

附件 3：CCS 文件 模板(範例)

使用和理解 CCS 文件 範本

本範本為支援 CCS 文件。它不是制定和實施 CCS 的指南，儘管從本文中可(隱約)推斷出實施 CCS 的基本步驟。

經驗表明，儘管(可能)實施一個精心設計的 CCS。然，找到(確定)具體文件指定、陳述、定義於何處，是很有難度的。本文件中 CCS 要素(elements)的彙編應是整體和概括的。

註：對較大規模公司而言，如：有廣泛的產品組合，(可能)最好是創建附錄(appendices)而非在 CCS 文件中列出所有資訊。

與 SMF 一樣，CCS 文件需保持最新，然無需即時更新，例如：文中引用 SOP 的新版本。雖 Annex 1 中無明確要求，然 CCS 文件應管控。故，需批准。此範本於首頁設計簽名欄。CCS 文件引導讀者進入相應的風險評估/風險分析(RA)、報告、SOP 和其他(相關)文件，並應涵蓋這些文件的主要目的。避免矛盾(mismatches)和衝突(conflicting)的聲明：以下文件內容不重複或詳述(not repeat or summarize in detail the contents)。

章節 1-16，建議(盡可能)使用表格；本文指出各章節格式。增加分節，為(進一步的)細節提供空間(provide room)：如：章節 5 公用系統，有水、蒸汽、氣體等分節—若需其他章節，亦可增加。若具體(實際)情況需較少分節，請適切調整(刪除)！

關於顏色和字體的(一些指導性)提示：

本範本中藍色字是解釋性的，提供提示和建議。這段文字並不(意味著要)保留在 CCS 文件中。引自 Annex 1 的文字以細明體書寫。黑色字視為"建議"，可依需求採用、調整、修改、修正。

污染管控策略(CCS)

Name/姓名	Function/職能	Responsible for Section(s)/ 權責部門	Date / Signature
	QA	核准 CCS 文件 (Approval of the CCS-document)	

不同職能部門(可能)負責不同部分的 CCS 文件

目錄

0. 簡介 Introduction 7

0.1 目的 Objective 7

0.2 定義和縮略語 Definitions and Abbreviations 9

1. 廠房和製程設計 Design of both the plant and processes 10

1.1. 製程 The Processes 10

1.1.1. 最終滅菌產品 Terminally Sterilized Products 11

1.1.2. 無菌生產 Aseptic Manufacturing 12

1.1.3. 低生物負荷製程/生物負荷管控制程 Low Bioburden Processes / Bioburden-Controlled Processes 12

1.2. 廠房 The Plant 12

1.2.1. 通則 General 12

1.2.2. 最終滅菌產品 Terminally Sterilized Products 13

1.2.3. 無菌製程產品 Aseptically Manufactured Products 13

1.2.4. 低生物負荷製程/生物負荷管控制程 Low Bioburden Processes / Bioburden-Controlled Processes 14

2. 設施和設備 Premises and Equipment 14

2.1. 設施 Premises 14

2.2. 設備 Equipment 14

3. 本章節暫無內容，預留 Annex 1 草案中的內容 No. 3 is empty – left out - in Annex 1 Draft 15

4. 人員 Personnel 15

4.1. 通則 General 15

4.2. 更衣要求 Gowning Requirements 15

4.3. 潔淨室服裝 Clean Room Clothing 15

4.4. 人員監測 Personnel Monitoring 16

5. 公用系統 Utilities 17

5.1. 水系統 Water 17

5.1.1. 純水 Purified Water 17

5.1.2. 注射用水 WFI 17

5.2. 蒸汽 Steam 17

- 5.3. 氣體 Gases 17
 - 5.3.1. 與產品接觸的壓縮空氣(直接或間接接觸)Product-contact-compressed air (direct or indirect product contact) 17
 - 5.3.2. 氮氣 N₂ 18
 - 5.3.3. 二氧化碳 CO₂ 18
 - 5.3.4. 氧氣 O₂ 18
 - 5.3.5. 其他氣體 Further Gases 18
6. 原輔料管控-含製程中管控(IPC) Raw Material Controls – including in-process controls 19
 - 6.1. 原輔料 (起始材料)管控 Raw Material (Starting Material) Controls 19
 - 6.2. 製程中管控(IPC)In-Process Controls 19
7. 產品容器和密封件 Product Containers and Closures 20
8. 供應商核准-如：關鍵部件(key component)供應商、部件和 1 次性使用系統(SUS)的滅菌及服務等 Vendor approval – such as key component suppliers, sterilization of components and single-use systems (SUS), and services 20
 - 8.1. 常規流程 General processes 20
 - 8.2. 供應商的詳細資訊 Detailed information regarding vendors 21
9. 對於委外服務，如：滅菌，應提供(足夠)證據給委託者(甲方)，以確保流程的正確執行 For outsourced services, such as sterilization, sufficient evidence should be provided to the contract giver to ensure the process is operating correctly 23
 - 9.1. 常規流程 General processes 23
 - 9.2. 供應商的詳細資訊 Detailed information regarding suppliers 23
10. 製程風險評估 Process Risk Assessment 24
11. 製程確效(PV) Process Validation 26
12. 預防性維護 - 將設備、公用系統、設施設備(計畫和非計畫的維護)維持在不增加重大污染風險的標準上 Preventative maintenance – maintaining equipment, utilities, and premises (planned and unplanned maintenance) to a standard that will not add significant risk of contamination 27
13. 清潔和消毒(去汙和滅菌)Cleaning and Disinfection (Decontamination and Sterilization) 28
 - 13.1. 設備 Equipment 29
 - 13.2. 潔淨室/潔淨區 Clean Rooms / Clean Areas 29
 - 13.3. 潔淨室服裝 Clean Room Clothing 30
14. 監測系統 – 含採科學合理的現代方法的可行性評估，以優化環境污染檢測 Monitoring Systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of scientifically sound, modern methods that optimize the detection of environmental contamination 30
 - 14.1. 常規程序 General Procedures 31
 - 14.2. 系統的監測 Monitoring of Systems 31
 - 14.2.1. 環境 Environment 31
 - 14.2.2. 水和蒸汽 Water and Steam 32
 - 14.2.3. 潔淨室 Clean Rooms 32
 - 14.2.4. 氣體 Gases 33
 - 14.3. 人員 Personnel 33

15. 預防-趨勢分析、調查、CAPA、**確定**根本原因及對(更全面的)調查工具的需求 Prevention – trending, investigation, corrective and preventive actions (CAPA), root cause determination and the need for more comprehensive investigational tools 34
16. (基於上述資訊的)持續**優化** Continuous improvement based on information derived from the above 35
17. 進一步的(相關)面向-如：在病毒安全方面 Further relevant aspects – e.g., with regard to viral safety 36
18. 參考文獻 References: 36
 - ☐ 附件 4：相關/有用的準則和文件 Attachment 4: Relevant/Helpful Guidelines and Documents: 36
 - ☐ Regulatory: 36
 - ☐ Industry: 39

0. Introduction 簡介

0.1. Objective 目的

本文件以 **Annex 1** 為基礎，要求依以下原則制定 CCS(引自 **Annex 1**)。

"開發 CCS 需全面的技術和製程知識。(潛在)污染源可歸因於微生物和細胞碎片(如：熱源、內毒素)及顆粒物(如：玻璃和其他可見和不可見顆粒物)"。

需考量的要素，列於 **Annex 1**。

- i. 廠房和製程的設計
- ii. 設施設備
- iii. 暫無內容(預留)
- iv. 人員
- v. 公用系統
- vi. 原物料管控-含製程中管控(IPC)
- vii. 產品容器和密封件
- viii. 供應商核准，含關鍵部件(key component)供應商、部件和 1 次性使用系統(SUS)的滅菌及服務等
- ix. 對於委外服務，如：滅菌，應**提供**(足夠)證據給委託者(甲方)，以**確保**流程的正確執行
- x. 製程風險評估
- xi. 製程確效(PV)
- xii. 預防性維護 - 將設備、公用系統、設施設備(計畫內和計畫外的維護)維持在**不**增加重大污染風險的標準上
- xiii. 清潔和消毒
- xiv. 監測系統 - 含採科學合理的現代方法的可行性**評估**，以**優化**環境污染檢測
- xv. 預防-趨勢分析、調查、矯正和預防措施(CAPA)、**確定**根本原因及對(更全面的)調查工具的需求
- xvi. (基於上述資訊的)持續**優化**
- xvii. **可增加其他要素(必要時)**

CCS 文件揭示企業如何**滿足**每個要素，及如何**維持**標準以**確保**(足夠的)污染管控水平。本文件考量品質風險**評估**(RA)及(生產的)產品的微生物、微粒和交叉污染的整體方法。在相關文件中定義細節並記錄，**避免**矛盾；本 CCS 文件不重述其他文件中所述的細節。

為便於閱讀和理解，遵循如下規則：

- 為維持上述 **Annex 1** 中所提各要素的相關性，章節 1-16 的編號即為上述要素的編號。**相關情況下，(可能)需增加分節。**
 - 若**引用 Annex 1** 中的文字，用**細明體**書寫。
- 只要監管文件中**提供**明確的指南，則設計、製程和程式皆**基於**該指南(如：潔淨室級別和相應的微粒子和微生物要求)。故，此類細節不再重述。
- **應用**品質風險管理(QRM)原則。
- 每節皆應**提供**文件(報告、指導性文件、SOP 等)的參考文獻。(建議)**核准** CCS 文件，並**持續**審閱和更新。故，將該文件作為 SMF 的一部分是**合適**的。該文件應含(專案檔案中的)興建中的設施(facility

under construction)或改造(或開發)的主要設施 (major facility revamping)。

0.2. Definitions and Abbreviations 定義和縮略語

術語/縮略語	定義
CCS	污染管控策略：對微生物、熱源和粒子的一套有計劃的管控，來自於對當前產品和製程的 理解 (understanding)，以保證製程性能和產品品質。管控可含與活性物質、輔料和藥品物料/成分(components)、設施(備)操作條件、製程中管控(IPC)、成品品質規格(specifications)及監控(monitors and control) (與方法和頻率有關的)相關的 參數和屬性 。
CCS 文件 (CCS-document)	本文件彙編了與 CCS 有關的所有文件的參考資料，及關於如何 確定 (ascertain)和 維持 污染管控的 結論 。
要素(The Elements)	Annex 1 中 i.-xvi.項提到的內容，意指本文第 1-16 節
PV	製程確效(Process Validation)
QRM	品質風險管理(Quality Risk Management)
RA	風險評估(Risk Assessment)/風險分析(Risk Analysis)
SMF	工廠主檔案(Site Master File)

可依需求(進一步)增訂定義和縮略語

1. 設計廠房與製程

提供產品名和生產(相關的)設施(備)。提供以下(有關的)資訊：

- ☐ 產品展示/product presentation (如：注射器、小瓶、卡式瓶/cartridge)
- ☐ 處方或產品(相關的)變因(如：容量、劑量/strength)

1.1 製程

描述所有製程，列出各階段順序，敘明(相關)管控

- ☐ 最終滅菌產品、無菌生產、低生物負荷、管控生物負荷
- ☐ 簡述，評估 CCS 是否足夠/適切(adequate)

增述(關於該產品支持孳生的)微生物污染型態(type)的資訊。描述各製程 (可能)降低或滅活(deactivate)污染的階段。解釋該產品在效期內，是否支持微生物的孳生(proliferation)。增述(一些現有)關於密封系統完整性及(相應)管控的資訊。檢附(相關的)確定(determines)污染風險的參考文件(Reference)。

描述措施(measures)：(圍繞一些情況)為確保(ensure)無菌製程安全(security)和最終滅菌產品的無菌保證水平(SAL)而採取的措施：

- ☐ 無菌製程模擬(media fill)：首次和持續確效(ongoing validation)
- ☐ 設備和製程：驗證(qualification)和再驗證(RQ)
- ☐ 製程：確效(validation)和持續確證(ongoing verification)
- ☐ 人員：資格驗證(qualification)和再驗證(RQ)及取消資格(disqualification)
- ☐ 描述(每批產品)的採樣：為檢驗微生物/粒子管控和無菌保證
- ☐ refer product microbial and particulate contamination assessment 檢附(相關的)產品微生物和粒子污染評估的參考文件(Reference)

1.1.1.最終滅菌產品

描述滅菌法/製程的具體資訊

列出(以最終滅菌生產的)產品或產品類型(types)

Product Name 產品名稱	Product Type 產品類型	Container 容器	
		Volume 體積	Material 材料

1.1.2.無菌製程

列出(以無菌製程製造的)產品或產品類型

Product Name 產品名稱	Product Type 產品類型	Container 容器	
		Volume 體積	Material 材料

1.1.3.低生物負荷的製程/管控生物負荷的製程

列出(以低生物負荷的製程/管控生物負荷的製程)生產的產品或產品類型

Product Name 產品名稱	Product Type 產品類型	Container 容器	
		Volume 體積	Material 材料

1.2.廠房

1.2.1.通則

廠房設計應**確保(ensure)**製程在潔淨室中進行，其等級依照 Annex 1. 進入潔淨室需通過**獨立分流的(separate)**人流/物流氣鎖室通道。

- 可**插入**不同區域的佈局，以顯示衛生區(hygienic zones)、人流/物流。
- 參考 SMF(可能)是有幫助的。**提供**(詳細的)現有的污染管控系統的類型，如：RABS，隔離器等，**描述或提供** HVAC 系統的圖紙。
- **描述**製程中使用的公用設施(如：氧氣、氮氣)，並參考污染管控的**具體**章節。
- **提供**(一些)常規的潔淨室資訊，如：潔淨室的裝修(finishes)、空氣品質、建材、進入(access)潔淨室、是否有聯鎖(interlock)等。
- **提供**(有關)潔淨室污染管控的資訊，如：活性(viable)污染和非活性(non-viable)污染物的管控，**防止**製程中空氣(airborne)污染的系統類型(如：單向流)、壓差、潔淨室和 HVAC 系統/濾器(filters)的維護、溫度、相對濕度等。

1.2.2.最終滅菌產品

Process Step 製程步驟	Clean room grade 潔淨室等級

1.2.3.無菌製程產品

Process Step 製程步驟	Clean room grade 潔淨室等級

1.2.4.低生物負荷的製程/管控生物負荷的製程生產的產品

Process Step 製程步驟	Clean room grade 潔淨室等級

2.設施和設備

雖不屬 Annex 1 所列內容，然可在此列出(相應的)驗證文件(Qualification)(SOP、主計畫等)供參。

2.1.設施

關於設施，請參照 1.2。

2.2.設備

For major equipment, consider making reference to the SMF – or copy from SMF.

關於主要設備，可參考 SMF，或複印 SMF。

3.本節暫無內容，預留 Annex 1 (draft)中內容

4.人員

4.1.通則

人員在職責範圍內皆已培訓。提供相關崗位和應培訓的程序：

培訓類型	參考文件	
	名稱	編號
上崗培訓		
(General) GMP 培訓		
衛生行為		
人員資格確認(qualification)		

4.2.更衣要求

描述	參考文件	
	名稱	編號
不同級別潔淨室的更衣要求		

4.3.潔淨室服裝

描述	參考文件	
	名稱	編號
各級潔淨室的潔淨服材料、品質和設計		
潔淨服的清洗和替換		
潔淨服清洗		
潔淨服滅菌		
滅菌程序的確效		

4.4.人員監測

註：Annex 1 章節 14 監測，故，於本文中，人員監測描述於章節 14.3.。人員監測描述於章節 4 "人員"，亦可於章節 14 中- 視需求參酌(a matter of taste)。然，應交叉引用。

總結現有的人員污染管控方法(methods)和更衣情況。說明這些活動是否經驗證合格(qualified)，並描述驗證方式和定期驗證(periodic qualification)。

描述	參考文件	
	名稱	編號
RAs, SOPs, 評價(evaluation)	見章節 14	

5.公用系統

(考量)可參考 SMF!

簡述製備(preparation)和分配(distribution)的方法-參照監測章節

5.1.水系統

5.1.1.純水

描述	參考文件	
	名稱	編號
規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.1	

5.1.2.注射用水

描述	參考文件	
	名稱	編號
規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.1	

5.2.蒸汽

描述	參考文件	
	名稱	編號
規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.1	

5.3.氣體

5.3.1.與產品接觸的壓縮空氣(直接或間接接觸)

描述	參考文件	
	名稱	編號
規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.4	

5.3.2.氮氣

描述	參考文件	
	名稱	編號

規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.4	

5.3.3.二氧化碳

描述	參考文件	
	名稱	編號
規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.4	

5.3.4.氧氣

描述	參考文件	
	名稱	編號
規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.4	

5.3.5.其他氣體

描述	參考文件	
	名稱	編號
規格(specification)		
製備		
分配		
監測(Monitoring)	見章節 14.2.4	

6. 原輔料管控-含製程中管控(IPC)

相關面向(aspects)

- ☐ 原輔料如何採樣、檢驗
- ☐ 品質規格(specification)應含微生物要求和內毒素限度

6.1. 原輔料 (起始材料)管控

描述	參考文件	
	名稱	編號
(各原輔料/起始材料的)檢驗品質規格(specifications)已備妥且核准，且同上市申報(MA)的規格		
進料檢驗		
採樣(sampling)		
QC 檢驗		
原輔料(起始材料)放程序		

6.2. 製程中管控(IPC)

相關面向(aspects)

- ☐ 與污染管控相關的 IPC 檢測
- ☐ 限度(the limits)

描述	參考文件	
	名稱	編號
(各階段的)IPC 檢測已執行		
(各階段的)微生物負荷限度		

7.產品容器和密封件

相關面向(aspects)

- ☐ 不同產品及(對應的)容器和密封件
- ☐ 容器和密封件完整性測試(CCIT)
- ☐ CCIT 的常規程序(routine process)

描述	參考文件	
	名稱	編號
容器類型/品質規格 (specification)		
密封類型/品質規格		
容器系統驗證(qualification)		
CCIT		
CCI 的常規檢測(routine tests)		

8. 供應商核准-如：關鍵部件(key component)供應商、部件和 1 次性使用系統(SUS)的滅菌及服務等**8.1.常規流程****相關面向(aspects)**

- ☐ 供應商驗證(**vendor** qualification)SOP，可能與供應商驗證(supplier qualification)的 SOP 相同，見章節 9-考慮**合併**章節 8 及 9，或交叉引用。
- ☐ 常規的供應商**評估/稽核**(**vendor** evaluation/ auditing)。
- ☐ **列出**關鍵(**critical**)供應商，如：1 級包材或原料、關鍵消耗品或 SUS。

描述	參考文件	
	名稱	編號
供應商(vendor/ supplier) 驗證程序 (process)		
供應商 評估		
Vendor / supplier auditing 供應商 稽核		

8.2.供應商詳細資訊

部件	供應商	參考文件	
		名稱	編號
		聯絡人	
		驗證文件	
		稽核報告	
		年度評估(evaluation)	
		聯絡人	
		驗證文件	
		稽核報告	
		年度評估(evaluation)	
		聯絡人	
		驗證文件	
		稽核報告	
		年度評估(evaluation)	

9. 對於委外服務，如：滅菌，應提供(足夠)證據給委託者(甲方)，以確保流程的正確執行

註：本章與章節 8 相似，提供委外活動的細節或參考 SMF，如：由外部實驗室進行的微生物或放行檢測

9.1.常規流程

參考章節 8.1

9.2.供應商的詳細資訊

服務	受託者	參考文件	
		名稱	編號
		聯絡人	
		驗證文件	
		稽核報告	
		年度評估(evaluation)	
		PV	
		聯絡人	
		驗證文件	
		稽核報告	
		年度評估(evaluation)	
		PV	
		聯絡人	
		驗證文件	
		稽核報告	
		年度評估(evaluation)	
		PV	

10.製程風險評估(RA)

標題 "製程風險評估 "(在某種程度上)縮小(常規要求的)範圍，以 QRM 為基礎做出的決定-建議擴大範圍(然仍需保留標題，以清楚對應 Annex 1)

相關面向(aspects)

- ☐ SOP(s)
- ☐ 註冊清單(Registers)
- ☐ 總覽(現有的)生產/清潔/除污/滅菌的 RAs

描述	參考文件	
	名稱	編號
QRM 概念 實施 於(整個)組織 (SOP)		
(由 QA 維護的) RAs 的註冊清單 (register)		
製程的 RAs		
無菌製程的 RAs		
清潔程序的 RAs		
除污程序的 RAs		
滅菌程序的 RAs		

11.製程確效(PV)

遵循 GMP 要求，所有製程皆應確效，並定期再確效/製程不斷得到確證(verification)。製程在變更後(若需再確效)，得執行再次確效。

PV 是基於 QRM 的方法，及章節 10 中提到的(潛在) RAs。

註：CCS 非指常規的清潔確效，而應著重於微生物面向。

相關面向：

- PV SOP
- PV 報告

描述	參考文件	
	名稱	編號
SOP 描述 PV 概念		
SOP 描述持續製程確證(process verification)概念		
依據 SOP 執行無菌製程模擬 (APS)		
依據製程的 PV 報告		
APS(media fill)報告		
依據清潔程序的 PV 報告		
依據除汙程序的 PV 報告		
依據滅菌程序的 PV 報告		

12. 預防性維護 - 將設備、公用系統、設施設備(計畫和非計畫的維護)維持在不增加重大污染風險的標準上

相關面向-(大部分) 涵蓋 於 SOP 中。

• Describe the procedure when recurring or critical maintenance schedule is exceeded and how the implication on product quality is investigated.

- ☐ 確定(define)維護要求的方式(如：供應商參與、內部經驗、外部公司參與)
- ☐ QA 參與
- ☐ 如何制定維護計畫(服務/檢查/更換行動和系統)-是否考量日誌(log book)
- ☐ 制定維護計畫的依據(執行維護行動的頻率)
- ☐ 校準
- ☐ 維護後，系統核准的責任
- ☐ 參考列出(維護作業)計畫的文件，確保(ensure)系統、計畫和設備可操作，以防止污染
- ☐ 參考(現有)維護計畫的文件，參考(所有)正式評估並確認(confirm)污染管控已最適化
- ☐ 描述“超過(exceeded)例行性(或關鍵性)維護計畫時程”的程序，及如何調查對產品品質的影響

13.清潔和消毒(去汙和滅菌)

清潔和消毒、去汙和滅菌的程序已**到位**。

註：Annex 1 的列舉中**未**提到"去汙和滅菌"。然，本章節**涵蓋**此重要面向，(似乎)可行。

	清潔		
	消毒		

列出程序，參考 SOP 編號和(如適用)確效報告(應考量交叉引用章節 0)

同時，**總結**污染管控處理方法，以(儘量)**減少**表面和人員的污染。

考慮**列出**並詳細**說明**所使用的污染管控產品(或系統)及其用途(目的)。

13.1.設備

設備類型	作業(活動)	參考文件	
		名稱	編號
		清潔	
		消毒	

13.2.潔淨室/潔淨區

房間號/區域	等級	作業(活動)	參考文件	
			名稱	編號
	A		清潔	
			消毒	
	B		清潔	
			消毒	
	C		清潔	
			消毒	
	D		清潔	
			消毒	

13.3.潔淨室服裝

參考章節 4.3

14. 監測系統 – 含採科學合理的現代方法的可行性評估，以優化環境污染檢測

相關面向：

- ☐ 參考 RAs，導引出採樣點
- ☐ SOPs
- ☐ 參考總結報告，及描述如何趨勢分析(SOP!)並得出結論。

14.1. 常規程序

描述	參考文件	
	名稱	編號
指示如何制定採樣點/頻率/警告和行動限值		
指示編寫報告		
SOP on how to perform trending 如何趨勢分析的 SOP		

14.2. 系統的監測**14.2.1. 環境**

總結並交叉引用本文的(相關)章節，描述(相關的)微生物(viable)和浮游微粒(non-viable)的監測和檢測方法。描述是由內部人員或外部人員執行採樣，及品質部門的(整體)監督。

描述採樣頻率、地點和類型，含：警報(alert)和行動(action)限值的定義。說明歷史 EM 資料審查和分析的頻率。

參考章節(關於)討論濾膜完整性、供氣速度、煙霧研究、壓差、溫度、相對濕度等部分。

參考使用的微生物培養基和培養程式(program)，空氣暴露的培養基確效(如：落菌試驗培養基/settle plate)等。

14.2.2. 水和蒸汽

類型	作業(活動)	參考文件	
		名稱	編號
城市供水可選!	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
純水	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
清潔(clean)蒸氣	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		

14.2.3. 潔淨室

(進一步)考量：區分不同區域和/或潔淨室等級

類型	作業(活動)	參考文件	
		名稱	編號
監測微生物	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
監測浮游微粒子	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		

14.2.4.氣體

類型	作業(活動)	參考文件	
		名稱	編號
壓縮空氣(air) (接觸產品)	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
N ₂ gas	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
CO ₂ gas	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
O ₂ gas	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
其他氣體	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		

14.3.人員

註：見本章節中的註 4.4

級區	作業(活動)	參考文件	
		名稱	編號
B	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
C	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		
D	RA		
	監測 SOP		
	總結(summary)報告		

15. 預防-趨勢分析、調查、CAPA、確定根本原因及對(更全面的)調查工具的需求

參考“描述有效調查要求”的文件、QMS 及描述偏差流程和 CAPA 的文件，含跟蹤/再發生的趨勢/ CAPA 有效性的文件。

說明“處理再發生偏差”的程序，確保(適當的)污染管控狀態。

描述	參考文件	
	名稱	編號
事件和偏差是經由以下方式管理：		
事故和偏差的調查(根本原因分析)描述於 SOP 中：		
管理 CAPAs 是根據：		

16. 持續優化(基於上述資訊)

總結持續優化的流程(processes)和程序(procedures)，應定期更新(update)該文件。

- ☐ 編寫報告(頻率!)，如：管理報告或PQRs
- ☐ 評估事故(incidents)、偏差及(相關的)CAPA
- ☐ 趨勢分析(EM、產品品質審查等)
- ☐ 通過定期(或特別)會議，與(確定的)參與者進行內部溝通/升級
- ☐ KPI 及其評估(evaluation)

此章節提供(一些關於)觸發(trigger)資訊，從數據審查中獲得優化(如：目視異檢的缺陷特徵)。

17. 進一步的(相關)面向-如：病毒安全**18. 參考文獻**

如需，請列出所使用法規、文獻或產業參考資料。

19. 附件

附件4：相關/有用的準則和文件。

Regulatory:

- ☐ European Commission, EudraLex - Volume 4 - GMP guidelines, Chapter 3: **Premises and Equipment**, (2014)
- ☐ European Commission, EudraLex - Volume 4 - GMP guidelines, Chapter 5: **Production**, (2014)
- ☐ European Commission, EudraLex - Volume 4 - GMP guidelines, **Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials**, (2014)
- ☐ EU, Guidelines of 19 March 2015 on the formalized **risk assessment** for ascertaining the appropriate GMP for **excipients** of medicinal products for human use, Official Journal of the EU, (2015/C 95/02), (2015)
- ☐ European Commission, EudraLex - Volume 4 - GMP guidelines, **Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use**, (2018)
- ☐ European Commission, EudraLex - Volume 4 - GMP guidelines, **Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals**, (2008)
- ☐ European Commission, EudraLex - Volume 4 - GMP guidelines, **Annex 14 Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma**, (2011)
- ☐ European Commission, EudraLex - Volume 4 - GMP guidelines, Guidelines on GMP specific to **Advanced Therapy Medicinal Products**, (2017)
- ☐ EU, Guidelines of 5 November 2013 on **GDP** of medicinal products for human use, Official Journal of the EU, (2013/C 343/01), (2013),
- ☐ EU, Guidelines of 19 March 2015 on principles of **GDP** of active substances for medicinal products for human use, Official Journal of the EU, (2015/C 95/01), (2015)
- ☐ EMA Guideline on **setting** HBELs for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in **shared facilities** (20

November 2014)

- ❑ U.S. FDA, CFR Title 21, part 211 cGMP for finished pharmaceuticals, subpart C – Building and Facilities, sec. 211.42 **Design and construction features** (b), (c) xiii)
- ❑ U.S. FDA, CFR Title 21, part 211 cGMP for finished pharmaceuticals, Subpart F - Production and Process Controls, sec. 211.113 Control of **microbial contamination** (a),(b)
- ❑ U.S. FDA, CFR Title 21, part 211 cGMP for finished pharmaceuticals, Subpart B - Organization and Personnel, sec.211.28 **Personnel responsibilities** (a)
- ❑ U.S. FDA, CFR Title 21, part 211 cGMP for finished pharmaceuticals, Subpart E - Control of Components and Drug Product **Containers and Closures**, sec. 211.80 General requirements. (b)
- ❑ U.S. FDA, CFR Title 21, part 211 cGMP for finished pharmaceuticals, Subpart E - Control of Components and Drug Product **Containers and Closures**, sec. 211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures (d)
- ❑ U.S. FDA, CFR Title 21, part 211 cGMP for finished pharmaceuticals, Subpart D - **Equipment**, sec. 211.67 Equipment cleaning and maintenance (a)
- ❑ U.S. FDA, CFR Title 21, part 211 cGMP for finished pharmaceuticals, Subpart C - **Buildings and Facilities**, sec. 211.56 Sanitation (c)
- ❑ U.S. Department of Health and Human Services FDA, Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – CGMP, (2004)
- ❑ U.S. Department of Health and Human Services FDA, Guidance for Industry - GMP Considerations for Responding to **COVID-19 Infection** in Employees in Drug and Biological Products Manufacturing, (2020)
- ❑ U.S. Department of Health and Human Services FDA, Guidance for Industry - Guidance for Industry Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing **Cross Contamination**, (2013)
- ❑ U.S. Department of Health and Human Services FDA, Guidance for Industry CGMP—Guidance for Human Drug Compounding **Outsourcing** Facilities Under Section 503B of the FD&C Act, Draft Guidance.
<https://www.fda.gov/media/88905/download> (accessed Jan 6, 2021)
- ❑ PIC/S GMP guide, 2nd targeted consultation document on revision of **annex 1**
- ❑ PIC/S GMP guide, ps inf 25 2019 (rev. 1) draft, manufacture of **advanced therapy** medicinal products for human use
- ❑ PIC/S GMP guide, ps inf 26 2019 (rev. 1) draft, manufacture of **biological** medicinal substances and products for human use
- ❑ PIC/S GMP guide, PE 009-15 (**part i**), guide to GMP for medicinal products part i
- ❑ PIC/S GMP guide, PE 009-15 (**part ii**), guide to GMP for medicinal products part ii
- ❑ PIC/S GMP guide, PE 009-15 (**annexes**), guide to GMP for medicinal products annexes
- ❑ WHO, GMP for pharmaceutical products: main principles, **annex 2**, WHO technical report series 986, 2014,
- ❑ WHO GMP for active pharmaceutical ingredients (bulk drug substances), **annex 2**, WHO technical report series 957, 2010
- ❑ WHO, points to consider for manufacturers and inspectors: environmental aspects of manufacturing for the prevention of antimicrobial resistance **annex 6**, WHO technical report series 1025, 2020
- ❑ WHO GMP for sterile pharmaceutical products, **annex 6**, WHO technical report series 961, 2011
- ❑ WHO GMP for biological products, **annex 3**, WHO technical report series 996, 2016
- ❑ WHO GMP for the manufacture of **investigational** pharmaceutical products for clinical trials in humans, **annex 7**, WHO technical report series 863, 1996
- ❑ WHO GMP for radiopharmaceutical products **annex 2**, WHO technical report series 1025, 2020
- ❑ WHO GMP for Pharmaceutical Products containing **Hazardous Substances**, TRS 957, Annex-3 (2010)
- ❑ ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, QRM, **Q8 (R2)**, Pharmaceutical Development, August 2009.
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf> (Accessed Nov 29, 2021)
- ❑ ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, **QRM Q9**, November.
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf> (accessed Nov 29, 2021).
- ❑ ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, **PQS Q10**.
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> (accessed Nov 29, 2021).
- ❑ Industry:
 - I. ECA Guidelines for the **Evaluation and Investigation of Microbiological Deviations**
 - Chapter 1 - **Deviation** Handling of Microbiological Environmental Monitoring Excursions in Non-Sterile Pharmaceutical Manufacturing
 - Chapter 2 - Lab Investigations – Endotoxin **OOS/ OOT/ Atypical Results Investigations**
 - Chapter 3 - Guidance for **Sterility Test Failures**
 - II. ECA Standard Operating Procedure (SOP): Laboratory Data Management- **OOS Results**
 - III. ECA Laboratory Data Management Guidance: Out of Expectation (**OOE**) and **OOT Results**
 - IV. ECA Good Practice Guide on **Validation**
 - V. ECA Good Practice Guide "**Visual Inspection** of Medicinal Products for Parenteral Use - Version 3.2"
 - VI. CCIT of Medicinal Products for **Parenteral Use** - Position Paper - Version 2.0
 - VII. USP general chapter discussing **contamination control**: <1116>; <1072>; <1231>; <1229>; etc.