

EU QP : EU GMP Annex 1 CCS 答問集 2020

Q1 請解釋負壓隔離器？

A1 應避免使用負壓隔離器。然，(特別是)在使用 CMR (致癌、致突變、致畸)物質時，(可能)是不可避免的。

Q2 第 6 章液壓系統：請舉例？

A2 6.21 與液壓、加熱和冷卻系統有關的主要設備，如：與 BFS 有關的設備，應(盡可能)放在灌裝室的外面。如：灌裝室內，應有(適當的)管控措施以管控與液壓系統(相關的)任何洩漏和/或交叉污染。液壓系統常用於提升，也常用於 BFS 設備的壓力工具。

Q3 是否計畫修訂 ATMP 指南中的“無菌製程(aseptic/sterile process)”部分，使其與 Annex 1 一致？

A3 暫無。

Q4 若基於某種理由，決定不執行 PUPSIT(滅菌後使用前完整性測試：對於簡單的緩衝液，此為(不太可能)掩蓋濾心缺陷的測試程序)。生產前，是否該向有關部門提交理由，以獲得批准？

A4(很可能)需根據具體情況來決定。目前該文件仍是草案。

Q5 生產部同仁提出 C 級和 B 級地板(閒置時的)清潔方法。C 級:1 周，B 級:1 月。B 級不也應 1 周？

A5 B 級的清潔(當然)應比 C 級的頻繁，然閒置時，則不同的。建議(首選)基於 QRM 原則，決定(decision)實施計畫。

Q6 CCIT 是否應每批執行？

A6 (一般而言)是的。應採經確效的方法(validated methods)對樣品抽樣和容器密封性(CCI)檢查。測試頻率應基於使用的容器密封系統的知識和經驗。應採用科學有效的抽樣方案。樣品的大小應基於供應商評估，包裝組件規格(component specification)和製程知識(process knowledge)等資訊。記住：(僅憑)目測不認為是可接受的 CCIT。

Q7 MAH QP 是否有權查閱所提到的紀錄(滅菌紀錄)，即使無菌產品的生產外包給 CMO, CMO QP 負責批次部分生產的認可(certify)？

A7 (當然)是，Annex 1 與 Annex 16 不矛盾。

Q8 玻璃瓶和膠塞的組合是否(認為)是“熔合密封(closed by fusion)”？

A8 示例如下：

8.21[...] 吹灌封(BFS)，成灌封(FFS)，小容量注射、大容量注射(SVP & LVP)袋，玻璃或塑膠安瓿[...]。玻璃瓶和膠塞組合不(認為)是熔合密封。

Q9 CCS 是否為正式可審核文件(formal auditable document)?

A9 正如當前(草案)所要求，CCS(認為)是正式可審核(可檢查)文件。

Q10 Annex 1 的要求有何(實際的)變化，或對已陳述的要求做更多澄清和擴展?

A10 都有。

Q11 關於 PUPSIT，(多數)製藥公司尚未實施，因(可能)會導致產品的額外風險。是否接受評估文件(justify it on a position paper)?

A11 (很可能)需根據具體情況決定。該文件目前仍為草案。

Q12 新版 Annex 1 是否含 VHP 滅菌的細節?

A12 VHP 滅菌在 4.39 和 10.8 中提到例子。

Q13 依 Annex 1 生產的無菌口服疫苗有何看法? 可接受 Annex 1 的(任何)豁免(waiver)?(如：無目視檢查、無內毒素測試、(任何)其他...?)

A13 2.2 製程、設備、設施和生產活動應按照 QRM 原則管理，為識別、科學評價和管控(潛在的)品質風險提供前瞻性措施。採用其他方法時，應提供(適當的)理由和風險評估，並應符合 Annex 1 目的。

Q14 (建議) QP 對 Annex 1 變更影響(impact of changes)的書面評估，由 QP 負責人簽署的差距評估(gap assessment)?或全面更新(global update)QMS?

A14 這 2 種都很好。想補充的是：可用一個高階(top level)的變更管制管理(活動的)各鏈條(various strand)，當鏈條關閉時，變更即關閉。亦可確保(ensure)為鏈條設定時限(完成日期)! 不讓(這些)活動無限期拖延。及時，總是關鍵。

Q15 若您是一個非無菌製造商，然使用 Annex 1 原則，你是否(建議)將所使用的元素記錄於立場文件(position paper)或 QMS SOP?

A15 兩者皆可。

Q16 MA 寫著，“灌裝須於 Annex 1 的 A 級條件”，然不清楚，若遺漏了些，應作為製程偏差或與產品相關的 OOS(從而放行該批 OOS)處理，您認為?

A16 一般而言，遵循 MA 是法律規定。然，此為設備 GMP 問題，非放行規範問題。我認為偏差是適當的。

Q17 Annex 1 是否適用於無菌測試、微生物實驗室等 QC 檢測實驗室?

A17 Annex 1(概念)應適用於無菌檢測活動。就空氣品質而言，檢測環境應至少與生產環境一樣好，

是有道理的，否則我們不能說檢測比生產更可靠。建議 Annex 1 不適用於其他微生物相關檢測，如：TVC(細菌總數)計數、MLT(微生物限度測試)等。

Reference: [歐盟 QP 協會關於 EU GMP 附錄 1《無菌產品生產》的問答！\(qq.com\)](#)