

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「提升國內無菌與新興生醫藥品品質管理之研究」

新興生醫藥品 GMP 訓練活動

日期：民國 111 年 4 月 15 日

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位：(TPDA) 社團法人中華無菌製劑協會

講 師 資 料

蕭學英 GMP 專家 / 社團法人中華無菌製劑協會

時 間 表

時 間	內 容	講 師
13:00-13:30	報 到	
13:30-13:40	長 官 致 詞	TFDA 監管組代表
13:40-15:00	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ATMP 製程確效 (1): ● 製程確效說明與其重要性 ● 製程確效基本要求 	蕭學英 GMP 專家
15:00-15:20	休 息	
15:20-16:40	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ATMP 製程確效 (2): ● 無菌製程模擬法規要求與實務 	蕭學英 GMP 專家
16:40-17:00	交 流 討 論 / 課 後 評 估	

目 錄

	頁次
□ 新興生醫產品(ATMP).....	2
□ 製程確效.....	6
□ 製程確效基本要求.....	18
□ 無菌製程模擬法規要求與實務.....	22
□ 培養基充填確效試驗.....	26
□ 無菌模擬充填之先決條件.....	28
□ 關鍵管制參數之確認.....	42
□ ATMP無菌製程之設計.....	43
□ 培養基充填確效程序.....	49

「精進無菌與新興生醫藥品品質管理接軌國際之研究」

新興生醫藥品 GMP 訓練

ATMP 製程確效

主講人：蕭學英

2022/04/15

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

1

ATMP 製程確效

時 間	內 容
13:40-15:00	ATMP製程確效(一) <ul style="list-style-type: none"> 製程確效 說明與其重要性 製程確效 基本要求
15:00-15:20	休 息
15:20-16:40	ATMP製程確效(二) <ul style="list-style-type: none"> 無菌製程模擬 法規要求與實務
16:40-17:00	三. 交流討論 / 課後評估

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

2

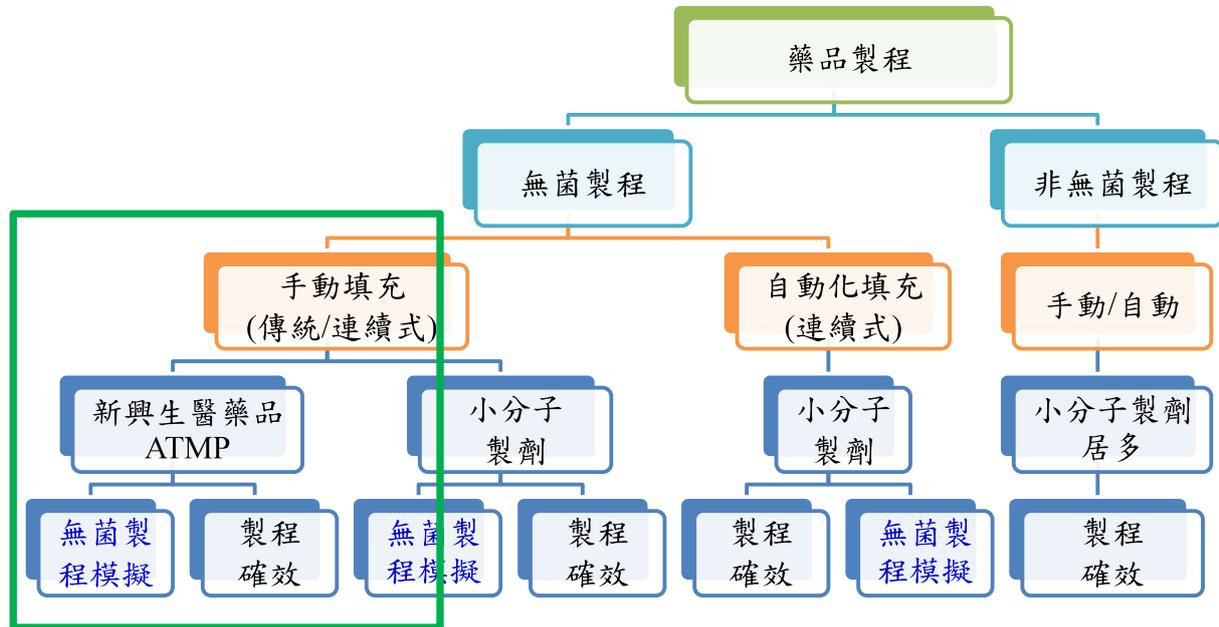
Reference

- 西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)草案 2022年
- PIC/S 2021 GUIDE TO GMP FOR MEDICINAL PRODUCTS [Annex 2A](#), Manufacture of [ATMP](#) for human use.
- EU 2017 Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to [ATMP](#)
- Guidance for Industry on Sterile Drug Products Produced by [Aseptic Processing](#), FDA 2004
- PDA TR62 Recommended Practices for [Manual Aseptic Processes](#).
- PIC/S GMP Recommendation on the [Validation](#) of Aseptic Processes
- USP <1046> CELLULAR AND TISSUEBASED PRODUCTS

ATMP製程確效（一）

- 製程確效 說明與其重要性
- 製程確效 基本要求

醫療藥品生產製造程序



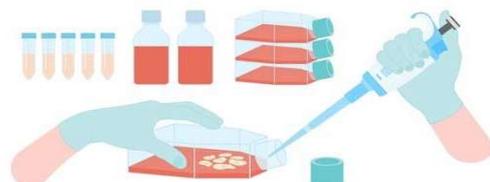
2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

5

新興生醫藥品 (ATMP)-1

- 新興生醫藥品(ATMP)：源於產品的性質和製造方法，產品製造、控制和給藥方式一些特殊預防措施成為必要。
- ATMP之製造：從控制種子批次和細胞庫到完成和測試。針對特定產品，製程採用不同的設計和控制，避免產品可變性和須符合法規要求。
- 生產起始原料、ATMP 活性物質或 ATMP成品：來定義所需生產製程。
- 微生物污染：使用的材料和加工條件旨在為特定細胞和微生物生長提供條件，這也會為外來微生物污染物（例如細菌、真菌）提供了機會。
- 連續製程：ATMP之原料藥Active substance和最終產品之間的製造過程，在某些情況下屬之。



參照: PIC/S Annex 2A Manufacture of ATMP for hum

shutterstock.com - 2106066857

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

6

新興生醫藥品 (ATMP)-2

- 減少污染關鍵考慮因素：製程、設備、設施、公用設施的設計、緩衝液和試劑的製備和添加條件、取樣和操作員培訓是考慮因素。
- 經基因改造之有機體的製造與管制：需遵從其他當地的、國家的或地區的要求。在處理任何基因改造之有機體的設施，應建立適當的圍堵並維持之。
- 生物安全等級：為了建立並維持，應依照國家法律規定。GMP及該等要求應共同遵守。
- 產品規格：（例如，在藥典個論、臨床試驗許可與上市許可的規格），將主導原料與物料是否與在何製造階段可以具有經界定的負荷菌量或需為無菌。
- 製造規格：必須與明訂於臨床試驗許可或上市許可之規格一致。

參照: PIC/S Annex 2A Manufacture of ATMP for human use

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

7

新興生醫藥品 (ATMP)-3

- 適當環境管制與監測之應用：使用結合原位清潔及滅菌系統之密閉系統、無菌拋棄式設備等措施。可減少污染的風險。
- 無菌操作：生物原料不能滅菌必須執行，使污染物之導入減到最少。抗微生物劑之使用並非取代無菌製造之要求。
- ATMP 品質管制 (QC)：結合獨特生物學方法與標準物理-化學含量測定。
- 關鍵品質管制：起始物與原料之適當管制、完善界定ATMP 原料藥特性與ATMP 藥品放行測試，是構成部分。
- 穩健的製程：在生物原料藥與藥品的製造上，製程管制也特別的重要性。
- 被授權人：應審查製程紀錄、環境監測結果、製程參數監測、分析結果與來自標準程序及計畫書之所有偏差，評估各批次產品的品質。
- 未經被授權人認可：每一生產批次皆已依臨床試驗許可、上市許可與任何有關藥品生產、管制及放行的法規之要求生產及管制前，該ATMPs 不得銷售或供應。

參照: PIC/S Annex 2A Manufacture of ATMP for human use

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

8

ATMP 製造活動說明性指引- Annex 2A(列舉)

產品舉例		適用於 Annex 2A 之製造步驟		
基因治療： 基因改造細胞	起始組織 / 細胞 之捐贈、採集與 測試	質體之製造	活體外細胞之基 因改造	配方調製、充 填
		載體之製造		
體細胞治療	起始組織 / 細胞 之捐贈、採集與 測試	MCB、WCB 或初 代細胞批或細胞池 之建立	<u>細胞分離、培養 物純化、與非細 胞組成物合併</u>	<u>配方調製、 合併、充填</u>
組織工程產品	起始組織 / 細胞 之捐贈、採集與 測試	起始處理、分離 與純化，建立 MCB、WCB、初 代細胞批或細胞 池	<u>細胞分離、培養 物純化、與非細 胞組成物合併</u>	<u>配方調製、 合併、充填</u>

參照：西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)草案 2022年

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

9

GMP 應用於 ATMP 製造之部分實例- Annex 2A(列舉)

圖 1：基因治療 mRNA ATMP 製造之範例	圖 2：體內病毒載體基因治 療 ATMP 製造之範例	圖 3：自體 CAR-T 治療 ATMP 製造之範例	
ATMP 製造 轉錄 ↓ 純化 ↓ 收成 ↓ 配方調製 ↓ 充填 ↓ 儲存 ↓ 為病人取用之配送	ATMP 製造 建立 MCB 或 WCB ↓ 解凍 ↓ 轉染 ↓ 誘導 ↓ 收成 ↓ 純化 ↓ 配方調製 ↓ 無菌過濾 ↓ 充填 ↓ 儲存 ↓ 為病人取用之配送	病毒載體產品製造 建立 MCB 或 WCB ↓ 解凍 ↓ 轉染 ↓ 誘導 ↓ 收成 ↓ 純化 ↓ 無菌過濾 ↓ 調配 ↓ 儲存	ATMP 製造 病人細胞之捐贈或採集 ↓ 轉導 ↓ 增殖 ↓ 收成 ↓ 配方調製 ↓ 充填 ↓ 儲存 ↓ 為病人取用之配送

參照：西藥藥品優良製造規範(第一部、附則)草案 2022年

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

10

ATMP生產操作（Production Operations）

- ATMP生產操作：
包括填充、包裝和（如適用）冷凍保存，應遵循明確的製程，旨在確保產品品質、一致的生產，並遵守相關製造中設定的品質要求和營銷/臨床試驗授權。
- 製程之調整：
研究性 ATMP 隨著對過程知識的增加，可能需要調整製程，包括品質控制。仔細控制和記錄至關重要。
- 定期審查製程及其控制策略：
在臨床試驗的早期階段考慮減少製程變異性和提高產品週期不同階段的可重複性，酌以改進是很重要。
- 新製造配方或製程之適用性：
當採用時應該證明對生產變化的影響。

參照：EU 2017 Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to ATMP

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

11

製程確效（Process Validation）

製程確效（Manufacturing process validation）之必要：

- 何謂製程確效：是品質保證的組成部分。這涉及系統(systems)、製造程序(processes)和廠房設施(facilities)有系統研究。
- 目的：確定所有系統按照規格充分和一致地執行其預期功能，穩健的生產具有所需屬性和品質的產品。
- 基本要素：確保醫療產品純淨(pure)、效能(efficient)、保存(save)並保持其品質(quality)。
- 製程確效著重於：關鍵的操作（製程）參數，或影響產品品質之其他輸入參數需要加以識別、確效與文件化，且須維持在要求範圍之內。
- 通過製程確效實現：
製程優化process optimization和品質保證assurance of quality。

Ref.: Annex 2A, Manufacture of ATMP for human use

2022/04/15

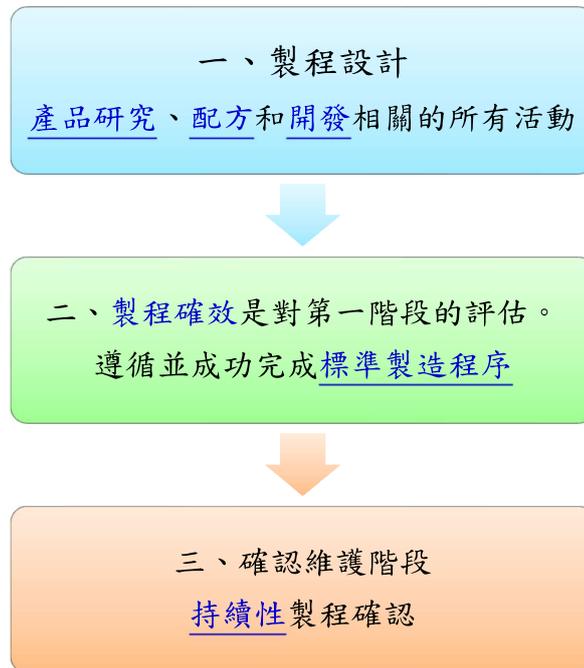
ATMP製程確效 主講人 蕭學英

12

製程確效 (Process Validation)

製程確效之階段 The Process Validation Stages :

- 在產品和製程的生命週期中發生的系列活動，主要分為三階段。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

13

製程確效 (Process Validation)

- 成功的製程確效：通常具備穩健的產品開發過程即能達成。

包含：



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

14

製程確效 (Process Validation)

- 先期性確效計畫：在產品認可前進行。回溯性確效是不能接受的方法。
- 新產品之製程確效：應涵蓋預定上市產品的效價（含量）及製造的場所。
- 持續性確效計畫：對於新產品，基於來自開發階段之製程知識，應適當合併，可用涵括法（Bracketing）以證明是合理。
- 上市許可：對於舊產品的場所移轉，其製程與管制必須遵循現行標準。
- 品質屬性與製程參數：為確保製程的確效狀態及產品可接受的品質，需要一致地符合。
- 關鍵性與否：考慮風險評估結果和製程參數與品質屬性經確認應予以文件化。
- 批次之批量：確效所製造批次的批量與預定商業規模批次之批量應相同，並應在 GMP 指引中有所規定。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

15

無菌生產製造 Aseptic Manufacturing

- 大多數ATMP不能進行最終滅菌。在這種情況下，製造過程應當在無菌條件下進行，（即盡可能防止微生物污染下進行）。
- The majority of ATMPs cannot be terminally sterilised. In such cases, the manufacturing process should be conducted aseptically (i.e. under conditions which prevent microbial contamination).
- 為了確保無菌產品確實無菌，必須對滅菌、無菌充填和封裝操作進行無菌製程確效。應使用微生物生長培養基代替產品對無菌製程操作進行確效。

To ensure the sterility of products purporting to be **sterile, sterilization, aseptic filling and closing operations** must be adequately validated. An aseptic processing operation should be validated using a **microbiological growth medium** in place of the product.

Ref.: The Rules Governing Medicinal Products in the EU-Good Manufacturing Practice
“Good Manufacturing Practice for ATMPs”

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

16

無菌製程確效 Aseptic Processing Validation-1

- 無菌製程確效包括 製程模擬測試。

The validation of aseptic processing should include a process simulation test.

- 無菌製程模擬測試是使用 無菌微生物生長培養基和/或安慰劑（例如，證明 細胞培養基能支持細菌生長）的製程，以測試製造程序足以在生產期間防止污染的效能。

The aseptic process simulation test is the performance of the manufacturing process using a sterile microbiological growth medium and/or placebo (e.g. culture media of cells which is demonstrated to support the growth of bacteria) to test whether the manufacturing procedures are adequate to prevent contamination during production.

Ref: The Rules Governing Medicinal Products in the EU-Good Manufacturing Practice

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

17

無菌製程確效 Aseptic Processing Validation-2

- 製程模擬應書面 記錄結果和結論。
- 測試應遵循常規製造過程，並在 實際生產作業相同位置 進行。
- 應著重在操作人員執行會涉及 開放製程 的所有操作步驟。
- 應考量該製程的所有潛在 干預 和 挑戰。

- Results and conclusions should be recorded.
- The process simulation test should follow as closely as possible the routine manufacturing process and it should be conducted in the same locations where the production occurs.
- The process simulation should focus on all operations carried out by operators involving open process steps.
- All potential interventions and challenges to the process should be considered.

Ref: The Rules Governing Medicinal Products in the EU-Good Manufacturing Practice

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

18

無菌製程確效 Aseptic Processing Validation-3

- 無菌製程確效：包括製程確效和無菌製程模擬測試。
- 無菌製程模擬測試：是使用無菌微生物生長培養基和/或安慰劑（例如，被證明支持細菌生長的細胞培養基）的製造過程的性能，以測試製造過程是否足以防止污染期間生產。
- 適當的模擬模型 simulated model：（例如，使用製造套件的替代工具（“模擬材料”）只要是合理的則可接受。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

19

手動無菌製程

Manual Aseptic Processes (MAP)

手動無菌製程 (MAP) 操作：

- 疫苗製備、細胞培養、基因治療、臨床和商品生產以及藥局配製和分裝等，大都是進行MAP。

MAP與自動化操作不同，造成操作和評估上的挑戰，這些差異為：

- 操作人員及其活動是最大微生物污染來源。
- 操作人員對微生物學須具備理解力和訓練考核合格。
- 須考量無菌性和確效，以免施用於人體產生危害風險。
- 偏差或失敗會與以下因素有關：
 - 複雜的無菌程序任務
 - 操作員進行重複性與無菌作業的持續時間
 - 人員變動

*MAP的設計及APS程序的設計要充分考慮到上述人為因素。

參照：PDA TR62 Recommended Practices for Manual Aseptic Processes.

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

20

手動無菌製程

Manual Aseptic Processes (MAP)

生產規模：

- MAP是小規模生產，在潔淨室或是隔離器，對於環境設施、人員和設備以及整體流程管控與大規模無菌充填是一致。

生物安全櫃BSC：

- 保護操作員和外部環境免受櫃內感染物或危險材料的侵害。

BSC空氣：

- 從BSC進出的空氣，在進入機櫃或排放到外部環境之前均需經過HEPA過濾。
- 為保護處理的物料和工作人員較安全的作業。

背景環境要求：

- 使用BSC進行MAP時是動態，背景環境相當為ISO 7。
- 使用隔離器在風險管理程序下可放寬採用ISO 8背景環境。

參照：PDA TR62 Recommended Practices for Manual Aseptic Processes.

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

21

手動無菌製程確效

Manual Aseptic Processes (MAP) Validation

- 手動無菌製程模擬研究：包括配製（混合）、過濾和充填合適的培養基。
- 可接受適當的模擬模型（例如，使用製造套件的替代工具“模擬材料”）。
- 需要長時間的製程步驟，可以開發替代方法。
- 應風險考量來模擬縮短某些活動（例如離心，培養）的時間。
- 可將製程的關鍵階段分開單獨模擬，前提是要評估每個階段之間的過度程序。
- 當使用密閉隔離系統製造ATMP時，製程模擬應著重於與密閉隔離系統相連接的步驟。

參照：PDA TR62 Recommended Practices for Manual Aseptic Processes.

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

22

手動無菌製程確效

Manual Aseptic Processes (MAP) Validation

- 填充容器培養：應倒置培養基/安慰劑接觸容器/封閉物的所有內部表面。
- 培養時間和溫度：應合理並適合模擬製程和選擇培養基/安慰劑。
- 零生長：目標結果。
- 鑑定：填充容器中的所有污染物應進行。
- 評估結果：特別是與產品整體品質和生產製程適用性有關結果。
- 詳細調查原因：檢測到的任何生長。
- 矯正和預防措施：檢測到生長表示系統潛在性的失敗，則應評估自上次成功培養基填充模擬測試後對每批生產的潛在影響，並採取適當的措施。

Ref: The Rules Governing Medicinal Products in the EU-Good Manufacturing Practice

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

23

ATMP製程確效（ATMP Process Validation）-1

- 在製程確效期間，應考量組織/細胞可取得數量之潛在限制。必須實施可獲得最大製程知識之策略。
- 早期階段臨床試驗（I期與I/II期）為探索所製造之ATMPs，是被期望隨各試驗期相關之知識與風險程度進行確效。
- 對於所有無菌製程，無菌製程模擬應作為初始確效之一部分予以執行，並在隨後遵照附則1於每六個月重複之。
- 當起始原料有短缺時，於製程確效期間使用替代材料是可被接受的。起始原料替代材料之代表性應加以評估，

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

24

ATMP製程確效（ATMP Process Validation）-1

- ATMP製程確效：製程可以在特定參數範圍內始終如一地產生新興生醫藥品結果的書面證據。
- 固有的可變性：原材料的特性會導致成品某種程度的變化。
- 目的：證明成品特性在給定範圍內即符合允收標準。
- 執行製程確效：在常規條件下製造合格三個連續批次。
- 實用的製程方法：大多數ATMP所特有的有限細胞/組織之可用性需要來開發。
- 製程確效方法：應考慮可用組織/細胞的數量，並應著重於從每批處理的製程中獲得最大的製程經驗。
- 使用替代材料（細胞）確效：當缺少起始原料時為證明生產的一致性可使用。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

25

ATMP製程確效（ATMP Process Validation）-2

- 併行確效：由於起始材料的有限可用性和/或患者的受益風險比很高，因此可同時進行確效。應定期檢查批次生產的數據，以確認製程能夠確保符合銷售許可中的規定。
- 採用併行確效方法：應該有足夠的數據來支持該批產品符合定義的標準結論。應正式記錄，並在批次確效之前提供給QP。
- 密切相關產品的驗證策略：如果相同的生產平台用於緊密相關的產品（例如，相同的生產製程生產病毒載體的轉基因細胞），則每種新產品的確效應基於合理風險評估且有記錄。
- 研究性ATMP：不會對ATMP的製造過程進行確效，但應適當監測和管控措施以確保符合臨床試驗授權的要求。無菌製程和消毒程序已得到確效。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

26

ATMP 產品品質與製造管控-1

一. 遵循法規	GTP、PIC/S GMP、USP、中華藥典等	
二. 製造原料 • 細胞 • 試劑 • 賦形劑	1. 來源品質證明	1. 來源說明、品管檢驗和檢驗成績書COA。
	2. 微生物測試	無菌試驗、內毒素、黴漿菌、 體外與體內病毒測試 外來物質等測試。
三. 細胞產品製造與製程管控	1. 細胞製備 2. 關鍵製程與管控 3. <u>製程確效</u> 4. 儀器設備	1. 製程描述與流程圖。 2. 管控方法與允收標準。 3. 製程確效計劃書與結果。 4. 3Q合格之所有製程用儀器設備。
四. 細胞產品特性分析	1. 鑑別	組織相容性標記及基因多型性分析
	2. 微生物測試	a. 無菌測試 b. 黴漿菌 c. 外來病原測試
	3. 純度	a. 熱原性/內毒素 b. 製程不純物 c. 細胞不純物
	4. 細胞存活率, 等..	

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

27

ATMP 產品品質與製造管控-2

五、最終產品之放行測試	1. 鑑別	組織相容性標記及基因多型性分析
	2. 微生物測試	a. 無菌試驗 b. 黴漿菌 c. 外來病原測試
	3. 純度	a. 熱原性/內毒素 b. 製程不純物 c. 細胞不純物
	4. 細胞存活率, 外觀檢查等..	
	*放行測試之分析方法應執行方法適宜性確認。	
六、批次分析結果	製程耐變性和一致性	至少三個確效批次分析結果證實
七、參考細胞標準品	參考細胞標準品具一定效價、品質和安定性。	
八、容器密封系統	細胞治療產品之合適性評估測試。	
九、安定性試驗	1. 製程中產品	a. 完整性
	2. 最終產品	b. 無菌性 c. 活性
參照：人類細胞治療產品查驗登記審查基準，USP<1046> CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS		

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

28

Final Product Release Testing/Safety Testing

Release Test	Test Method	Criteria
Sterility	USP <71> 中華藥典 生物藥品檢驗基準	Negative
Mycoplasma	USP<63>	Negative; not detected
Endotoxin	USP <85>	< 5 EU/Kg 0.2 EU/Kg intrathecal
Reference: USP<1>, USP<1046>CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS		

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

29

範例 Cytokine-Induced Killer (CIK) Cells, In Vitro Expanded under GMP Conditions 範例僅供參考

- 細胞激素誘導殺手 (CIK) 細胞：新興生醫藥品ATMP，根據優良製造規範 (GMP)其生產和冷凍過程須在臨床使用前進行確效，並確認其作為藥物製劑的安定性。
- CIK 細胞設計安定性程序：為評估GMP 製造冷凍保存的 CIK 細胞，在冷凍後不同時間段與新鮮 CIK 細胞進行比較其活力、特性和效價。
- 評估每個階段的最壞情況：冷凍保存方法、運輸以及不同過程階段（冷凍前、冷凍和解凍後）的時間長度對 CIK 細胞安定性的影響。
- 評估冷凍運送程序：加入冷凍溶液後，擴增的 CIK 細胞可存活之時間，冷凍保存在乾冰中運輸時，評估其保留之細胞作用力。
- 對照樣品：在試管中相同冷凍保存，用於進一步分析。
- 安定性計劃數據：可為 CIK 細胞在臨床環境中的正確使用提供資訊。

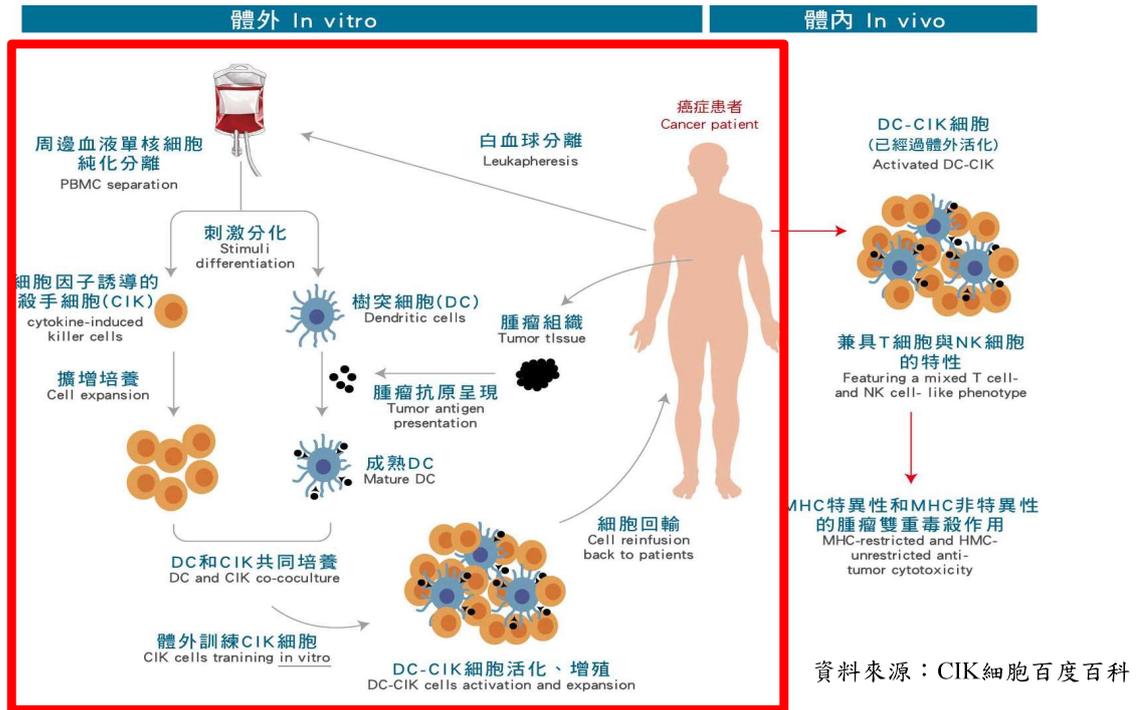
2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

30

範例 細胞激素誘導殺手 (CIK) 細胞 範例僅供示意參考

Cytokine-Induced Killer (CIK) Cells, In Vitro

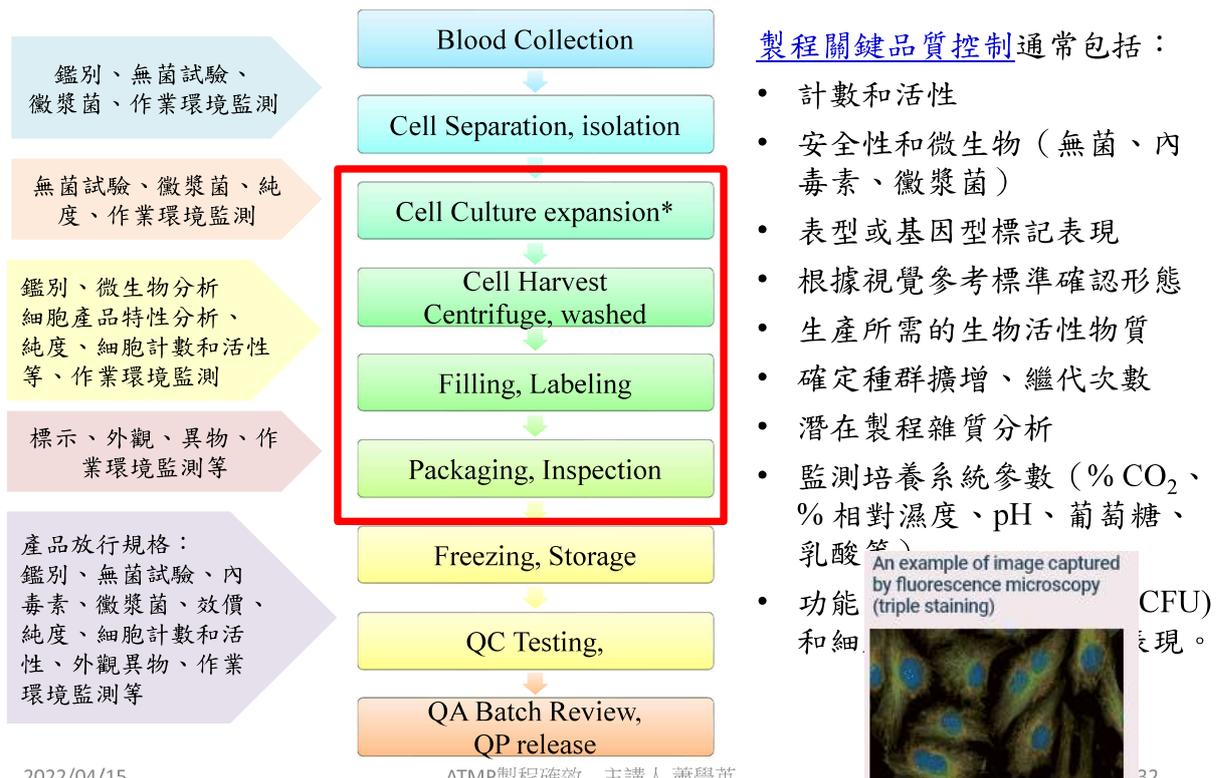


2022/04/15

ATMP 製程確效 主講人 蕭學英

31

範例 Process Flow Chart 範例僅供示意參考



2022/04/15

ATMP 製程確效 主講人 蕭學英

32

Overview of Final Product Release Testing-1

Release Test	Examples	Criteria
Sterility	USP <71>	Negative
Mycoplasma	Direct and indirect culture method (FDA)	Negative; not detected
Endotoxin	USP <85>	<5 EU/kg (<0.2 EU/kg intrathecal)
Identity 鑑別	<ul style="list-style-type: none"> • Surface marker determination 表面標記測定 • Isoenzyme analysis 同功酶分析 • Genetic fingerprint 基因指紋 • Morphology 形態 • Bioassay 生物測定 • Biochemical marker 生化標記 	Product specific 產品規格
Purity 純度	<ul style="list-style-type: none"> • Percentage of viable cells 活細胞百分比 • Percentage of cells expressing specific marker(s) 表現特定標記細胞百分比 • Limits on undesired cell types 不需要細胞類型之限制 • Limits on process contaminants (e.g., serum) 製程污染物 (例如血清) 之限制 	Product specific 產品規格

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

33

Overview of Final Product Release Testing-2

Release Test	Examples	Criteria
Potency 效價	<ul style="list-style-type: none"> • Viable cell number 活細胞數量 • Colony-formation assay 菌落形成試驗 • Change in expression of specific genes 特定基因表現之變化 • Secretion of desired macromolecule 所需大分子之分泌 • Induction of secondary effect 次要效應之誘發 • Evidence of metabolic activity 代謝活動之證據 • Evidence of cell function 細胞功能之證據 	Product specific 產品規格
Dose 劑量	<ul style="list-style-type: none"> • Viable cell number 活細胞數 • Enumeration of specific cell population 特定細胞群之計數 • Total DNA 總DNA • Total protein 總蛋白質 	Product specific 產品規格
Others 其他	<ul style="list-style-type: none"> • Appearance 外觀 • Morphology 形態 • Size 尺寸 	Product specific 產品規格

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

34

製程確效(Process Validation)之基本要求-1

The Basic Requirements for Pharmaceutical Process Validation :

- 確效前之重要事項：確定確效中使用的設備正常運行並在給定範圍內工作。必須有確效資格驗證的建立和文件。
- 公用事業和設備：確保正確安裝並按規定執行或操作。
- 分析方法：測試前確認是已用於工廠。
- 設備和儀器：必須要校正使用，並製定預防性維護計劃。應確定重要步驟和過程變量，以建立操作範圍。
- 清潔消毒：在啟動製程前區域和設備必須完成。
- 人員培訓：進行設備和操作方面的培訓。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

35

製程確效(Process Validation)之基本要求-2

- 設備設施之3Q驗證：使用於製程確效的設備、廠房設施、公用設施與系統。
- 測試方法確效：應對其預定用途之測試方法。
- 製程知識：對於所有產品，不論其使用的方法為何，除非另有合理性證明，否則來自開發研究與其它來源的製程知識，應可在廠內被取得，且應為確效活動的基礎。
- 參與生產人員：對於製程確效批次，生產、開發或其他場所移轉等人員可能會參與；
- 應由受過訓練人員使用經核准的文件：依照 GMP 進行確效批次製造。期望生產人員參與確效批次的製造，以利對產品的瞭解。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

36

製程確效(Process Validation)之基本要求-3

單次使用之無菌系統 (Closed Systems) 裝置

- 封閉式系統結合使用：適用液體處理，在生物技術和填充完成操作與許多無菌連接器系統結合使用。易與封閉式系統或隔離器設計結合使用。
- 材料的兼容性和操作的靈活性：需受到關注。
- 品質合格驗收：需無菌試驗、內毒素和黴漿菌等微生物和安全性檢驗提供使用。
- 證明密閉狀態：使用密閉系統生產 ATMPs 時，應進行檢查以確保設備所有配件皆以正確方式連接。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

37

製程確效(Process Validation)之基本要求-4

- 供應商資格認可：在確效批次製造前，關鍵起始物料與包裝材料之供應。基於品質風險管理原則，應證明該供應商之資格並文件化。
- 確認製程管制策略：應可取得證明設計製程空間合理性（如有使用），與任何數學模式開發（如有使用）的基本製程知識。
- 確效批次之放行：該放行應預先加以界定。其所據以生產的條件應完全遵循 GMP，並符合確效允收標準、任何連續製程確認標準（如有使用）以及上市許可或臨床試驗許可等。

2022/04/15

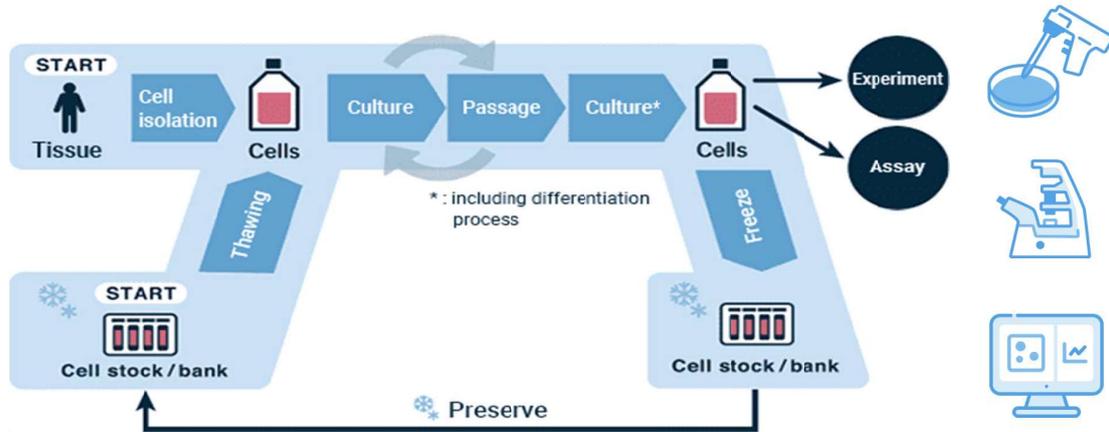
ATMP製程確效 主講人 蕭學英

38

製程確效(Process Validation)之基本要求-5

ATMP 製程(範例)

- 細胞培養之細胞製備：從細胞庫或從供體組織中分離細胞。



圖：基本細胞培養過程之流程圖

Ref.: <https://www.healthcare.nikon.com/en/ss/cell-image-lab/knowledge/process.html>

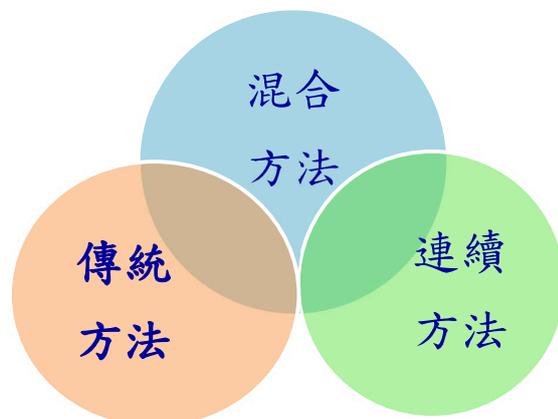
2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

39

製程確效 (Process Validation)

- GMP 對製程確效的要求：
需涵蓋整個製程生命週期。
- 製程確效的三種方法：
 - 傳統方法
 - 連續方法
 - 混合的方法



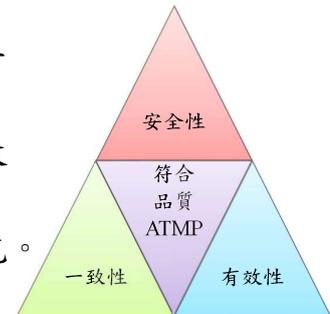
2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

40

傳統製程確效(Traditional process validation)

- **再現性**：在例行條件下製造數批最終產品，以確認其再現性。
- **製造的批次數量與取樣的樣品數量**：應基於品質風險管理原則，建立允許變異的正常範圍與趨勢以及提供足夠的評估數據。
- **符合品質之產品**：確定所需**批次數量**顯示該製程能一致地產出。
- **執行三個連續批次的確效**：以這初始**三個批次**的確效來運作。
- **持續性製程確效**：需要後續批次進一步數據予以補充。
- **制訂製程確效計畫書**：
該計畫書係根據**開發之數據**或**文件化之製程知識**，界定其**關鍵製程參數 (CPP)**、**關鍵品質屬性 (CQA)**與**相關允收標準**。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

41

ATMP製程確效計畫書(Process Validation Protocol)

ATMP製程確效計畫書	傳統製程確效計畫書
1. 書面文檔：製程確效策略。*流程圖	1. 主批次紀錄 ：製程描述與流程圖
2. 關鍵品質屬性和允收標準	2. 關鍵品質屬性：所要探討之摘要
3. 關鍵製程參數	3. 關鍵製程參數及其關聯 限量 的摘要
1) 設備/設施之明細表：包括測量/監視/記錄設備以及 校正 狀態	4. 設備/廠房設施：包括量測/監視/記錄設備在內連同其校正狀態的清單；
2) 分析方法清單：以及如何進行確效	5. 分析方法與方法確效（合適時）清單
3) 製程控制以及允收標準：擬定和選擇每個製程控制的原因	6. 製程中管制與允收標準：及每一製程中管制被挑選的原因
4) 附加測試：必要時根據允收標準進行	7. 執行追加測試與允收標準
5) 抽樣計劃及其依據	8. 抽樣計畫及其理論基礎
6) 記錄和評估結果的方法	9. 記錄與評估結果的方法
7) 批次放行和確認程序（如果適用）	10. 非關鍵屬性與參數：確效期間，將進行探討或監測的摘要及其納入的理由
8) 成品規格（如許可中所規定）	11. 成品規格

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

42

生命週期中之持續性製程確認 (Ongoing Process Verification during Lifecycle)

- 相關製程趨勢的評估：應監測產品品質，以確保在整個產品的生命週期中均維持於管制狀態。
- 製程確效的程度與頻率：應定期檢討持續進行之製程確認。在整個產品生命週期中修改要求是合適的。
- 文件化：持續性製程確認應在核准的計畫書或文件下執行，並製作相對應的結果報告文件。
- 統計工具：應用以支持關於特定製程之變異性及能力的任何結論，並確保在管制的狀態中。
- 持續性製程確認：應在整個產品生命週期中使用，以支持如同在產品品質檢討中文件化之產品確效狀態。
- 追加行動的需求：隨時間遞增的變更，應加以評估，例如，增加抽樣。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

43

ATMP製程確效 (二)

— 無菌製程模擬

ASEPTIC PROCESSING SIMULATION (APS) 法規要求與實務

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

44

一. 什麼是無菌製程模擬APS之培養基充填(Media Fill) ?

二. 相關法規規範

三. 無菌藥品培養基充填確效試驗

Media Fill Validation Test

- A. 先決條件 PREREQUISITES
- B. 設備/系統描述 EQUIPMENT / SYSTEM DESCRIPTION
- C. 關鍵控制監測參數之識別 IDENTIFICATION OF CRITICAL CONTROL MONITORING PARAMETER
- D. 研究設計 STUDY DESIGN
- E. 確效程序 VALIDATION PROCEDURE

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

45

一. 什麼是無菌製程模擬APS填充作業

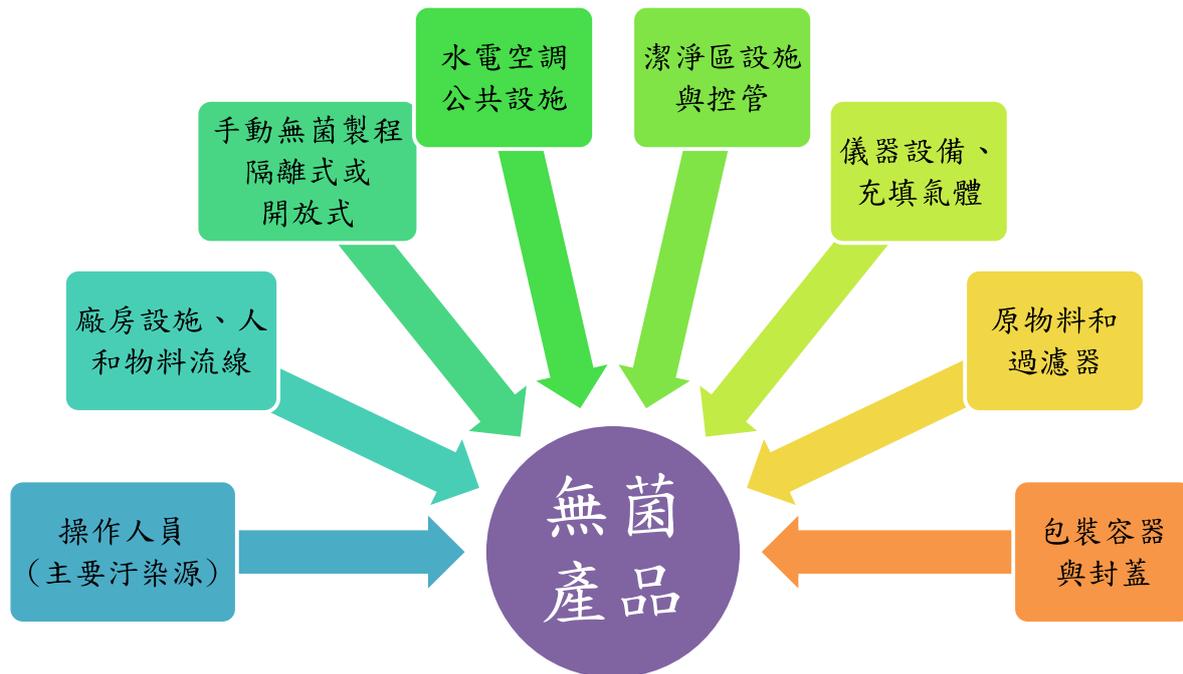
- 無菌模擬填充作業：或稱為「無菌製程模擬」，亦或稱為「培養基填充試驗」(即Media Fill)。
- 無菌微生物生長培養基：用來代替藥物溶液的無菌製程操作。
- 防止微生物污染的效能：測試實際無菌製程。
- 整體無菌製程確效之一部分：證明能生產無菌藥品的能力。
- 無菌操作熟練程度：評估作業人員。
- 確認無菌製程標準操作程序(SOP)之適用性。
- 確保無菌製程生產出所需品質的無菌藥品，符合cGMP要求。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

46

無菌製程微生物污染源



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

47

培養基充填(Media Fill)評估

培養基填充評估甚麼？

- 關鍵製程（無菌）設備：無菌組裝和無菌操作。
- 操作人員：具備資格並評估其無菌操作技術。
- 生產環境控制：足以滿足無菌製程生產無菌藥品所需的要求。
- 培養基充填：應在設備、製程作業、參與的人員以及充填時間方面，模擬正常的產品充填情況。

The media fill should emulate the regular product fill situation in terms of equipment, processes, personnel involved and time taken for filling as well as for holding.

- 評估目標：對於手動或自動無菌操作及操作規模大小都是相同。
- 除菌過濾器：培養基充填不會對生長培養基進行滅菌能力確效。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

48

培養基填充程序解決適用性的問題

- 最長運作時間：無菌生產線所允許，可能造成污染風險的相關因素。
- 正常干預：代表性次數、類型和複雜性。
- 非正常干預：事件，如，維修、停工、設備調整。
- 設備的無菌組裝：在啟動時和製程期間。
- 操作人員：最多數量及其活動。
- 無菌添加物：代表數量（物料容器和無菌膠塞等）或轉移。
- 換班、休息和無菌服更換。
- 無菌設備斷開/連接的種類。
- 無菌採樣
- 設備操作設定：生產線速度和操作介面
- 外觀檢查：填充容量、無菌容器密封或閉蓋系統
- 具體書面規定：無菌製程有關之所有程序。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

49

二. 相關法規規範

- PIC/S 2021 GUIDE TO GMP FOR MEDICINAL PRODUCTS Annex 2A, Manufacture of **ATMP** for human us.
- EU 2017 Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to ATMPs.
- FDA 2004年無菌製程指南Guidance for Industry on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing
- PIC/S GMP Recommendation on the Validation of Aseptic Processes
- PDA Recommended
- Ph Eur 5.1.1
- TFDA西藥藥品優良製造規範和作業指導手冊等
- USP相關章節

可提供以下相關程序和要求：

- 無菌製造和製程人員之培訓
- 環境控管和監測要求
- 無菌和非無菌成分的說明
- 品管放行標準如無菌試驗和熱原試驗...等。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

50

三. 培養基填充確效試驗 Media Fill Validation Test

- A. 先決條件 PREREQUISITES
- B. 設備/系統描述 EQUIPMENT / SYSTEM DESCRIPTION
- C. 關鍵控制監控參數之確認
IDENTIFICATION OF CRITICAL CONTROL
MONITORING PARAMETER
- D. 研究設計 STUDY DESIGN
- E. 培養基填充確效程序 MEDIA FILL VALIDATION
PROCEDURE

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

51

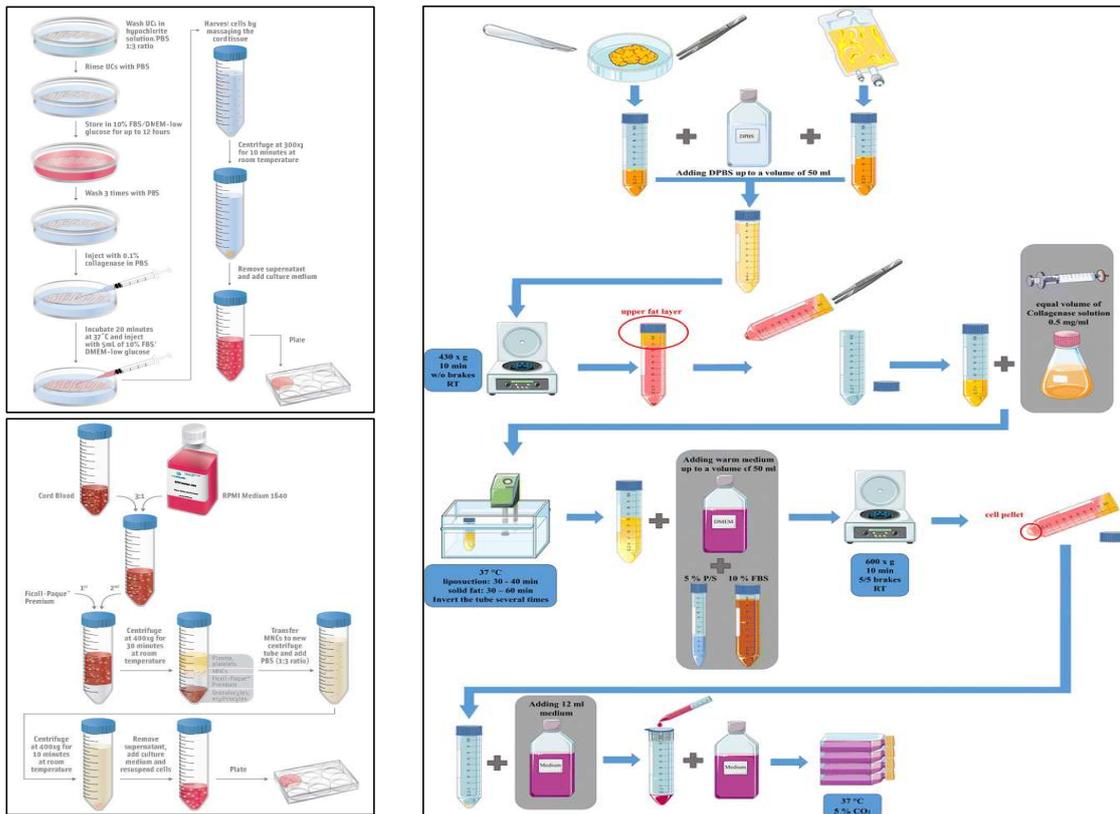
三. 培養基填充確效試驗 Media Fill Validation Test



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

52



資料來源: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-017-0258-9/figures/1>

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

53

A. 先決條件 PREREQUISITES

1. 建築與廠房設施 Buildings and Facilities
2. 操作人員培訓與驗證
Operational Personnel Training and Qualification
3. 儀器/設備、組件和容器/封蓋
Instrument/Equipment, Components and Container/Closure
4. 消毒與滅菌 Disinfection & Sterilization
5. 培養基 Media
6. 製程時間限制 Process Time Limitations
7. 手動無菌製程的設計原則

Aseptic Processing : Essential Elements



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

55

A. 無菌模擬充填之先決條件

- 核准：大豆酪蛋白消化培養液。
- SOP：無菌著裝和進入無菌區域的標準作業程序(SOP)。
- 環境監測：通過培養皿暴露，空氣採樣和表面監測程序及其SOP對生產區域進行。
 - 應補充由品質風險管理過程評估所得特定微生物（例如，宿主有機體，厭氧菌等）之存在的檢測方法。
- 操作人員監測：經由手指、拭子和擦拭測試方法及其SOP進行-
- 3Q驗證並定期確效合格：製造設備、系統設施（即HVAC、水、壓縮氣體）和CIP和SIP標準作業程序(SOP)。
- 操作人員：受過訓練或定期驗證的合格。
- 批次生產記錄(BMR, Batch Manufacturing Record)：批准用於培養基充填確效。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

56

A-1. 建築物與廠房設施 Buildings & Facilities

- 在ATMP和MAP製造過程中需為關鍵材料提供單向氣流保護的A級區(ISO 5)環境。如隔離器Isolator (open or closed)。
- 關鍵區域為執行ATMP和MAP操作提供適當的環境條件。
- ATMP和MAP設施、人員和設備：整體流程與大規模無菌充填環境是一致。
- 清潔與去污染確效：對於有機體與孢子之移除與去污染應經確效。
- 防止未去活化ATMP產品污染：在區域內移動或移除產品、設備、附屬設備（例如，用於校正與確效）與拋棄式物品時，防止經去活化的產品或類毒素製品與未去活化產品的污染。
- 圍堵與清潔程序：特定的以及在溢出情況下。

參照: PIC/S Annex 2A Manufacture of ATMP for human use

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

57

A-1. 建築物與廠房設施 Buildings & Facilities

無菌產品製造之受控環境評估

- 微粒計數器測量的粒徑是0.5 μm 或更大的粒子。空氣中的微生物通常附著在10 到 20 μm的微粒上。
- 需要符合產品中可見異物、不溶性微粒與無菌的品管項目要求（USP General Chapter <1> Injections），因此非活性微粒和微生物兩者的環境監控是很重要。
- 微生物監測程序：對清潔和消毒效果進行評估，並且也對監測人員對控制環境的生物負載的影響進行評估。
- 監測設備污染之風險：在ATMP處理活微生物及/或產芽孢菌類區域中，應注意源自使用某些監測設備（例如，浮游微粒監測）的風險。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

58

生物安全櫃及無菌操作台差異

- 生物安全櫃和無菌操作台：都具備HEPA過濾器，可攔截 99.97 % 直徑 0.3 μm 之顆粒，確保安全櫃中排出不含微生物之空氣。
- 生物安全櫃
 - 主要用來保護**操作者**、**實驗室環境**以及**實驗材料**，為避免暴露在感染性氣膠及濺出物而設計。
 - 不同保護類型，有I級、II級、III級生物安全櫃（BSC）。
 - I級、II級生物安全櫃，空氣從前面之開口處以 0.38 m/s 之低速進入安全櫃，以避免感染性逸出。
 - II級安全櫃約 70 % 之空氣經 HEPA 過濾重新返回操作區域，而約 30 % 則經過排氣HEPA 過濾器排除不含微生物之空氣。
- 無菌操作台
通常水平及垂直**外吹氣流**操作台，主要用來防護實驗材料，避免操作過程中暴露於微生物污染。
- 都須經完整性測試予以確效。

2022/04/15

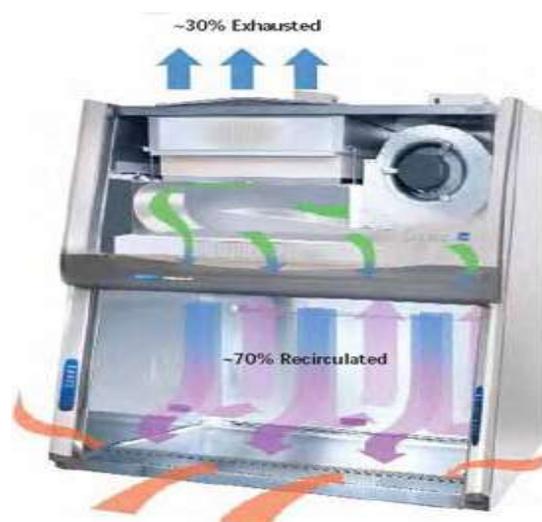
ATMP製程確效 主講人 蕭學英

59

生物安全櫃（BSC）

生物安全櫃（BSC）

- 旨在**保護操作人員**和**保護操作人員所在的外部環境**免受機櫃內部感染或危險材料的侵害。
- 由於空氣是從周圍環境**流入**BSC，若處理的材料可能會引起**操作人員安全**和**環境危害**成為關注的問題時，應使用生物安全櫃。



*櫃門開啟高度須經確效

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

60



PIC/S GMP GUIDE (ANNEXES) PE 009-11 Air Classifications

Grade	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined

Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:

Grade	Recommended limits for microbial contamination ^(a)			
	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours ^(b)	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

61

A-2. 人員培訓和驗證 - 製程操作 Personnel Training & Qualification

- 人：在ATMP和MAP中是最高的污染源，是最關鍵的操作變數。
- 操作與支援人員：須精通其分配的任務，需培訓和資格驗證。
- cGMP培訓要求通常包括的要素：
 - 具備基本的微生物學原理和概念。
 - 了解污染的產生、傳播和消毒滅菌去污。
 - 了解污染風險的控制，良好個人衛生習慣、正確無菌著裝和優良無菌操作。
 - 了解病患接受非無菌產品的後果。
 - 操作人員需在直接監督下，通過挑戰和評估技能熟練程度達到要求，以便獨立完成工作。
 - 操作人員的培訓應記載及保存有關書面記錄。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

62

A-2. 人員培訓和驗證 - 製程操作 Personnel Training & Qualification

- 人員的健康狀況：為產品的安全性，應納入考慮。人員之健康狀態發生任何變化可能對產品品質有不良影響時，應排除其在生產區中工作，並且保存適當的紀錄。
- 卡介苗與結核菌素產品的生產：應限由接受免疫狀態或胸部 X 光定期檢查監測的人員執行。
- 工作人員健康的監測程度：應與風險對等，對於涉及危害性有機體的人員應當尋求醫療建議。
- 人員之交叉污染：不得從暴露於活微生物、基因改造生物、毒素或動物之區域穿越至處理其他產品、去活化產品或不同有機體的區域。

參照: PIC/S Annex 2A Manufacture of ATMP for human use

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

63

A-2. 人員培訓和驗證-製程操作 Personnel Training & Qualification

- 操作人員需通過驗證合格，以確認可執行無菌技術作業。並須定期再驗證評估。
- 操作人員必須始終如一地優秀執行無菌任務：無菌著裝、無菌組裝和無菌技術，不會產生任何污染。

無菌著裝驗證：

- 最基本且需首先成功完成的無菌操作。
- 無菌表面監測評估：包括，手套、前臂和前胸。即執行MAP靠近身體的位置。
- 合格：每次著裝訓練後需監測證明。允收標準為無菌落生長。
- 定期驗證：應確認著裝操作能保持一致。
- 長期未著裝：需再驗證。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

64

A-2. 人員培訓和驗證-製程操作 Personnel Training & Qualification

- MAP比自動無菌處理更具風險更容易受到人體污染。
- ATMP或MAP的干預非常頻繁，並且若設備設計欠佳會變得複雜。
- 操作人員須直接操作無菌設備和材料（通過培養基充填）以證明其無菌技術。要求操作員在這些評估中證明其無菌操作熟練。

風險管理

- ATMP或MAP可能導致內毒素水準升高和缺乏無菌性保證的製程失敗對患者安全構成了重大風險。
- 鑑於當前的無菌測試方法，檢測到製程失敗的能力很低。
- 對產品無菌性產生不利影響而失敗的可能性更高且更難以預測。
- 品質風險管理可是一種有效的識別和減少無菌製程風險的有效方法，從而提高了無菌性、內毒素控制和隨後的患者安全性保證。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

65

A-2. 人員培訓和驗證-微生物實驗操作 Personnel Training & Qualification

- 微生物測試執行和監督：應由經驗豐富，並具有微生物學或同等學歷的人員。
- 基本培訓：在被允許從事測試範圍所涵蓋的工作之前，工作人員應接受微生物學和相關實際經驗的培訓。
- 資格、培訓和經驗記錄：實驗室應保存所有人員參與測試和/校準、驗證和確效工作的描述。還應保留所有技術人員的記錄。
- 測試結果的意見和解釋：如果實驗室報告中有包含則應由具有適當經驗和相關專業知識的被授權人員進行，包括例如法規和技術要求以及允收標準。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

66

A-2. 人員培訓和驗證- 微生物實驗操作 Personnel Training & Qualification

- 實驗室管理階層：應確保所有人員都接受過適當的測試和設備操作培訓。應包括基本技術培訓，
 - 如培養皿製備、菌落計數、無菌操作技術、培養基製備、系列稀釋和鑑定的基本技術，使用相關客觀標準確定可接受性。
 - 如果人員被認為具有能力，仍應繼續定期監測，並提供再培訓與驗證。
 - 如果技術不經常使用，則應在進行測試之前驗證執行人員的能力。
- 應對人員進行必要之實驗室微生物控管程序培訓和微生物安全處理。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

67

A-2. 人員培訓和驗證-相關人員 Personnel Training & Qualification

監督、審核和稽核微生物控管與檢測的主管人員

- 必須熟知微生物學的基本原理、微生物的生理特徵、衛生與消毒、培養基選擇與製備、分類系統及滅菌知識。
- 微生物或環境微生物的理論知識的培訓。

相關作業人員：負責監控、設備維護、工程、清潔和準備。

- 熟悉微生物作業相關的準則，並完成以下相關培訓：
 - 無菌技術基本原理的說明
 - 生產的相關程序，還需要定期再培訓。
 - 產生污染的潛在原因的處理常識之間的關係。

所有作業人員共同具備

- 完成良好合適的操作培訓、具備**責任心**和**接受**監督管理。
- 良好的**個人衛生**和對**無菌更衣**過程細節關注的重要性。
- 只有**健康**的人員才能進入控管環境。
- 完整**訓練紀錄**，並經定期再確認。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

68

A-3. 儀器設備、組件和容器/封蓋 Equipment, Components and Container/Closure

設備驗證包括：

- 製程儀器設備：需通過3Q驗證與必要的定期校正與預防保養。
- 預防保養：無菌填充裝置應按照SOP定期計劃進行，墊圈和O形圈應定期檢查更新，經高壓滅菌循環後，可能會變脆讓外部空氣侵入。
- 設備故障：在測試中或清潔設備過程中發現，應立即通知QA。
- 定期執行監控：製程模擬、環境、消毒程序、設備清潔和滅菌（包括容器和密閉裝置）。
- 例行維護和設備再驗證：如：超低溫冷凍櫃、高壓滅菌鍋、HVAC（加熱、通風和空調）系統、水系統等。
- 定期完整性測試：對產品過濾器、容器、封蓋和通風口過濾器進行，更換後重新進行驗證。
- 所有驗證數據的整合：可為無菌生產產品提供必要的保證水準。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

69

A-3. 儀器設備、組件和容器/封蓋 Equipment, Components and Container/Closure

- ATMP和MAP所需的設備、原材料組件、容器、蓋子和其他物品：這些物品通常尺寸或數量較小，在去熱原/滅菌後以密封包裝的方式提供給製程環境。
- 去熱原/滅菌方法：需要自行滅菌確效或購入時驗收使用。
- 購買無菌容器/密閉容器時，還應採用適當的表面消毒程序以確保在進入無菌環境並用於生產中時，確保這些物品的無菌性。
- 表面消毒程序：需要執行有效之確效。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

70

A-4. 消毒與滅菌 Disinfection & Sterilisation

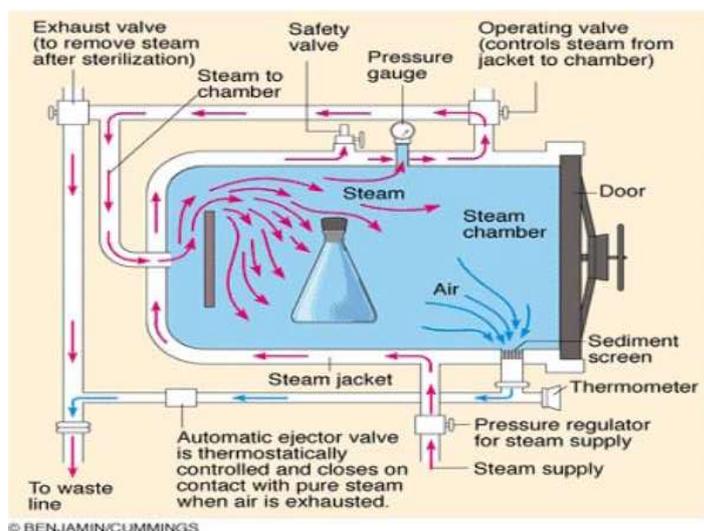
- 須針對產品的特性，應用合適的滅菌方式。
- 需要對起始材料和原料和賦形劑進行滅菌或購入無菌原料。
- 常應用的滅菌程序：
 - 乾、濕熱加熱法
 - 微孔過濾法
 - 化學去活性法
 - 放射法
- 所應用的滅菌程序在去除污染物是確效合格，同時仍能保持起始原料/原料和賦形劑的活性。
- 所採用的滅菌程序應符合藥典規定並確效合格。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

71

A-4. 消毒與滅菌 Disinfection & Sterilisation



Moist Heat Sterilization

Air removal test for autoclave



Biological indicator

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

72

A-4.消毒與滅菌 Disinfection & Sterilisation

微孔過濾法

- 不能滅菌的溶液或液體通過兩組孔徑為0.22微米或更小（pore size of 0.22 micron）的無菌過濾器過濾滅菌後，再進入預先滅菌的最終容器。
- 過濾器不應對產品產生負面影響，如除去組成分或釋出不良物質（Extractables and Leachables testing）。
- 應評估對微生物具截留特性以避免進入無菌容器中。以及最大允許壓差和使用溫度。
- 應包括微生物挑戰測試，模擬“最壞情況”的生產條件。
- 在使用前應確認消毒過濾器的完整性，並在使用後立即通過適當的方法進行在線測試確認。如氣泡點、擴散法、水侵入或壓力保持試驗（bubble point, diffusive flow, water intrusion or pressure hold test）。
- 不應將同一個過濾器用於不同批次。相同過濾器的使用不應超過一個工作天。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

73

A-4.消毒與滅菌 Disinfection & Sterilisation

化學消毒法 Disinfection

- 安全的消毒劑和清潔劑：應有COA和符合藥典之要求。
- 書面程序SOP：描述消毒劑和清潔劑的製備和儲存。
- 微生物污染：應監測這些藥劑。
- 保存期限：稀釋液應保存在預先清潔滅菌的容器中，除非經過滅菌處理，否則只能保存在規定的時間內。
- 無菌過濾：A級和B級區域使用的消毒劑和清潔劑，在使用前應無菌過濾，以濾除孢子等微生物。
- 殺孢劑之使用：尤其用於噴灑在無菌區中的組件和設備。
- 消毒劑的有效性：應驗證及在不同表面上的最短接觸時間。

*可參照USP<1072>Disinfectants and antiseptics

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

74

A-5.培養基 Media

培養基之品管驗收與製備

- 應有書面標準作業書(SOP)：涵蓋COA試驗用微生物菌株之製備、保存與培養的作業程序。
- 培養基供應商資格認證計劃：應有三批次培養基進行品管測試。測試應包括外觀檢查、pH、無菌和促進生長試驗。測試結果應符合證書 (CoA) 中報告的結果。
- 標準試驗菌株：從認可菌種中心取得，繼代培養不超過 5 代。(菌株的鑑識查核，包括形態學與生理特性)。
- 菌數試驗：指定之標準菌株應同時進行以確認菌數無誤。培養基品管驗收試驗可與產品試驗同時執行。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

75

A-5.培養基 Media

- 培養基的生長促進試驗 Growth Promotion Test

試驗用培養基：Soybean-Casein Digest Medium		
試驗菌種	培養溫度	培養時間
Bacillus subtilis 枯草桿菌-細菌孢子	32.5°C +/- 2.5°C	not more than 3 days
Aspergillus Niger 黑黴菌-黴菌孢子	22.5°C +/- 2.5°C	not more than 5 days
Candida albicans 白色念珠菌-酵母菌	22.5°C +/- 2.5°C	not more than 5 days

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

76

A-6. 製程時間限制 Process Time Limitations

- 時間限制：MAP的人員比自動化無菌製程更為重要。執行重複性的工作在日常操作和製程模擬中須考慮疲勞的影響。
- 疲勞的“最壞情況”評估：操作者的無菌技術會隨著時間增長而惡化。在製程模擬時，該持續時間等於或大於操作員不間斷地執行操作的最長時間。可在正常工作日結束時進行模擬評估。
- 存放時間限制：乾淨/無菌設備和無菌/去熱原組件/髒污物的存放應確效。
- 製程最大時間間隔：從配方到滅菌到通過用來保存無菌半製品之時間，需要確效。
- 注意：作為製程風險評估的一部分，需要透過改善人體工學等來最小化/消除疲勞因素。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

77

A-7. 手動無菌製程設計原則-單向氣流櫃

作業環境：

- 有足夠的空間來執行工作。
- 所有暴露的產品和關鍵組件應保持在HEPA過濾的First Air中。
- 無菌操作時，氣流不要經過任何其他物件或被擋住。
- 主操作員應避免手部離開A級關鍵製程區。
- 紀錄或背景區操作由支援的操作員執行，並經常去污或更換手套。
- 設計製程時應盡量減少污染的風險。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

78

A-7. 手動無菌製程的設計原則-單向氣流櫃

設備：

- 電子設備和控件：存在污染風險，應盡可能放在加工環境外。由支援的操作員依需要調整設備位置。
- 需注意可能排出污染環境空氣的設備（如混合器，攪拌器等）。
- 應使用位於無菌環境外部的蠕動泵進行液體輸送。
- 預先組裝再滅菌：使用的物件應避免過多的人工無菌組裝。
- 預先消毒：組件和器具以備需要時立即更換使用。
- ISO 5環境中應配備無菌支撐或吊架工具以減少與工作表面接觸。
- 可放置小型設備於操作區減少製程中進出次數，但不可過多。
- 須於操作前移入大物件並完成設備與環境的消毒，生產操作前更換手套袖套等。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

79

A-7. 手動無菌製程設計原則-單向氣流櫃

操作人員：

- 團隊合作
 - 主要操作員在ISO 5環境中執行關鍵無菌操作，手應始終保持在ISO 5環境中。
 - 操作支援人員以降低主要操作員接觸未消毒或表面的可能性。
- 遵行優良無菌操作的規範。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

80

A-7. 手動無菌製程設計原則-單向氣流櫃

無菌操作技巧：

- 更換手套或重新消毒：操作人員如可能接觸到非無菌物或離開ISO 5再重新進入之前。
- 消毒液作用：注意消毒後須等作用完成後才開始操作。
- 無菌包裝：無菌物品應逐層去除至最後一層才移入ISO 5區。
- 無菌工具和器具：應使用來處理無菌材料，而不要直接接觸。
- 預先設計取樣方法：應最大程度地減少採樣過程中的污染風險。
- 演練熟悉製程步驟：確定製程使用的設備物品與放置位置。
- 製程中環境監控：注意程序不會影響環境無菌情況。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

81

A-7. 手動無菌製程的設計原則-隔離裝置

隔離裝置(Isolator) & RABS

- 為密閉裝置利用RTPSs 或UAFH等傳送物料。
- 隔離器隔離了人的污染，微生物控管程度優於傳統潔淨區。
- 是無菌操作(Aseptic Process)而不是滅菌作業(Sterile Process)
- 仍需根據優良無菌操作的規範，無菌操作技術須與設計的系統(採密閉的環境)一致。
- 所有操作盡可能在密閉的環境執行，減少已滅菌原物料的進出。

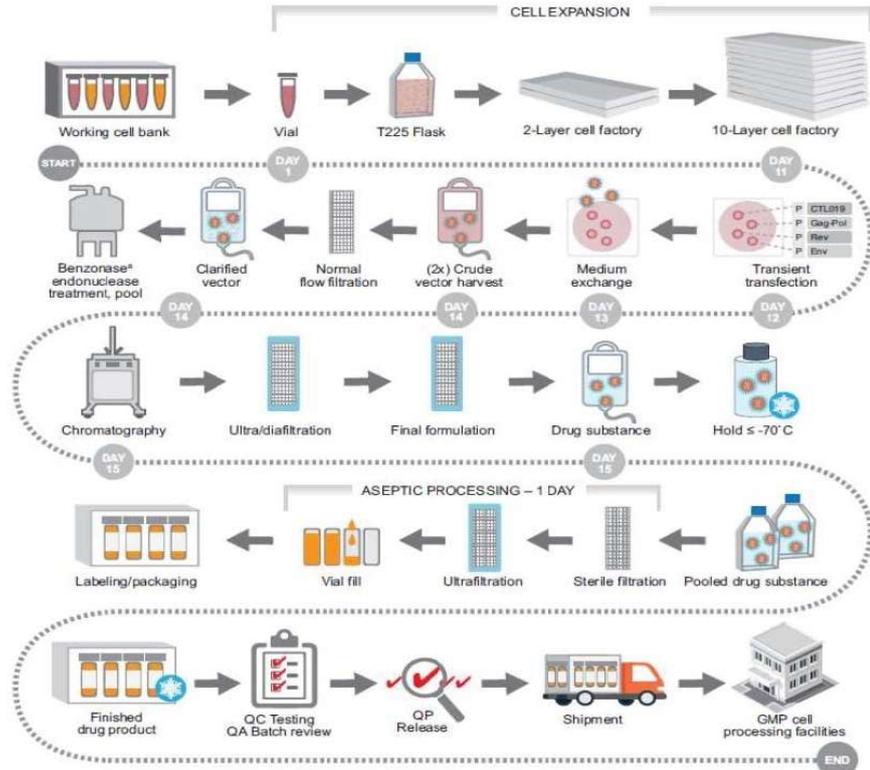
2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

82

B. 無菌製程設備/系統描述

- 地點：無菌製造區域，混合室和充填室
- 設備：混合槽、BSC、培養裝置、連接的生產線和冷凍保存設備等。
- 流程圖



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

83

C. 關鍵管制監控參數之確認-1

關鍵管制參數，應在確效程序中予以考慮和記錄，以下是關鍵點：

1. 所有設備和系統設施：檢查已經過確效合格。
2. HVAC系統、壓縮空氣、CIP和SIP程序：檢查並確保是驗證合格。
3. 所有操作、清潔/消毒程序(SOP)：確保已建立並檢查。
4. 操作人員已經培訓合格。
5. 生長促進試驗(GPT)：檢查用於製程模擬所用的培養基已通過。
6. 該批次製備用WFI：檢查並確保已符合藥典要求。
7. 作業環境監測：應通過以下方法，需涵蓋每日三個操作班次：
 - 落菌平板法
 - 主動空氣採樣法
 - 擦拭採樣法
 - 操作人員監控

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

84

C. 關鍵管制監控參數之確認-2

- 已確定的關鍵品質參數：應按適當的時間間隔進行監控。
- 關鍵製程參數：在技術可行的情況下，將進行連續監控（例如在生物反應器中）。
- 偏差：發生都應書面記錄和調查，所採取的措施也應有書面文件。
- 作業環境監控措施：應進行並書面記錄。
- 應定義允收標準、操作條件、再生方法、有效期限以及消毒滅菌方法。

D. ATMP無菌製程之設計 Design of ATMP Aseptic Processes 無菌模擬充填研究

D. ATMP 無菌模擬充填研究之設計

培養基填充程序應包含：

- 生產線上發生的污染風險因素。
- 準確評估無菌製程控制狀態。
- 培養基填充研究應模擬無菌製造操作，並適當的對無菌操作提出最壞狀況活動和條件的挑戰。
- 製程模擬應複製全部無菌實際生產過程，將ATMP從無菌製程轉移到準備填充的最終容器的裝置組件和小瓶。
- 過濾器：不應該用於對生長培養基進行滅菌。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

87

D.研究規劃設計 STUDY DESIGN

1. 最壞情況的考慮 Worst Case Consideration
2. 頻率、持續時間和次數 Frequency, Duration and Number of runs
3. 環境考量 Environmental Consideration
4. 培養基 Media
5. 模擬操作之數量 Size of Runs
6. 製程時間限制 Process Time Limitations

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

88

D. 研究規劃設計 STUDY DESIGN

D-1. 最壞情況的考量 Worst Case Consideration

- 1) 最多人數：無菌製造區所允許，包括維護和清潔操作人員。
- 2) 在維護工作之間，模擬常規機器零件組裝/拆卸和設備/系統組裝。
- 3) 延長開始充填操作的時間。
- 4) 培養基充填試驗的持續時間超過了常規製造操作所需的時間。
- 5) 在製程模擬測試中模擬製程/電源故障中斷。
- 6) 人員換班和休息。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

89

D. 研究規劃設計 STUDY DESIGN

D-2. 執行頻率、持續時間和次數

Frequency, Duration and Number of runs

- 1) 執行頻率、次數
 - 培養基充填試驗必須每半年對每個無菌製程進行一次。
 - 在程序、規範或設備配置的任何變化的情況下也需進行。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

90

D. 研究規劃設計STUDY DESIGN

D-2. 執行頻率、次數和持續時間

Frequency, Duration and Number of runs

2) 持續時間

- 持續時間是填充設計中**主要考慮因素**，模擬批量大小和持續時間，以最接近實際生產操作時間。
- 應結合**操作干預**以及**實際無菌操作**的持續時間來確定。
- 應**大於實際**製程時間長度以模擬操作人員可能造成的污染風險。
- 須涵蓋每個執行操作班次，包括**最壞**的情況。
- 手動無菌製程需要大量人工操作，全程都屬固有的干預，製程設計變得至關重要。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

91

D. 研究規劃設計STUDY DESIGN

D-3. 環境考量 Environmental Consideration

清潔消毒：根據SOP使用常規清潔劑和消毒液進行區域清潔消毒。

環境監控：根據SOP進行微生物環境監控，以覆蓋整個生產區域的整個培養基充填程序，包括落菌採樣、主動空氣採樣、擦拭測試和操作人員監控。

製造操作的條件：培養基充填應代表實際無菌製造操作的條件。

壓力與挑戰：在標準操作程序允許壓力條件（例如，存在的最多人員數量和增加干預介入的活動）的情況下，包括類似挑戰是支持這研究的有效性是重要的。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

92

D. 研究規劃設計STUDY DESIGN

D-4. 培養基 Media

- 使用不同批次的Soybean casein digest medium。
- 在特殊情況下應考慮使用Fluid thioglycollate medium。
- 培養基應證明可促進革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌以及酵母和黴菌的生長。
- 環境監測和無菌試驗分離菌株可添加到生長挑戰試驗中。
- 生長促進試驗(Growth Promotion Test)應接種<100 CFU挑戰菌。
- 如果測試失敗，則應模擬在模擬過程中發現的任何污染的起源，並立即重複填充培養基。
- 每個容器應填充適當容量培養基，並接觸封閉容器內部的表面（當倒置或徹底旋轉時），可目視檢測微生物生長。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

93

D. 研究規劃設計STUDY DESIGN

D-5. 模擬操作之數量 Size of Runs

- 模擬執行商品生產條件：並準確評估商業批次污染的可能性。
- 在模擬製程基於充填數量所產生的污染風險，並且還足以準確模擬製程的所有活動。
- 填充的數量：
- 對於生產量小於5,000的操作，填充數量應至少等於生產線上的最大批量大小。
- 在隔離器中可以使用較少數量比例模擬。
- 在設計模擬時應充分涵蓋較大操作相關條件和任何潛在風險。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

94

D. 研究規劃設計STUDY DESIGN

D-5. 模擬操作之數量-小批量

Clinical Trials Materials and Small Batch Size Products

Biological and Biotechnology Products

- 由於小批量（少於3000個單位）的手動製程，任何微生物污染的存在都應視為警示標準(alert limit)。
- 這些產品的製造各不相同，因此沒有一個單一的過程。單獨驗證過程的各個部分可能更為實用。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

95

D. 研究規劃設計STUDY DESIGN

D-6. 製程時間限制 Process Time Limitations

- 時間限制：MAP的人員比自動化無菌製程更為重要。
- 操作員執行重複性的任務在日常操作和製程模擬中須考慮疲勞的影響。
- 操作者的無菌技術會隨著時間增長而惡化。疲勞的“最壞情況”評估包括在製程模擬，該持續時間等於或大於操作員不間斷地執行操作的最長時間。
- 在正常工作日結束時進行的製程模擬可以評估疲勞對操作員無菌技術的影響。
- 存放髒污物/乾淨/無菌設備和無菌/去熱原組件的時間限制也應確效。
- 需要驗證從配方到滅菌到通過使用來保存無菌半製品之間的最大時間間隔。
- 注意：作為製程風險評估的一部分，需要考慮人員疲勞因素，並透過改善人體工學，理解人為因素等來最小化/消除疲勞因素。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

96

E. 培養基填充確效程序

MEDIA FILL VALIDATION PROCEDURE

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

97

E. 培養基填充確效程序

無菌製程模擬 Aseptic Process Simulations

1. MAP模擬研究設計 ATMP MAP Study Design
2. 培養基滅菌 Media Sterilization
3. APS執行頻率和次數 APS Frequency and Number of Runs
4. 製程模擬的觀察 Observation of the Process Simulation
5. 培養基填充量 Media Fill Volume
6. 厭氧菌/惰性氣體處理 Anaerobes/Inert Gassing
7. 環境監控 Environmental Monitoring
8. 模擬的執行 Execution of the Simulation
9. 培養前檢查 Pre-Incubation Inspection
10. 培養時間/溫度 Incubation Time/Temperature
11. 充填容器培養和檢查 Incubation and examination of filled units
12. 培養後生長促進試驗 Pre-Incubation GPT
13. 試驗結果之闡釋 Interpretation of Test Result
14. 失敗調查 Failure Investigation

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

98

E-1. 製程模擬設計

MAP分為四個主要類別，評估方式都不同。

- 1) 複合/組裝作業 (Compositing/Assembly Activities)
疫苗生產時在配製過程將培養的內容物進行複合。
評估：無菌充填和散裝材料(sterile bulk materials)的驗證方法。
- 2) 調配作業 (Formulation/Compounding Activities)
操作規模較小實驗室級器具即可用於生產仍需要替代傳輸方法。
評估：無菌散裝材料的驗證方法。
- 3) 填充/細分裝作業 (Filling/Subdivision Activities)
無菌產品的早期開發和臨床早期生產以及極小批量生產。
評估：自動填充的方法。
- 4) 與其他製程結合的手動作業 (Manual Manipulation Steps Performed in Conjunction with Other Processes)
評估：結合整體過程評估協議/程序中涉及的每個要素。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

99

E-1. 製程模擬設計

無菌製程模擬確效計劃書內容如下：

- 1) 製程確效標的產品線和核准的製程模擬製造批次紀錄。
- 2) 操作區域和房間編號。
- 3) 操作人員清單。
- 4) 使用設備/設施清單（包括測量/監控/記錄設備）及校正情況。
- 5) 製程步驟流程圖。
- 6) 擬定的製程步驟、參數(如試劑組成/濃度、製程時間/溫度、細胞代數/濃度等)
- 7) 製程控制項目、方法以及允收標準。
- 8) 抽樣計劃及其依據。
- 9) 製程中儲存之安定性條件(如規格、儲存溫度、時間等)
- 10) 容器封蓋系統敘述(如組成、材質及等級、尺寸、COA等)
- 11) 記錄和評估結果。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

100

E-1. ATMP 製程設計

- 使用一次性無菌拋棄式套組內操作、或使用密閉自動化製造平台操作、或於 C 級中之密閉瓶、袋或醱酵槽中培養。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

101

E-2. 培養基滅菌 Media Sterilization

- 購入商品培養基：目前常使用，須經過品質合格驗收。
- 高壓滅菌器滅菌：可以使用於MAP模擬培養基的準備。
- 過濾滅菌：培養基也可採用。
- 可將滅菌方法（例如高壓滅菌或輻照）與過濾結合使用，以去除培養基成分中可能的黴漿菌污染。
- 對於合成/組裝(Compositing/Assembly Activities)製程，可能無合適無菌材料用在製程模擬。
- 如果生產材料本身不抑制微生物的生長，則可在APS模擬中對於每個液體容器選擇使用培養基替換其內容物。
- 詳見A-5

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

102

E-3. APS執行頻率和次數

Frequency and Number of APS Runs

模擬研究頻率和數量的建議：

- 操作人員（主要和次要）：應每半年進行一次資格驗證。
- 進行三重複的APS研究：以初步確定操作人員資格和製程確效。
- APS運行的持續時間和規模的組合：支持操作人員和製程確效。
- 執行持續時間模擬研究：應達到或超過單個操作人員單次工作的最大持續時間。
- 執行的規模：取決於單個操作員在相同時間執行的作業量，應達到或超過實際數量。
- 每位操作員都必須執行整個製程模擬才能視為有效，特別是在僅填充少量的情況下。
- 注意：操作人員是主要的生產操作，其資格至關重要。因為對於不時常的製程操作需要進行更頻繁的研究。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

103

E-3. APS執行頻率和次數

Frequency and Number of Runs

項目	執行頻率	合格次數
每種生產製程確效	初始製程前“start-up”	連續進行三次合格
每種生產製程再確效	每六個月“on-going”	進行一次合格
製程之再確效， 當不經常生產達6-12個月	生產製造前執行， “on-going”	進行一次合格
製程之再確效， 當長時間不生產超過一年	生產製造前執行， “on-going”	連續進行三次合格
製程有任何重大改變	HVAC系統設備等修改	連續進行三次合格
培養基填充失敗	調查原因無結論之後	連續進行三次合格
操作人員無菌操作能力	一年	連續進行三次合格

*還需要考量培養基填充測試與操作人員培訓及其在無菌環境中操作能力的相關性。有任何失敗時需對生產過程進行更嚴格的審查。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

104

E-4. 製程模擬的觀察

Observation of the Process Simulation

- 觀察製程模擬：以確保所有計劃的活動都**正確執行**，並對製程能力提出適當的挑戰。
- 培訓：觀察也可用於增強無菌行為和技術培訓，模擬開始時包括設備設置和適當無菌行為至製程模擬完成。
- 執行觀察：應由**具有知識和能力的人員進行**，評估操作作業行為和無菌干預措施進行了實施。
- 觀察記錄和/或錄影記錄：可以詳細審查作業，幫助進行培訓或進行失敗調查。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

105

E-5. 培養基填充量 Media Fill Volume

- 模擬製程中培養基填充量：應足以濕潤產品容器的**內部接觸表面**，並足以檢測生長。
- 應與生產批次數量相同：以準確模擬過程持續時間。
- 培養基和其他液體**體積應等於或大於**要模擬製程中的體積。
- 無菌產品組件（如容器，蓋子和培養基）暴露在常規製程中最大長度內，從而確保模擬**代表的風險**與常規加工相當。



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

106

E-6. 厭氧菌/惰性氣體處理 Anaerobes/Inert Gassing

- 需要時，使用空氣代替惰性氣體。
- 厭氧條件的隔離器用於生產製程環境，通常使用惰性氣體，
- 厭氧培養：適當的培養基是液體硫代乙醇酸酯培養基（FTM）。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

107

E-7. 環境監控 Environmental Monitoring

- 環境監控方法：MAP的環境監控使用的方法與其他受控環境（ISO 5, 6, 7）相同。
- 製程注意事項：在其他製程系統中進行監測所採取的相同注意事項，也適用於MAP。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

108

E-7. 環境監控 無菌生產區抽樣規劃

Sampling Area/Location	Frequency of Sampling
Clean Room/RABS	
Critical zone (ISO 5 or better)	
Active air sampling	Each operational shift
Surface monitoring	At the end of the operation
Aseptic area adjacent critical zone	
All sampling	Each operating shift
Other nonadjacent aseptic areas	
All sampling	Once per day
Isolators	
Critical zone (ISO 5 or better)	
Active air sampling	Once per day
Surface monitoring	At the end of the campaign
Nonaseptic areas surrounding the isolator	
All sampling	Once per month

(This table is reproduced from USP <1116>)

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

109

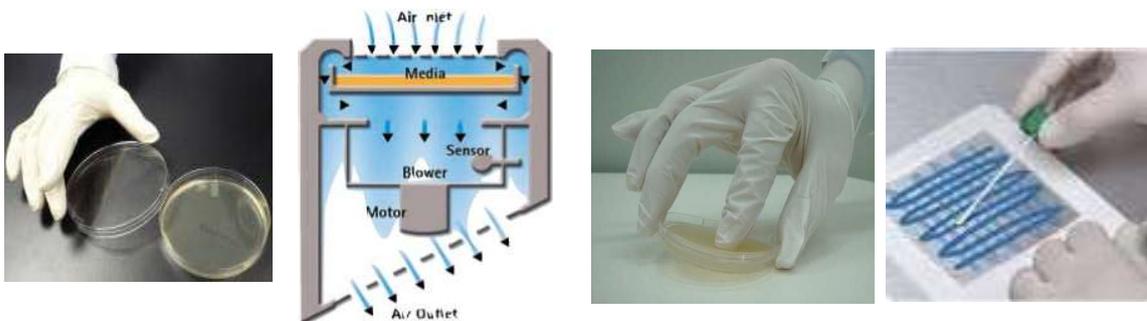
E-7. 環境監控 常用微生物採樣法

落下菌被動式 (Settling Plate) 瓊脂平板法

浮游菌主動式 (Airborne Sampling) 瓊脂平板法

接觸法主動式 (Surface Sampling Contact plate - Rodac plate)

擦拭法主動式 (Surface Sampling - Swab)



2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

110

E-8. 模擬的執行 Execution of the Simulation

- 製程模擬：應以優良書面記錄規範(GDP)的作業方式進行。
- 批次記錄：應該使用專為模擬所設計。
- 觀察員：建議由其來記錄模擬過程。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

111

E-9. 培養前檢查 Pre-Incubation Inspection

- 100%目視檢查：ATMP和MAP的容器多半以手動上膠塞和/或密封，差異變化大，因此，必須在培養前進行與產品相同的檢查。
- 完整性未破損：當完成模擬充填之最終產品檢驗時，所有完整性未破損之小瓶皆應培養，與完整性無關之缺陷品（例如外觀缺陷）亦應培養，
- 密封不良品和缺乏完整性者：應取出丟棄。
- 僅外觀缺陷品：應視為完整，並進行培養。
- 注意：缺陷的數量和類型：不應超過常規製造過程中產生的數量和類型。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

112

E-10. 培養時間/溫度 Incubation Time/Temperature

- 培養前之準備：應將容器顛倒、旋轉或搖動以確保培養基在培養之前與封閉系統的所有內表面接觸。
- 培養條件：培養基小瓶應在培養溫度不應超出 $20-35^{\circ}\text{C}\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 的範圍，不應少於14天。
- 培養溫度順序：使用兩個溫度來培養培養基填充的小瓶，則應在每個溫度下，在正常和倒置位置，培養至少7天，通常從較高溫度開始。
- 選擇之溫度：應基於通常在環境或產品生物負荷中發現的微生物其回收的能力。應該有數據來顯示所選培養溫度支持生長的適合性。
- 整個培養過程：應持續控制和監測溫度。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

113

E-11. 充填容器培養和檢查 Incubation and examination of filled units

- 培養期間定期觀察：應每2或3天觀察檢查充填容器。
- 100%目視檢查：GMP要求對所有充填容器進行以確定最終結果。
- SOP和書面記錄：執行檢查。
- 合格檢驗人員：需適當教育、培訓和有檢查培養基填充瓶微生物污染經驗的合格人員來檢查污染情況。並且必須：
 - 接受檢查之培訓合格
 - 經過測試，能準確判定不同缺失，應具有檢測出高和低水準微生物生長的能力。
 - 輪流進行檢查以避免感到疲倦
 - 每年進行眼睛視力檢測
- 可疑或陽性容器：QC微生物人員應立即關注和鑑別。
- 調查污染原因和進行適當矯正措施。

Ref. : PDA R22

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

114

E-12. 培養後生長促進試驗 Pre-Incubation GPT

- 培養基的生長效能：培養結束後，應當使用藥典方法進行評估。
- 試驗菌株：可增加使用包括環境生物或從無菌試驗陽性結果中分離出來的微生物。
- 培養14天之後應進行生長促進試驗。
- 試驗方法：建議的藥典方法包括USP<71>和 Ph.Eur. 2.6.1。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

115

E-13. 試驗結果之闡釋 Interpretation of Test Result

- 手動無菌製程允收標準：必須為無生長。
- 最終目標：為不可偵測到有任何污染單元，受污染的單元應進行調查，微生物鑑定應當到種的水準。
- 環境監測：不得超出規範之外。
- 污染的任何可能原因：應仔細調查。
- 警示標準(alert limit)：由於小批量（少於3000個單位）的手動製程，任何微生物污染的存在都視為達到。
- 潛在問題：當培養基充填試驗中有污染現象發生，無論測試批量之大小，無菌保證是出問題。
- 法規所禁止：製造商如運出任何非無菌之無菌藥品，應負全責，因為此種行為為禁止。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

116

E-14. 失敗調查 Failure Investigation

- 任何受污染的單元：都應視為不當並啟動調查。應鑑定微生物至種。
- 調查污染的可能原因：應調查在培養基充填時，即環境、人員和表面監視試驗。
- 根據調查結果，判定失敗原因是否可歸咎。
 - 如果確定失敗原因，則應採取矯正和預防措施(CAPA)，並以適當書面記錄。
 - 如果無法確定失敗原因，則應確效該製程，因為它是一個新過程。應該進行連續三次製程模擬測試，以證明在無菌藥品生產過程中生產出合格產品的一致性和可靠性。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

117

結論與建議

- 詳細記錄：培養基填充過程可用以進行培訓和調查之目的。
- 保留足夠的時間：來確實做到培養基填充計劃書中敘述的所有程序步驟要求。
- 全面的製程監控：在培養基填充期間執行，以幫助確定需改善的地方。
- 學習以改進：從每次培養基填充中學習用以改進下一次的無菌製程確效。

2022/04/15

ATMP製程確效 主講人 蕭學英

118

Q & A

謝謝!

蕭學英

siao.micro@gmail.com