

如何撰寫 CCS

– ECA CCS 工作小組 –

– ECA Task Force on Contamination Control Strategy –

目錄

1. 背景
2. 簡介
3. CCS (Annex 1 中所列要素)
4. 開發和編制(公司的)CCS
5. 職責/所有權
6. 未來的挑戰-評價(整體)CCS 的效能

1. 背景

對製藥商及其供應商而言，任何形式的污染**造成**產品(或生產)**損失**，代表著重大風險。正如最近發生的事件，如：**外來**微粒污染所示，(可能)導致個別或整組藥品的**供應**瓶頸。

(<https://www.fiercepharma.com/pharma/contaminant-moderna-covid-19-vaccine-vials-found-japan-was-metallic-particles-report>)

製造商應**設計**其生產設施、設備和製程，並實施 QRM，以**確保**(適當的)汙染管控，以(儘量)減少(或檢測)污染。**措施**會影響不同階段的製程，且(往往)由其他部門負責(如：QC、QA 或生產)，故(可能)不總能**確保**在製程中獲得的資料，如：(原始的)驗證和確效、製程管控和(連續)環境監測資料是相互**聯繫**的。也適用於(通常是)由於**偏差**和**趨勢**分析而採取的 CAPA，但既**無整合**到整體策略中，也**沒將**所有關鍵管控點和所有管控(設計、程序、技術和組織)的有效性評價**聯繫**起來。然，Annex 1 (ver 12 draft, 2020)中，**提出**對污染(微粒、微生物和熱原)的整體觀點(holistic view)。

2. 簡介

Annex 1 (ver 12 draft, 2020)"生產無菌產品"涉及**管控**各無菌產品類型污染的嚴峻挑戰。

- 藥物製劑、成品或藥品
- 活性物質、活性成分或原料藥
- 賦型劑(輔料)
- 一級包材

文中所提 Annex 1，Annex 意指 EU Annex 1 (ver 12 draft, 2020)。

與標題(所傳達的印象)略不同，Annex 1 **不僅**對"無菌"產品。還為(那些)**無意**(not intended to)消毒/滅菌的產品提供指導。

"然，(一些)原則和指南，如：CCS、設施設計、潔淨室分類、驗證、監測和人員著裝，可用於**支持**(其他)**無意**於無菌產品的生產，如：(某些)液體、膏藥、軟膏和低生物負載的生物中間體(low bioburden biological intermediates)。然，**管控**和**減少**污染(微生物、微粒和熱源)(認為)是**很重要的**。"

整體而言，Annex 1 (強烈)**依賴** QRM 原則，然(另一方面)也含**具體**明確要求(參考 sec 4.2)。理解 Annex 1(意圖)**確保**"污染管控"，**詳述**程度(方法和水平)應與製程和產品類型**相稱**。根據製程和產品類型，Annex 1(意圖)可理解為**確保**以下(方面)的(適當)方法：

- 無菌**保證**
- **管控**生物負載/低生物負載
- **管控**熱源/內毒素
- **管控**外來顆粒物

總之，為**實現** Annex 1 意圖而**採取**的(全部)措施，可歸納為：污染管控策略(CCS)，如 Annex 1 定義。

"CCS-根據對(當前)產品和製程的瞭解，為確保製程性能和產品品質，對微生物、熱源和微粒進行一套有計劃的管控。管控措施為涉及有關的參數和屬性，含與活性物質、輔料和產品(材料和成分)、設施(備)操作條件、IPC、成品品質標準及監測和管控方法和頻率有關。"

正在辨識的(潛在)污染源(如：病毒、交叉污染)的其他要素，應(酌情)含在 CCS 中(參考本文附件 2 或 3)。

3. CCS (Annex 1 中所列要素)

如同(提供設施概況的)SMF，CCS 文件提供(全部)污染管控措施概況(overview)及與總體策略(即 CCS)的聯結。

Annex 1 中列出 CCS 考量(擬議)內容：

"2.5 撰寫 CCS 需(全面)透析技術和製程知識。(潛在的)污染源可歸納為微生物和細胞碎片(如：熱源、內毒素)及微粒(如：玻璃和其他可見和在顯微鏡下才能看到的微粒)。記錄在案的(documented)CCS 應考量的要素，含(但不限於)：

- i. 工廠和製程的設計
- ii. 設施和設備
- iii. 未列表的編號
- iv. 人員
- v. 公用系統
- vi. 原材料管控-含 IPC
- vii. 產品容器和密閉元件
- viii. 供應商批准-如：關鍵部件供應商、部件和 SUS 的消毒及服務
- ix. 委外服務，如消毒，應提供(足夠)證據給(合約)委託者，確保該製程能正確運行
- x. 製程確效
- xi. 預防性維護-將設備、公用設施和設施(計畫和非計畫的維護)維護至不增加重大污染風險的標準
- xii. 清潔和消毒
- xiii. 監測系統-含：評估採用科學合理的現代方法的可行性，以優化檢測環境污染的方法
- xiv. 預防趨勢、調查、CAPA、確定根本原因及對(更全面的)調查工具的需求
- xv. 根據上述資訊持續優化"

雖清單提供標題和關鍵字，然非詳盡。故，須對(這些)要素(更深入的)考量，應實施子結構(sub-structures)，甚至(可能)需導入新要素，取決於個別產品和製程的具體污染管控要求。以下 4 例，根據生產或產品條件，(這些)額外要素可發揮作用。

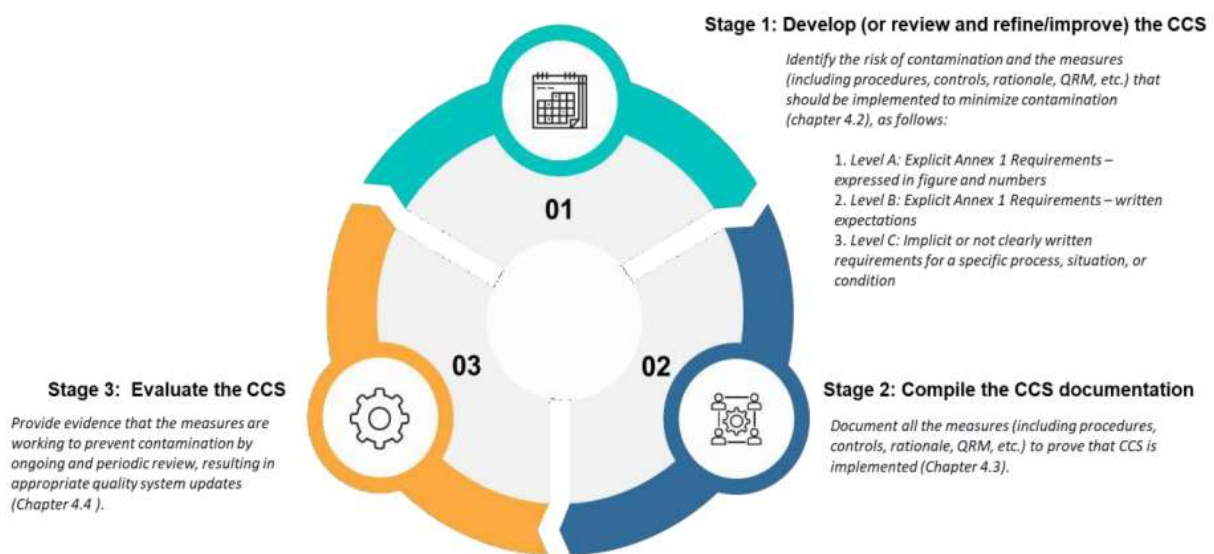
- xvi. 鼠蟲防治
- xvii. 病毒安全
- xviii. 偏差管理/CAPA
- xix. 無菌製程模擬(APS)

“CCS 文件”結構**非**事先確定(not predetermined)，例如：可根據 Annex 1 的目錄，根據 **ch2.5(ver12, 2020)** 的列舉順序，甚至可**個別**(individually)設計。

4. 開發和編制(公司的)CCS

與產業夥伴磋商表明，“CCS **準備**(readiness)”有不同的狀態。然，磋商(consultation)顯示(所有)參與的合作夥伴對“策略”一詞的解釋不盡相同。另一方面，“策略”理解為 “**實施 CCS 的方式**”，另，理解為 “**證明 CCS 已到位的方法**”。(有些)公司把污染管控**計畫**一詞作為 CCS 的同義詞。

图1：污染控制策略实施过程



4.1. "3 Stage 法"

故，ECA 提出 3 Stage 法，實現 "CCS 準備"。

- Stage 1：開發(或審查和完善/優化 or review and refinement/improvement)CCS
- Stage 2：彙編(Compilation)CCS 文件
- Stage 3：評價(Evaluation)CCS

本文件旨在為 2 種(可能的)情況，提供指導。

1. 針對**新**工廠、新設備，如(對於)：
 - o 繪製製程圖，**辨識**(可能的)污染源
 - o 進行風險評估，**評價**(evaluate)污染的風險
 - o 在(整體)系統中，**建立**預防措施及管控(含**界定**責任)
 - o **評估**和**管理**(污染的)殘餘風險
2. 對**已**風險評估的**現有**設施，如，為：
 - o **評價**(現有)污染管控措施
 - o **分析**(Analysis)和**概述**(overview)(可能)存在的差距
 - o 風險**評估**，(如有必要)**增加**進一步的措施並**納入**(integration)整個系統(含**確定**責任)
 - o **管理**(污染的)殘餘風險

下表支持使用者評估 "CCS 準備實施(readiness implementation)"狀態，並指出所需活動。

Company	Stage 1	Stage 2	Stage 3
新公司：剛開始從事無菌生產，沒(足夠)經驗	☐ 辨識風險：辨識需做什麼？確保污染管控 ☐ 應用 QRM*的原則	使用易取得/可讀的結構化方式，彙編(compile)文件(附件 2, 3). 見 sec 4.3	見 sec 4.4
處成熟狀態	根據 QRM*的原則，審查現有的污染管控措施 ☐ 嚴格審查現有概念(concepts) ☐ 差距評估(gap assessment)和缺失要素。(見附件 1) ☐ 準備文件，理由等。		
具廣泛和成熟經驗	(全面)實施 CCS：重新評估現有的差距評估，確認(confirm)符合要求： ☐ 確認符合：進入 Stage 2 ☐ 確認不符合：範圍溯及缺失要素(應用 QRM 原則)。		

*見 sec 4.2

4.2. Stage 1：開發 CCS

4.2.1 原則

開發 CCS 須建立在對(特定的)製程和產品、無菌生產的基礎和科學知識、QRM 和污染管控的深入瞭解。許多準則、法規、規範和標準及技術報告都規定基本要求，概述最新方法。參考文件見"附件 4：指導文件"；然，非詳盡無遺。

術語 "要素(element)" 意指編號 i.-xvi.(見 sec 3)和(與污染管控有關的)其他要素。上述列舉步驟(要點)為 CCS 提供基本原則。

以下各節根據 3 個不同 Stage (闡述於 items 4.2.2-4.2.4)為 CCS 的開發提供(一些)建議，牢記(keeping in mind)基本原則是 QRM，(Step)總結如下。

1. 理解 CCS 要素變化的影響
 2. 辨識(Identify)(可能)對產品和/或病人安全構成(present)風險
 3. 制定措施(measures)，消除風險或將其降低到可接受的水平(殘餘風險)，或提供證據證明能管控風險
 4. 執行和/或實施(這些)措施，並確保由此產生的任務(task)和程序(procedure)(可靠的)執行
 5. 記錄(文件化)所採取行動的證據
 6. 評價(Evaluate)現有措施(如：控制、程序、結構等)的有效性，並辨識(identify)需實施的優化
- 請注意：Steps 1-6 非指(任何)指南的明確部分。然，來自 QRM 一般理念(idea)，可從 ICH Q9 QRM 中推導。

Step 1 to 3 是(關於)準備和記錄風險評估(risk assessments)的步驟。

(這些)措施(可能)是一次性的、定期的或永久性的活動。

Step 4 執行的(典型)措施有：

- (相關)系統的**驗證**(Qualification)
- 製程、清潔、去汙(decontamination)、滅菌程序等的**確效**(validation)
- **監測**(monitoring)
- **編制和實施** SOPs
- **定義和實施**管控(如："IPC"、QC 放行檢測)
- 人員**培訓**

Step 5 記錄 Step 4 中**確定**措施的**歷史**結果。

最後，**Step 6** 對措施的歷史結果**趨勢分析**，以**辨識**(identify)製程需**補救**行動(remedial action)/優化。

註：為使 CCS **整體文件(holistic document)**清晰明瞭，並使理念(idea)適用於廣大讀者，ECA **僅**辨識(identify)和描述一般方法(可能)**適用**的情況；另，本文件並不關注**特殊性**製程。任何情況，製藥廠有**責任**為其產品和製程選擇和應用**正確**的方法。含案例研究乃**闡明**一般方法(approaches)。

4.2.1.1 細節程度

Annex 1 中**要求**劃分為不同細節層次，可**辨識**(identify)3 個不同的層次。

Level A：**明確**的要求：用**數字**和**圖**(figure)表示；參考 sec 4.2.2

Level B：**明確**的要求：用**文字**描述；參考 sec 4.2.3

Level C：**隱含**或**不明確**的要求：對某一特定製程、情況(situation)或條件；參考 sec 4.2.4

4.2.2. Level A：明確的 Annex 1 要求-用**數字**和**圖**(figure)表示

Level A 的目標是列出不同的 Annex 1 要求，與製程、程序和(周圍的)生產環境相比較。明確的 Annex 1 要求(可能)並不總是完全適用，取決於主題，但可應用 QRM 來**確定**(ascertain)合規性。**辨識**(identify)要求需在(公司的)PQS 中**記錄**和**合理論證**。結束 level A 時，製造商應根據 Annex 1 的要求對製程**進行**差距評估(gap-assess)，並應**辨識**(identify)補救措施，落實到位。

示例：Table 1：各級區允許最大空氣懸浮微粒濃度(右表)

Grade	Maximum limits for particulates $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for particulates $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not applicable	Not applicable
B	3 520	352 000	Not applicable	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined ^(a)	29 000	Not defined ^(a)

^(a) For Grade D, in operation limits are not defined. The company should establish in operation limits based on a risk assessment and historical data where applicable.

4.2.3. Level B：明確的 Annex 1 要求-用**文字**描述

Annex 1 中**大多數**要求在文本中都有**描述**；有些是明確的(或不含糊的)，而有些則**需**解釋和適應具體的情況。

故，許多情況，須**採用** QRM 執行這些要求。

QRM 方法須用於編號 i.-xvi.的每個要素及(與污染管控有關的)其他要素。

示例：

示例 1

"應有(合適的)採樣計畫(schedule)，以確保(ensure)定期取得代表性的純蒸汽，以利後續分析。用於滅菌的純蒸汽品質的其他面向(aspects)，應根據有效的參數定期評估。這些參數應含以下內容(除非另有說明)：不冷凝氣體、乾度值(乾度分數)和過熱度。"

示例 2

"4.11 材料、設備和部件進入無菌製程區的轉移，應單向進/出。(可能的)情況，物品應經密封在牆內的雙門滅菌箱(如：通過雙門高壓滅菌箱或去熱源箱/隧道)滅菌並進入無菌區。若無法在滅菌後轉移物品，則應確保並實施能達到不導入(introducing)污染物的(相同)目標的程序，(如：使用有效的轉移消毒(transfer disinfection)，隔離器的快速轉移系統。或對氣體(gaseous)或液體材料，使用能阻隔細菌的濾器/呼吸器(bacteria-retentive filter))"。

4.11 中(概述)的要求，須理解和解釋(這些)要求在具體製程中的意圖，為此須應用 QRM。Annex 1 僅描述一般措施(最低要求)，需由製造商根據實際製程、裝置(installations)和條件的 QRM，來補充和規定(specified)。

(一些)問題的示例，(可能)來自 4.11：

- 已安裝的(計畫的)單向流，是否為(適當的)風險減低(mitigation)措施？
- 於此階段，是否可根據減低(mitigation)的需要，對材料滅菌？
- 已安裝的(計畫的)雙門滅菌箱，是否(適當地)減低(mitigation)風險？
- 是否在需要(關鍵)處，證明去熱源或無菌性？

需考量(上述提供)示例中的問題，需依 QRM 程序處理和記錄(addressed and documented)風險和風險減低的情形。

對於明確的要求，Annex 1 允許使用替代方法，並以理由(rationales)支持：

"若使用替代方法，(這些)方法應有(適當的)理由和風險評估的支持，並應符合本 Annex 的意圖。" 這些理由可制定(developed)在風險評估中並記錄下來。

4.2.4. Level C：隱含或不明確的要求：對某一(特定)製程、情況(situation)或條件

若要求是隱含的，則須嚴格適用 QRM 原則；Step 1-6 已在 sec 4.2.1 中介紹。QRM 流程和各自結果皆需記錄下來。

例如：

"9.31 在 A 和 B 級區檢測(detected)到的微生物，應鑑別(identified)到種(species)，並應評價(evaluated)(這些)微生物對產品品質(涉及的每一批)和整體管控狀態的(潛在)影響。還應考量在 C 和 D 級區檢測到微生物例如：超過 action limit 或 alert level，或發現非典型或(潛在的)不良(objectionable)微生物。應將生物(organism)的鑒定和調查方法，記錄下來"。

4.3. Stage 2：彙編 CCS 文件

具備 CCS (所有)要素後，下一個(挑戰)是彙編 CCS 文件，即彙編各個(individual)單獨的文件，可於日常作業和檢查(inspection)中(隨時)查閱(accessible)。

(可能)有許多文件，問題是：如何編入(compile)一個文件中，以便有良好的記錄(good documentation)、確證(verification)，以便於查閱？

CCS 文件須彙編或(主要)參考文件，提供證據證明 CCS 及其要素和關聯性，得到可靠的實施。這些文件(主要)有：

- 風險評估/分析(RA)
- 驗證和確效報告
- 維護方案(program)(含：校準方案)
- 監測和管控計畫(plan)(如：IPC、QC 放行指令(instruction))
- SOP/政策/WI 等
- 主批次記錄(MBR)、產品規格(specification)(如：QTPP 文件和放行標準(specification))
- 原材料或起始物料規格(specification)
- 一般性(General)QA 文件
- 核准的文件、理由、策略等
- 監測結果
- 結果和報告的趨勢(如：歷史 EM、持續製程確效 "CPV"等)
- 申訴管理和與製程中的(潛在)污染有關的申訴，如：外來微粒

為此，ECA 已準備彙編 CCS 文件範本；附件 2 和 3。附件顯示此文件的樣貌(look like)。然，由於 Annex 1 尚未(最終)確定和生效，故無(關於)監管檢查(regulatory inspection)的經驗。

CCS 文件範本(附件 3)遵循要素編號 i.-xvi 的結構。每個要素的主要章節和(許多)更詳細的子章節。另，(允許)根據個別產品、製程和條件，(在認為必要時)增加更多章節。

在章節和子章節中，該文件提及 CCS 需考量的相關內容。故，為 "主結構(backbone)"，提供平臺，簡要總結(briefly summarize)各章節的主要觀點，並增加對各自文件的參考。

4.4. Stage 3：評價(Evaluation) CCS

CCS 的意圖不僅是在整體文件(holistic document)中記錄(document)所有措施和管控。還允許製造商針對污染管控措施有整體觀點(holistic view)，及對污染的預防成效(how well)。

Annex 1 (明確)提出："2.6 CCS 應考量污染管控的(所有)面向，並於生命週期內持續和定期審查(review)，適當的(as appropriate)在品質體系內更新。"

製造商須審查/分析(analyse)管控措施所收集的資料，確定(define)是否：

1. (這些)措施在防止污染方面發揮作用
2. 根據規定(define)的監管和製程限制(limit)和參數，污染殘餘風險(residual risk of contamination)(仍然是

可接受的

3. 應審查 CCS，並優化(若適用)

定期 CCS 審查的頻率，取決於製造商須辨識(identify)(幾個)變因(variable)，如：

- 製程變更：變更管控應在必要時觸發(trigger)，審查(現有的)風險評估(RA)
- 偏差：(可能會)得出缺乏污染計畫(program)的結論，(必要時)對(現行)風險評估審查觸發偏差
- 引進新設備、新產品：導致建立或審查(現行)風險評估
- 常規資料趨勢和分析結果：CCS 呈現(indicate)(潛在)差距

(任何)確定(defined)的頻率，皆可在“基於風險的方法上”優化(如：無趨勢、偏差)。

5. 職責/所有權

需明確(clarify)組織內的相關職責和(所需)資源，以付諸實施策略，並轉為日常作業。如 EU GMP Part I Ch 1&2 及 EU GMP Part II 規定，品質的總體(general)責任在高階管理(senior management)。然，個別子領域(individual sub-area)責任可委託給合格工作人員，取決於專業知識、資格、培訓和各自工作說明中所列的責任。故，持續審查和更新 CCS 的責任也應定義和記錄(documented)，即“監督(oversight)”職位，接收來自子領域(不同要素)的(任何)變更通知或變更管控資訊，並發起(initiate)關於(潛在)調整 CCS 的討論。故，可納入(任何)變更管控的“選項”，無論(預期)變更是否會影響污染管控的評估。

6. 未來的挑戰-評價(整體)CCS 的效能

我們的產業(傾向于)使用 one-level 或 two-level model 分析資料和趨勢(如：EM data、bioburden data、放行或 stability data vs. time)。此類 model 分析僅能查看單變因(silo)，需依賴專家確認(confirm)資料間的關聯性。然，(可能)導致專家得出潛意識偏差(subconscious bias)結論。故，(建議)使用 multi-model data analysis，以獲得整體觀點(holistic view)。使用 multi-model data analysis 能確認 KPIs 間相互聯繫(interlink)(若有)。

製造商(可能)遇到的挑戰之一，是對(現有)管控系統收集大量資料的整體觀點(holistic view)。

Annex 1 規定，製造商有辦法使用這些資料，而非單純依賴產品測試。

"2.7 製造商應採取一切必要的步驟(step)和預防措施(precaution)，確保(assure)在其設施內生產的產品無菌性。不應(完全)依賴終端製程或成品檢測上的無菌性或其他品質面向"。故，製造商不能僅依靠無菌性或其他品質面向(放行檢測)確保(ensure)產品是安全的，無污染物"。

(一些)製造商(可能)會轉向大資料分析，允許多模式(multi-model)分析 KPI，而非單一模式分析。大資料分析(傾向於)為使用者提供捕獲、存儲、分析、共用、傳輸、可視化和查詢(query)的可能。

目標是辨識(identify)和收集所需的數據(資料)/資訊，提出整體觀點(holistic view)，以協助決定。要問的問題是：什麼樣的資料可協助製造商評價(evaluate) CCS?

評價(evaluate)性能時，CCS 跨職能(cross-functional)團隊(可能)希望有統計學家或數據(資料)科學家參與，以分析資料。

未來，目標(可能)是**確認**(confirm)所分析的數據(資料)有助於**向前看**(積極主動)而非向後看(被動反應)。

附件

附件 1：差距評估實例(非詳盡無遺)

附件 2：CCS 內容表的示例

附件 3：CCS 文件的模板(範例)

Reference:

How to Develop and Document a Contamination Control Strategy. ECA Task Force on Contamination Control Strategy.