則應採取步驟變更設備的設計、製程、或程序，以降低或消除該項影響。

Q8-10: 隔離裝置APS時， 充填單元之接受及拒用有何特殊考量？

建議

- 在傳統充填產線APS中接受或拒用培養基充填單元的注意事項，應適用於隔離裝置的APS
- 決定拒用或培養因受介入而在一般情況下會被拒用的完整充填單元，應評估介入之風險，包括介入與開口單元(open unit)之鄰近性、介入時單元的位置、隔離裝置的阻隔特性、以及是否具備發現與拒用單元的程序與系統。
- 在決定培養或拒用介入相關的單元時，應考慮隔離裝置內部密閉之設計和進入限制，這對如何辨識、或移除拒用單元帶來額外的挑戰。(解讀：拒用必須有足夠的科學根據)
- 容器封蓋系統不完整的不良品應予排除。
- 僅外觀不良的不良品應納入培養。

Q8-11: APS時是否應模擬停電， 造成破壞氣流、壓差、隔離裝置完整性？

建議

- 在無菌製程模擬中僅能挑戰可被接受的介入和製程條件。
- 偏差、不良的做法、以及污染管控措施的失誤，不能因為在APS中進行模擬，而予以驗證或證明其可被接受。

Q8-12: 判斷隔離裝置APS之 最差狀況有何特殊考量?

- 最差情況的條件是在正常操作條件內挑戰製程，期望能發現製程弱點和尚未解決的製程變數。
- 最差情況不代表產生超過容許之操作條件並強迫系統失效。
 - 最差狀況的條件和配置應由製程和產品無菌性之風險進行評估。
 - 在已去污染之隔離裝置內同時執行介入的操作員人數，可考慮作為最壞情況。
 - 如果因為比較少的操作人員而造成過多的手套移動、擾亂及破壞氣流、或使執行介入人員無法專注，也可考慮作為最壞情況。
 - 在決定傳送、拆包、組裝、移動、移除物料、環境監測及取樣的最差狀況的條件和配置時，應考慮空間的限制、移動的限制、隔離裝置手套的位置、以及與暴露之無菌產品接觸面和物料的接近程度。
 - 不確定哪一組條件或配置代表最壞情況時，可能須在APS中使用多種版本的條件和配置。在這個情況下，可能沒有必要在所有APS中使用所有的條件和配置。

Topic 9: Best Practices in Aseptic Operations

議題9:無菌操作的最佳作業

Q9-1: 執行隔離裝置內介入和一般傳統充填產線之介入，是否要使用相同的無菌技術和做法？

建議

- 在隔離裝置中操作時，如果可能的話，應遵照傳統的A級/ISO 5級潔淨室所採用的適當無菌技術及良好的工作原則與做法。
- 業者應運用風險評估提供資訊，以便做出與隔離裝置中進行的介入和程序的性能與控制相關的決策
- 在合理情況下，隔離裝置設備和製程之設計應容許適當的無菌技術和做法;如果無法依此設計，應考慮額外的控管以減輕污染的風險，例如使用無菌器具(sterile device)

Q9-2: 可否允許會擾亂隔離裝置內暴露之無菌產品、與產品直接和間接接觸表面附近或上方單向氣流的介入? - 1

建議

- 隔離裝置、隔離裝置手套的位置，和無菌操作之設計應避免或減少破壞暴露之無菌產品或產品接觸面上方或附近的單向氣流。
- 業者應執行風險評估，決定各項特定介入對於其可能造成污染的風險等級，例如調整充填針或組裝膠塞料斗。
- 如果風險評估顯示介入造成的污染風險很低，或沒有風險，則在適當設計且維護的隔離裝置內破壞或擾亂氣流的介入可以被接受。

人工無菌充填、上膠塞產生擾亂單向氣流之缺失：改半/自動

Q9-2: 可否允許會擾亂隔離裝置內暴露之無菌產品、與產品直接和間接接觸表面附近或上方單向氣流的介入? - 2

- 風險評估包括：
 - 隔離裝置及製程之設計與驗證
 - 證明隔離裝置內的空氣經HEPA過濾，並與可能的污染隔絕
 - 擾流可能接觸的隔離裝置手套和表面之去污染
 - 將隔離裝置手套和其他擾流可能接觸的表面維持在去污染狀態
 - 介入時使用的無菌技術層次
 - 在介入前、介入製程中、以及介入後維持在ISO 5之環境等級。
 - 其他風險因素
- 如果介入風險經判定為無法被接受，可能須要額外的行動，可能包括移除或隔離產品、組件、直接產品接觸面、或間接產品接觸面

Q9-3: 在準備和操作時，是否允許已去污染的隔離裝置手套接觸到直接或間接產品接觸表面?

建議

- 即便是已被去污染的隔離裝置手套也不得接觸充填或封口設備中接觸無菌產品或組件的部分。
- 只有已使用確效過的程序滅菌的物件或物料可以接觸產品或與產品接觸的表面

Q9-4:無菌操作時，未經滅菌或去污染的表面或物料可否暴露在隔離裝置內部？

建議

- 所有在隔離裝置中暴露或可能暴露的物料和表面，在使用前都需利用通過確效或驗證的程序進行滅菌或去污染。
 - 避免將未經滅菌或去污染的物料傳送到隔離裝置中。
 - 如果無法避免，這些介入對無菌產品的風險和影響應予以評估。
 - 如果是不可接受的高風險，應採取額外的管制消除或變更這些介入，包括採取步驟確保這些介入不會污染隔離裝置環境、隔離裝置手套、無菌產品、或是產品接觸面。
 - 如果額外的動作和管制無法適當減輕風險，應考慮停止無菌操作或隔離產品。只有在隔離裝置內重新建立去污染條件後，才可恢復操作。
 - 如果重新消毒或去污染，應考慮消毒或去污染步驟的相對風險和有效性，並使使散布或增加化學污染的風險降低。
 - 要特別避免在開放的產品接觸面附近噴灑化學消毒劑

Q9-5: 在已去污染的隔離裝置中處理已去污染和處理已滅菌之物料，其注意事項有何不同？

建議

- 一般而言，傳送及處理已去污染的原料的方式與已滅菌原料的方式相同，因此除了以下注意事項之外，無需採取特殊的預防措施：
 - 應避免讓已去污染的物品、物料、零件、或器具接觸無菌產品或產品接觸面。如果已經去污染的物品會接觸無菌產品或產品接觸面，可能須要採取額外的預防措施、動作、或管制。
 - 去污染、滅菌、包紮、包裝、容器、保存、和傳送方法與製程等所有的作業都應通過確效，並寫入書面程序書和製造說明書之中。
 - 包裝好並傳送到隔離裝置中的物料，其完整性、保存時間和包裝狀況應透過適當的挑戰試驗進行驗證，並涵蓋於APS中，而且在整個無菌操作過程中予以核對。

謝謝聆聽

Q & A



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

無菌研習營(一) 討論議題

組別	討論議題	小組長
第1組	設計隔離裝置時應考量那些要點？	中國化學台中工廠 吳俊佑 資深助理工程師
第2組	如何執行隔離裝置與手套的完整性測試？	祥翊製藥 吳玟欣 副理
第3組	如何開發與確效隔離裝置的清潔、消毒與去汙染行程？	美商輝瑞健康生醫 劉純璋 經理
第4組	如何傳送與裝載無菌物料到隔離裝置？	聯亞藥業 陳明謙 主任
第5組	什麼是隔離裝置的最佳無菌操作？	吳怡萍 博士

意見調查表
及
課後測試



請學員務必填寫，並保留最後畫面供確認後領取
「上課證明及藥師學分證明」，謝謝您的配合！