

108 年度細胞製備場所法規符合性提升及 GTP 稽查員訓練計畫

CPU 法規符合性重點教育訓練（二）

講師： 洪懿珮 總經理 沛誼生醫事業股份有限公司
 蕭學英 輔導專家 社團法人中華無菌製劑協會
 王怡力 經理 台灣大塚製藥股份有限公司

主辦單位： 衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位： 社團法人台灣生醫品質保證協會

日 期： 109 年 6 月 17 日（三）

目 錄

洪懿珮 總經理 產品放行標準與檢測	1-12
蕭學英 輔導專家 無菌製程品質風險管理	13-36
王怡力 經理 無菌操作考量與實際操作	37-48

CPU 法規符合性重點教育訓練課程-場次二 議程

〔主題〕 CPU 法規符合性重點教育訓練 (場次二)

〔日期〕 109 年 6 月 17 日 (三) 14:00 - 17:00

時 間	講 題	講 師
13:30 - 14:00	報到/課前測驗	
14:00 - 14:10	計畫主持人致詞	
14:10 - 14:20	課程進行方式解說及注意事項提醒	
14:20- 15:10	產品放行標準與檢測	沛誼生醫 洪懿珮總經理
15:10 - 16:00	無菌製程品質風險管理	無菌製劑 蕭學英輔導專家
16:00 - 16:50	無菌操作考量與實際操作	大塚製藥 王怡力經理
16:50 - 17:00	主持人總結、課後測驗提醒	

講師簡歷

洪懿珮 總經理

現職	
單位	職稱
沛誼生醫事業股份有限公司	總經理
學歷	
學校	學位
英國伯明罕大學	博士
經歷	
單位	職稱
<ul style="list-style-type: none">● 英國伯明翰大學化工學院/博士● 臺大醫院醫學工程學系/博士後研究● 中央研究院生物醫學科學研究所/博士後研究● 翔宇生醫科技股份有限公司/研發部經理● 向榮生醫科技股份有限公司/總經理	

蕭學英 輔導專家

現職	
單位	職稱
TFDA / TPDA / TPQRI - GMP	講師/輔導專家
學歷	
學校	學位
中華科技大學健康科技研究所	碩士
經歷	
單位	職稱
<ul style="list-style-type: none"> ● Eli Lilly and Company (Taiwan), Inc.,品保部/品管部微生物實驗高級化驗師-(1975-2002) ● O2 Wireless, Inc., Beijing & Taiwan/營運總監-(2002-2007) ● TelTel, Inc., Santa Clara, USA/大中國區副總裁(2009-2010) ● Delta Sybthetic Co.,Ltd./品管技術顧問(2007-2011) ● 無菌製劑協會(TPDA)/副秘書長-(2010-2010) ● xxx 國際藥業(股)公司注射產品研發/研發實驗室經理/項目經理-(2012-2015) ● TFDA / TPDA / TPQRI - GMP/講師/輔導專家-(2002-2019) 	

王怡力 經理

現職	
單位	職稱
台灣大塚製藥股份有限公司 品質管理部	經理
學歷	
學校	學位
國立陽明大學	碩士
經歷	
單位	職稱
食品藥物管理署	GMP/GTP 稽查員
台灣大塚製藥股份有限公司 品質管理部	經理

產品放行標準與檢測

洪懿珮 總經理

沛誼生醫事業股份有限公司

產品放行標準與檢測



洪懿珮 博士 Yi Pei Hung PhD

Chemical Eng. University of Birmingham UK

- Manufacturing optimization
- Pre-clinical Study
- Clinical trial/research
- Coordination

沛誼生醫Yupro Biomedical Services Co.

yipeihung@ypsbiomed.com

- 向榮生醫科技股份有限公司總經理
- 翔宇生醫科技股份有限公司研發部經理
- 中央研究院生物醫學科學研究所博士後研究員
- 臺大醫院醫學工程學系博士後研究員



第三章 臨床試驗審查基準 - 製程與管控

貳、分析方法

品質檢測的目的為驗證製程管控以及批次間一致性，因此，應釐清製程的關鍵參數以及重要細胞特性，並以合適的分析方法進行管控。細胞製劑應於各個階段進行適當的品質分析，例如製程中管制或最終產品，分析項目可包括：

一 微生物檢測 (Microbiological Testing)

無菌試驗 (Sterility Testing)

黴漿菌 (Mycoplasma)

外來病原檢測 (Adventitious Agent Testing)

二 鑑別 (Identity)

三 純度 (Purity)

殘留汙染物 (Residual Contaminants)

熱原性/內毒素 (Pyrogenicity/Endotoxin)

四 效價 (Potency)

五 存活率 (Viability)

六 細胞數量/劑量 (Cell Number/Dose)

人類細胞治療製劑臨床試驗
申請作業及審查基準

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國一〇九年五月一日



參、最終產品的放行檢測 (Final Product Release Testing)

最終產品 (final product) 的定義是細胞調配後之產品充填於容器包裝系統而用於病人的最終產品。對每批最終產品應實施放行檢測，並以表格方式列出所擬定的最終產品規格，包括檢測項目、檢測方法及允收標準 (acceptance criteria)。檢測項目應至少包括微生物檢測、純度、效價與鑑別，所使用之檢測方法應具敏感性 (sensitivity) 與特異性 (specificity) 等相關資訊。

鑑別分析

細胞數量

存活率分析

純度分析

效價分析

檢測方法
允收標準

最終產品
規格表



 Yupro Biomedical Services

參、最終產品的放行檢測 (Final Product Release Testing)

允收標準應根據下列結果來訂定：

- 研發過程的批次生產紀錄
- 安定性試驗結果
- 使用於臨床前動物試驗
- 臨床試驗批次的安全及有效性結果



 Yupro Biomedical Services

細胞製造管制資料一

人體細胞組織物之成分、製程及管控方式 (格式)

目錄

- 一、細胞製造管制資料查檢表.....
- 二、基本資料表.....
- 三、人體細胞組織物之成分、製程及管控方式.....
 - (一) 製造原料 (starting and raw materials)
 - (二) 製造與製程管控 (manufacturing process and in process control)
 - (三) 細胞製品放行標準與檢測.....**
 - (四) 細胞安定性檢測.....
 - (五) 細胞標籤.....
 - (六) 其他.....

(三) 細胞製品放行標準與檢測

1. 細胞製品之規格 (specifications)

- 表列細胞製品規格：檢測項目、檢測方法、允收標準

2. 檢測項目

- 鑑別 (identity)、細胞數量/劑量 (cell number/dose)、存活率 (viability)、純度 (purity) 及安全性檢測 (包含無菌性、黴漿菌與內毒素檢測) 等
- 若可行，應有效價 (potency) 項目



(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

3. 規格設計之合理性依據 (justification of specifications) :

- 表列選用檢測方法與允收標準設定之參考資料(文獻)
- 說明參考依據及合適性

4. 安全性檢測方法 (包含無菌性、黴漿菌與內毒素) :

- 表列檢測單位之名稱、地址及負責項目
- 說明檢品採樣及方法合適性評估
- 標準作業程序 (SOP)



(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

範例：細胞製品之規格

檢測項目 (test)	檢測方法 (method)	允收標準 (acceptance criteria)
Total cell number	Hemocytometer	$1 \pm 10\% \times 10^7$ cells
Viability	Trypan blue exclusion assay	$\geq 85\%$
Identification and Purity	Flow cytometry	CD73 $\geq 95\%$
		CD90 $\geq 95\%$
		CD45 $\leq 2\%$
		CD34 $\leq 2\%$
HLA-DR $\leq 2\%$		
Sterility	Direct inoculation, USP<71>	No growth
Endotoxins	Bacterial endotoxins test, USP<85>	NMT 0.5 EU/mL
Mycoplasma test	PCR	None detected
...

財團法人醫藥品查驗中心
Central for Drug Evaluation, TAIPEI



細胞產品
安全性檢測

- ✓ 藥典規範
- ✓ 抽檢時間點
- ✓ 檢品合適性
- ✓ 方法適用性
- ✓ 檢品來源
- ✓ 檢品取樣量
- ✓ 檢測使用量



無菌試驗 Sterility Testing

一 無菌試驗 (Sterility Testing)

1. 檢測方法：

應詳細說明使用之無菌試驗方法及試驗結果等資料。檢測方法包括中華藥典 (7001) 無菌試驗法及 (7021) 細胞治療產品之微生物檢驗。無菌試驗須進行方法適用性評估，包括培養基效能試驗，以及抑菌性與抑黴菌性確效試驗。例如當產品製造時使用抗生素，應確認在進行無菌試驗前已將抗生素移除；如抗生素無法移除，應於無菌試驗前先評估殘餘抗生素是否有抑制菌及抑黴菌的作用而影響無菌試驗結果。

若考量快速偵測微生物的檢驗方法可能靈敏度不足 (例如：革蘭氏染色)，以及中華藥典 (7001) 的無菌試驗法須至少14天培養時間的限制，得採用其他檢測法 [可參照中華藥典 (7021) 細胞治療產品之微生物檢驗，例如：自動血液培養儀器BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex等] 的檢測結果替代藥典無菌試驗法之檢測結果。

若擬以其他微生物檢測法替代藥典方法作為細胞製劑無菌性的放行檢測，應評估此替代方法的合適性以說明其與藥典方法有相當的檢測效力，並於研發過程逐步完成此分析方法之確效資料。

1. 檢測時機：

於關鍵製程步驟例如細胞純化製程、基因改造後、中間物細胞凍存過程或長時間細胞培養等等，應進行例行性製程中無菌試驗，並應敘明檢測時機與使用方法進行檢測。所使用之檢測方法應能確認製劑的無菌性。

如最終產品經冷凍儲存後才使用於人體，應於凍存前對產品實施檢測，並在供病人使用前得到檢測結果。然而如產品於製程中其他處理 (例如沖洗或培養)，尤其是在開放式系統實施此類程序時，可能須針對處理後之產品再度執行無菌試驗。

如最終產品須在取得無菌試驗結果前即供病人使用，可使用替代方法確保產品快速放行時之無菌性，應包括：
(1) 最終產品以快速偵測微生物的檢驗方法檢測，例如革蘭氏染色及 (2) 最終產品以藥典無菌試驗法檢測。採用上述作法時，應以 (1) 製程中無菌試驗於培養48至72小時之 (no-growth result)，且 (2) 最終產品的微生物快速偵測結果呈陰性，作為最終產品使用於人體前之接受標準。最終產品的藥典無菌試驗仍應持續14天以取得無菌試驗結果。若無菌試驗的結果為陽性，則使用該產品之病人應調查導致污染的原因。



(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 無菌試驗法 (Sterility)
 - 藥典依據：
 - 中華藥典 (7001) (7021)
 - EP 2.6.1, 2.6.27
 - USP<71>
 - 傳統法：直接接種法、微孔濾膜過濾法
細胞治療產品之微生物檢驗，如自動化生長法
 - 藥典規範：
 - 培養基適用性試驗
 - 抑菌抑黴性之確效試驗方法
 - 試驗之準備－檢品取樣量、培養基容量



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Biologics Evaluation and Research

30

 Yupro Biomedical Services

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 應依製程設訂合理的細胞製品規格
- 若細胞製品之無菌試驗需採用快速放行：
 - 細胞採收前48~72小時 (In-process control) 之無菌試驗先行結果伴隨最終製品之快速偵測微生物的檢驗結果作為放行依據
 - 最終製品本身仍須執行無菌試驗，規格亦需包括此檢測，應於試驗完成後紀錄結果
- 施打於病人之前，須有無菌試驗、黴漿菌及內毒素結果
細胞製品規格表應與檢驗成績書 (COA) 一致；COA應明載細胞製備場所名稱、製程編號、製造與有效日期/時間。



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Biologics Evaluation and Research

27





黴漿菌 Mycoplasma

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 黴漿菌試驗法 (Mycoplasma)
 - 藥典依據：
 - 中華藥典 (7009) (7009.1)
 - EP 2.6.7
 - USP<63>
 - 傳統法：培養基培養法、指示細胞培養法
 - 核酸擴增技術 (NAT)，如PCR
 - 藥典規範：
 - 培養基選擇及適用性、抑制物
 - 指示細胞株適用性驗證
 - NAT專一性及多株黴漿菌的偵測極限至少達10 CFU/mL

黴漿菌 (Mycoplasma)

黴漿菌污染有數種可能的來源，其中兩種主要的來源為培養時使用動物血清產品及培養場所的環境，特別是開放式的培養系統。應於可偵測到污染的最佳時機實施黴漿菌檢測，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此檢測應對細胞及/或上清液實施（視檢測時機點而定）。在長期的培養程序中，應實施製程中的黴漿菌檢測。如最終產品須快速放行供病人使用，實施以培養基為基礎的直接培養法以及指示細胞培養法為放行檢測（release testing）並不可行時，可以接受於產品研發階段採以聚合酶鏈反應（PCR）為基礎的黴漿菌檢測，然應提供數據證明所使用的聚合酶鏈反應檢測法具有足夠的敏感度與專一性。



外來病原檢測 (Adventitious Agent Testing)

1. 體外病毒檢測 (*in vitro* virus testing) :

當使用細胞株時，應在種源細胞庫及最終生產細胞 (end of production cells) 實施一次體外病毒檢測。此檢測應將檢測樣本接種至可提供病毒生長之細胞株共同培養。使用細胞的選擇，視檢測樣本的來源和種類 (species of origin) 而定。此檢測應包括與產品製造所使用同種和同組織型的單層細胞、及易受人類病毒感染的人源及 (或) 非人源之靈長類動物細胞株。此外，此檢測應包含測量有無致細胞病變病毒及附血性病毒 (cytopathic and hemadsorbing viruses)。

2. 體內病毒檢測 (*in vivo* virus testing) :

當使用細胞株時，應對種源細胞庫實施體內病毒分析。此類檢測分析應將檢測樣本接種至成鼠及乳鼠 (adult and suckling mice)，及雞胚胎蛋 (embryonated hen eggs) 內的方式實施。有此案例，可能須接種至天竺鼠、兔子或猴子體內進行檢測。此類分析的指標是測量受測動物

3. 對特定物種實施特定外來病毒之檢測：

應於製造的各個階段 (例如細胞庫、最終產品)，實施特定外來病毒的檢測，及相關方法。因為治療產品是使用人類細胞，所以應對各種人類病原進行檢測。人類病原檢測 (PCR) 為基礎的檢測系統實施。應檢測的人類病毒可參考「人類細胞治療產品品質控管」(附件十二) 及視情況而定的其他病毒。



附件十二 人類細胞治療製劑相關特殊傳染病控管

	檢 驗 (Testing)							篩 選 (Screening)			
	人類免疫缺乏病毒 (HIV)	C 型肝炎病毒 (HCV)	B 型肝炎病毒 (HBV)	人類 T 細胞白血病病毒 (HTLV)	巨細胞病毒 (Cytomegalovirus)	梅毒螺旋菌 (Treponema pallidum)	披衣菌 (Chlamydia trachomatis)	淋病球菌 (Neisseria gonorrhoea)	HIV 與肝炎高危險率 (CID screen)	退化性海綿狀腦病變 (IB screen)	肺結核篩檢
一、人類自體細胞	△	△	△	△					△		
二、同種異體細胞											
1. 體細胞/幹細胞	○	○	○	△	△	○			○	○	○
2. 其他生殖組織 (包括 donor)	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○

○：必須執行

△：視情況而定。例如：若富含白血球活細胞之細胞或組織，應檢測細胞相關傳染性病原體，包括人類嗜 T 淋巴球病毒、巨細胞病毒。自體細胞若無檢驗需標明「未完整篩檢病原，請注意生物危害」。



內毒素Endotoxin

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 內毒素檢驗法 (Endotoxins)
 - 藥典依據：
 - 中華藥典 (7008)
 - EP 2.6.14, 5.1.10
 - USP <85>
 - 凝膠法、濁度法、呈色法
 - 藥典規範：
 - 最大有效稀釋度 (MVD)
 - BET試劑標誌靈敏度核驗/標準曲線 ($r \geq 0.980$)
 - 干擾因子試驗 (回收率50~200%)

熱原性/內毒素 (Pyrogenicity/Endotoxin)

於試驗初期，可用Limulus Amebocyte Lysate (LAL) assay 分析法來測量內毒素以替代熱原試驗法。必要時應證實所使用的LAL內毒素分析法與熱原試驗法有同等的效度。對非經腸道給予的 (parenteral) 藥物，建議內毒素的上限為5 EU/公斤體重/小時；而以**椎管內 (intrathecal) 注射的藥物**，內毒素的**上限較低**，為**0.2 EU/公斤體重/小時**。但規格應以計畫主持人的數據為依據。應記錄內毒素檢測的規格，並確認此檢測是對最終產品實施，且在放行前已取得結果。



➤ 採集&製程階段標籤

姓名 _____
生日 _____
編號 _____

(醫院單位、檢體採集日)

(一) 製造原料

1. 細胞 (cells)

- 細胞資訊：
說明來源之器官或部位及該部位的組織/細胞組成
用於治療之細胞型態、生長狀況、細胞活性等
- 細胞來源：
說明負責採集的單位、採集程序及採集量
運送至CPU時所使用之容器系統、運送狀態、保存/培養液
等

財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taipei



➤ 採集&製程階段標籤

姓名 _____
生日 _____
編號 _____

(醫院單位、檢體採集日)

➤ 中&終產品階段標籤

姓名 _____
生日 _____
編號 _____
QC結果 _____
屬性 _____
CPU _____
出廠時間 _____
使用期限 _____

(五) 細胞製品標籤

細胞製品出廠時，須於外包裝內隨附細胞製品標籤 以便病歷留檔之用，標籤內容須包含：

- 病人基本資料：需含姓名及出生年月日
- 細胞分析檢測結果：無菌/黴漿菌檢測結果、不純物等
- 細胞屬性：含鑑別分析結果、細胞存活率、細胞數量
- 細胞製備場所名稱
- 出廠時間(日期與時間)
- 使用期限(日期與時間)

財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taipei



➤ 到達簽收、確認完整與文件



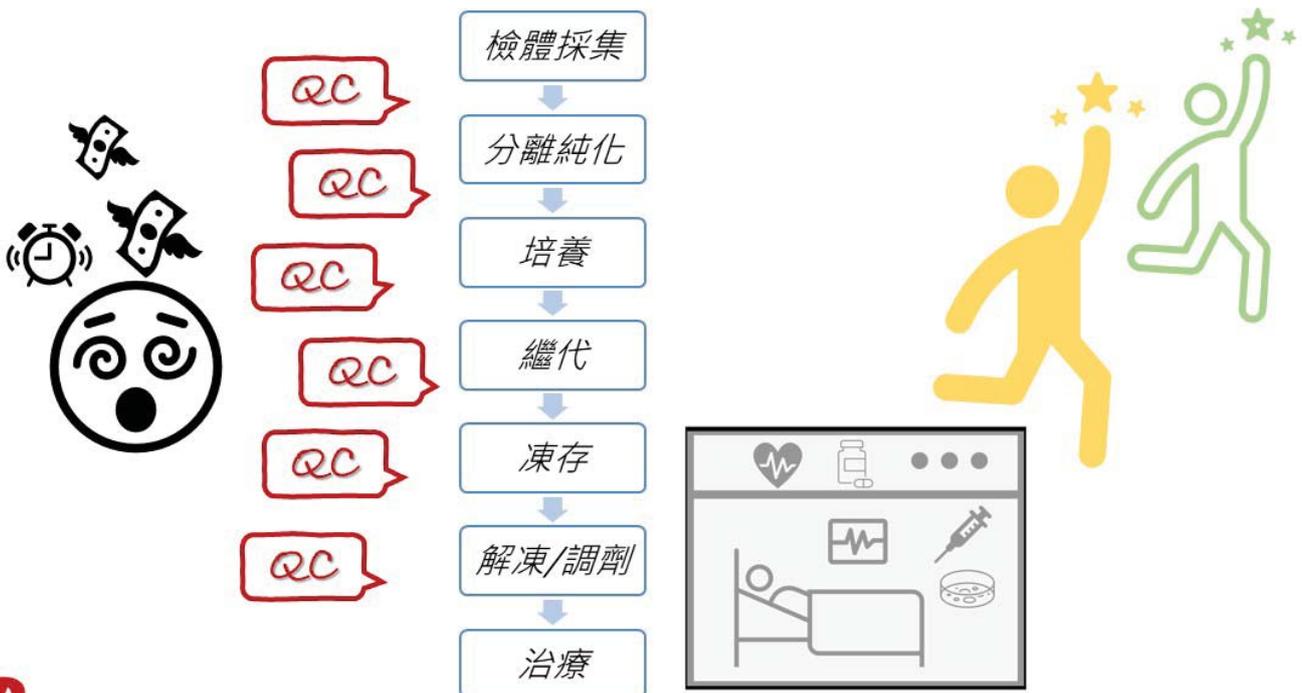
檢體採集紀錄表		
採集單位		
姓名 _____ 生日 _____ 編號 _____	醫院 _____ 科別 _____	
採集地點： T3 手術室	執行醫師： _____	
手術時間： 起：__：__ -- 迄：__：__		
採集程序： _____	採集量： _____	
盛裝容器：		
經手人：	單位：	職稱：
運送接收者：		接收時間：

CPU檢體接收紀錄表

CPU檢體處置紀錄表

CPU細胞製程紀錄表

 Yupro Biomedical Services





無菌製程品質風險管理

蕭學英 輔導專家

社團法人中華無菌製劑協會

CPU法規研習說明會

無菌製程品質風險管理 Quality Risk Management for Aseptic Processes

主講人：蕭學英

無菌製程品質風險管理

1

無菌製程品質風險管理

內容大綱

- 一. 無菌製程與品質風險管理
Aseptic Processing and Quality Risk Management
- 二. 無菌製程品質風險管理模式
Aseptic Processing Quality Risk Management Model
- 三. 失效模式影響分析
FMEA Model
- 四. 無菌製程風險評估－範例。
Risk Assessment of Aseptic Processing - Example

無菌製程品質風險管理

2

一. 無菌製程與品質風險管理

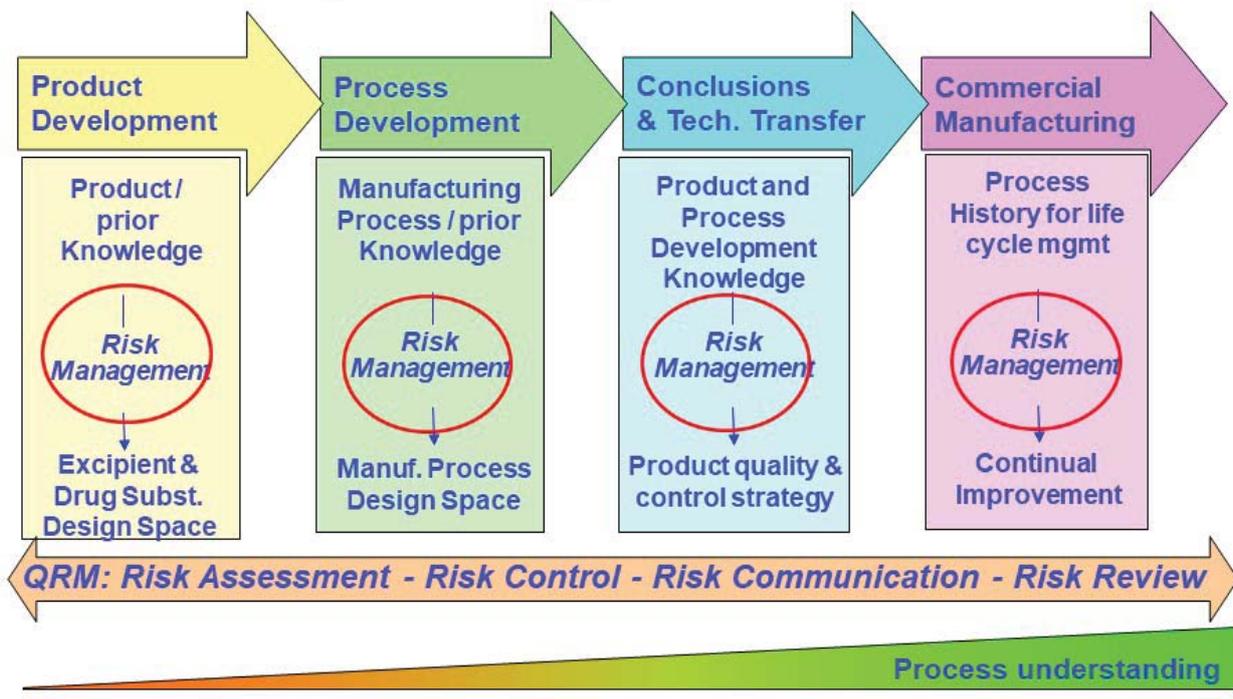
- ICH Q9 Quality Risk Management

為ICH發佈品質風險控管應用於無菌製程管理之指南

- PDA TR44 Quality Risk Management for Aseptic Processes

- 品質風險管理是基於科學決策制定的重要組成部分，對於藥品製造的品質管理至關重要。
- 闡明在依循ICH Q9指南的基準上，實施品質風險控管的程序。
- 本報告的目的是描述實施這些原則的方法，特別是用於無菌藥品的無菌加工的方法，探討無菌製程的風險程度。
- 以無菌製程幾項主要品質控管之實例，說明品質風險控管的分析應用。

Role of Quality Risk Management in Process Validation



一. 無菌製程與品質風險管理

目的

- 概述品質風險管理計劃，並提出一個模型，以促進無菌產品無菌加工的風險評估，將風險降低到可接受的水準。

範圍

- 無菌製程生產
 - 原料藥和藥品
 - 生物產品和生物藥品
 - 在整個產品生命週期中的研發、生產製造、放行、檢查以及申報/審查過程。
- 還包括其他應用程序
 - 人員-技術、消毒衛生和活動
 - 製程和廠房設施設計
 - 製程評估
 - 設備和系統驗證
 - 製程確效
 - 變更管制與管理
 - 製程/產品失敗調查

一. 無菌製程與品質風險管理

什麼是無菌製程Aseptic Processing ?

- 為使用無菌技術在無菌控制的環境中操作無菌組件，以生產無菌產品。
- 通常為最終藥品的填充，其他類型包括藥品無菌組裝、無菌結晶(凍乾)、沉澱熟成(Aging)、無菌原料藥以及無菌最終藥品。
- 共同點是高風險，失敗會造成嚴重後果。
- 需要全面控制具活性微生物和內毒素限量。無菌環境、人員操作和程序、對設備和組件進行滅菌、全面的環境監控以及許多其他控制措施。
- 品質風險控管是確保產品品質的重要工具。

什麼是品質風險管理？

“Quality Risk Management” (QRM)

- 風險：即發生損害或有害事件的可能性和嚴重影響程度的組合。
- 品質風險：
就QRM而言，重要的是對患者的風險高於對其他利益者的風險。
- 無菌製程風險：
這種製造方法污染物進入無菌包裝藥品的機會很高，則臨床試驗和正常治療的患者將受到嚴重影響。
- 品質風險管理：
可以有系統地對藥品在其整個生命週期中的風險進行評估、控制、溝通和審查。即“品質風險管理” (QRM) “Quality Risk Management” (QRM)的概念。

風險管理效益

Risk Management Benefits

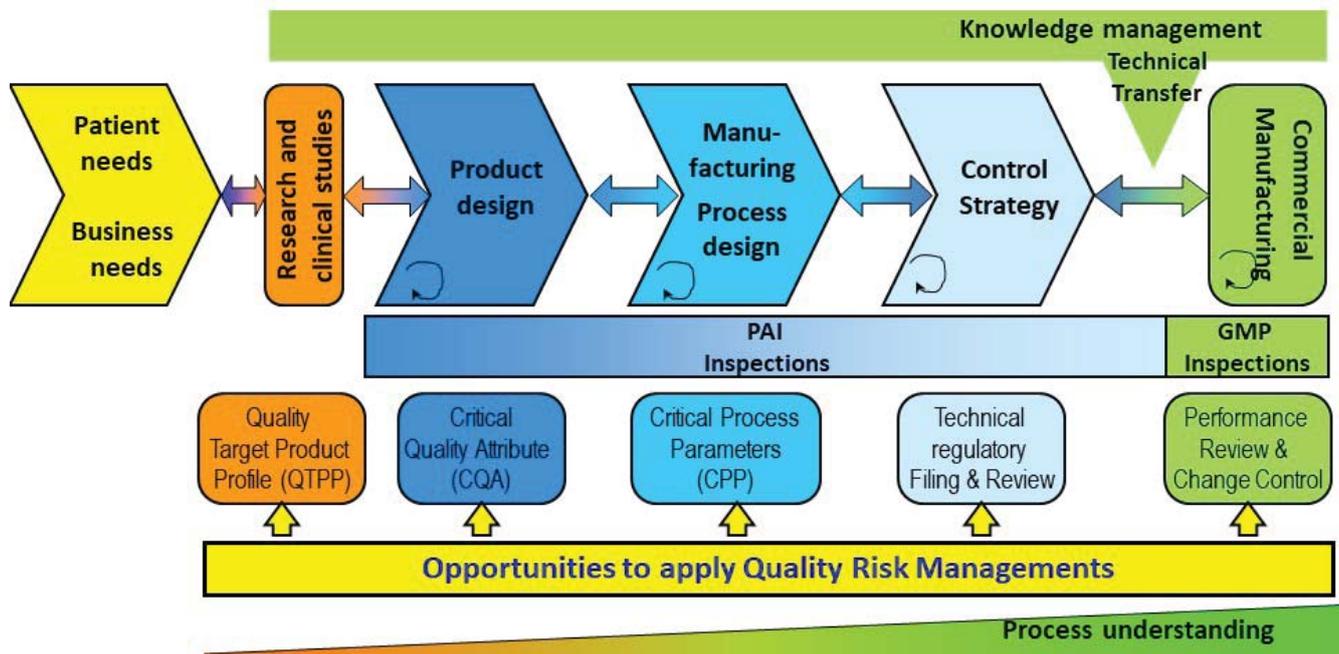
- 改進對潛在失敗的計劃和準備
- 增進對製程的了解
- 改進對關鍵製程參數的識別
- 更好的溝通改善利益相關者關係
- 記錄所有決策過程來提高品質保證
- 改善製程以消除或減少高風險程序步驟，降低患者的風險辨識需要監測的故障情況
- 驗證資源的優化和優先等級
- 選擇符合產品關鍵品質屬性的測試方法和驗收標準
- 符合法規要求
- 協助維持製程控制狀態

品質風險管理用途

在製藥產業品質風險管理有許多用途，包括：

- 確定內部和外部審核的範圍、複雜性和頻率。
- 識別、評估和傳達品質缺陷、投訴，趨勢和不合格的潛在品質影響
- 提供評估環境監測數據的架構。
- 評估設施、設備或製程變更對產品品質的影響
- 在產品和過程開發過程中建立適當的規格並確定關鍵的過程參數
- 協助設施設計（例如，確定合適的材料、設備、物料和人員動線、加工區域的合適潔淨度）。
- 確定設施、建築物、生產設備和/或實驗室儀器的資格認證的範圍和程度（包括適當的校準方法）
- 確定可接受的清潔驗證限制
- 確定重新驗證頻率
- 確定計算機化系統驗證的程度
- 確定驗證、鑑定和確認活動的範圍和程度
- 確定製程中關鍵和非關鍵步驟，以幫助進行製程驗證的設計。

QRM in the Product Life Cycle



風險管理考量要素

Risk Management Considerations

- 啟動風險管理系統程序前，應該先考量如何組織團隊和實施。
- 建立和全面實施總體風險管理政策，指導針對特定風險流程編寫的程序。
- 組織識別並包括內部利益相關者也很重要。
- 品質風險管理程序需與企業文化整合。
- 對實施風險管理的有效性進行監測及定期審查。

風險管理計劃 Risk Management Program

- 有助於識別可能影響產品品質的關鍵參數或條件。
- 嚴謹的思維，邏輯、系統和基於科學的方法，以提高決策的有效性和效率。
- 目標：更好地了解製程並進行改善，以確保患者安全。
- 形式和文件化程度取決於所要解決風險規模和所評估的製程的理解水準。
- 可以促進溝通並符合監管要求。
- 制定時須符合法規指導文件。

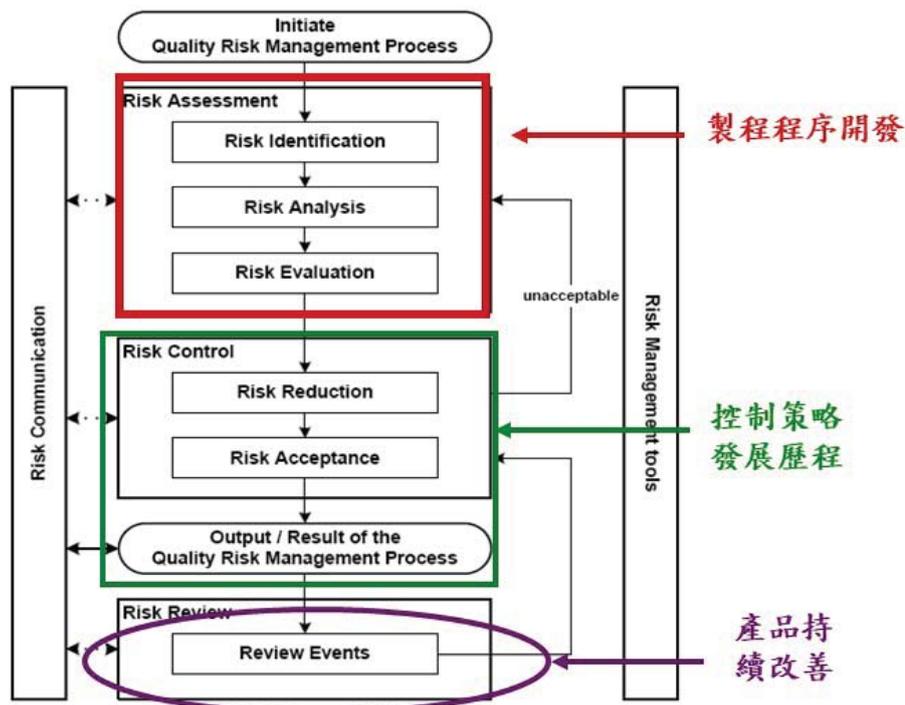
風險管理計劃 Risk Management Program

1. Risk Initiation
 - 1) Team Selection
 - 2) Product Analysis
2. Risk Assessment
 - 1) Risk Identification
 - 2) Risk Analysis
 - 3) Risk Evaluation
3. Risk Control
 - 1) Risk Reduction
 - 2) Risk Acceptance
4. Risk Communication
5. Risk Review



Risk Management Tools

Quality Risk Management Process



風險管理計劃 Risk Management Program

1. 風險起始 Risk Initiation

- QRM流程的起點。
- 建立研究的目標和範圍。
- 適當的計劃、時間表和準備工作。

1) 團隊選擇 Team Selection

- 應具有正確評估和量化風險所必需的適當技能、知識、權威和專業知識。
- 跨職能製造、品保專家、具豐富QRM經驗和知識的人領導的製造商。

2) 產品分析 Product Analysis

- 確定產品的關鍵品質屬性（即無菌保證和內毒素的可接受水準），減少製程中風險對患者造成傷害。



風險管理計劃 Risk Management Program

2. 風險評估 Risk Assessment

風險評估涉及識別、分析和評估製程中的潛在失敗。

三個基本問題：

- ① 可能出問題的地方？
- ② 出問題的可能性有多大？
- ③ 有什麼後果（嚴重性）？

1) 風險識別 Risk Identification

- “可能出什麼問題了？”
- 可能導致產品的製程失敗。
- 經驗和歷史數據顯示影響的可能性。



風險管理計劃 Risk Management Program

2. 風險評估 Risk Assessment

2) 風險分析 Risk Analysis

- 將發生可能性與發現失敗的能力（可檢測性），以及事件的嚴重性之過程。
- 識別潛在風險能客觀對潛在危害的定性或定量評估，分析暴露於此類風險的後果。

3) 風險評估 Risk Evaluation

通過分配風險優先排序（RPR）對風險定性（高/中/低）量化時，或通過分配風險優先序號（RPN）進行半定量量化時，需要決定是否接受風險或採取其他控制和保護措施。



風險管理計劃 Risk Management Program

3. 風險控制 Risk Control

1) 風險減少 Risk Reduction

- 目的是制定評估計劃將風險降低到可接受水準。
- 用於風險控制的工作量與風險的重要性成正比。
- 對於無菌製程降低風險，可以通過例如：
 - 更改製程如自動化。
 - 減少干預措施的次數。
 - 提高對已識別的潛在製程失敗的檢測水準。

- 矯正措施和預防措施（CAPA）

可用於實施降低風險的措施並驗證其有效性。



風險管理計劃 Risk Management Program

3. 風險控制 Risk Control

2) 風險接受 Risk Acceptance

- 是接受風險的決定。
- 是接受剩餘風險的正式決定，
- 也可以是剩餘風險的被動決定。
- 可能無法完全消除風險。
- 品質風險已降低到可接受的水準，可採用適當的品質風險管理策略。
- 風險可接受水準將取決於許多參數，應根據具體情況確定。
- CAPA流程可用於實施降低風險的措施並驗證其有效性。



風險管理計劃 Risk Management Program

4. 風險溝通 Risk Communication

- 風險溝通可確保在整個風險管理過程中向利益相關者報告適當的資訊。
- 溝通風險會有所不同，從非正式的電子版本到經過批准更正式的文檔。
- 具體取決於風險級別和風險評估過程中的重點。



風險管理計劃 Risk Management Program

5. 風險審查 Risk Review

- QRM可以應用於整個產品生命週期，從產品開發、技術移轉、製造程序、和製造場所設計的決策。
- 在驗證和確效過程，可使用QRM來確定和製定測試和驗收標準的優先級。
- 是變更控制、失敗調查和持續改進的組成部分。
- 實施控制措施，應該進行評估以確保沒有引入新風險，並進行審核以確認其有效性。
- 變更管制計劃應鏈接到品質風險管理計劃。



風險管理計劃 循環 Risk Management Program Cycle

Initiate Risk Management Program



二. 無菌製程品質風險管理模式

Aseptic Processing Quality Risk Management Model

- 是品質風險管理（QRM）概念的實際應用。
- 風險管理工具：
 - 在QRM中執行風險評估活動的技術工具。
 - 如3-D風險評估工具、故障模式和影響分析（FMEA）、故障樹分析（FTA）、危害可操作性分析（HAZOP）和初步危害分析（PHA）。
 - 失敗模式和影響分析（Failure Modes and Effects Analysis，FMEA）是最常用的工具之一，可將複雜過程的分析結果分解為易於管理的模塊來幫助用者。

二. 無菌製程品質風險管理模式

FMEA的特點：

- 是將失敗的嚴重性、發生的可能性、檢測的可能性 Severity /Occurrence /Detection三方面量化。
- 可將影響功能及品質的可能問題提前進行預防。
- 潛在失敗模式和影響分析是設計或製程中一項事前的分析工作。
- 通過FMEA可識別和評估在設計或製程中可能存在的失敗模式及其影響。
- 確定能消除或減少潛在失敗發生的改善措施。
- 降低各項失敗成本，確保產品/服務具有優良品質和性能。

二. 無菌製程品質風險管理模式 Aseptic Processing Quality Risk Management Model

失敗模式和影響分析 (FMEA) 可幫助確認:

1. 可能發生哪一種失敗/缺陷?
2. 這種失敗/缺陷會造成什麼影響?
3. 這種影響的嚴重性有多大?
4. 導致失敗/缺陷是哪種原因?
5. 失敗/缺陷發生的概率有多少?
6. 當前的製程控制方法為何?
7. 檢測出失敗/缺陷的能力?
8. 風險優先數 (RPN) 為多少?
9. 有何改善方案?

三. 失效模式影響分析FMEA Model

- 失敗模式和影響分析
(Failure Modes and Effects Analysis , FMEA) 綜述
 - 失敗模式和影響分析 (FMEA) 步驟
 - 可作為製藥應用失效模式和影響分析模式
 - 須考量到無菌製程中各個方面的細節。
- 使用分析工具
 - 流程圖
 - 風險矩陣
 - 失敗模式影響分析

三. 失效模式影響分析FMEA Model

模式準備：

1. 定義問題或風險問題，包括要評估的無菌製程設施、設備、系統或製程的範圍。
2. 獲得管理支持，確定領導者，組建團隊，確定職責並分配資源。
3. 記錄所有假設、範圍、界限、背景和基準線資料。
4. 收集製程知識、歷史數據、行業慣例、標準和指導文件。
5. 訂定時間表、風險評估所需的適當決策水準以及如何將其記錄在案。
6. 建立風險分級制度。應該包括嚴重性、發生和檢測。該系統可以是定量或定性；數字RPN或描述性RPR。

三. 失效模式影響分析FMEA Model

模式準備：

定義定性風險成分等級範例

Example of Defining Qualitative Risk Component Ranking

定性排序 Qualitative Ranking	Risk Factors		
	嚴重性 Severity	發生率 Occurrence	檢測性 Detection
高 High	Impact of the unwanted event is severe	Occurrence is often	The process failure will almost certainly escape detection.
中 Medium	Impact of the unwanted event is moderate	Occurrence is periodic	Controls may detect the existence of a process failure.
低 Low	Impact of the unwanted event is low	Occurrence is seldom	The process failure is obvious and readily detected.

三. 失效模式影響分析FMEA Model

風險優先級排序 RPR- Risk Prioritization Ranking

- 通過組合各個風險值來評估流程步驟或項目的整體風險的方法。
- RPR為定性或描述性系統，為描述性值高、中、低的組合。

Example of Determination of Risk Priority Ranking (RPR)

		Detection		
		Low	Medium	High
O C C U R R E N C E	H I G H	[Blank]	This cause is likely to occur, and the detection is not certain. It is a High Risk .	This cause is likely to occur and is not likely to be detected. It has a High Risk .
	M E D I U M	This cause could occur, but if it did, it would be detected. Depending on the frequency of occurrence and the confidence in the detection, it is a Low or a Medium Risk .	This cause could occur, and it could be detected. Depending on our confidence in the detection, its risk would be Medium or High .	The cause may occur, and it will not be detected. The Risk is High .
	L O W	This cause is not likely to occur, and if it does it will be detected. This is a Low Risk .	The cause is not likely to occur, and if it did, it may be detected. Depending on the frequency of occurrence and the confidence in detection methods, it would be a Low or Medium Risk .	[Blank]

無菌製程品質風險管理

29

三. 失效模式影響分析FMEA Model

風險優先數判定 RPN - Risk Priority Number Determination

- RPN表示風險優先數Risk Priority Number $RPN=S \times O \times D$
- 嚴重性S：潛在失敗影響的嚴重程度
- 發生概率O：原因與失敗模式檢出比例的評估。
- 可檢測性D：發生失敗的可能等級，即可發現此失敗的可能性。
- RPN為半定量法。

Scale : 1-10	RPN
Severity× Occurrence× Detection	<70
	71-99
	≥ 100

RPN	影響/行動需求
1<RPN<50	對產品危害較小
51<RPN<100	對產品中度危害需改善
101<RPN<1000	對產品嚴重危害，需深入調查分析

無菌製程品質風險管理

30

三. 失效模式影響分析FMEA Model

使用模型 Using the Model :

無菌製程風險評估模型

Aseptic Processing Risk Assessment Model

REF #	Process Step/ Unit Operation	Unwanted Event	S E V	Cause/ Process Failure	O C C	Current Controls	D E T	R P R	Risk Accepted? Y/N	Recommended Actions	Ranking after actions			
											S E V	O C C	D E T	R P R
序號	製程步驟 / 單元操作	失敗或不期待的事件	嚴重性	失敗原因 / 製程	發生的可能性	現行管控	可檢測性	風險優先級排序	風險接受?	建議措施	嚴重性	發生的可能性	可檢測性	風險優先級排序
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	L	L	L

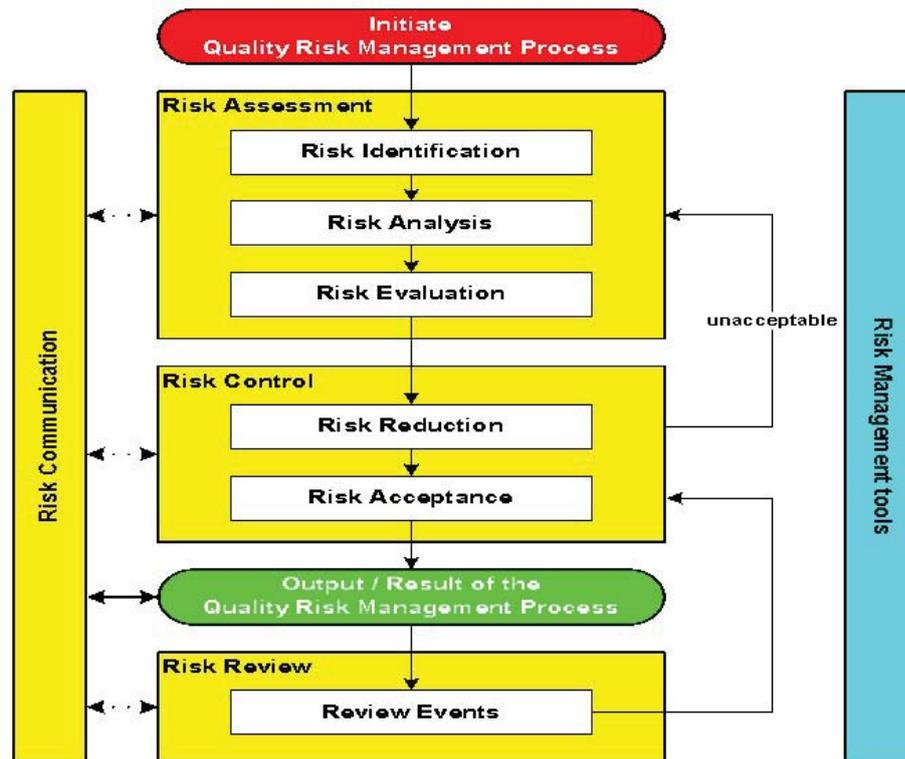
四. 無菌製程風險評估範例

Risk Assessment of Aseptic Processing-Example

風險評估Risk Assessment範例

1. 凍乾瓶封蓋Lyophilized Vial Capping
2. 內毒素超出標準Exceeding Endotoxin Levels – Example (2)
3. 無菌填充Aseptic Filling – Example (3)
4. 高壓滅菌釜Autoclave Failure – Example (4)

Life cycle of Risk Management Program



無菌製程品質風險管理

33

四. 無菌製程風險評估範例

1. 凍乾瓶封蓋—範例 Lyophilized Vial Capping

風險識別

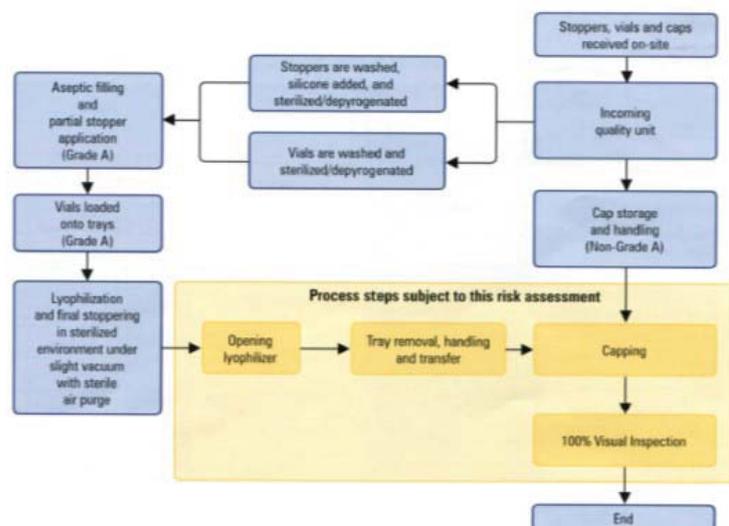
- 潛在失敗是導致非無菌性的潛在原因。
- 防止有缺陷產品放行並影響患者健康。

風險評估

- 嚴重性等級最高
- 採RPR定性三等級。

風險接受

- 在A級區執行封蓋步驟，而不進行其他更改來減少無菌失敗的發生。



無菌製程品質風險管理

34

四. 無菌製程風險評估範例

2. 內毒素超出標準-範例 Exceeding Endotoxin Levels

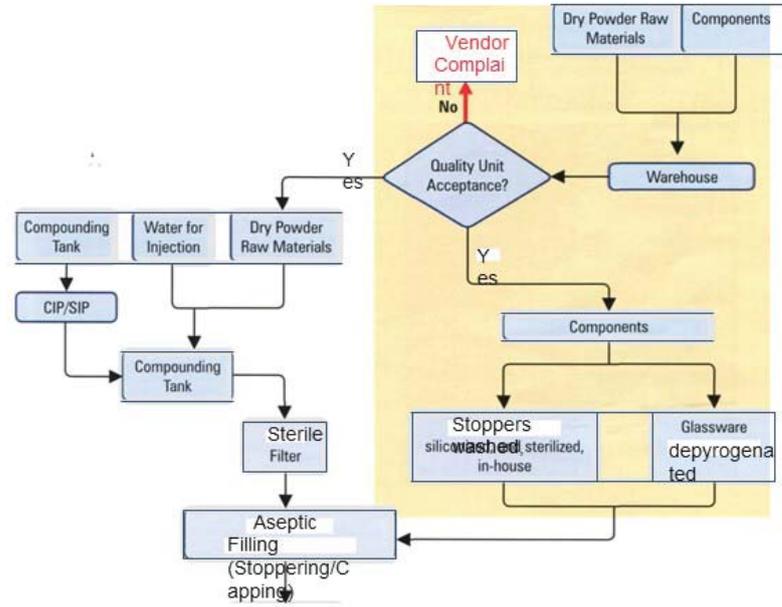
風險識別

潛在製程失敗是：

- 進料原料被內毒素污染。
- 進入的密封膠塞被內毒素污染。
- 密封膠塞未正確去熱源。

風險評估

- 採RPR定性三等級。



無菌製程品質風險管理

2. 內毒素超出標準風險評估-範例 2

Risk Assessment for Exceeding Endotoxin Levels — Example 2

REF #	Process Steps (Personnel) (Process) (Equipment Failure) (Primary Packaging Failure) (Component Failure) (Facility/ utilities)	Unwanted Event	Cause/Process Failure	OCCURANCE (OCC) The Chance that the Process Step Will Fail	Existing Controls	DETECTION (DET) The Chance that We Will NOT Detect the Process Failure	RPR *Includes Severity, * Occurrence *Detection	Risk Accepted (Yes/No)	Risk Controls	Rankings after Risk Control Actions				
										SEV	OCC	DET	RPR	Risk Accepted
1	Component Failures	Endotoxin Contamination	Incoming powder raw material is endotoxin contaminated.	Medium (Endotoxin is not controlled during manufacturing. Incoming endotoxin levels are not consistent from lot to lot.)	Incoming sampling and testing program for endotoxin with accept/reject specifications.	High (Difficult to detect in small sample size from individual areas of the holding container. Typically endotoxin is not evenly distributed throughout a powder material.)	High	NO	Conduct vendor audit. Have vendor add an in-process endotoxin reduction step and validate process to ensure consistent quality from lot to lot.	High	Low (The validated in-process depyrogenation step reduces the likelihood that the powder will contain levels of endotoxin that exceed specifications.)	High (Increased sample size and number of samples will not increase the likelihood of high endotoxin because powder is not evenly distributed.)	Medium	NO
2	Component Failures	Endotoxin Contamination	Incoming closures are contaminated with endotoxin.	Medium (The rubber components are manufactured under high heat, but handling and storage conditions after the heat-processing step are not known.)	Incoming sampling and testing program for endotoxin with accept/reject specifications.	High (Endotoxin is not easily detected and not evenly distributed.)	High	NO	Supplier audit ensures manufacturer has adequate manufacturing, storage and handling controls in place to reduce the likelihood of endotoxin contamination on incoming closures. Requalify incoming test to improve	High	Low (Measures to control endotoxin contamination at the closure manufacturer will reduce the likelihood that the incoming closures will be contaminated.)	Medium (Requalification of sample preparation in test method to improve endotoxin detection.)	Medium	YES

無菌製程品質風險管理

Risk Assessment for Exceeding **Endotoxin** Levels — Example 2

REF #	Process Steps (Personnel) (Process) (Equipment Failure) (Primary Packaging Failure) (Component Failure) (Facility/ utilities)	Unwanted Event Severity (SEV) Impact of the Hazard	Cause/Process Failure	OCCURANCE (OCC) The Chance that the Process Step Will Fail	Existing Controls	DETECTION (DET) The Chance that We Will NOT Detect the Process Failure	RPR *Includes Severity, *Occurrence *Detection	Risk Accepted (Yes/No)	Risk Controls	Rankings after Risk Control Actions				
										SEV	OCC	DET	RPR	Risk Accepted
3	Component Failures	Endotoxin Contamination High	Closures are not properly depyrogenated because the process is manual.	Medium (Historically, occasional endotoxin failures have occurred with manual processes.)	Validated procedures and hold times are in place. Operators are trained. WFI is tested and must meet specifications. Incoming closures are tested for endotoxin. Endotoxin is detected during product release testing.	Medium (Endotoxin in the finished product is more evenly distributed in liquid form, but testing is conducted on a small number of samples.)	High	NO	Automate and validate depyrogenation of closures to replace the manual process. Purchase sterile and depyrogenated closures from a qualified vendor. Increase number of samples to be tested for product release.	High	Low (A validated automated depyrogenation process will decrease the likelihood of closure contamination.)	Low (An increased number of samples increases the likelihood that the endotoxin will be detected.)	Low	YES

四. 無菌製程風險評估基本程序與分析範例 Risk Assessment of Aseptic Processing-Example

風險評估 Risk Assessment 範例

1. 凍乾瓶封蓋 Lyophilized Vial Capping
2. 內毒素超出標準 Exceeding Endotoxin Levels – Example (2)
3. 無菌填充 Aseptic Filling – Example (3)
4. 高壓滅菌釜失效 Autoclave Failure – Example (4)
 - 1) 風險優先數判定 Risk Priority Number Determination
 - 2) 風險評估 Risk Assessment
 - 3) 風險接受 Risk Acceptance
 - 4) 風險降低 Risk Reduction
 - 5) 持續的風險評估和接受 Ongoing Risk Evaluation and Acceptance

四. 無菌製程風險評估範例

3. 無菌填充-範例 Aseptic Filling

為了風險評估並改進填充線設計，使用環境監測來檢測和量化顆粒。

1) 風險優先數判定：

使用RPN的風險半定量評分法。

RPN ranges

Scale : 1-10	RPN
Severity× Occurrence× Detection	<70
	71-99
	≥100

2) 風險評估：

人為干預越多潛在污染源，
失敗風險就越大。

3) 風險接受：

設100為目標風險接受值，定期重新評估，以進一步降低此風險。

4) 風險降低：無菌技術培訓，增強環境監控及採用更好的自動設備。

5) 持續的風險評估和接受：安裝連續自動化監測來改善檢測效率。
持續評估其他手動干預風險。

3. 無菌填充-範例 Aseptic Filling

REF #	Process Step/ Unit Operation	Unwanted Event	Cause/ Process Failure	S E V	O C C	D E T	R P N	Risk Accepted?	Risk Reduction	Ranking after actions				
										S E V	O C C	D E T	R P N	
序號	製程步驟操作	失敗不期待事件	失敗原因 / 製程				風險優先數值 < 100	風險接受？		嚴重性	發生的可能性	可檢測性	風險優先數值	風險接受？
1				10	7	8	560	否	Better aseptic technique training	10	5	8	560	否
1a									改善環境監測	10	7	4	280	否
1b									添加自動設備	10	1	4	40	是

四. 無菌製程風險評估範例

4. 高壓滅菌器故障-範例 Autoclave Failure – Example

本範例所用的風險評估模型與內毒素水準超標相當（範例2）。

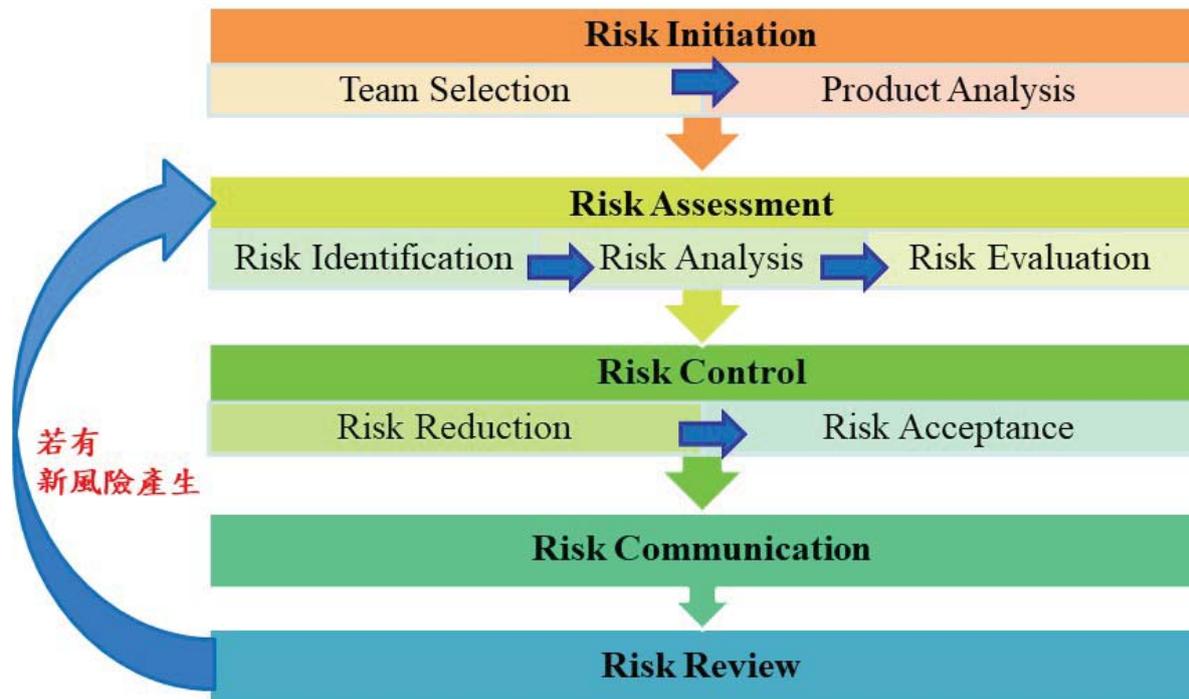
無菌製程品質風險管理

Quality Risk Management for Aseptic Processes

結論：

- 無菌製程存在很高風險。
- 微生物存在和內毒素超出標準對病患影響很大。
- 無菌保證和內毒素標準的控制
 - 對無菌製劑產業的挑戰
 - 對主管機關審核風險研究的挑戰
- 最終目標：是降低風險，了解殘留風險，提高無菌製程的有效性，保持產品品質，並維護使用患者的安全。

Life cycle of Risk Management Program



FMEA實施步驟

1. Risk Initiation	
1) Team Selection	• 組織製造、品保、製造商和FMEA專家的團隊
2) Product Analysis	• 決定FMEA標的，列出製程流程圖、分析水準、失敗模式可能的情況和影響。
2. Risk Assessment	
1) Risk Identification	• 針對每一製程序列舉出潛在發生的失敗的模式。
2) Risk Analysis	• 根據產品定義 S/O/D 等級 • 列出相似Model 目前採行之Action • 魚骨圖分析Failure mode 可能根本原因並記入FMEA表格
3) Risk Evaluation	• 定出每個 Failure mode 之 S/O/D 值計算出 RPN
3. Risk Control	
1) Risk Reduction	• 明確如何改善嚴重性、發生率及可測試性，實施改善方案。 • RPN 值 ≥ 100 (值需定義) or 前 20% 優先採取對策 • 針對 RPN 值超出上述定之項目提出再改善行動
2) Risk Acceptance	• 若 RPN 達到要求完成 FMEA 表格
4. Risk Communication	
• 團隊將匯總報告的流程圖轉發給高級管理層進行審核。	
5. Risk Review	
• 在確定的時間進行審核，確保所建議的步驟有效地降低風險，並且沒有給流程帶來新風險。須對這新風險啟動QRM流程。	

謝謝聆聽

主講人：蕭學英
Siao.icro@gmail.com

無菌操作考量與實際操作

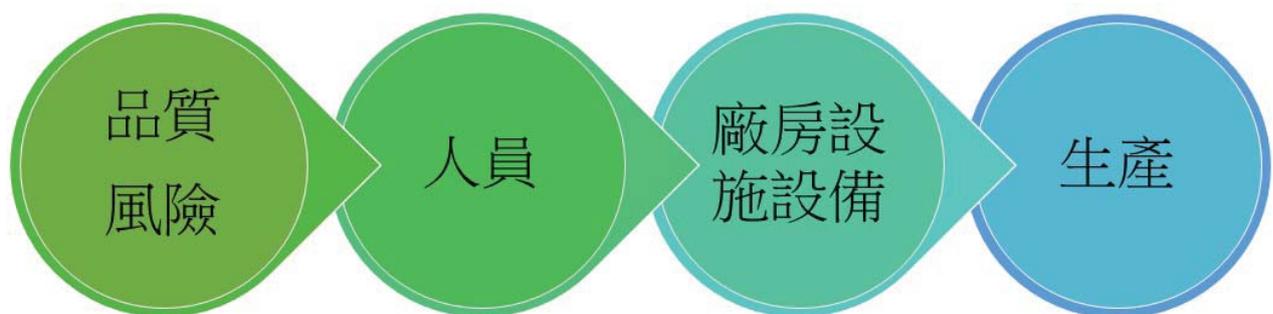
王怡力 經理

台灣大塚製藥股份有限公司

無菌製程考量及實際操作

王怡力
台灣大塚製藥股份有限公司

OUTLINE



無菌產品的品質風險

- PDA TR44 Quality Risk Management for Aseptic Process (2008)

Figure 3.3-1 Risk Management Program Cycle



人工無菌操作的關鍵元素

PDA TR 62 Recommended Practices for Manual Aseptic Processes (2013)

- ✓人工或半人工之無菌操作方式的建議
- ✓範圍: 醫院藥局、疫苗製備、細胞培養、基因治療、臨床用藥及一般市售產品

Case: New England Compounding Center meningitis outbreak

- Date: 2012/9/21
- Location: USA (23 states)
- Cause: fungal contamination of steroid medication
- Deaths: 48
- Injuries: >720
- Litigation: >400 lawsuits filed against NE

人員

● Personnel Training and Qualification

- ✓ 製程操作、SOP的熟悉度
- Aseptic Handling Challenges
- ✓ 無菌操作概念
- ✓ 微生物學的知識
- ✓ 新人及在職定期
- ✓ 認證方式

● 衛生管理

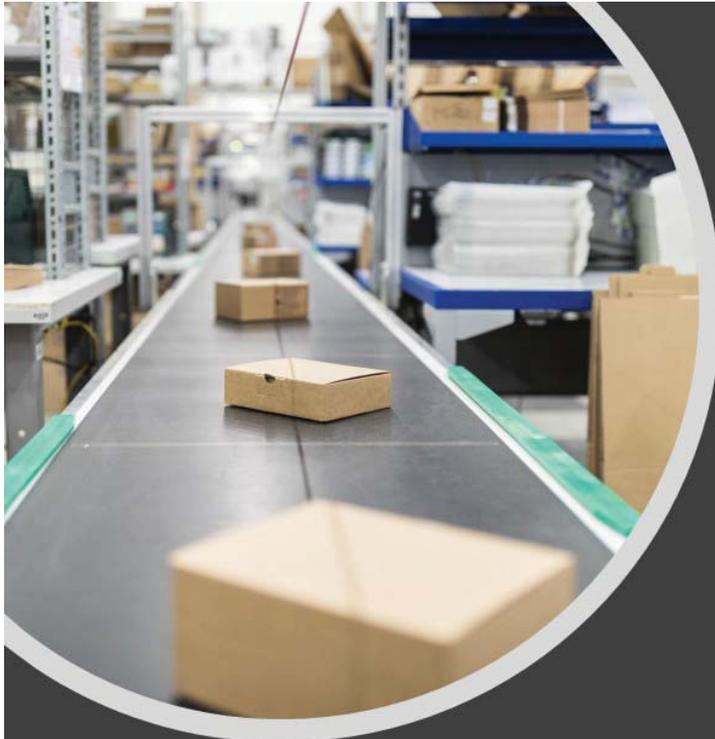
- ✓ 健康通報
- ✓ 消毒

● 無菌區著裝

- ✓ 無菌衣/無塵衣?
- ✓ B級服/C級服
- ✓ 清潔/滅菌及保存
- ✓ 更衣程序-Gowning Qualification
- ✓ 更衣環境
- ✓ 更換頻率

PIC/S GMP Annex 1 44
條文規定: 廠外衣服不得帶入通往B級及C級區之更衣室中。

● 人員監測



廠房設施設備

➤ 廠房設計

➤ 設施

- ✓ 支援系統
- ✓ 維護保養
- ✓ 監測

➤ 設備

- ✓ 維護保養
- ✓ 校正及驗證

- ◆ 清潔、消毒及滅菌
- ◆ 儲存與管理
- ◆ SOP及記錄

無菌準備區及輔助區域的設計

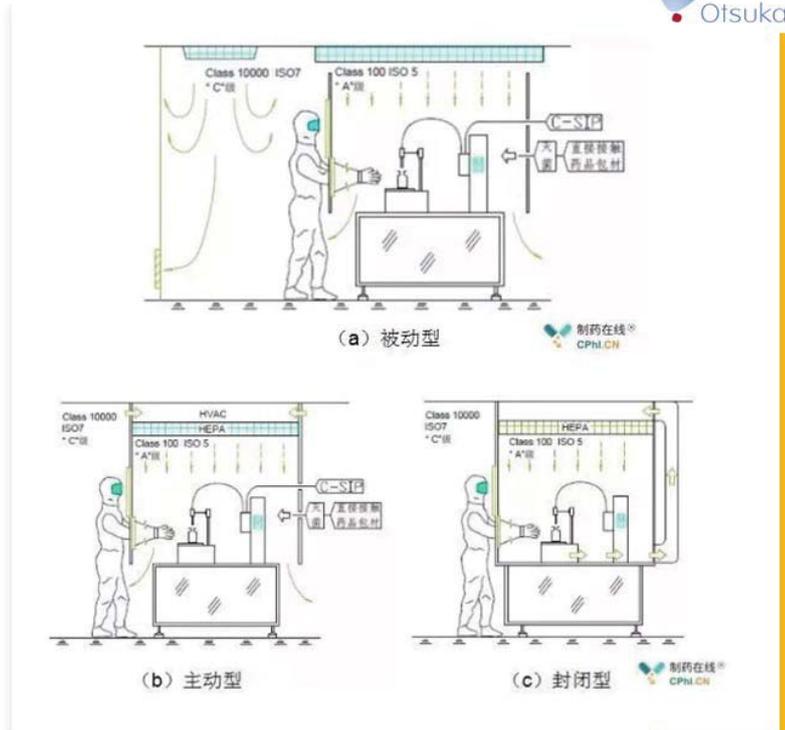


廠房設計小技巧

- 清淨度及空氣流向
- 平滑易清潔及消毒
- 壓差及互鎖設計
- 排水孔空氣阻斷裝置或防止逆流裝置
- 警報系統

無菌操作設施

- 單向層流台
- 生物安全櫃--等級?
- RABS(Restricted Access Barrier System)
 - closed or open RABS
 - (active) (passive or active)
- Isolator



<https://kknews.cc/zh-tw/news/onezg3q.html>

生產之管控

交叉污染防治

- 同一生產線有不同產品之生產
- 同一生產區有不同產品之生產

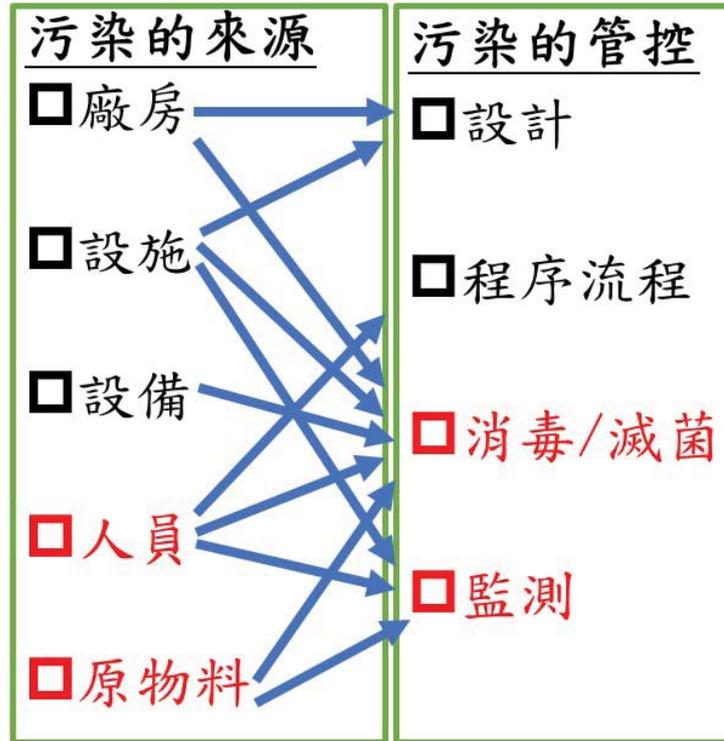
環境監控

- 微粒子
- 浮游菌
- 落下菌
- 人員、設備表面之監控

無菌操作

- 原物料之移入
- 降低污染風險之操作

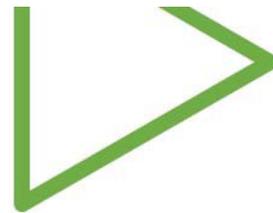
生產-無菌操作



生產-操作人員

主操作員及副操作人員(clean and Dirty person)

- ◆主操作員於grade A環境操作，副操作員幫忙移進或移出grade A之物件
- ◆主操作員與副操作員之著裝相同(包括穿戴無菌手套)
- ◆主操作員不得接觸未消毒或未滅菌的物品
- ◆主操作員於grade A環境下操作，雙手盡可能不離開grade A，若必須離開時，再進入grade A前，需更換或消毒無菌手套
- ◆副操作員負責執行不須無菌操作的步驟



生產-無菌物品的傳送



傳送路徑及如何傳送



脫包及表面消毒



減少進入Grade A
的次數



不能滅菌的設備移
入

生產-無菌製程操作之技巧

- 經常消毒，必要時更換無菌手套
- 無菌袖套？
- 已滅菌之器具如何擺放
- 減少介入的次數及程度
- 空氣流向與無菌操作
- 適當的潔淨室行為

生產-無菌
製程操作之
技巧

- All exposed product and product-contacting components should always remain in First Air (if present). Aseptic manipulations should be made in First Air from the HEPA filters, not having passed over any other components or blocked by the enclosure gloves. Good aseptic technique must still be adhered to at all times.
- Electrical equipment and controls pose a contamination risk and should be located outside the processing enclosure if possible. If that is not possible a second operator (not the primary operator) should adjust equipment settings as necessary. Pay special attention to equipment which exhausts air (e.g., mixers, blenders, etc.) that could contaminate the environment.

PDA TR 62 Recommended Practices for Manual Aseptic Processes (2013)

生產-無菌
製程操作之
技巧

- Liquid transfers should be made using peristaltic pumps outside the enclosure rather than through the use of automatic pipettes (due to concerns regarding exhausted air).
- Once the process design has been established, it should be rehearsed several times using all of the required items and placebo materials to refine the steps, location of items, etc. The use of engineering runs to develop the process is strongly recommended.

PDA TR 62 Recommended Practices for Manual Aseptic Processes (2013)



環境監控

- 環境監控計畫的制定及紀錄的保存
- 執行人員
- 監控方法、頻率、規格
- 監測時間點
- 監控位置
- 監控報告-判定、趨勢分析、菌種鑑別(in-house flora study)
- 執行方式、設備、培養基

ISO 14644	US FDA/Aseptic Processing Guidance)	USP <1116>	EU Annex 1 and WHO	Japan(Aseptic Processing Guidance)	JP XVI
ISO 5 ≥0.5 μ m 3520 ≥5 μ m 29	ISO 5/Class 100¹ 3520 ² Not specified	ISO 5/Class 100¹ 3520 ² Not specified	Grade A Grade B (at rest) 3520 20 ³	Grade A Grade B (at rest) 3520 20 ³	Grade A Grade B (at rest) 3520 Not specified
ISO 7 ≥0.5 μ m 352,000 ≥5 μ m 2,900	ISO 7/Class 10,000 352,000 Not specified	Class 10,000 352,000 Not specified	Grade B (operation) Grade C (at rest) 352,000 2,900	Grade B (operation) Grade C (at rest) 352,000 2,900	Grade B (operation) Grade C (at rest) 352,000 Not specified
ISO 8 ≥0.5 μ m 3,520,000 ≥5 μ m 29,000	Class 100,000 3,520,000 Not specified	Class 100,000 3,520,000 Not specified	Grade C (operation) Grade D (at rest) ⁴ 3,520,000 29,000	Grade C (operation) Grade D (at rest) ⁴ 3,520,000 29,000	Grade C (operation) Grade D (at rest) ⁴ 3,520,000 Not specified



Examples of sampling points

■ Worst case

- Air return
- Airflow retention/turbulent flow
- Operation area
- Near to the position of product exposure
- Access of room

■ Impact for product quality

■ Based on Risk

- Definitions
- Classification
- Disinfectant challenge testing(USP)

消毒劑的使用



DEFINITIONS

USP<1072>

Antiseptic—An agent that inhibits or destroys microorganisms on living tissue including skin, oral cavities, and open wounds.



Cleaning Agent—An agent for the removal from facility and equipment surfaces of product residues that may inactivate sanitizing agents or harbor microorganisms.



Disinfectant—A chemical or physical agent that destroys or removes vegetative forms of harmful microorganisms when applied to a surface.

Sanitizing Agent—An agent for reducing, on inanimate surfaces, the number of all forms of microbial life including fungi, viruses, and bacteria.

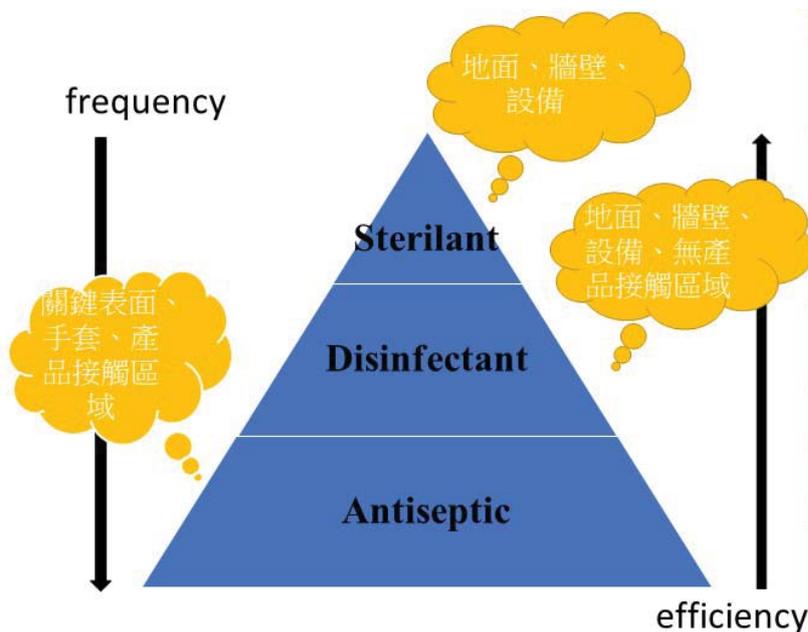


Sporicidal Agent—An agent that destroys bacterial and fungal spores when used in sufficient concentration for a specified contact time. It is expected to kill all vegetative microorganisms.



Sterilant—An agent that destroys all forms of microbial life including fungi, viruses, and all forms of bacteria and their spores. Sterilants are liquid or vapor-phase agents.

Classification



Chemical Entity	Classification	Example
Alcohols	General purpose disinfectant , antiseptic, antiviral agent	70% Isopropyl alcohol, 70% alcohol
Quaternary ammonium compounds	General purpose disinfectant , antiseptic	Concentration dependent on application, Benzalkonium chloride
Phenolics	General purpose disinfectant	500 µg per g Chlorocresol, 500 µg per g chloroxylenol
Hydrogen peroxide	Vapor phase sterilant, liquid sporicidal agent, antiseptic	4 µg per g H ₂ O vapor, 10%–25% solution, 3% solution
Peracetic acid	Liquid sterilant, vapor phase sterilant	0.2% Peracetic acid, 1 µg per g peracetic acid
Ethylene oxide	Vapor-phase sterilant	600 µg per g Ethylene oxide
Ozone	Sporicidal agent	8% Gas by weight
Chlorine and sodium hypochlorite	Sporicidal agent	0.5% Sodium hypochlorite
Aldehydes	Sporicidal agent	2% Glutaraldehyde

選擇消毒劑時，應考慮以下幾點：

- ✓ 微生物的數量和類型；
- ✓ 市售消毒劑的活性範圍；
- ✓ 消毒劑的濃度，使用方法和接觸時間；
- ✓ 被消毒的接觸表面性質及其與消毒劑的相容性；
- ✓ 接觸表面上存在可能使消毒劑失效的有機物量；
- ✓ 消毒劑保持在表面上的殘留殺菌活性；
- ✓ 重複使用消毒劑對設備的腐蝕性；
- ✓ 操作人員使用消毒劑的安全考慮；
- ✓ 消毒劑與清潔劑和其他消毒劑的相容性；
- ✓ 計劃的消毒劑輪換；
- ✓ 避免消毒劑污染藥品而需要採取的步驟。

微生物產生對消毒劑的耐藥性：

- ✓ 消毒劑通常以高濃度施用於非蓬勃生長的低量微生物，因此產生抗藥性較低。
- ✓ 來自環境監測程序中最頻繁檢出的微生物與消毒程序中使用的消毒劑，定期進行測試以確認其敏感性
- ✓ 不同物種對不同的消毒劑之致死作用的抵抗力有差異。

summary

- 應以病人的安全為最大考量
- 風險管理觀念的導入
- 符合法規與實際面考量
- 技術及製程的精進

Thank you