



歐盟 EMA 於 2019 年 3 月發表「藥品、原料藥、賦形劑及直接包裝材料之滅菌」指引

發表單位： 歐盟 EMA

摘要整理： 李錦祺

發表時間： 2019/03/08

內容歸類： 化學製造管制

類別： 指引

關鍵字： Active substance, aseptic processing, container, decision trees, excipients, filtration, finished dosage form, sterilisation, sterilisation assurance level, terminal sterilisation, post-aseptic processing terminal heat treatment

資料來源：[Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container](#)

- 重點內容：
1. 本指引適用於人用及動物用之化學藥品及生物藥品，不適用於動物用之免疫藥品。
 2. 歐盟 EMA 於 2019 年 3 月發表本指引，以取代 2016 年之指引草案「Draft guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container」，當代醫藥法規月刊第 71 期(2016-09-05)曾介紹該指引草案。本文比較新舊版本差異後，摘要說明最終指引之重點更新部分。
 3. 對於無菌產品之滅菌方法(如，蒸氣滅菌、乾熱滅菌及無菌過濾等)，本指引提供相應之規範及應檢附之資料。
 4. 若蒸氣滅菌條件符合歐洲藥典通則 5.1.1 所載之條件(即 $\geq 121^{\circ}\text{C}$ 、 ≥ 15 分鐘)，則無須檢附滅菌確效資料；其他滅菌條件(小於 121°C 或低於



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

15 分鐘者) · 則應檢附滅菌確效資料 · 包含：

- (1) 產品裝載方式及分布(包含最難加熱的位置)、性能驗證結果；
- (2) 物理效能(熱滲透)及微生物效能(生物指示劑試驗)驗證 · 至少包含三次滅菌結果 · 且無菌保證程度(sterility assurance level, SAL) 達 10^{-6} · 微生物效能驗證應選用歐洲藥典通則 5.1.2 所載之生物指示劑 · 且其 D_{121} 值(微生物耐熱參數)不得低於 1.5 分鐘。

5. 若使用能量較低的滅菌法或滅菌確效所選用之生物指示劑 D_{121} 值低於 1.5 分鐘 · 除前段所述之滅菌確效資料外 · 應提供其他資料如下：

- (1) 滅菌溫度之合理性說明；
- (2) 生物指示劑之合適性。

6. 若無菌過濾(sterile filtration)所用之濾膜可能滲出有毒物質至待過濾溶液 · 則應提供濾膜之可滲出物(extractable)及可浸出物(leachable)等相關評估資料。

7. 關於無菌製備(aseptic processing) · 若使用成型/充填/密封技術(blow-fill-seal technology)製備無菌成品 · 應以生物指示劑執行確效 · 並確認該製程所產出之包裝容器其無菌保證程度可達 10^{-6} 。

8. 本指引提供包裝容器的滅菌方法決策樹 · 如下圖。

