

CCS: 答問集

Nov 17, 2021 by Rafael Beaus, PhD, Azbil Telstar, James N. Polarine, STERIS Corporation, and Benoit Ramond, PhD, Sanofi

Annex 1 要求在科學評估的基礎上設計有效的 CCS，以瞭解製程並應用風險管理(RM)原則。2021 PDA 製藥微生物學會議期間於 10/4 舉行的“CCS：消毒劑計劃支持污染管控”會議上，演講者討論無菌潔淨室環境中設計有效的 CCS，並朝符合(擬決議的)Annex 1(設施評估)監管要求邁進。

20 分鐘的 Q&A 時間不足以回答“提問”板上(許多)問題。故，3 位小組成員—(全球諮詢經理) Rafael Beaus PhD、(STERIS 公司高級技術服務經理)Azbil Telstar; James N. Polarine, Jr.; (賽諾菲微生物學和無菌技術負責人)Benoit Ramond PhD，合作為(那些仍然存在的)問題，提供答案。

Q1 Annex 1 建議以某種方式執行，然未強迫。我們仍可繼續以相同方式執行？

A1 你會看到所有法規都建議執行，然此為禮貌性告訴你如何執行。不遵循這些建議(可能)意味著稽查時遇到麻煩，故稽查員(Inspector)會希望您遵循這些標準，除非您能很好地證明(其中任何一個)製程難以遵循。我不建議在[Annex 1]生效後，繼續以相同方式執行。

Q2 CCS 是否需獨立(stand-alone)文件，或可集結已存在(pre-existing)的文件？

A2 一般而言，品質系統中(新版)Annex 1 定義 CCS 方法前，污染管控以不同(相關)文件存在。當(這些)文件到位(in place)時，我建議(至少)準備 1 份 CCS 總文件(head-document)，符合一般原則定義(含所需要素)的 CCS 文件，且(重要的是)在該 CCS 總文件中提及所有與污染管控有關的(已存在的)個別文件。

Q3 預計何時公布新版 Annex 1? 是否會延遲實施(發佈後>6 個月)?

A3 發布原定於幾個月前，然目前情況導致延遲了幾次。無任何確認，然預計 2021 年底或 2022 年初，若有新延遲應不是驚喜。根據以往對新版法規的經驗，公司需(一些)時間因應及遵守，(通常)約 1 年。然，如 Q&A 中提到，要求新設施一開始就需遵守，而(一些)非常舊的設施，(可能)無法更新，推動委託 CMO 生產。

Q4 新版 Annex 1 一旦生效，是否實施時間框架(time frame)，以便公司遵守？

A4 無通用規則(common rule)，然(可能)期望約 1 年的時間趕上，或(至少)制定趕上計劃(a plan for catching up)。

Q5 純水系統(PWS)如何管控 B cepacian?

A5 (可能)是生物膜指標(sign)。建議於清潔步驟中使用鹼性清潔劑，續使用(稀釋的)殺孢劑。

Q6 新版 Annex 1(提議的)微生物限值(空氣品質和表面清潔度)有何看法(特別是 A 級區)?

A6 除 A 級區外，皆同於現行限值。實務上，A 級區限值(與之前相比)無太大區別：現行限值小於 1，非常接近新限值“無長菌(no growth)”。管控良好的潔淨室，若討論隔離箱(isolator)或 RABS，新要求標準為：A 級區不得長菌。故，原因非來自於限縮限值(tight limit)，而在於始終符合所需的技術(沒有比層流更傳統了)。

Q7 在 D 級區的 RABS/隔離箱作業時，(適合的)人員 D 級潔淨服標準？

A7 新版 Annex 1 詳細規定 D 級服著裝方式：應覆蓋頭髮、鬍鬚(beards and moustaches)。應穿著一般防護服和(適當)消毒的鞋子(或鞋套)。應採取(適當)措施，避免外部污染物進入潔淨區。執行具污染風險的活動(依 CCS 定義)時，應在 C 和 D 級區戴手套。

Q8 使用(新設施)隔離箱。SIP 和/或 CIP 期間，是否應環控？

A8 新版 Annex 1 指出：

- 9.5 –應在(所有)關鍵階段(含設置/set-up 設備)執行日常監控，如：潔淨室、潔淨空氣設備和人員。
- 9.16 –A 級區，應在關鍵製程(含組裝設備/ equipment assembly)的(整個)過程，監控微粒。
- 9.26 –當無正常生產時(如：消毒後、生產前、完成批次時和停機期後(after a shutdown period)，及(相關聯的)未使用的房間，也應在潔淨室內監控微生物(viable particle monitoring)，以偵測(可能)影響潔淨室內(須管控的)(潛在的)污染事件。

即使是風險評估也應證明(justify)根據 CCS 內容執行；顯然，SIP 或 CIP 可視為設置/set-up 設備，故應執行例行環控。

Q9 是否應在隔離箱(isolate)製程時，監控人員？

A9 使用隔離箱的作業員位於 D 級，故，應根據環境要求進行監控，(始終)在 CCS 策略 RA 範圍內。故，管控人員可作為該區域管控的一部分，即使(正在討論的)等級屬非關鍵區。

Q10 是否應在霧化(fogging)步驟後，沖洗(rinse)？

A10 若擔心表面殘留殺孢劑(sporicidal)，可執行 WFI 和 70%IPA 沖洗(rinse)步驟。然，此非必需。

Q11 (一些)細胞和基因材料無法用消毒劑(disinfectant)消毒，尤其是殺孢劑(sporicidal agents)。對(這些)敏感材料消毒的產業標準是？

A11 確保(make sure)將細胞系(cell line)從封閉(enclosed)培養皿中自該區移除，最好的產品是殺孢拭布(sporicidal wipe)、H₂O₂/過醋酸化學品或其他殺孢化學物質，以解決(培養箱墊圈中)常見的真菌孢子(fungal spores)。

Q12 是否建議對不鏽鋼(生產)設備頻繁殺孢消毒(sporicidal disinfection)？

A12 設定殺孢頻率乃基於真菌和細菌孢子在設備上的命中率/發生率(frequency of hits)。可在月底使用殺孢劑，然後根據環控數據調整(增或減)頻率。

Q13 氣浴(air shower)在日本非常受歡迎，用於轉移材料；產業也使用紫外線傳遞箱(pass box)。您是否看過使用這種設備而非(嚴格依賴)轉移消毒的趨勢？

A13 絕對。越來越少使用常規傳遞箱，因其他方法的安全度(degree of safety)要高得多。

Q14 產業使用 VestaSyde 消毒劑，是否存在(任何)健康和(安全)問題？

A14 使用(這種)四級銨(quaternary ammonium)消毒劑不會有(任何)EH&S 問題，且製造商可提供毒性和 SDS。

Q15 分離株(ATCC 菌株除外)是否用於測試殺孢功效、毛茛屬(Chaetomium)測試和真菌研究？

A15 您所提供的數據是 ATCC 菌株；然，當您試樣研究(coupon studies)時，建議含您的環境分離株，其中(通常)含 1 個或 2 個黴菌孢子(mold spores)和 1 個或 2 個細菌內生孢子(bacterial endospores)。建議只用殺孢劑測試細菌孢子。

Q16 設備有很多遮擋(occlusions)和難以觸及的區域(如：冷凍儲罐/ cryopreservation tanks)，是否有(任何)清潔防黴建議？

A16 建議使用殺孢劑，如： H_2O_2 /過醋酸化學品。可經由試樣研究(coupon studies)評估(這些)非常寒冷的溫度。

Q17 環控落菌(細菌和真菌)，若經確效，是否接受 $32\pm 2^\circ\text{C}$ (培養溫度)120 小時，代替額外 $20\text{--}25^\circ\text{C}$ ？

A17 用 1 個 Plate 進行(含細菌和真菌在內的)總耗氧生菌數(TAMC)。然，若 Plate 僅在 $30\text{--}35^\circ\text{C}$ 下培養，非黴菌生長的最佳條件，致(某些)物種不長。此為使用一個 Plate，雙溫度($20\text{--}25^\circ\text{C}$ 至少 3 天，續 $30\text{--}35^\circ\text{C}$ 至少 2 天)是細菌和真菌(含黴菌)生長的折衷方案。若僅一個 Plate 和一個溫度下，另一種選擇是在 GPT 支持的 $25\text{--}30^\circ\text{C}$ 下，培養屬地野生分離株(local wild isolates)。

Q18 是否可用 C 級無菌連接器(如：Millipore LYNX S2S)將產品從 1 次性袋子轉移到隔離箱灌裝線(isolator filling line)？

A18 是。此類型連接器宣稱與用於隔離箱標準連接的 RTP(alpha-beta)埠，一樣安全。

Q19 消毒 GMP 級區的地板，若手動(拖把清潔)更換為自動地板清潔器(automatic floor cleaner)，應考量哪些要點？

A19 評估(evaluate)潔淨室等級，因在 ISO-5, ISO-6, ISO-7 和(大多數)ISO-8 潔淨室中並不常見。清潔器可用於 CNC 和(一些)ISO-8 潔淨室。微粒是一種風險，洗滌器需與消毒劑相容。黴菌也喜歡在(這些)洗滌器中生長；故，需保持無黴菌。

Q20 關於頻率，修訂潔淨室採樣點的產業標準為何，使用哪些統計模型？

A20 潔淨室取樣點須採用基於風險的方法，根據新版 Annex 1 sec 9.4，應定期審查該風險評估，確認產線環控計劃的有效性。建議執行年度審查(基於趨勢分析和 CCS 的要求)。

Q21 當您少於“減少 2 個對數(2-log reduction)”時(在某個接觸時間)，得以宣稱殺孢功效？

A21 (關鍵)考量數據是在 5 分鐘的濕接觸時間。而在 10 分鐘時，(預計)細菌內生孢子(bacterial endospores)超過“減少 2 個對數”。(大多數)潔淨室設施驗證 10 分鐘的濕接觸時間。

Q22 是否有(任何)針對公用系統的統一標準？ISO-14644 Part 3 解決(address)了幾個公用系統？

A22 (一些)參考資料：

- ISPE Good Practice Guide: Sampling for Pharmaceutical Water, Steam and Process Gases (2016)
- ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 4: Water and Steam Systems (2019)

Q23 消毒劑測試的最佳實踐方案為何(效期測試、某(些)時間點測試...等?)

A23 (總是)建議在效期時測試，若您在噴霧瓶中使用消毒劑或殺孢劑，如：30 天。爾後，含 30 天的時間點。

Q24 需多久進行 1 次消毒劑功效研究？

A24 會每年審查環控數據，以發現(任何)出現的、(頻繁)發生的或(看起來)最壞情況的新分離株(new isolates)，可選擇針對新生物(new organism)進行確效。爾後，每 5-7 年，(建議)查看(所有)試樣測試數據(coupon test data)和現場(field)試驗數據，是否需根據新表面、(較低的)對數減少、管控議題或監控程序中出現的(一些)新微生物(new microorganisms)，進行(新的)試樣研究。

ABOUT THE AUTHOR 作者簡介



Rafael Beaus, PhD, Global Consultancy Manager at Azbil Telstar, has more than 30 years of industry experience in facility management and quality assurance. He currently lectures worldwide on sterile production, pharmaceutical utilities, quality assurance and general production. Beaus is an Academic of the Royal Catalan Academy of Pharmacy and has also been a key trainer for the Spanish Medicine Agency.



James N. Polarine, Jr., is a Senior Technical Service Manager at STERIS Corporation, where his current technical focus is microbial control in cleanrooms and other critical environments. He has lectured globally on issues related to cleaning and disinfection, microbial control in cleanrooms and validation of disinfectants. Polarine is a 2019 PDA Michael S. Korczynski Award recipient and the current President of the PDA Missouri Valley Chapter.



Benoît Ramond, PhD, Director of Microbiology and Sterile Technology of Sanofi Group, plays a leading role in the Annex 1 implementation program within Sanofi and in the Sanofi global community on best practices for microbiology and sterile technologies. A frequent speaker at international seminars on the new Annex 1 rules for CCS, his other areas of expertise include alternative microbial methods, environmental monitoring programs, sterility assurance and visual inspection.

Reference: Contamination Control Strategies: You have questions, we have answers (Nov2021) [Contamination Control Strategies: You have questions, we have answers \(pda.org\)](https://pda.org/contamination-control-strategies-you-have-questions-we-have-answers)