

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」

無菌藥品 GMP 研習營

日期：民國 111 年 9 月 20 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

侯雅文 副總經理 / 旭能醫藥生技(股)公司品保部

時 間 表

時 間	課 程 內 容	講 師
8:30-9:00	報 到	
9:00-9:10	長 官 致 詞	TFDA 代表
9:10-10:30	➤ 製藥微生物數據偏差調查 - 微生物學家的角色與責任 - 微生物實驗室調查	旭能醫藥 侯雅文 副總
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:10	➤ 製藥微生物數據偏差調查 - 製造現場調查	旭能醫藥 侯雅文 副總
12:10-13:30	午 餐	
13:30-13:40	分組討論議題說明	主持人
13:40-15:00	分組討論	各組組長
15:00-16:30	小組報告(每組 15 分鐘)	各組報告人
16:30-17:00	總結與課後測驗	TFDA 代表 主持人 講師

目 錄

	頁次
◆ 目的與範圍.....	2
◆ 微生物學家的角色和職責.....	12
◆ 第一階段：微生物實驗室調查.....	18
◆ 第二階段：生產調查.....	29
◆ 結果討論.....	52
◆ 討論議題&小組長名單	

製藥微生物數據偏差調查

Speaker: 侯雅文 Date: 2022 年 09 月 20 日

**SD**
HINER

2

製藥微生物數據偏差調查

- 目的與範圍
- 微生物學家的角色和職責
- 第一階段：微生物實驗室調查
- 第二階段：生產調查
- 結果討論

SD
HINER

3

製藥微生物數據偏差調查

Reference:

- PDA Technical Report No. 88 (TR 88) : Microbial Data Deviation Investigations in the Pharmaceutical Industry. (2022)
- PDA Technical Report X Draft 10 : Points to Consider When Investigating Microbiological Data Deviation (MDD). (2005)



4



Technical Report No. 88
Microbial Data Deviation Investigations in the
Pharmaceutical Industry



2005年

**PDA Technical Report X
Draft 10**

**Points to Consider When Investigating
Microbiological Data Deviations (MDD)**



5

製藥微生物數據偏差調查

- 本技術報告中提供的資訊由代表行業的微生物學家和法規的專家團隊編制，反映了當前行業最佳實踐。
- PDA – TR88 專家中有來自FDA的專家，但並不意味著FDA為此背書。
- 本報告對來自行業和法規專業人士的回饋進行了評估，並將之納入報告，用以確保進行微生物數據偏差調查的建議方法、術語和實踐反映合理的科學認知和當前的技術方法。



6

簡介

製藥微生物數據偏差調查

- 微生物數據偏差是超出註冊批准、藥物主文件（DMF）、官方藥典、GMP或製造商內控的產品標準或驗收標準的微生物測試結果。這包括但不限於環境和製藥用水監測以及藥用原料、中間品和成品測試期間產生的結果。
- 測試結果的有效性需要由書面的實驗室和製造調查來支持。
- FDA在2006年發佈了行業指南：《藥品OOS測試結果調查》，該指南適用於受藥物評價和研究中心（CDER）監管的用於產品的實驗室測試結果的調查。然而，FDA的指南並不適用於微生物測試失敗之調查。
- 此一行業指南作為對Barr實驗室的判決的反應。



7

製藥微生物數據偏差調查

OOS 簡要歷史

- 1993 年，Barr 實驗室輸掉了涉及該問題和相關其他事項的訴訟，訴訟本身以及法庭(新澤西地區法院)判決導致了FDA規則新的解釋，包括要求必須首先進行實驗室調查後才能進行重新取樣測試。這些規則以及其它已經整合了的 FDA 指南文件反映了對重要的統計學原則的誤解。
- 由於極端統計變異的結果，符合規格標準兩倍標準偏差範圍內的生產和測試活動將隨機產生5%不合格結果。建立在合理統計學基礎上的技術方法被用於處理超標測試結果。然而，對規則通融與降低不合格率的誘惑導致濫用。最常見是反覆測試樣品，直到通過的結果產生。

注：當時cGMP法規對於如何處理OOS結果沒有精確的描述，Wolin法官作出了如何處理OOS的判斷，什麼是可接受的和什麼是不可接受的。



8

製藥微生物數據偏差調查

OOS 簡要歷史

- 更大的問題是，很多廠商已經不正確應用重新測試程序和平均值來處理超標。這種對統計方法錯誤應用，在一些情況下可能是缺乏足夠的數學知識的培訓，而另一些情況下可能是不道德地試圖避免銷燬實際不合格的產品。“檢測到符合要求”最明顯的統計方法濫用反覆測試一個批次直到一個樣品的結果落在規格標準範圍內，基於這一個通過的結果接受整個批次。這種方法被稱為“試驗法規遵從性”(Testing into compliance)。



9

製藥微生物數據偏差調查

- 1993 年美國政府與Barr實驗室之間的訴訟之後，這種超標結果方式成為一個主要問題。超乎尋常司法結論和後續的美國 FDA 的措施讓一個很小的 QC 問題變成了一個重大的 GMP 話題。
- Barr 判決批出結果調查是重點，結果調查包括：
 - 立即進行。
 - 及時跟進。
 - 適當的解決措施。
 - 有文件記錄。



10

製藥微生物數據偏差調查

- 相關法規要求：
- 美國聯邦法規 part 211
 - 211.192
 - 一批或其中的部分不能符合其標準中的任何項目，這必須得到徹底的調查...。
 - 假如同一產品的其它批號和其它產品可能與這些結果有關，調查必須擴展到這些產品，...。



11

製藥微生物數據偏差調查

➤211.194

- 調查的書面記錄應包括結論和跟進措施...。
- 在每一檢測過程中的所有數據的完整記錄...。
- 在所有穩定性研究中的數據應得到完整記錄...。

■ FDA 法規要求

- 實驗室超標結果調查。
- 詳述了實驗室調查的流程,步驟,責任等細節。



12

製藥微生物數據偏差調查

WHO 法規要求

- 品質部門要有處理OOS結果的程序。
- 實驗室要建立執行調查異常數據和OOS結果的SOP。

➤http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/trs957/gpcl_trs957_annex1.pdf

MHRA法規要求—實驗室超標結果調查

- MHRA的網站上列出了進行OOS調查的20個問題和解釋,其中包括OOS調查的指導原則。



13

製藥微生物數據偏差調查

■ FDA 的關注點

- 對OOS結果的調查應按既定方案進行
- 特定調查步驟的總結。
- 其它相關批的評估。
- 結論和跟進措施。
- 防止同樣問題再次發生的措施。
- 30個工作日內進行調查。
- 在重複試驗前展開調查。
- 良好的記錄。
- 堅實的科學基礎。
- 如果調查發現了一個原因，必須提出改正措施。



14

製藥微生物數據偏差調查

■ FDA的期望

- 完整地、誠實地調查 OOS 結果。
- 採用科學的原則評估。
- 吸取以往的經驗。
- 解決問題的永久措施。



15

製藥微生物數據偏差調查

- 因此，針對製藥行業，基於當前的科學知識和現代測試技術，PDA開發了這一技術報告，以提供方法，調查各種類型的微生物數據偏差。在本技術報告中，宜使用“微生物數據偏差”一詞，而不是“超標”或“超限結果”，因為大多數微生物測試，特別是在無菌產品生產設施中，是程序控制試驗，而不是必須符合監管部門核准標準的成品檢驗。
- 技術報告中，術語MDD比OOS或OOL被優先採用，因為大多微生物測試，尤其是在無菌產品製造設施中，都是過程測試，而不是必須符合監管部門核准標準的成品檢驗。為簡單起見技術報告文中將使用術語“偏差”一詞。



16

製藥微生物數據偏差調查

- TR-88 提出了進行微生物調查的整體方法。它提供了一個框架來幫助集中精力與調查範圍，這些範圍包含了可能或導致數據偏差根本原因的調查，例如取樣、測試方法和測試的適用性；而不是提供分析批次可接受性的方法。
- 言外之意，本報告重點是描述如何調查，而不是如何測試樣品，證明樣品合格。
- 批次評估的確定和放行決定，是由品質管理系統根據 cGMP 法規的要求做出，而不是由偏差調查小組做出。



17

製藥微生物數據偏差調查

範圍

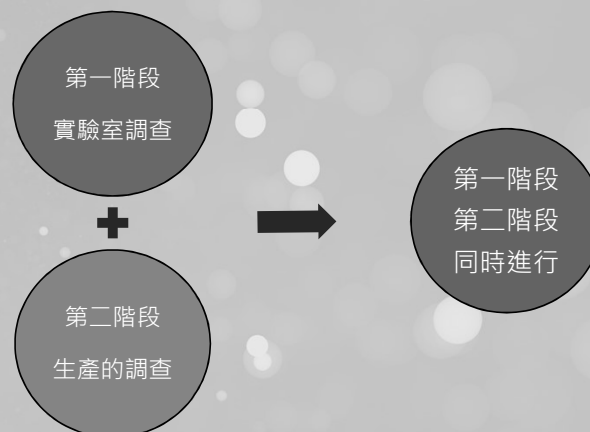
- 角色和職責—關注實驗室調查中的人員，尤其是微生物學家，以及負責生產過程調查的跨職能團隊。
- 實驗室調查（第一階段）—提供有關如何進行調查以確定微生物測試是否有效，以及當結果被視為無效時失敗的根本原因，等更多詳細資訊。本節側重於進行不同的微生物測試，這將是最後進行調查抉擇時需要考慮的要素。
- 生產過程調查（第二階段）—說明微生物學家作為主題專家(SME)，幫助評估人員活動、環境變數、支援系統、原物料和製程相關事件，並能幫助確定偏差的可能原因和最適當的矯正和預防措施(CAPA)。



18

製藥微生物數據偏差調查

- 如果需要，並且在適當的時候，可以同時進行第一階段和第二階段的調查活動，調查小組的組成將視調查的性質而定。



19

製藥微生物數據偏差調查

- 本報告雖然提倡基於生命週期的方法，但更加強調對已上市藥品的實驗室和生產過程調查。報告所描述的方法也可能適用於其它調查，如研究和產品開發以及臨床樣本的製造，以及法規核准產品的製造和測試。
- 本報告中討論的微生物檢測包括下述實驗中收集微生物的特性檢測，如非無菌產品、原物料、無菌檢測、細菌內毒素檢測、黴漿菌檢測、環境及人員監測，以及包括製藥用水和壓縮氣體等支援系統的微生物監測。



20

製藥微生物數據偏差調查

- 本報告不適用於抗生素和維生素的微生物分析以及原生動物（原蟲）、病毒和朊病毒（prion virus）的檢測和計數等的調查。此外，批次處置與微生物調查報告的結果是分開的。
- 本文件專門針對藥品生產；然而，按行業慣例，可能適用於生物行業、消費者保健產品、醫療器械和化妝品行業的偏差調查。另外，這些要求可以延伸到委託製造和委託檢驗機構以支持藥品行業的調查。
- 本報告雖然提供了一個範圍，說明了如何進行微生物偏差調查，但每家公司都有責任制定適合其特定需求的內部政策和程序，以滿足cGMP之規範。



21

製藥微生物數據偏差調查

本文件中之術語

- 行動界限 (Action Limit) : 微生物或空氣中的總顆粒限度，當超過時，表示某一過程超出了其正常運作範圍。對此類偏離的回應應包括書面調查和基於調查結果的矯正措施。
- 警戒水準 (Alert Level) 一個已確定的值，當超過該值時，提供了可能偏離正常操作條件和驗證狀態的警示，這並不一定為矯正行動提供依據，但會觸發適當的檢查和追蹤，以解決可能潛在的問題。
- 不良趨勢 (Adverse Trend) 在微生物監測或藥用原料/成品的失敗測試中，警戒水準或行動界限偏差的頻率增加或低於警戒水準的低微生物回收率的重複發生。表示程序控制已失效。



22

製藥微生物數據偏差調查

- 環境監測偏離 (Environmental Monitoring Excursion) 監測結果達到或超過警戒水準或行動界限的非活性微粒和/或微生物。
- 無效結果 (Invalid Result) 實驗室檢測結果經實驗室調查確認無效。
- 無效測試 (Invalid Test) 根據實驗室調查(第一階段)的結果，實驗室檢測不符合檢測方法要求，其結果將被視為無效。這也適用於失敗的測試(例如，無菌測試期間隔離器故障)。
- 實驗室錯誤 (Error, Laboratory) 一個顯見的文件紀錄錯誤，它會使實驗室測試的有效性受到質疑。



23

製藥微生物數據偏差調查

- 生產錯誤 (Error, Manufacturing) 一個顯見的文件紀錄錯誤，它會導致製程與結果被質疑。
- 微生物數據偏差 (Microbial Data Deviation) 微生物檢測結果偏離核准的規格標準或製程限度。
- 超出界限之結果 OOL (Out-of-Limit Result) 在環境監測和其他支援系統監控中，任何不可解釋的不能滿足規定標準的偏差或結果。



24

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家的角色和職責

- 微生物學家的責任。
- 微生物學家在生產中調查的作用。
- 微生物實驗室管理職責。
- SME (Subject Matter Expert) 職責。
- 品質控制單位(QCU)職責。



25

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家的角色和職責

- 分析人員必須使用合格的、校準的、維護良好的實驗室儀器和設備以及批准的培養基、稀釋劑和試劑。
- 只要可行，分析員在丟棄測試製劑之前，應該檢查產品測試結果是否符合其規範標準。
- 如果在檢測過程中出現任何潛在或可疑的實驗室錯誤，分析員必須立即停止檢測並通知實驗室管理人員。(實務上，可以將這項工作交給現場主管，不是最高主管)。



26

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家的角色和職責

- 分析員也應在實驗室管理人員的指導下，必須收集和保留所有檢測樣品、試劑、耗材、文書和任何其他與受影響的分析相關的材料，以協助實驗室調查。
- 如果錯誤是明確且無可爭議的，如測試樣品的非典型外觀(例如，出現了意外的顆粒物)，測試容器損壞，測試樣品溢出，使用錯誤的移液量，缺少稀釋步驟，無菌操作處理錯誤，或使用錯誤的測試培養基，分析員應立即記錄該事件。
- 當有疑問時，分析員可以諮詢實驗室管理人員，確認測試是否應該停止。



27

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家的角色和職責

- 分析員不應該故意地繼續錯誤測試，因為這能預期在稍後因為一個可歸因的失效測試(也就是說，分析不應該僅僅為了看看在知道明顯錯誤時獲得的結果而完成)。
- 這樣的故意測試並無意義，因為結果計有可能失敗，也有可能成功，只要發現錯誤就應立即停止測試，矯正錯誤。
- 分析人員負責協助管理實驗室主管之調查活動。



28

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家的角色和職責

- 對藥物成分或製劑的微生物測試失敗後，進行成功地製造活動調查的關鍵是將具有經驗豐富的微生物學家作為 SME 納入製造調查團隊。微生物學家可以來自於在製造現場的品質控制(QC)微生物測試實驗室、品質控制單位(QCU)、產品開發或企業微生物支援小組。理想情況下，微生物學家應該通過經常性的巡檢或監控整個生產製造過程而獲得的資料，從而對產品配方和具體的生產操作有全面的瞭解。



29

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家的角色和職責

- 對於較小的組織，可能沒有內部的微生物專家，而是外部的顧問。為了使調查真正有效，SME 必須是一個受過訓練的微生物學家，在微生物研究方面有廣泛的經驗。此外，如果主題專家熟悉涉及失敗的產品，這將有助於調查的進行。如果調查小組沒有這種專門知識，就不太可能確定失敗的根本原因，調查工作可能受到阻礙或嚴重限制。
- 微生物學家應盡快參與調查，因為微生物調查皆具有時效性之問題。



30

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家在生產中調查的作用

- 微生物學家應參與調查的第一步，例如對生產區域進行巡察，以確立方向並識別異常且可能與偏差直接相關的情況和事件。
- 要想成功地完成調查，微生物學家就必須能夠獲得所有相關的檢測結果，與生產經理、主管、操作人員和支持人員合作，並有權面談員工、檢查製造設備、採集調查性微生物樣品、審查變更管制和批次記錄。
- 在某些情況下，可能需要查看客訴記錄。對於涉及採購的藥用原料相關偏差的調查審查，最好也要有微生物學家的加入。



31

製藥微生物數據偏差調查

微生物學家在生產中調查的作用

- 對整個無菌生產過程和控制進行系統性的、主動的風險評估，已被證明有助於提前識別潛在的不足，並可以減輕偏差的發生。例如，無菌試驗失敗和內毒素偏差或環境監測(EM)偏離的風險評估。
- 在建立無菌製劑企業 PQS 的過程中，前瞻性QRM是非常重要的。



32

製藥微生物數據偏差調查

微生物實驗室管理職責

- 在實驗室分析員通知疑似實驗室錯誤時，實驗室管理階層必須進行客觀評估，以確定是否發生了錯誤。應迅速審查資料，以確保對事件的同步記憶，並確定這些結果是否可歸因於一個獨立的或系統的實驗室錯誤。
- 在確認沒有實驗室錯誤之情況下，經確認的有效測試可能顯示在製程操作中存在問題，
- 在確定原因之前，所有的事實都需要評估。正確的合規假設，在得到其他證明之前，結果是有效的。
- 不能為了讓產品放行，對於QC工作百般挑剔，而對生產方面不足的問題視而不見。



33

製藥微生物數據偏差調查

微生物實驗室管理職責

- 實驗室管理階層應確保可能的原因的確定是有證據支援的，在適當時機使用根本原因分析工具(如5 Whys, 石川圖 (Ishikawa) /魚骨圖)。實驗室管理人員應及時將可疑偏差通知品管單位和任何受影響的部門，並通知他們已經啟動實驗室調查以及可能完成的時間。
- 如果檢測是由委託檢測實驗室進行的，則委託檢測實驗室與製造商之間的品質協議應明確定義調查分職責，包括時間表，並明訂實驗室調查的要求。



34

製藥微生物數據偏差調查

SME (Subject Matter Expert)職責

- 主題專家可以通過提供與所使用的分析方法和技術相關的技術援助，設計相關研究性測試，並根據需要提供一般的科學指導來支援調查。
- 該專家可能在公司內部有更豐富的分析或生產程序相關的經驗和科學背景，或是聘請一個合格的外部顧問也是一個選擇。



35

製藥微生物數據偏差調查

品質控制單位職責

- 品質控制單位監督微生物偏差調查的所有方面。一名品質控制單位代表或其他經核准的人員將負責協調支持調查的跨職能團隊，包括來自生產、設施/設備、校正、驗證的人員; 核准實驗室再測試計畫; 核准實驗室和生產調查。
- 品質控制單位還負責監督與委託檢測實驗室達成的品質協議，並確保微生物偏差調查得到充分處理。



36

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

第一階段:微生物實驗室調查

- 實驗室調查的目的是建立測試結果的有效性，從而確認已經發生偏差。
- 如果發生實驗室錯誤導致檢測無效，QCU將核准對藥用原料或製劑/原料藥進行重新檢測和/或重新取樣。
- 在藥典微生物測試的章節中，對於如何處理樣本偏差和調查，資訊有限。本文件將討論無菌測試、細菌內毒素測試的微生物學評估的其他因素，以及使測試結果無效或允許首次測試重複的其他微生物測試條件。



37

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

- 藥品QC微生物實驗室的規模和複雜性各不相同。這些因素可能會影響分析人員和實驗室管理人員在訓練、經驗和學術背景方面處理偏差的經驗水準。
- 透過包含有經驗的微生物學家在內的團隊進行的強有力的調查，微生物污染的原因是可以確定的。在沒有明確原因的情況下，可以根據現有資訊和後續觀察、額外測試和批次記錄審查確定最可能的原因。
- 避免確認偏誤，團隊必須根據隨後收集的證據推翻關於可能原因的最初假設。當判定可能的原因是正確的時，應該對那些可能不正確的原因，問盡可能多的問題。



38

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

- 雖然，過往微生物失敗調查的成功常常被誇大，並可能不正確地影響當前調查的方向；但是，在認識和避免這種偏見後，如果有過調查歷史經驗，就會在目前的調查中更易完成調查。
- 當沒有發現明顯的實驗室錯誤時，實驗室管理人員必須立即啟動實驗室調查，並必須根據監管期望和公司政策和程式在實際可能的情況下儘快完成調查。準確地記錄活動的順序可能有助於在調查期間確定根本原因。
- 有些測試，如微生物鑑定，可能需要更多的時間，並可能會延遲完成實驗室調查。

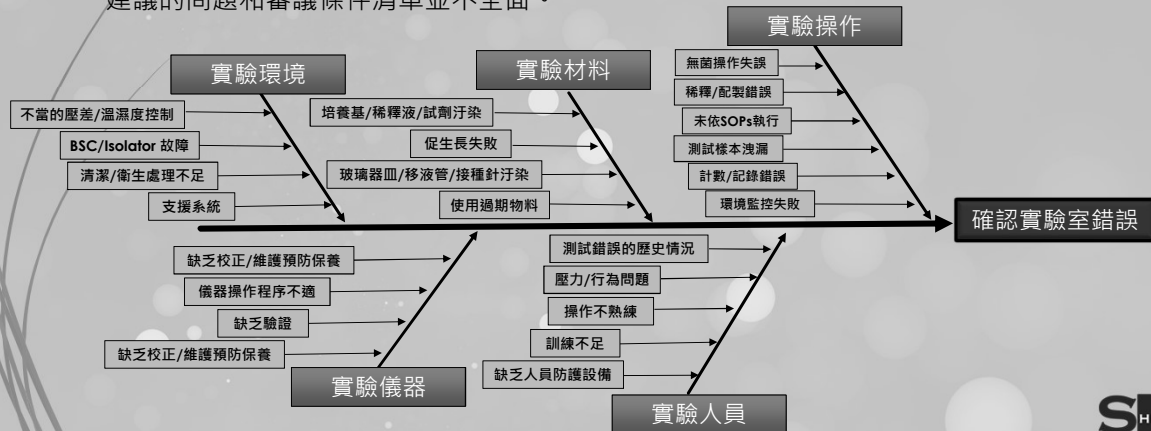


39

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

- 下圖為一個用於指導的通用魚骨圖，用於在根本原因分析過程評估微生物檢測的問題。
- 圖中列出了在實驗室調查過程中可能會被問到的一些問題。對於具體個案而言，這份建議的問題和審議條件清單並不全面。



SHINER

40

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

微生物鑑別以支持調查

- 是否進行了革蘭氏染色(在顯微鏡下檢查載玻片以確認革蘭氏染色結果和細胞形態，並識別分析過程中採集的所有微生物)?
- 微生物鑑定是否適合分離株 (例如，基因型，表型，蛋白型)?
- 微生物鑑定平臺是否根據製造商的說明或公認的程序，例如 USP <1113> 微生物表徵、鑑定和菌株分型中所述的程序，進行適當的確認?

SHINER

41

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

微生物鑑別以支持調查

- 是否有任何市售的培養微生物和/或工廠分離出的微生物用作對照？它們是否按照程序進行了適當的維護？
- 基於測試的重要性(例如，無菌測試)，是否透過菌株分型或分子指紋圖譜確認了與調查有關的微生物的鑑別？
- 如果分析員認為檢測的任何部分(包括樣品製備)出現了錯誤，則應終止分析，並記錄理由。



42

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

第一階段需要考慮的特殊點包括

- 如果分析員認為檢測的任何部分(包括樣品製備)出現了錯誤，則應終止分析，並記錄理由。
- 應指示分析人員盡可能不銷毀或丟棄樣品、樣品製備稀釋管或試劑。將它們與產品規範檢測方法進行比較，可能是實驗室調查的重要部分。



43

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

- 在進行調查分析時應謹慎。它們是對偏差的回應而不被認為是重測，且不應被用於放行決策。實驗室SOP應精確描述如果發現偏差必須遵循的程序。這樣的文件避免了關於調查測試適當性的計劃外決定、重新測試或重新取樣。適當時，可根據既定的藥典規範進行重新測試。



44

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

- 調查性測試為實驗室提供了一個機會來評估測試中可能的試劑或分析失敗的假設;它經常旨在從第一個失敗的測試中識別和更改一個變數(例如，分析員)。研究性測試應該有明確的定義和理由，且預先核准，並有良好的文件記錄。從調查測試中產生的結果可以提供關於實際或潛在產品污染或陽性對照的錯誤處理或試管混淆的線索。執行調查性測試的目的不是為了扭轉最初的偏差，而是為了獲得有關潛在失敗的資訊，因此可以更有效地查明根本原因並實施所有必要的矯正預防措施 (CAPA)。



45

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

在調查階段應考慮的一般要點包括

- 對所有QC挑戰微生物進行基因型和表現型分析可能是有利的。萬一在測試期間發生交叉污染時，可以使用這個菌種庫來比較產品中的分離物。(QC挑戰微生物指的是對於樣品中汙染菌進行分離和測試)。
- 如果在陰性對照培養基上檢測到微生物生長，為了調查目的，應鑑定這些分離株。
- USP <61>和<1111>中描述為最大可接受計數的2倍方差僅適用於以 cfu/g 或 cfu/mL 為單位的核准規格，以10的冪次表示。



46

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

- 非無菌產品須在一個或兩個產品稀釋度的生物負荷菌測試(例如，1:10, 1:100)，如果最高的產品稀釋測試產生的結果太多，無法計數，可能需要在更高的產品稀釋度下重新測試，以獲得可計數的菌落數量。
- 由於微生物結果的可變性，調查不應局限於特定的批次，而應在選定的時間內擴展到多個批次、賦形劑或原料藥。
- 調查應包括測試的歷史趨勢資料、對照品，以及任何可能支持調查假設和/或調查結果的其他因素。



47

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

菌種鑑定

- 識別與產品失敗有關的微生物類別是實驗室調查的關鍵步驟，也是隨後生產調查的關鍵步驟。對微生物來源的瞭解可能有助於確定哪種微生物污染了產品及其可能途徑。
- 微生物鑒定系統是基於不同的分析方法，有其固有的局限性，並且與其資料庫關聯有其相應系統。鑒定是通過將特徵(基因型、表型或蛋白型)與已建立的標準微生物(如資料庫中的菌株型)進行比對來完成。如果一個微生物不包括在已知資料庫或系統中，它將不會被鑑別。因此，製藥商應審查他們計畫使用的鑒定系統資料庫的廣度及其對其使用要求的適用性。



48

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

菌種鑑定

- 如USP<1113>所述,對於微生物特性、鑑定和菌株分型，影響微生物鑑定錯誤的等級由高到低依次為(1)誤鑑定屬，(2)誤鑑定種，(3)未鑑定。錯誤的鑑定結果可能導致錯誤的調查、不適當的CAPA和不明智的產品處置。
- 例如，錯誤鑑別可能導致含有有害微生物的非無菌藥品被放行。如果內部鑑別系統無法鑑別分離株或對鑑別結果有疑問，則應送委外檢測實驗室進行確認; 否則，一個錯誤的微生物鑑定將被長存在記錄之中。



49

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

菌種鑑定

- USP <62> 《非無菌產品的微生物檢驗：特定微生物的檢驗》章節中特別提到了微生物菌種鑑別的重要性。章節中提出了對在選擇性或指示培養基上生長並顯示確定形態特徵的微生物進行確認及鑑定試驗的要求。
- 在另一相關的議題；如果從測試樣品中分離出的微生物，鑑定後污染可能明確歸因於進行無菌試驗過程中使用的材料和/或操作技術的失誤，USP<71>《無菌試驗》允許該試驗無效。

SHINER

50

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

菌種鑑定

- 建議採用多相識別方法對微生物進行分類。也就是說，從分子的、生理的、形態的、血清學的或生態的等收集和吸收多層次資訊來源，用以識別和分類微生物。有一些鑑定儀器供應商建議微生物學家不須執行初步的鑑定步驟，如菌落描述、革蘭氏反應、細胞形態描述和/或診斷篩查。
- 不建議放棄這些步驟的原因為，通常需要根據所有可用資訊評估微生物鑑定，以確定鑑定是否有意義。例如，傷寒沙門氏菌不太可能從潔淨室中分離出來，但這種病原體可能存在於動物源性成分中

SHINER

51

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

菌種鑑定

- 另一個考慮是，許多表型鑑定系統需要對分離物進行初步鑑定，以選擇合適的鑑定試劑套組。一個不正確的革蘭氏染色可能導致錯誤的鑑別和錯誤的調查。這種常規檢查的重要性不應被忽視。。



52

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

微生物鑑定一般的考慮

- 儀器和數據
 - 用於鑑定的儀器是否充分受到維護並在校/驗證範圍內？
 - 試劑是否通過QC檢查？
 - 與數據資料庫比對的概率是否足夠高或是需要額外補充測試？
 - 結果的微小變化會導致完全不同的鑑定結果嗎？
 - 分離菌株是否需要進一步的次培養才能獲得完整地表型特徵？
 - 分離菌株是否難以透過所採用的鑑定技術與其他相關物種區分開來，例如芽孢桿菌屬？



53

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

微生物特性

- 在生產設備、支援系統、藥用原料或藥品中，過去是否有該分離株的歷史？
- 微生物特性和生理要求是否可能在生產設備支援系統、藥品成分和/或藥品中持續存在？
- 微生物是否可能從人身上或設備所在的位置或氣候區域中分離出來？
- 微生物與罕見疾病有關嗎？苛刻的生長條件要求是否使其不太可能被鑑定出來？



54

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

第一階段:需要考慮的具體要點

- 無菌試驗調查。
- 細菌內毒素檢測調查。
- 防腐效能檢測調查。
- 黴漿菌檢測調查。
- 生物指示劑調查。
- 無菌製程模擬失敗(培養基充填)。
- 環境監控。
- 支援系統監控。



55

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

第一階段的調查通常會得出以下三種結果之一：

- 1) 在調查過程中發現的事件可能是導致偏差的原因，並提供了一個直接導致偏差的明確的根本原因。
 - 例如，由於未遵守標準操作程序、取樣或檢測過程中使用了不當的操作技術、實驗室明確的錯誤或使用了未消毒的檢測材料而造成的污染。分離菌株鑑定與來自檢測環境的相同污染之間可能存在直接關聯。在這些情況下，測試可能被認為是無效的。在試驗無效的情況下，第一階段調查將在未進入第二階段製造調查的情況下結束，若第一階段和第二階段調查同時進行，則應取消第二階段調查。根據樣品類型和污染來源，只要品質控制部門同意，也可以考慮重新取樣或重新檢測。然而，必須實施 CAPA (最好是在重新測試或重新取樣之前)，以矯正失效的根本原因。



56

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

- 2) 雖然調查可能揭露出問題，但可能沒有足夠的證據將調查結果與偏差直接聯繫起來。
 - 例如，如果在檢測期間進行的環境監控檢查顯示存在微生物，但這些微生物與樣品中的污染是不同的屬和種，那麼環境結果可能會對樣品產生懷疑，但不會使原來的結果無效。因此，第一階段的實驗室調查將被認為是非結論性的，沒有提供足夠的證據來推翻結果，該結果被認為是有效的。調查將接著進行第二階段生產調查。



57

第一階段
實驗室調查

製藥微生物數據偏差調查

3) 調查結果沒有顯示任何測試失敗的證據。

- 也就是說，可以清楚地證明，所有的程序都遵循了，分析人員有適當的資格來執行測試，所有的材料、設備和測試環境都被認為是適合測試的。報告資料的計算和所有最終結果是正確的，並得到驗證。因此，偏差被確認並被認為測試結果是有效的，因此調查必須進行到第二階段，以調查生產過程中使用的製程的污染來源。



58

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 一旦消除了實驗室誤差或在第一階段的調查中被發現非決定性要素，調查的重點是生產設施、人員、製程和材料。
- 生產調查包括但不限於幾個主要因素：

- a) 跨職能調查組必須代表所有負責處理偏差樣品的部門，無論該偏差樣品是藥物賦形劑、中間體、原料藥還是製劑。這一組成部分是進行有效調查所必不可少的。品質控制部門或其他合適的個人可以領導這個團隊，這個團隊應該包括來自製造、工廠工程、製程確效、維護和品質控制的代表。在微生物學相關的調查中，微生物學家的貢獻將是至關重要的。



59

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 生產調查包括但不限於幾個主要因素：
 - b) 品質控制部門應全面負責管理或核准生產調查結果，並將調查結果和批次處理通知上層管理人員。
 - c) 根據公司政策和程序的規定，每項調查都應該有完整的文件記錄，並包括完成時間。與微生物相關的調查很複雜，可能無法在規定的時間內完成；在這些情況下，應該有一個由sop控制的機制來延長完成日期。這個擴展必須被品質控制部門管制和支持。



60

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根據公司政策或程序的要求，可以進行額外的評估，但每次生產調查都應包括以下措施：
 - a) 確定範圍內的所有批次。是否需要根據實驗室調查結果擴大初步調查範圍？被調查的批次不應放行。
 - b) 確定確切的或可能的原因(根本原因分析)。調查必須是全面的，特別是在可能的原因無法確定的情況下。在進行根本原因分析時，必須考慮各個方面，必須採取徹底客觀的方法來評估偏差的原因。找出可能的原因是至關重要的。它決定了實施的 CAPA 的類型和程度，這影響了偏差重現的可能性。
 - c) 確定這是以前偏差的再發生還是第一次發生。是否有微生物污染的模式？以前的 CAPA 有效嗎？



61

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- d) 確定潛在的影響。這個事件會對工廠生產的其他批次產生什麼影響？這種影響評估可能包括製藥原料、生產設備或同一工廠的其他生產線、公司內生產相同或相關產品的其他地點以及散佈的產品。
- e) 確定風險水準。使用該產品的人可能會面臨什麼風險？在產品的有效期內，對產品的安定性，安全性和有效性有什麼影響？
- f) 確認所需的CAPA並制定實施計畫。創建一個列表，列出所有可能的解決方案，以防止偏差再次發生，並選擇最有效的變更來實施。
- g) 清晰地確認偏差。說明偏差是什麼，以及它是如何超出限度的。儘量寫得具體、簡單、簡潔。



62

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- h) 決定在調查期間，哪些生產應該停止。根據偏差的性質(例如，較高的微生物計數、設備損壞、微生物鑑定)，團隊應考慮建議在調查結束之前，受影響區域停止生產，直到補救(例如，額外的清洗和衛生處理，更多的環境取樣)已經完成。為證明控制偏差而採取的所有行動措施都應有文件記錄。
- i) 保持清晰的溝通。訊問相關人員，根據需要對調查作出修改。向管理層提供日常更新，並確保團隊成員及時瞭解調查進展情況。
- j) 檢查發生偏差的區域。在設施的平面圖上定位偏差，並觀察周圍可能導致微生物污染的區域。考慮人流和物流、非常態事件，以及溫度、濕度和空間壓差的偏離。



63

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- k) 尋找趨勢。回顧以往的相關調查以進行評估。是否有相同位置的不良趨勢，共同人員的參與，重複出現的微生物及根本原因？如果發現了不利的趨勢，應立即採取行動解決該問題。
 - l) 評估資料。應對生產或批次記錄進行徹底審查，以確定是否在記錄結果期間發生了由故意或無意的人為錯誤造成的偽造或錯誤記錄數據資料。
- Sop 是有效管理調查的關鍵，其他工具可以提供有價值的幫助，以確定可能的偏差原因，如腦力激盪，魚骨圖，FMEA/HAACP，因果分析和 5why 技術。

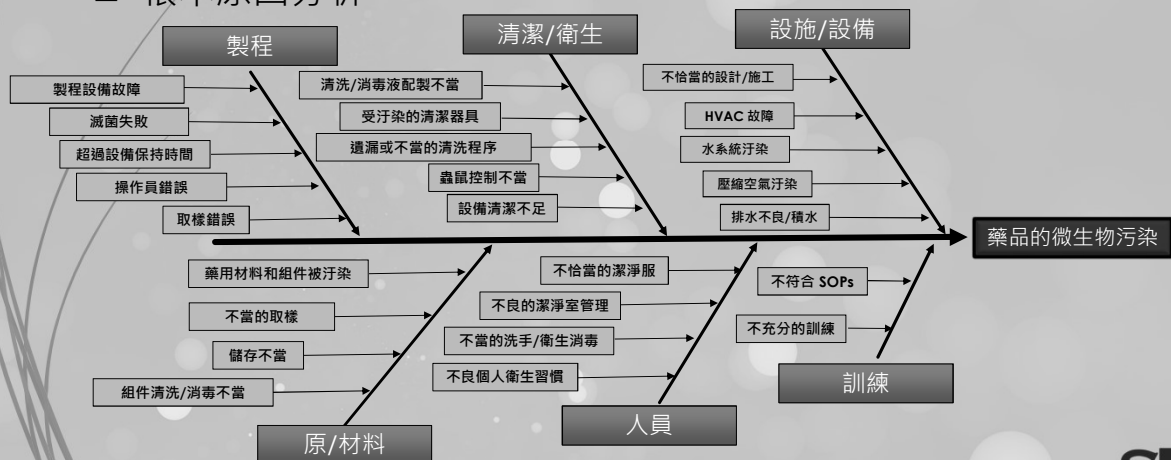
SHINER

64

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 根本原因分析



SHINER

65

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 原材料 (Raw Materials)
 - 是否審核了所有相關的分析證書，並特別強調微生物檢測？
 - 供應商最近是否有任何關於原材料或製程變更的通知？
 - 供應商的供應商或次供應商是否有變化？公司是否得到了適當的通知？
 - 如果公司擁有多個共用供應商的工廠，其他工廠是否有任何客訴或問題？
 - 製造商/供應商的最後一次稽核是否沒有微生物品質問題？



66

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 人員和訓練 (Personnel and Training)
 - 負責生產產品的人員是否受過適當的訓練？
 - 相關人員(如清潔人員、工程師、維修人員)是否在事件發生時參與了製造過程？他們的回答是否有文件紀錄？
 - 是否有人員最近被調到一個新的職位？是否由於職位的複雜性，出現了錯誤？
 - 所有人員都接受過適當的無菌技術訓練嗎？



67

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 人員和訓練 (Personnel and Training)
 - 所有人員是否接受過潔淨室行為的訓練？
 - 人員是否遵守在分級潔淨室區域操作的程序？
 - 在取樣時是否觀察到任何人員生病或感染疾病？
 - 取樣前或取樣過程中是否超過出了潔淨室規定人數或者工作時間？
 - 所涉及的人員是否與常規執行特定職位的人員不同？
 - 這些人員執行這一職位多久了？有新員工參與嗎？如果有，他們都有經驗嗎？
 - 最近是否有轉調或臨時人員在生產區域工作？



68

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 人員和訓練 (Personnel and Training)
 - 關鍵工作是否很少執行？上次相關人員執行這些工作是什麼時候？
 - 是否雇用承包商(例如，外部清潔或維修服務)？承包商如何被訓練或確認？
 - 是否持續評估操作員工的表現 (即表現行為監控)？
 - 特定操作員工或操作員工班/組是否與不成比例的偏差存在關係？
 - 偏差發生前後是否發生了任何可能影響操作員工表現的事件 (例如分散或干擾注意力活動，包括即將到來的假期、工會活動、個人衝突、團隊重組)？



69

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 人員和訓練 (Personnel and Training)
 - 個人防護裝備(personal protective equipment ;PPE)是否適用於生產區域？
 - 進入分級潔淨區域之前是否已移除化妝品和珠寶等配飾？
 - 更衣程序是否清晰易懂？
 - 個人防護裝備是否妥善存放？
 - 操作員工是否正確穿戴潔淨服？



70

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 人員和訓練 (Personnel and Training)
 - 是否定期更換汙染/髒污的或損壞的潔淨服？
 - 個人防護裝備的儲存和管理方式是否正確，便於清潔，同時不阻礙氣流？
 - 操作人員的手套是否定期消毒？
 - 如果有問題的區域有人員活動的錄影，是否有任何偏差？
 - 每個操作員的人員的監控結果是否可以接受？



71

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施 (Facility)
 - 在出現偏差相關期間，該區域是否有任何變更？
 - 牆壁、地板和天花板是否由光滑、無孔的材料製成？
 - 所有表面是否明顯清潔，無灰塵，沒有黴變？
 - 所有的窗戶是否平整安裝並正確密封？
 - 所有插座是否蓋好以便於清潔？
 - 生產區域是否有隔離停滯水或溢出的水？
 - 所有地漏(如適用)是否清潔，無殘留水，並定期消毒？



72

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施 (Facility)
 - 溫度、壓差和濕度是否滿足要求？
 - 零件和設備是否有磨損的跡象？
 - 最近有在建築物入口外進行景觀美化嗎，特別是覆蓋物的應用？
 - 工廠是否正在施工？建築是否被適當地隔離？
 - 外來 (即承包商)的設備消毒程序是否足夠健全？



73

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施-空調系統 (Facility-Air supply)
 - HVAC 系統是否正常工作？
 - HEPA 過濾器是否處於在規定的再確認周期內？
 - 是否 HEPA 過濾器被正確的安裝和清潔？
 - 是否有任何製程設備或材料阻礙了正常的氣流？
 - 控制區域的壓差是否被有效控制？



74

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施-物流和人流 (Facility-Material and personnel flow)
 - “乾淨”和“髒污”區域是否有足夠的分隔？過渡空間是如何建構和管理的？
 - 如何控制人員和設備的進出？(例如，任何通過安全檢查進出的標記證據)？
 - 更衣區和脫衣區是分開的還是合併的？是否適合正在執行的流程？
 - 人員和設備的流動是單向的嗎？



75

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施-物流和人流 (Facility-Material and personnel flow)
 - 物料從一個區域傳遞到另一個區域時如何進行消毒(例如，噴霧，擦拭，浸泡，高壓滅菌)？
 - 物料傳遞室是否組織良好，以保證物品的正常流通？
 - 物料輸送室是否有清潔用品？
 - 在需要的地方是否有傳送車可用且沒有生鏽、污垢等？



76

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施-物流和人流 (Facility-Material and personnel flow)
 - 在適當的時候，材料是雙層包裝還是三層包裝？
 - 物料傳送室是否有足夠的空間供人員和必要的清潔活動進行？
 - 設備在哪裡組裝？
 - 針對組合操作，是否操作區域被正確的控制？
 - 如何處理廢棄物？它們是否與設備、包裝組件和產品成分隔離？



77

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施-環境 (Environment)
 - 環境監測 (EM) 項目 [這部份適用於支援系統，如製藥用水系統、清潔蒸汽和壓縮氣體，以及設施和製程設備。]
 - 對於設施和進行的操作 EM 是否合適？
 - EM 項目是否被確認過？
 - EM計畫是否基於風險建立？上一次評估為何時？
 - EM執行正確嗎？
 - 取樣人員是否被正確訓練？
 - 操作人員是否對於微生物學有基本了解？



78

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施-趨勢 (Trending)
 - 此部分也適用於水系統、環境和人員監控、製程中測試和成品測試。
 - 是否看到特定屬、物種或生物體類型的總體數量增加，特別是具有耐受性類型 (如芽孢桿菌)？
 - 在消毒驗證過程中回收了哪些分離菌株？
 - 該微生物是否被鑑別到正確的水準，即，特徵，物種，或菌株型？使用哪種方法？該偏差是否適合用此方法？



79

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 根本原因分析中需要考慮的因素
- 設施-趨勢 (Trending)
 - 鑑別出的微生物可能的來源是什麼？它是人類、環境、水還是其他來源？它是屬於本地微生物群落的一部分嗎？如果沒有，它是如何進入工廠和/或產品的？
 - 訪客/承包商訓練和更衣程序是否足夠健全？



80

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 清潔和消毒 (Cleaning and Sanitization)
 - 該區域是否進行了適當的清潔，並在相關日期前後記錄了清潔情況？
 - 製造隔離系統的消毒操作是否已準確地完成？
 - 是否按SOP的規定定期進行清潔/消毒？
 - 是否使用了正確的(經過驗證的)清潔/消毒劑，且濃度正確？
 - 製程中使用的清潔/消毒工具是否正確？
 - 清潔/消毒設備是否完好無損且適合使用？
 - 操作人員是否接受過如何準備和使用清潔/消毒劑的訓練？



81

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 清潔和消毒 (Cleaning and Sanitization)

- 操作人員在清潔/消毒過程中是否穿著適當的工作服？
- 在與偏差相關的區域是否有已知的難以清潔的表面？
- 最近房間和/或製程是否有任何變更，導致表面難以清潔(例如，物理變化，新產品留下殘留物)？
- 如果新產品黏度變更，不僅影響清潔製程，還影響消毒程序驗證。



82

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 清潔和消毒-消毒效果

- 是否生產設施被正確清潔？並使用核准的試劑？
- 消毒劑是否有適當的接觸時間？
- 清潔劑和消毒劑是否在有效期內使用？開瓶即用或臨用現配製消毒試劑的有效期是否已正確確定？
- 消毒劑在ISO 5和ISO 7區域使用前是否無菌？
- 清潔程序是否被驗證？消毒劑是否被驗證？消毒效果研究已被審核？



83

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 清潔和消毒-消毒效果

- 這些驗證工作是否週期性進行？
- 是否新分離的微生物/新增加的表面區預備增加到驗證項目中？
- 經驗證的消毒劑和殺孢子劑能殺死引起偏差的微生物嗎？
- 如果使用濕巾消毒，消毒劑包裝是否可重新密封？它們重新密封合理嗎？被驗證過了嗎？是否有適當的開封後的到期日(特別是異丙醇-IPA，這是一種揮發性物質)？
- 非固定組件和設備是否定期移動以進行適當的清潔？



84

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 製造程序 (Manufacture process)

■ 製程設備和儀器 (Process equipment and instruments)

- 是否對所有與偏差相關的生產程序進行了徹底的審查？
- 審查是否包括驗證程序和/或設備使用說明是否為預期用途寫得清楚和充分，以及批次記錄中關鍵步驟的完整文件記錄？
- 是否審查原始驗證文件/原始確認文件，以及任何的更新或者對原始文件的修訂？
- 是否審查校正和預防性維護紀錄，包括在生產過程中發生的任何維修或者調整？



85

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 製造程序 (Manufacture process)
- 製程設備和儀器 (Process equipment and instruments)
 - 是否審查每日使用和/或清潔記錄，包括所有已設定的程序和活動？
 - 是否審查非滅菌材料的消毒程序？
 - 是否對大型或複雜的設備進行全面評估？
 - 無菌相關要素是否已被評估和評估其影響，包括那些供應無菌氣體或可能影響產品完整性的要素？



86

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 製造程序 (Manufacture process)
- 製程和規範 (Manufacture process and procedures)
 - 是否對所有與偏差相關的生產製程和規範進行了徹底的審查？
 - 評審是否確認，規範指令和/或設備使用指令是書面的、清晰的，並滿足目的用途，批次記錄包括所有關鍵步驟的文件？
 - 是否審查了所有相關的方法驗證和技術移轉文件，包括對於文件的修訂和更新？



87

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 製造程序 (Manufacture process)
- 批次記錄 (Batch records)
 - 是否所有步驟被準確完成，並正確記錄？
 - 是否所有藥物成分的添加量、順序和時間都正確？
 - 所有的製程單元步驟都正確執行了嗎？
 - 關鍵製程參數、製程中測試結果以及第二人覆核等均按程序完整執行？
 - 非常規事件是否有文件記錄 (例如，涉及製程問題/生產困難，設備更換，環境監控失敗)？



88

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

- 文件 (Documentation)
 - 是否檢查了所有設備的使用/清潔/預防性維護/校正日誌和記錄，以確保遵循了適當的程序，並在適當的時間間隔進行了所有這些活動？



89

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 影響評估 (Impact assessment)

- 根據所涉及的微生物及其概況，對患者的風險是什麼？產品在有效期內的品質、功效和安全？產品的無菌保證是否受到影響？
- 產品給藥途徑是什麼(口服、注射、局部、植入等)？患者的風險是高、中還是低？
- 該產品是否有特定的目標患者群體 (兒科、免疫低下、術後、老年人)？
- 人員監控: 何時何地發生這種情況？
- 發現的微生物有可能在產品中存活和生長嗎？
- 是否考慮了防腐效果 <USP 51>、水活性<USP 922>、pH值和營養來源等產品屬性？

SHINER

90

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 影響評估 (Impact assessment)

- 如果產品含有抗生素物質，是否對分離出的微生物的抗藥情況進行了審查？
- 微生物是否產生毒素？即使發現這種微生物不會對病人的健康造成威脅，它會不會造成不良的味道，降低黏度，或使產品變色？
- 微生物是否會分解產品的活性成分或組成部分，從而潛在地影響產品的效力或有效期？還有其他上市後的影響嗎？

SHINER

91

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 調查結果 (Investigation outcomes)

- 偏差的原因是什麼？結論的可靠性如何？
- 根本原因：高度確定性？
- 最可能的原因：最可能的原因？
- 可能的原因：有可能，但不確定，不能被證明？
- 未知原因：資料不確定，沒有結論的數據。



92

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 矯正預防計畫 (CAPA Plan)

- 根據調查結果，是否概述了CAPA 計畫以消除根本原因和防止其再次發生的可能性？
- 在確定 CAPA 措施時，是否評估了解決方案，並與製程實施者達成了共識，以確保實施？
- 除非對長期行動(如資本支出和設備改造)提供了充分的理由，否則 CAPA 的截止日期是否合理，並盡可能縮短時間？每一個行動和完成日期是否已指定具體負責人員？



93

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 矯正預防計畫 (CAPA Plan)

- 是否對所有改善承諾進行跟蹤，並確認採取的行動，以確保 CAPA 的完成，並且最好採用電子調查數據表來追蹤？
- 對於已經記錄的 CAPA 措施，如果刪除，是否有合理理由？
- 對於實施日期的延期是否有書面的說明和核准？
- 實驗室管理缺失和人員監控如何證明其熟練度？
- 在製造程序進行的區域，是否有區域分級的合適的警戒水準和行動界限？
- 是否檢查 CAPA 實施的有效性，以確保行動是有效的，偏差不會再發生？



94

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 第二階段特定考慮點

- 無菌試驗-陽性調查
- 細菌內毒素來源的確定
- 藥用原料 (pharmaceutical ingredient) -相關調查
- 黴漿菌污染的確證與評估
- 組件 (容器密閉性) 調查
- 環境監控
- 調查製程模擬/培養基灌裝過程中確認的污染
- 支援系統監控



95

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

- 用於監測設備滅菌的生物指示劑是否部分打開導致水分侵入或不恰當地保存在冰箱中，降低了孢子的抵抗力？(BI storage)
- 設備滅菌後，是否未保持於無菌條件下？
- 是否有新的設備被添加到產線製程中？
- 設備滅菌前的生物負荷有變化或增加的趨勢嗎？



96

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

- 水質和產品的製程中生物負荷測試
 - a) 產品的製程中生物負荷測試是否有增加的趨勢？
 - b) 對於注射用水的生物負荷計數或回收微生物類型有變化嗎？
 - c) 從產品無菌試驗中採集到的微生物是否能夠在生產環境監控和人員監測所用的培養條件下在培養基上生長？(例如, 丙酸桿菌屬 (*Propionibacterium sp.*))。
 - d) 線上取樣入口是否在取樣前進行滅菌？



97

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

- 從組裝到產品充填的批次監控資料
 - a) 在可疑批次失敗之前或期間，批次中產生的微生物環境監控資料有任何變化嗎？
 - b) 在充填線內或鄰近的關鍵區域是否有任何非活性微粒計數顯著增加？
 - c) 是否在ISO 5 (A級)區域內，有任何關鍵位置(地面或空氣)超過行動界限？如果是，是否已展開調查以評估污染來源？



98

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

- 關鍵區域的人員介入和手套監測
 - a) 在無菌製程模擬研究中，是否有涉及可疑批次的新的或者異常的介入措施未被評估？
 - b) 是否無菌製程模擬包括無菌操作方式，如何正確取得製程中線上的樣品？
 - c) 是否真的執行了人員或房間環境監控？(數據完整性議題)



99

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

➤ 製造批次記錄

- a) 是否過去符合無菌試驗的批次涉及的偏差、問題、變更可能為目前無菌試驗失敗提供訊息和指標？
- b) 批次記錄或任何相關的記錄日誌是否不完整或被修改，從而表明可能存在的數據完整性問題，而這些問題可能涵蓋了操作/無菌操作失敗的真正原因？
- c) 這批設備(罐)或更換組件是否有滅菌問題，可能是無菌保證失敗？
- d) 驗證的保持時間(例如混合到滅菌時間)是否滿足，而這可能促進微生物生長？



100

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

➤ 製造批次記錄

- a) 是否所有其他關鍵微生物控制參數被滿足(例如過濾器完整性測試)？
- b) 對於最終滅菌製程，是否滅菌週期的所有關鍵參數滿足要求？
- c) 是否校正所有關鍵儀表？校正是否在限定範圍內？(如溫度探針、壓力儀表等)？
- d) 是否所有的最終滅菌製程都處於當前的確認合格狀態？
- e) 無菌試驗陽性的個體的容器封閉完整性是否得到確認？
- f) 無菌試驗陽性對照樣品中，是否存在對加熱/滅菌製程具有耐受性的孢子？如果是，與生物指示劑相比，污染孢子的耐熱值是多少？並評估滅菌後污染菌的存活概率？



101

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

➤ 生產歷史回顧

- a) 在過去批次中是否有無菌試驗不合格的批次？這些失敗批次的共同因素是什麼？(例如，相同的設備，相同的人員，相同的房間)？
- b) 是否生產線/充填線的環境監控中取樣位置的分布選擇了最高風險的位置？
- c) 是否對於來自關鍵房間的環境監控數據進行平均？在平均處理之前是否檢查每個單獨的環境監控數據？



102

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

➤ 變更管理 (Change management)

- a) 對於可疑批次，是否存在日常的維護或者設備維修操作？
- b) HEPA 過濾器的監測或修復(例如，堵塞小洩漏)記錄是否顯示有潛在微生物的入侵源進入關鍵工作區的可能？
- c) 在可疑批次產品在被運送到生產區域的充填期間是否發生了任何的風暴、洪水、水管洩漏或管道問題？(原液-製劑分開在不同製造區域生產的情況，會存在這種風險)。



103

第二階段
生產的調查

製藥微生物數據偏差調查

■ 無菌試驗-陽性調查

- 無菌製程模擬 (Aseptic process simulation)
 - a) 實際的生產操作是否符合無菌製程模擬的要求？
 - b) 最近的無菌製程模擬是否在要求的時間範圍內(即6個月)進行？
 - c) 與人員相關的調查的關鍵領域是穿著規範、操作人員行為和無菌技術。



104

製藥微生物數據偏差調查

結論

- 微生物監測和檢測偏差的調查是製藥行業的關鍵活動
- 這些調查在操作上分為兩個階段，第一階段是實驗室調查，第二階段是生產調查，每個活動由不同的團隊負責。由於微生物調查的及時性很重要，生產調查可能在實驗室調查完成之前就開始了。



105

製藥微生物數據偏差調查

結論

■ 實驗室調查的主要考慮點

- 微生物檢驗所使用的樣品的完整性。
- 進行檢驗的微生物學家的教育背景、技能和經驗。
- 與微生物學家相關的檢驗、環境和人員健康歷史。
- 用於檢驗的設備、支持組件、培養基、稀釋劑和試劑的適用性。
- 環境控制，包括微生物檢驗設施、層流台、隔離器以及與檢驗相關的PPE。
- 培養皿菌落數讀取、微生物液體培養基渾濁確認、數據記錄、計算準確性以及結果的審查和報告。
- 與偏差有關的分離株的微生物鑑定。



106

製藥微生物數據偏差調查

結論

■ 製造調查的主要考慮點

- 與偏差直接相關的單元操作和其在設施內的位置。
- 周圍支持區域的可能影響。
- 可能導致環境控制偏差的原因，如房室壓差、氣流模式、溫度、濕度、停電、物流、設施清潔和消毒。
- 藥用原料、製藥用水、中間品、包裝組件和公用設施的可能影響。
- 記錄在批次記錄中的關鍵生產步驟的偏差。
- 最近的變更控制。



107

製藥微生物數據偏差調查

結論

■ 製造調查的主要考慮點

- 相關的製程中控制生物負荷，環境監控和人員監測偏差。
- 與操作人員、實驗室管理層和生產管理層面談，瞭解可能的失敗原因。
- 持續追蹤微生物監控和檢驗。



108

製藥微生物數據偏差調查

結論

- 調查報告必須充分記錄小組的調查結果。
- 如果不能確定微生物檢驗結果超標或超標的根本原因，則必須提出最可能的原因。
- 對於 OOT 的調查，有助於實驗室和/或製造問題在成為 OOS 之前而識別它們。
- 為了預防這些微生物檢驗項目的再次失敗，必須實施 CAPA 計畫，並且負責人員須向品質管制單位及其管理層報告改善進度。



製藥微生物數據偏差調查

109

組建一個多學科團隊進行與失敗相關的生產調查。微生物實驗室、製造、工程、維護和製程確效的代表可以是通常由QCU帶領的生產調查小組的成員。為了增加成功調查的機會，通常會增加一個熟悉生產操作的有經驗的製藥微生物學家作為領域專家。

微生物檢測的有效性得到確認



T H A N K S