

正子藥物調製環境清淨度 規範與管理

何明純

105.01.30

國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引

- **Guide to Good Manufacturing Practice
for Medicinal Products
PE009-9, PIC/S September 2009**

附則3 放射藥品的製造

製造類型	非 GMP*	GMP第2部及第1部 (漸增) 包含相關附則在內			
1. 放射性藥品 2. 正子放射性藥品 3. 放射性藥品前驅物	反應器/迴旋加速器 生產	化學合成	純化步驟	操作, 配方設計 及調配	無菌製備或最 終滅菌
放射性核種發生器	反應器/迴旋加速器 生產	操作過程			

6. 以注射投用的放射性藥品應符合注射劑之無菌性要求，而且相關時，應該遵守 PIC/S GMP 指引附則 1 所訂無菌藥品製造之無菌操作條件。

廠房設施與設備

17. 應建立並採取措施，以防止來自人員、原物料及放射性核種等之交叉污染。每當合適時，應使用密閉或圍堵的設備。使用開放設備，或開啟設備時，應採取防範措施，以將污染風險減到最低。風險評價應證明建議之環境潔淨度水準適合於擬製造的產品類型。
19. 關於在性能驗證期間中所建立之放射活性、微粒及微生物學上之品質，工作站及其環境應予監測。

無菌生產 Sterile production

25. 無菌放射性藥品可區分為以無菌製備的產品及以最終滅菌製造的產品。廠房/設施/設備應保持於執行中之作業類型的適當環境潔淨度水準。為無菌產品的製造，在產品或容器可能暴露於環境之作業區，其潔淨度應符合 PIC/S GMP 指引附則 1 所描述的要求。
26. 對放射性藥品的製造，可應用風險評價，以決定其適當之壓差、氣流方向及空氣品質。

27. 如使用密閉及自動化系統(化學合成、純化、線上無菌過濾)，C級環境【通常是「鉛室/鉛櫃」(Hot-cell)】將是適當的。「鉛室/鉛櫃」應符合高度的空氣潔淨度，且當密閉時，應供應經過濾之空氣。無菌作業必須在A級區中執行。
28. 製造開始前，經滅菌之設備及消耗品(連接至密封之流體路徑的管線、經滅菌之過濾器、無菌密閉及密封的小瓶)的組裝必須在無菌條件下執行。

生產 Production

37 考慮輻射防護的需要及過濾器無菌性的維護，無菌充填的產品應執行濾膜過濾器的完整性測試。

附則1 無菌藥品的製造

為使微生物學上之污染，與微粒及熱原污染之風險降到最低，無菌產品之製造應受制於特別之要求。大部分的要求取決於參與人員之技巧、訓練及態度。品質保證特別重要，且這種類型之製造應嚴格遵循，謹慎建立經確效的製備方法及程序。無菌性或其他品質層面之信賴度不得僅仰賴於最終製程或最終產品的檢驗。

註：本附則並未規定關於測定空氣、表面等之微生物及微粒的潔淨度之詳細方法。請參考其他的規範，例如 EN/ISO 標準。

概述

3. 無菌產品之製造，其潔淨區是依要求的環境特徵分級。為使處理中之產品或原物料的微粒或微生物污染之風險降到最低，每一製造作業在操作狀態中，均須有適當的環境潔淨度等級。

為符合「動態」的條件，這些區域應經設計，使其在靜態時達到特定之空氣潔淨度標準。「靜態」，指該生產設施已完成生產設備之安裝並在運轉中，但無操作人員在場的狀態。「動態」，指設備已於操作狀態中運轉，且有特定人數執行操作。

對於每間潔淨室或每套潔淨室，皆應界定其「動態」及「靜態」的狀態。

無菌藥品的製造區分級

A 級：

高風險作業的局部區域，例如，充填區、橡皮塞貯盆、開口安瓿、小瓶及執行無菌連接等區域。通常，此種環境由層流工作站提供。在開放潔淨室應用（open clean room application）的作業位置，層流空氣系統應提供每秒 0.36 至 0.54 公尺（指引值）的均勻空氣流速。層流性（laminarity）的維持應予以證明並確效。單向氣流（uni-directional air flow）及較低速率可使用於密閉的隔離裝置及手套箱（glove boxes）。

B 級：

對於無菌操作之製備及充填，B 級區為 A 級區的背景環境。

C 級與 D 級：

無菌產品的製造中，C 級與 D 級區係執行較非關鍵性階段的潔淨區。

EN ISO 14644-1

等級	每立方公尺等於或大於下述粒徑之微粒的最大容許量			
	靜態		動態	
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520 000	29,000
D	3,520,000	29,000	未界定	未界定

5. 針對 A 級區分級之驗證，每一個取樣位置應採取最少樣品容量 1m^3 。A 級之浮游微粒分級為 ISO 4.8，依 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 微粒限量決定。B 級（靜態）之浮游微粒分級為 ISO 5，係考慮兩種微粒大小。對於 C 級（靜態及動態），浮游微粒分級分別為 ISO 7 及 ISO 8。對於 D 級（靜態），浮游微粒分級為 ISO 8。針對分級，EN/ISO 14644-1 界定最低取樣點數及樣品量，考量最大的微粒大小及所收集的數據之估算方式，作為各分級限量之基礎。

附則1

- 潔淨室及潔淨空氣裝置應依EN ISO 14644-1 予以分級

等級	每立方公尺等於或大於下述粒徑之微粒的最大容許量			
	靜態	靜態	動態	動態
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	Not defined	Not defined

最終滅菌作業指導手冊

(行政院衛生署96.2)

□ 潔淨度CLASS表示之對應

規格	美國聯邦規格 Fed. Std. 209E*	日本規格 JIS B9920	ISO 規格 14644-1	EU-GMP 規格 (非作業時)	WHO-GMP 規格 (非作業時)	PIC/S 規格 (靜態)	台灣現行 常用標準
粒徑 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 粒子濃度 \leq 個/ m^3	CLASS	CLASS	CLASS	CLASS	CLASS	CLASS	潔淨度
350	CLASS10	CLASS 4	CLASS 4				
3,500	CLASS100	CLASS 5	CLASS 5	CLASS A	CLASS A	A	一區
3,500	CLASS100	CLASS 5	CLASS 5	CLASS B	CLASS B	B	
35,000	CLASS1,000	CLASS 6	CLASS 6				
350,000	CLASS10,000	CLASS 7	CLASS 7	CLASS C	CLASS C	C	二區
3,500,000	CLASS100,000	CLASS 8	CLASS 8	CLASS D	CLASS D	D	三區

微粒監測要點

9. 對於A級區，應在關鍵操作的全程中監測微粒，包括設備組裝在內，除非證明製程中之污染物會損壞微粒計數器或呈現危害，例如活微生物及放射性的危害；在此種情況下，設備之例行安裝操作期間的監測，應在暴露於該風險之前為之。模擬操作期間之監測亦應執行。A級區應以適當的頻率及採樣量加以監測，使所有介入、短暫突發事件及任何系統劣化皆會被偵測到，且如果超出警戒限量將會啟動警報器。當進行充填時，在充填點，因產品本身產生之微粒或小液滴，充填點可能無法一直維持 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 之微粒的限量是可接受的。

10. 針對 B 級區，雖取樣頻率可能會減少，但仍建議使用類似的系統。微粒監測系統之重要性應由相鄰之 A 級區及 B 級區間的隔離效果確定。B 級區應依此頻率及適當的採樣量加以監測，使得污染程度之變化，及系統之任何劣化將會被偵測到，且若超出警戒限量將啟動警報器。

13. 在 A 級區及 B 級區中， $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 微粒濃度計數的監測具有特別的重要性，因為它對於失敗之早期檢測是一重要診斷工具。 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 微粒計數之偶爾顯示，可能係由於電子雜訊、迷光 (stray light)、偶合等所致之非真實計數 (false counts)。然而，連貫性或規則性的低計數，可能是一污染事件的指標，且應加以調查。該等事件可能指出 HVAC 系統之早期異常、充填設備異常，或者，亦可能係在機器安裝及例行操作期間不良操作實務的徵兆。

14. 在「靜態」表中所示之微粒限量應在作業完成後的無人狀態中，於 15-20 分鐘(指引值)之短暫「清除」期間 (“clean up” period) 中達成。
15. C 級與 D 級區之動態監測應依品質風險管理的原則執行。其要求及警戒/行動值將取決於所執行操作作業之本質，但應於「清除期間」內達到建議之靜態潔淨區要求。

微生物監測要點

18. 從事無菌作業時，作業區應時常使用諸如落菌培養皿、容量測定空氣取樣及表面取樣(例如擦拭法與培養皿接觸法)等方法監測。使用於動態中的取樣方法不得影響區域的保護措施。當審查最終產品放行的批次文件時，監測結果應列入考慮。關鍵操作後應監測表面及人員。

範例

17. 在各種不同等級從事之作業的實例，如下表所示（亦請參見第 28 及 35 節段）：

等級	最終滅菌產品的作業實例（請參見第 28-30 節）
A	當產品的充填處於異常風險時。
C	當溶液的調製處於異常風險時、產品的充填。
D	供後續充填溶液的製備及組件之準備。

等級	無菌製備作業的實例（請參見第 31-35 節）
A	無菌製備與充填。
C	要過濾之溶液的調製。
	待過濾溶液之製備。
D	洗滌後之組件的處理。

動態之微生物監測限量

19. 動態潔淨區之微生物監測的建議限量

等級	微生物污染的建議限量 ^(a)			
	空氣樣品 cfu/m ³	落菌培養皿 (直徑 90 mm) , cfu/4 時 ^(b)	接觸培養皿 (直徑 55 mm) , cfu/培養皿	手套指印 印 5 根手指/手套 cfu/手套
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

註：(a) 這些都是平均值。

(b) 個別的落菌培養皿暴露時間得少於 4 小時。

附則1

□ 動態潔淨區之微生物監測的建議限量(a)

等級	空氣樣品 cfu/m ³	落菌培養皿 (直徑90mm) · cfu/4小時 ^(b)	接觸培養皿 (直徑55mm) · cfu/培養皿	手套指印 印5根手指/手套 cfu/手套
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

註：(a) 這些都是平均值。

(b) 個別的落菌培養皿暴露時間得少於4小時

無菌製備 Aseptic Preparation

31. 洗滌後的組件，應在至少 D 級環境中處理。無菌原料與組件的處理應在具有 B 級背景的 A 級環境中執行，除非須經滅菌，或在製程中的後段經由微生物滯留濾器過濾。
32. 製程中待無菌過濾之溶液的製備，應在 C 級環境中為之；不經無菌過濾者，其原物料的準備與產品的製備，應在具有 B 級背景的 A 級環境中為之。
33. 無菌製備之產品的處理及充填應在具有 B 級背景的 A 級環境中為之。

人員 & 管理

36. 應僅有所需之最少人員可在潔淨區的現場，在無菌作業期間這是特別重要。檢查與管制應盡可能在潔淨區外執行。
37. 潔淨區中工作的所有人員（包含從事清潔及維修保養之人員），應接受有關正確製造無菌產品之規範的定期訓練。該訓練應包含衛生及微生物學的基本原理。有必要將未接受過此種訓練的外部人員（例如，建築或維修保養的承包商）帶進無菌區時，應特別注意對其指導及監督。

39. 高標準的個人衛生及潔淨度是必要的。對參與無菌製劑製造的人員，應指導其提報任何可能引起異常數目或類型之污染物脫落的狀況；對該等狀況，定期健康檢查是有其必要的。對可能引起不適當之微生物危險的人員採取之行動，應由指派之權責人員決定。
41. 衣服之更換與洗滌應遵循指定之書面程序，以將潔淨區衣著的污染或帶入潔淨區之污染物降至最低。
42. 衣著及其品質應適合於製程與作業區的等級。應以保護產品免於受到污染的方式穿戴。

44. 廠外衣服不得帶入通往 B 級及 C 級區之更衣室中。應對每位在 A/B 級區之工作人員，在每一工作時段提供潔淨無菌(經滅菌或經適當滅菌)的防護裝。作業期間，應定期消毒手套。面罩及手套至少應在每一工作時段更換之。

45. 潔淨區的衣服應以不致積聚可能會在後來脫落之額外污染物的方式清潔及處理。這些作業應遵循書面程序。對於此類衣服，最好有其單獨的洗衣設備。衣服之不適當的處理會損傷其纖維，從而可能增加微粒脫落的風險。

潔淨室人員訓練重點

- 基本觀念
- 實作訓練
- 定期考核
- 持續再教育

潔淨室人員訓練重點

- 基本觀念
 - 衛生習慣、無菌觀念、維持環境清淨度共識
- 實作訓練
 - 無菌操作、著裝訓練
- 定期考核
 - 筆試、實作考試、著裝後表面微生物檢測
- 持續再教育
 - 講習、外部訓練、案例檢討、心得分享

廠房要求

46. 潔淨區內，所有暴露的表面均應平滑、不滲透且無破裂，使微粒或微生物的釋出或積聚降到最低，且所有暴露的表面可容許重覆使用清洗劑，及消毒劑(如有使用時)。
48. 夾層天花板應予密封，以防止來自其上方空間的污染。
50. A/B級區之無菌製造場所，應禁用水槽與排水設施。其他區域，應在機器、水槽及排水設施間裝配空氣阻斷裝置。潔淨度等級較低的潔淨室內，其地板的排水設施應裝配捕集器或水封，以防止逆流。

51. 更衣室應設計成氣鎖室，用來提供不同更衣階段之實體的隔離，以將防護裝之微生物及微粒污染減到最低。更衣室應以過濾的空氣有效地沖洗。在靜態時，更衣室最後階段之潔淨度應與將進入之潔淨區的潔淨度等級相同。進入與離開潔淨區，使用各自的更衣室有時是必要的。通常，洗手設備應只在更衣室的第一個階段提供。

54. 應證明空氣流動的型態不會造成污染風險，例如，應小心確保空氣流動不會將人員、作業或機器產生之微粒散佈到較高產品風險的區域。

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。
55. 應提供警報系統，以顯示空氣供應上的失靈。在壓差重要的區域間，應安裝壓差計。這些壓差應定期記錄，或用其他的方法予以文件化。

衛生處理(消毒) Sanitation

61. 潔淨區的衛生處理特別重要，應依書面程序徹底清潔。使用消毒劑者，應採用一種以上的消毒劑。為了檢測抗藥性菌株的產生，應進行定期監測。
62. 消毒劑與清潔劑應監測其微生物的污染；稀釋液應保存在預先洗淨的容器中，且除非經過滅菌，應只在界定的期間內儲存。使用於A級及B級區的消毒劑與清潔劑，~~使用前應是無菌的。~~

其他

73. 潔淨區中，尤其是當無菌作業正進行時，應保持最小的作業活動，且人員的移動應加以管制並使其井然有序，以避免由於過度激烈的活動引起微粒及微生物的過度散落。由於作業人員穿戴衣著的特質，周遭的溫度與濕度不應高到令其不舒適。
75. 潔淨區中，容易產生纖維的容器與原物料，應降至最低。
78. 組件、容器及設備之洗滌及乾燥與滅菌的間隔期間，以及其滅菌與使用之間隔期間，應縮至最短，且應受適合其儲存條件的時間限制。

謝謝聆聽

敬請指教

