

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「精進核酸藥物等再生醫療製劑與無菌藥品品質管理之研究」

再生醫療製劑 GMP 訓練活動(1)

日期：民國 112 年 5 月 22 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

戴予辰 經

理 / 樂迦再生科技股份有限公司品保部

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	➤ 藥廠驗證及確效作業 (1) 1-1.簡介藥廠驗證及確效作業 1-2.設備驗證 1-3.製程確效	樂迦再生 戴予辰 經理
15:00-15:20	休 息	
15:20-16:40	➤ 藥廠驗證及確效作業(2) 2-1.滅菌確效 2-2.無菌人員驗證 2-3.無菌製程模擬	樂迦再生 戴予辰 經理
16:40-17:00	交流討論 / 課後評估	

目 錄

	頁次
□ 驗證及確效作業簡介.....	A-3
□ 驗證確效作業籌組與規劃.....	A-5
□ 設備驗證.....	A-9
■ GTP與GMP法規比較.....	A-10
■ 設備驗證流程介紹.....	A-12
■ 設備供應商評估及管理.....	A-18
■ 既有設備之設備驗證.....	A-20
□ 製程確效.....	A-21
■ 製程確效法規.....	A-22
■ 傳統製程確效與Life Cycle 製程確效.....	A-24
■ ATMP之製程確效考量.....	A-32
□ 滅菌確效.....	B-2
■ 滅菌種類介紹.....	B-3
■ 濕熱滅菌介紹.....	B-4
■ 濕熱滅菌確效.....	B-5
□ 無菌人員驗證.....	B-16
■ 法規要求.....	B-17
■ 無菌人員訓練及考核.....	B-18
□ 無菌製程模擬.....	B-22
■ 法規要求.....	B-23
■ 人工操作製程設計.....	B-24
■ 無菌製程模擬.....	B-26



藥廠驗證及確效作業介紹(一)



樂迦再生科技股份有限公司
LOCUS CELL CO., LTD.

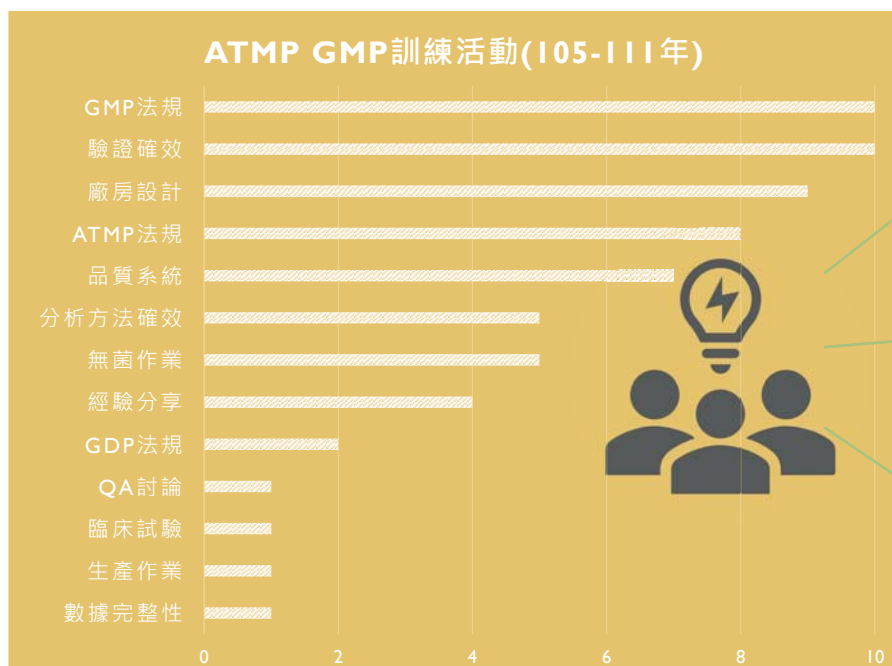
戴予辰

DISCLAIMER

- The opinions expressed in this presentation and on the following slides are solely those of the presenter and not necessarily the industrial best practice and guarantee to fit regulatory expectation.
- The views expressed in this presentation are the personal views of the speaker and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the LOCUS CELL CO., LTD..
- Please note that any regulations or laws referenced in this presentation are subject to change and that the regulatory agency has the final interpretation of the laws and regulations.

藥廠驗證及確效作業介紹(一)

Introduction



生產區級 區設計

- 級區設計
- 環境監控
- 交叉汙染評估

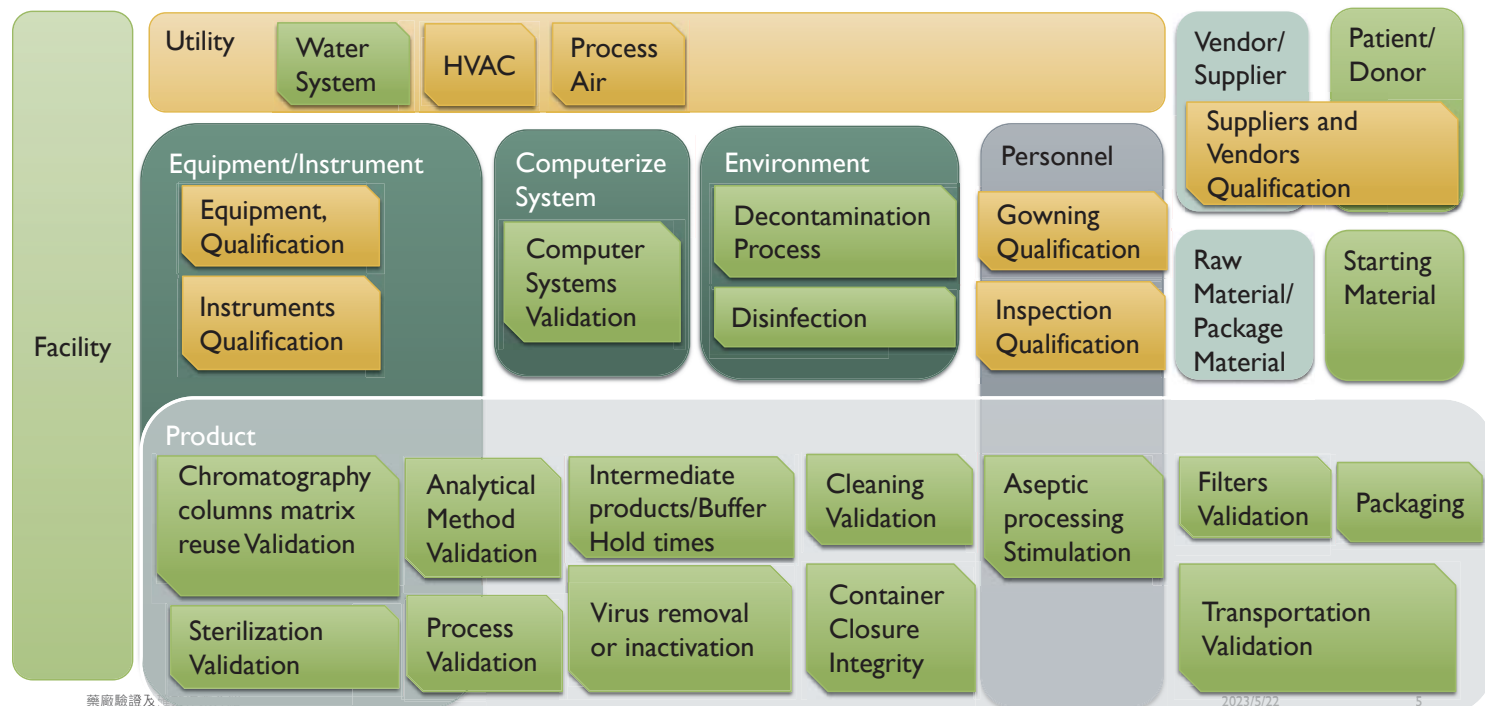
驗證確效 作業

- 無菌製程模擬
- 設施設備驗證
- 產品確效(製程、分析方法、清潔)
- 滅菌確效
- 運輸確效
- Holding time
- 電腦確效、數據完整性

品質系統

- 原物料管理
- 風險管理
- 供應商評估
- 產品品質評估
- AP人員資格及教育訓練
- 原物料及成品留樣

藥廠常見驗證及確效作業



藥廠驗證及確效作業介紹(一)

驗證及確效作業簡介



名詞定義

■ 試運轉、試車(Commissioning)

A well-planned, documented, and managed engineering approach to the start-up and turnover of facilities, systems, utilities, and equipment to the end-user that results in a safe and functional environment that meets established design requirements and stakeholder expectations.

啟用及運行設施、系統、支援系統和設備的精心計劃、記錄和管理的工程方法，從而產生滿足使用者既定設計要求和利益相關者期望的安全和功能環境。

■ 驗證 (Qualification)

Documented evidence that premises, systems or equipment are able to achieve the predetermined specifications when properly installed, and/or work correctly and lead to the expected results.

證明設施、系統或設備在正確安裝和/或正常工作時能夠達到預定規格，並產生預期結果之書面證據。

■ 確效 (Validation)

Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).

根據GMP規範，證明任何程序、過程、設備、材料、活動或系統如實達成預期結果的行動。

名詞定義

■ 關鍵品質屬性 Critical Quality Attributes (CQA)

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8(R2))

■ 關鍵製程參數 Critical process parameters (CPP)

A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8(R2))

■ 關鍵原物料屬性 Critical Material Attribute (CMA)

A material attribute of either a raw/starting material or intermediate that has an impact to a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. Examples of CMAs are a reagent CQA, a CQA for an excipient added at a blending stage, and a packaging material CQA. (ISPE Good Practice Guide: Practical Implementation of the Lifecycle Approach to Process Validation Process Validation)



驗證確效作業籌組與規劃：法規要求

西藥藥品優良製造規範 附則15

人員

- 1.2 驗證與確效活動應僅由受過適當訓練的人員並遵循已核准的程序執行。
- 1.3 如同製藥品質系統中所界定，驗證/確效人員應進行提報，雖然並非必需向品質管理或品質保證功能單位報告；**但是在整個確效生命週期中應有適當的品質監督。**
- 1.8 適當的檢查應納入驗證與確效工作中，以確保所獲得之所有數據的完整性。

運用風險管理

- 1.1 **所有驗證與確效活動應加以規劃，並將廠房設施、設備、公用設施、製程與產品之生命週期納入考慮。**
- 1.7 驗證與確效活動應運用**品質風險管理方法**。根據來自計畫階段中或商業生產中之任何**變更**所增加的知識與理解，需要時，應再次執行風險評估。使用風險評估以支持驗證與確效活動的方式，應清楚地文件化。

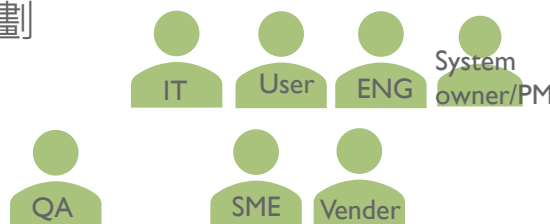
藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

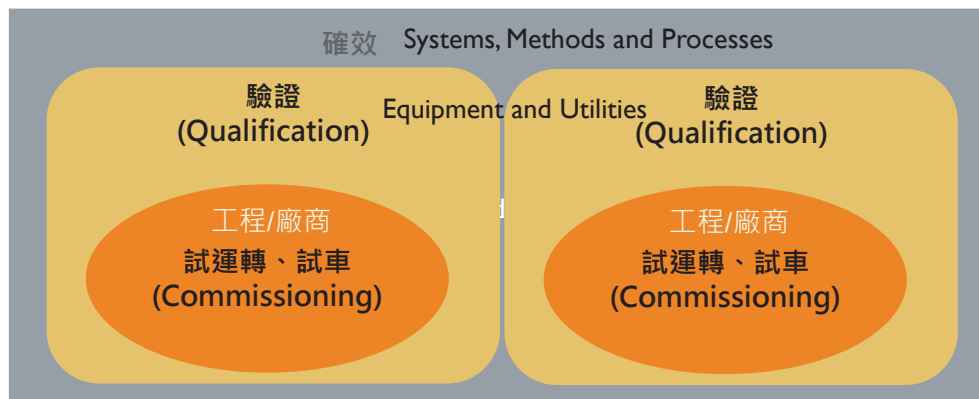
9

驗證確效作業籌組與規劃

- ✓ 共同決定直接產品品質的設備、系統及程序
- ✓ 監督驗證及確效作業
- ✓ 核准驗證計畫及文件
- ✓ 核准驗證合格標準
- ✓ 放行設備及系統使用



- ✓ 共同決定直接產品品質的設備、系統及程序
- ✓ 決定適合預定需求之設計及驗證項目
- ✓ 具備設備及製程知識
- ✓ 確保設備依據需求設計、驗證及可依據設計使用



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

10

驗證確效作業籌組與規劃：法規要求

西藥藥品優良製造規範 附則15

文件

- 1.4 製藥工廠之驗證及確效計畫的關鍵要項應在**確效主計畫書**或等同的文件中加以清楚地界定，並予以文件化。
- 1.5 確效主計畫書或等同的文件應界定驗證 /確效系統，且應包含或引述資訊至少如下：
 - 驗證與確效政策；
 - 組織架構，包含對於驗證與確效活動的角色與職責在內；
 - 廠房設施、設備、系統、製程與其驗證及確效狀態的摘要；
 - 對於驗證與確效的變更管制與偏差管理；
 - 關於開發允收標準的指引；
 - 引述現有文件；
 - 驗證與確效策略，適用時，包含再驗證在內。

驗證確效作業籌組與規劃：確效主計畫書(VMP) 內容

- | | | |
|--|---|--|
| ■ Introduction | ■ Key acceptance criteria | ■ Change control management |
| ■ Objective | ■ Design qualification (DQ) | ■ Validation documentation |
| ■ Scope | ■ Installation qualification (IQ) | ■ Events and Deviation management |
| ■ Validation policy | ■ Operational qualification (OQ) | ■ Review of VMP |
| ■ Validation committee | ■ Performance qualification (PQ) | ■ List of relevant SOPs |
| ■ Key personnel and manpower requirement | ■ Description and listing of protocols | ■ Glossary of terms |
| ■ Personnel training program | ■ Process validation | ■ Appendix <ul style="list-style-type: none"> ■ Listing of facilities, equipment, systems, and qualification status ■ Listing of instrument and qualification status |
| ■ Facility and equipment qualification <ul style="list-style-type: none"> ■ Description of facility ■ Facility, utilities qualifications ■ Description of equipment ■ Description of laboratory instrument | <ul style="list-style-type: none"> ■ Cleaning validation ■ Analytical method validation ■ Computer validation ■ Preventive maintenance and Calibration program ■ Other validation activities ■ Re-qualification and re-validation | |

驗證確效作業籌組與規劃：法規要求

文件

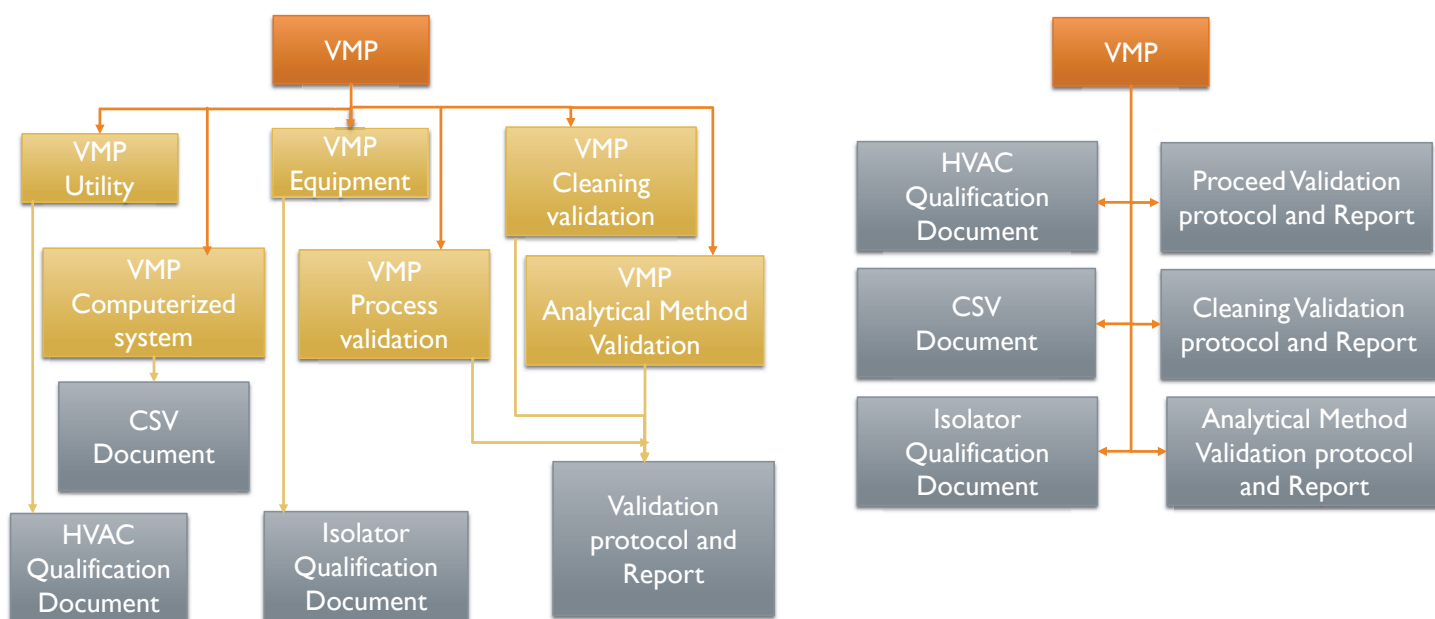
- 2.1 優良文件製作規範對於支持整個產品生命週期的知識管理，是很重要的。
- 2.2 在驗證與確效中所產生的所有文件，應由製藥品質系統中所界定的適當人員予以核准與授權。
- 2.3 在複雜的確效計畫中，文件之間的相互關係應清楚地界定。
- 2.4 應製作**確效計畫書**，以界定關鍵之系統、屬性與參數及其相關的允收標準。
- 2.5 合適時，驗證文件可以合併在一起，例如，安裝驗證與操作驗證。
- 2.6 經由第三方提供確效計畫書與其他文件製作等確效服務時，在核准前，廠內的適當人員應確認其適用性，並且遵從內部程序。使用供應商的計畫書前，可經由追加的文件/測試計畫書加以補充。
- 2.7 在執行期間，對於已核准之**確效計畫書**的任何重要變更，例如，允收標準、操作參數等，應記錄為偏差且有科學性的證明。
- 2.8 **不符合預先界定之允收標準的結果應記錄為偏差，並應依廠內程序予以全面地調查**。對確效之任何可能的影響應在報告中加以討論。
- 2.9 確效的檢討與結論應予以提報，並且所得結果應對照允收標準加以概述。對於允收標準之任何後續變更，應在科學上證明其合理性，並且作出關於該確效結果的最後建議。
- 2.10 **可進入下一階段驗證與確效過程的正式放行，應經由相關負責人員核准**，作為確效報告核准的一部分或個別的摘要文件。在某些允收標準或偏差尚未完全解決，且已有文件化評估證明其對下一個活動沒有顯著影響時，則對於進入下一個驗證階段可給予有條件的核准。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

13

驗證確效作業籌組與規劃



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

14

驗證確效作業籌組與規劃 研究用藥的驗證與確效作業

附則 2 A 人用再生醫療製劑的製造

- 5.19 (a) 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。對於研究用 ATMPs與經許可之 ATMPs，其所有**無菌操作過程**與**滅菌過程**以及**病毒去活化或移除**，是被預期經確效的。**消毒方法之有效性**應予證明。對於所有試驗期，都應應用如附則 13中所概述之原則。

附則 13 研究用藥品的製造

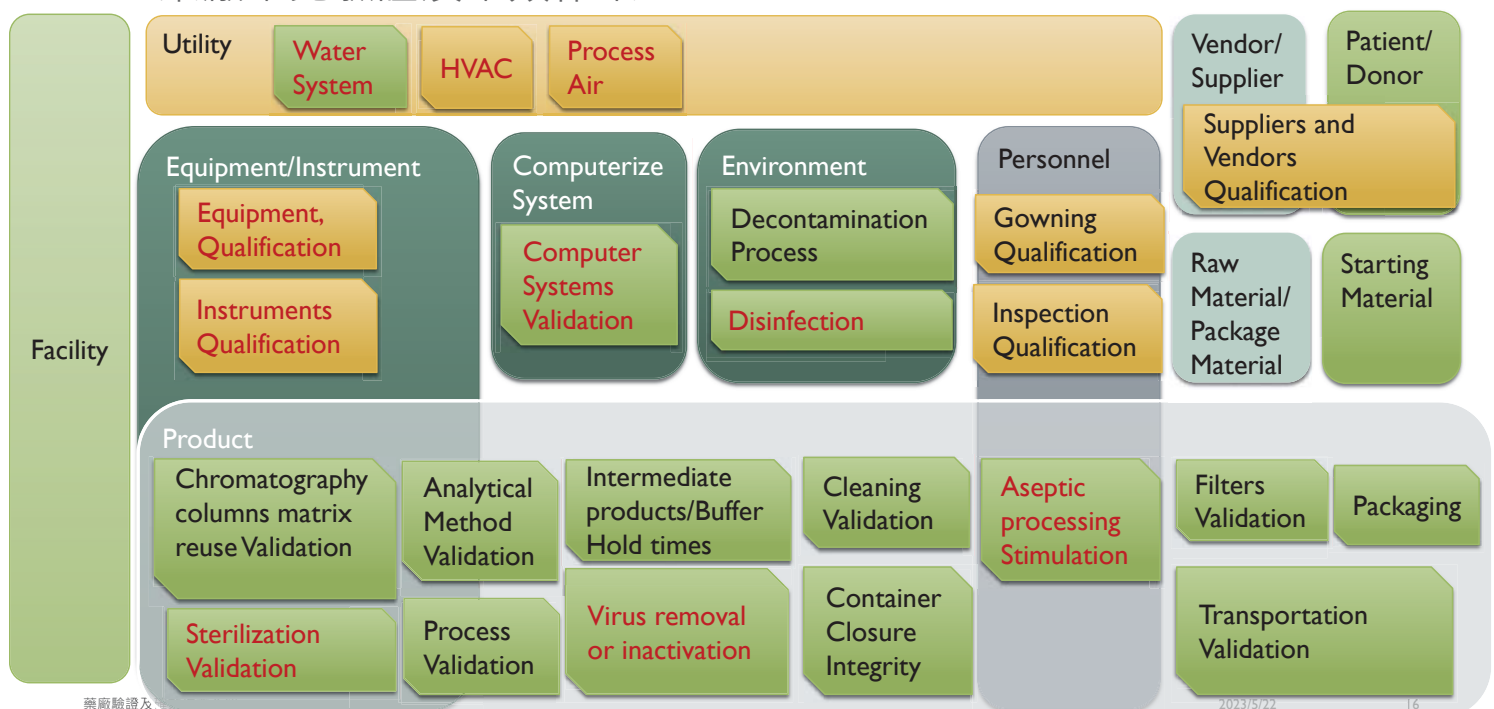
- 4-4 **廠房設施與設備**依照本規範附則15予以驗證是被期望的。
- 6.2-2 **製造過程雖不需確效到例行生產所需要的程度**，但應考慮產品之開發階段，進行不同程度合適的確效。確效應依詳述於GMP附則15中之要求文件化。製造廠應識別保護受試者安全性之流程步驟，與臨床研究中產生之臨床試驗數據的可靠性及穩健性。
- 6.2-4 對於無菌產品，與**無菌性保證相關之管制與製程**的確效應與經許可之藥品達到相同的標準，並考量本規範附則1中關於無菌藥品製造之細節。同樣地，必要時，應證明已依循在本領域中既有之指引所界定的科學原理與技術將**病毒去活化/移除**，以及除去其他起源於生物的雜質，以確保利用生物技術衍生之產品的安全性。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

15

藥廠常見驗證及確效作業 研究用藥的驗證與確效作業



藥廠驗證及

2023/5/22

16

藥廠驗證及確效作業介紹(一)

設備驗證



大綱

GTP與GMP法規比較

設備驗證流程介紹

設備驗證執行與GMP法規要求

設備供應商評估及管理

既有設備之設備驗證

GTP與GMP法規比較

人體細胞組織優良操作規範：柒 設備

- 22 供製造使用之設備，應依其預定功能妥為設計、安裝，並置於適當地點以便操作 (含清潔與維護)，且應不致對產品產生不良影響。
供檢查、測量或測試使用之自動化、機械式、電子式、電腦或其他設備，應能產生有效結果。
- 23 為避免故障、污染、交叉污染、發生使產品暴露於傳染病病原之意外事件或其他對產品效用與完整性有不良影響之事件，就設備之清潔、消毒及保養工作，應建立並維持其作業程序。設備之清潔、消毒及保養，應依既定時間表實施。
- 24 供檢查、測量或測試使用之自動化、機械式、電子式、電腦或其他設備，應依既定作業程序及時間表實施校準。校準作業程序，應包括明確之說明，及有無可供適用之準確度與精密度限值。當校準未達到準確度與精密度之限值時，應採取補救措施重新設定限值，並評估其對產品之不良影響。
- 25 應定期檢查設備之潔淨度、衛生與校準，以確保設備保養工作按表落實。
- 26 本章規定之保養、清潔、衛生、校準等工作，均應製作並保存相關紀錄。最近期間之紀錄應置於各該設備處供查閱。設備之使用紀錄 (包括該設備所製造產品之辨識碼)，應予保存。

設備及儀器驗收文件

設備操作及清潔SOP
儀器操作及清潔SOP
設備保養計畫

儀器校正計畫
校正SOP

儀器校正校正紀錄
儀器設備使用紀錄、清潔紀錄、維護保養紀錄

GTP與GMP法規比較

西藥藥品優良製造規範 第一部

- 4.29 對下列事項應有書面的政策、程序、計畫書、報告及所採取行動或已達成結論的相關紀錄，合適時，包含下列實例：- **製程、設備與系統的確效與驗證**
- 6.7 實驗室文件的製作應遵照第四章所定的原則。與品質管制有關的重要文件以及下列細節資料應供品質管制部門易於取用：(iii) **儀器校正 / 驗證**與設備維護保養的程序及紀錄

西藥藥品優良製造規範 附則2A

- 3.19 用於支持製造之電子系統必須依照附則11與15進行驗證。對非用於製造但支持提供製程之生物資訊學 (例如，病人基因定序) 的材料所執行之任何分析測試應加以確效。**該等分析設備於使用前經驗證是被預期的。**

GTP與GMP法規比較

西藥藥品優良製造規範 附則1(Draft)：4 廠房設施

- 4.23 用於無菌產品製造之潔淨室及潔淨空氣設備，如單向氣流裝置 (UDAFs)、RABS 及隔離裝置，應依所需的環境特性進行驗證。……
- 4.25 潔淨室及潔淨空氣設備驗證是評估潔淨室或潔淨空氣設備符合其界定之等級及預期用途的整個過程。……

西藥藥品優良製造規範 附則1(Draft)：5 設備

- 5.1 應提供設備設計的書面詳細說明 (視情況可包括製程及設備儀表圖示)。這應為初始驗證文件的一部分並須持續更新。
- 5.2 設備的監測需求應在開發初期於“使用者需求規格”中明訂，並在驗證時予以確認。應確認製程及設備的警報事件並評估其趨勢，應基於其關鍵程度來決定警報的評估頻率 (關鍵警報須立即審查)。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

21

GTP與GMP法規比較

西藥藥品優良製造規範 附則15

- 原則 本附則是描述驗證與確效的原則，該原則可適用於藥品製造所使用的廠房設施、設備、公用設施與製程，對 PIC/S GMP第二部沒有導入追加的要求也可作為原料藥的補充選用指引。在產品與製程的整個生命週期中，製藥廠透過驗證與確效管制其特殊操作的關鍵層面是GMP的要求。對可能影響產品品質之廠房設施、設備、公用設施與製程等的任何計畫性變更，應予正式文件化，並且評估其對於已確效之狀態或管制策略的影響。使用於藥品之製造的電腦化系統也應當依照附則 11的要求予以確效。在ICH Q8、Q9、Q10與Q11所呈現的相關概念與指引也應當納入考慮。

設備、廠房設施、公用設施與系統的驗證階段

- 3.1 設備、廠房設施、公用設施或系統的驗證活動應考慮從使用者需求規格之初始開發至其終止使用的所有階段。……

Q8 Pharmaceutical Development

Q9 Quality Risk Management

Q10 Pharmaceutical Quality System

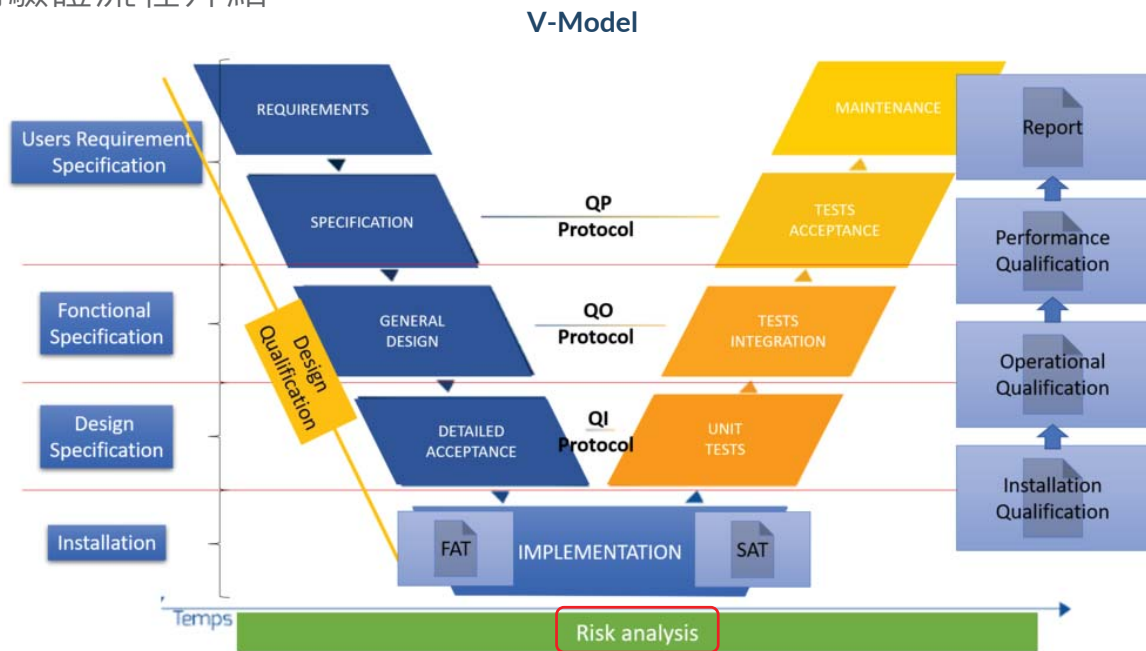
Q11 Development and Manufacture of Drug Substances

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

22

設備驗證流程介紹

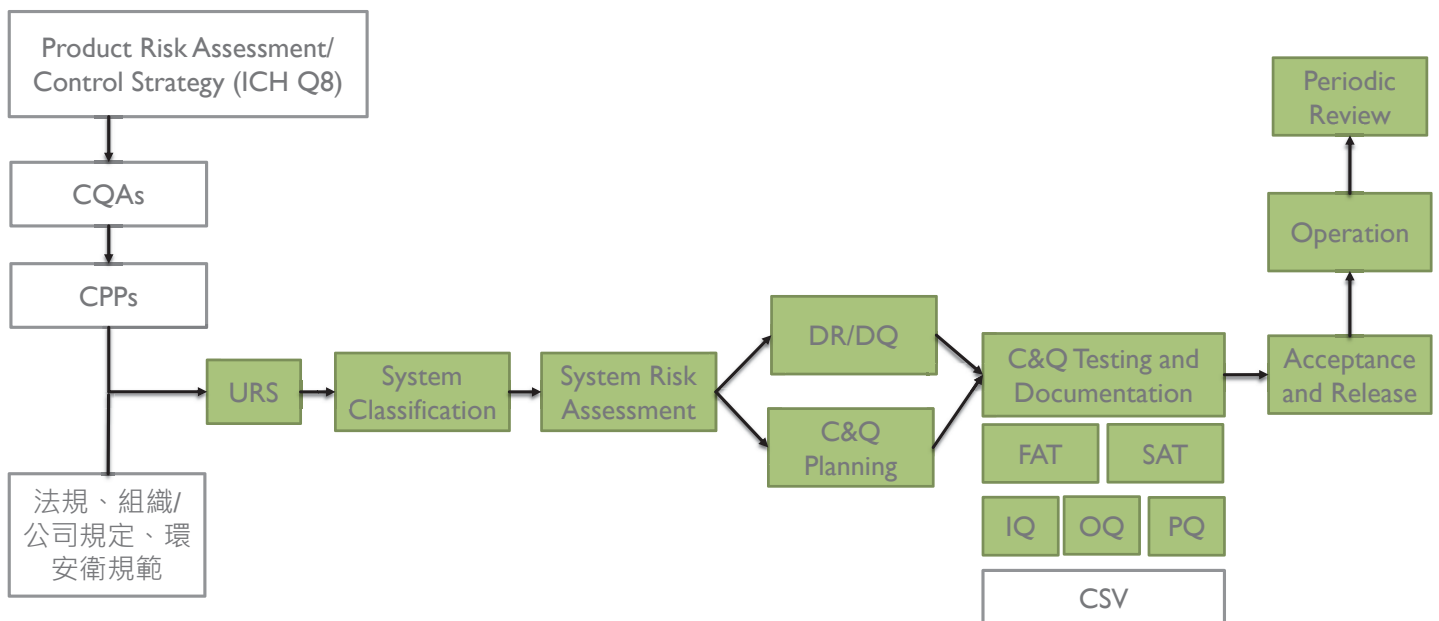


藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

23

設備驗證流程介紹：風險考量



藥廠驗證及確效作業介紹

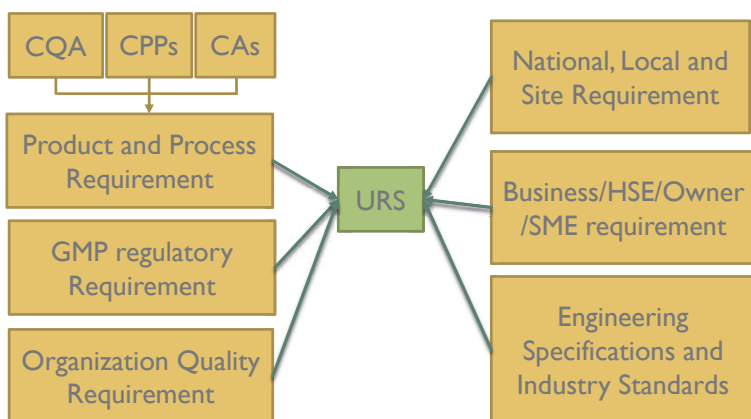
2023/5/22

24

設備驗證執行與GMP法規要求

■ 西藥藥品優良製造規範 附則15

- 3.2 對於設備、廠房設施、公用設施或系統的規格應在使用者需求規格及/或在功能規格中加以界定。基本的品質要件需要在此階段予以建立，並且將任何GMP風險降到可接受的程度。使用者需求規格應當是整個確效生命週期的一個參考點。



藥廠驗證及確效作業介紹

Should

- ☐ 設備預期用途及目的
- ☐ 描述設備之可評估之要求
- ☐ 資料完整性需求
- ☐ 資料保存需求
- ☐ 警報功能需求等
- ☐ 分類需求種類
- ☐ 標註需求來源

Should not

- ☐ 需求如何達成
- ☐ 詳細設計規格
- ☐ 操作順序
- ☐ 一般及法規要求
- ☐ 合約條款跟可交付成果
- ☐ 不可評估之因素
- ☐ 特定設備之功能

2023/5/22

25

設備驗證執行與GMP法規要求

System Classification

■ Direct impact or Non direct impact:

■ 是否影響產品品質

✓ Direct impact: 試運轉跟驗證

✗ Not direct impact: 試運轉

■ System Boundaries:

■ 每份設備驗證文件的範圍

■ 大型計劃可劃分成許多系統

Number	Question
Q1	系統是否包含CAs/CDEs或者是具備達成製程需求(CQAs及CPPs)之一個或多個功能？
Q2	系統是否直接接觸產品或產品流動動線，這種接觸是否可能造成影響最終產品品質或對病人造成風險？
Q3	系統是否提供賦形劑、或成分或溶劑(如WFI)，且這些物質的品質(及是否符合規格)會影響最終產品品質或對病人造成風險？
Q4	系統是否用於清潔、消毒或滅菌，且當這些系統失效時會造成清潔、消毒及滅菌不充分，並對病人造成風險？
Q5	系統是否用於建立製程的環境(如充氮、密閉製程、充填暴露區空氣品質、溫度維持、作為產品CPPs之濕度)，且失效後可能會對病人造成風險？
Q6	系統是否利用、產出、處理或儲存需用於允收或放行、CPPs或電子紀錄且需符合21 CFR Part 11及EU GMP Vol.4 Annex 11或同等法規之資料？
Q7	系統是否用於容器封閉或產品保護，該系統失效會對病人造成風險或造成產品降解？
Q8	系統是否用於提供未逐一確認之產品識別資訊(如批號、效期、防偽機制)或為用於確認前述資訊的系統？

藥廠驗證及確效作業介紹

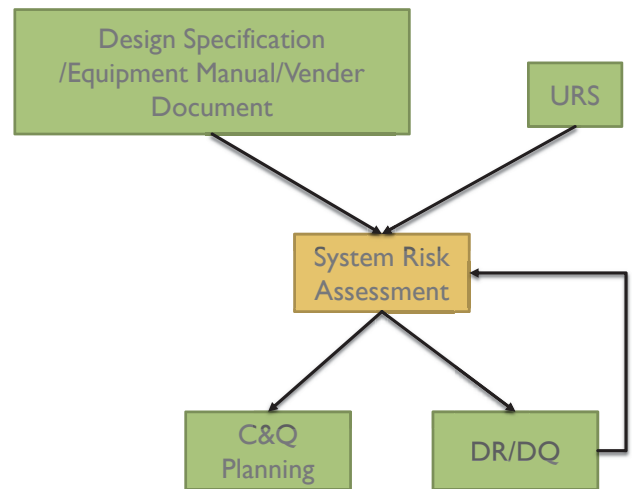
2023/5/22

26

設備驗證執行與GMP法規要求

System Risk Assessment

- 直接影響(Direct impact)系統應執行System risk Assessment
 - 決定哪些項目要執行驗證
 - 決定設備執行運轉及驗證的程度
- 運轉及驗證計畫(C&Q Planning)
 - Description of the scope of the plan (identification of the systems included)
 - Description of the C&Q execution strategy
 - C&Q related documentation requirements for each identified system (e.g., URS, FAT, SAT, Installation/Operational Testing, PQ, SOPs, etc.)
 - Roles and responsibilities, e.g., approval matrix
 - Reference necessary C&Q document templates (e.g., test instructions, test scripts, reports, discrepancy form)
 - Planned inspections and tests



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

27

設備驗證執行與GMP法規要求

運轉及驗證計畫 C&Q Plan

- C&Q Activities
 - Turnover Packages
 - Pre-Delivery Inspections
 - Factory Acceptance Test
 - Receipt Inspection
 - Site Acceptance Test
 - System start-up
 - Installation Qualification
 - Operation Qualification
 - Performance Qualification

Assessment	C&Q Plan	Example
Not direct impact system	Turnover Package (TOP)	Chilled water system
Direct impact system not contain CAs/CDE of CQAs/CPPs	- Design qualification - Receipt Inspection - Installation Qualification - Operation Qualification - The PQ and RQ may not be required	- Tube Sealer - Scale - Compressed Air System
Direct impact system contain CAs/CDE of CQAs/CPPs	- Design qualification - Receipt Inspection - Validation Plan - Installation Qualification - Operation Qualification - Performance Qualification - Validation Report	- Autoclave - Chromatography Column System (Process) - Controlled Temperature Unit (e.g., freezers, refrigerators, incubators)

藥廠驗證及確效作業介紹

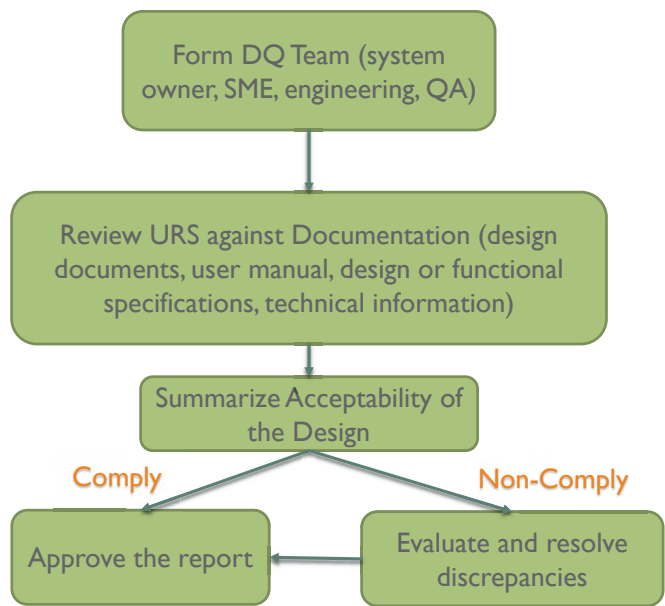
設備驗證執行與GMP法規要求

■ 設計驗證 Design qualification (DQ)

■ 西藥藥品優良製造規範 附則15 3.3：

在設備、廠房設施、公用設施或系統之驗證的下一個要件，就是設計驗證，在該驗證中應證明其設計遵循GMP並且加以文件化。在設計驗證中應確認使用者需求規格的要求。

- DQ provides **documented verification** that the design of a new or modified direct impact system will result in a system that is suitable for the intended purpose.



設備驗證執行與GMP法規要求

西藥藥品優良製造規範 附則15

工廠驗收測試 (FAT) / 現場驗收測試 (SAT)

- 3.4 若適用時設備可於交貨前在供應商處進行評估，尤其是有新穎或複雜技術時。
- 3.5 若適用時，設備在安裝前，應在供應商的場所確認符合使用者需求規格/功能規格。
- 3.6 當合適並證明合理時，文件審查與一些測試可在工廠驗收測試或其他階段執行，如果可以顯示其功能不受運輸與安裝影響時，則該等審查與測試在安裝驗證/操作驗證時不需於現場重複。
- 3.7 工廠驗收測試可由製藥工廠接收設備後，執行現場驗收測試予以補充。

Testing and documentation at the earliest possible time, to verify that the vendor has fulfilled contractual responsibilities and the system meets the requirements.



- ✓ Review of the FAT results and the plan to resolve open items.
- ✓ Reconfirming FAT test results where required due to system disassembly and reassembly

設備驗證執行與GMP法規要求

西藥藥品優良製造規範 附則15

安裝驗證 Installation qualification (IQ)

- 3.8 對於設備、廠房設施、公用設施或系統應執行安裝驗證。
- 3.9 安裝驗證應包括但不侷限於下列各項：
 - i. 對照工程圖及規格，確認組件、儀器儀表、設備、管路工程與公用設施的正確安裝；
 - ii. 對照預先界定之標準，確認正確安裝；
 - iii. 收集與整理供應商之操作指令與工作指令及維護保養要求；
 - iv. 儀器儀表的校正；
 - v. 建造材質的確認。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

31

■ Receipt Inspection

- ✓ Documentation that delivered components, materials, or systems conform to the requirements, e.g., manufacturer, model, serial number as applicable with the required supporting documentation.
- ✓ Documentation that all components have been received in good condition and are tagged correctly, where applicable.
- ✓ Any items that do not pass RI are separated for issue resolution. Items that pass RI are stored under suitable conditions for installation.

設備驗證執行與GMP法規要求

西藥藥品優良製造規範 附則15

操作驗證 Operational qualification (OQ)

- 3.10 操作驗證通常是在安裝驗證之後進行，但視設備的複雜性，得以合併的安裝驗證/操作驗證 (IOQ) 方式執行。
- 3.11 操作驗證應包括但不侷限於下列各項：
 - i. 已從製程、系統與設備之知識開發的測試，以確保系統可按原設計運作；
 - ii. 能確認操作限度之上下限及或「最差或「最差狀況」條件的測試。
- 3.12 成功之操作驗證的完成，應允許標準作業程序、清潔程序、操作者訓練及預防性維護保養等要求之最終確定。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

32

System start-up

- Training of system operators, engineers, and maintenance personnel should be conducted in association with system vendors and properly documented.
- ✓ Verification that the system is installed complete.
- ✓ Pre-start-up safety review.
- ✓ Supervised energizing of the system utilities.
- ✓ Pre-functional check of the system, with focus on safety functions.

設備驗證執行與GMP法規要求

西藥藥品優良製造規範 附則15

性能驗證 Performance qualification (PQ)

- 3.13 性能驗證通常應在安裝驗證與操作驗證成功完成後執行。但在有些情況，與操作驗證或製程確效合併執行可能是合適的。
- 3.14 性能驗證應包括但不侷限於下列各項：
 - i. 使用生產原料、合格替代品，或經證明在正常操作條件下具有等同之特性的模擬產品，以最差狀況之批量測試。用於確認製程管制之抽樣頻率，應證明其合理性。
 - ii. 除非來自開發階段之文件化證據可確認操作範圍，否則，測試應涵蓋預期的製程操作範圍。

Discrepancy Management

- 事件或偏差管理
- Reported to the Vendor, QA and SME.
- Accept them with a suitable justification or initiate CAPA.

設備驗證執行與GMP法規要求

驗證後續作業

- Availability of SOPs for operation of the system
- Calibration/maintenance system and associated procedures
- Mechanism for tracking system use and maintenance (e.g., logbook)
- Vendor documentation (e.g., maintenance requirements, spare parts)
- Operator training within the training quality system
- Completion of any other organization requirements to add the system into the operating facility

西藥藥品優良製造規範 附則15

再驗證 Re-qualification

- 4.1 設備、廠房設施、公用設施與系統應以適當的頻率加以評估，以確認其維持在管制狀態中。
- 4.2 當再驗證為必要且要在規範期間執行時，應證明該期間的合理性，並且對於評估的標準應加以界定；此外，可能隨時間而產生之小變更，應加以評估。

變更管理：依據變更內容決定驗證範圍。

無變更：

傳統每年1次再驗證或依據法規規定之頻率，項目從OQ及PQ中依據會隨使用變動項目執行。

Risk-based: 依據對產品風險評估決定頻率。

Monitoring data

維護保養及校正結果

設備表現趨勢分析數據

設備供應商評估及管理

■ 西藥藥品優良製造規範 附則15

- 2.6 經由第三方提供確效計畫書與其他文件製作等確效服務時，在核准前，廠內的適當人員應確認其適用性，並且遵從內部程序。使用供應商的計畫書前，可經由追加的文件 / 測試計畫書加以補充。

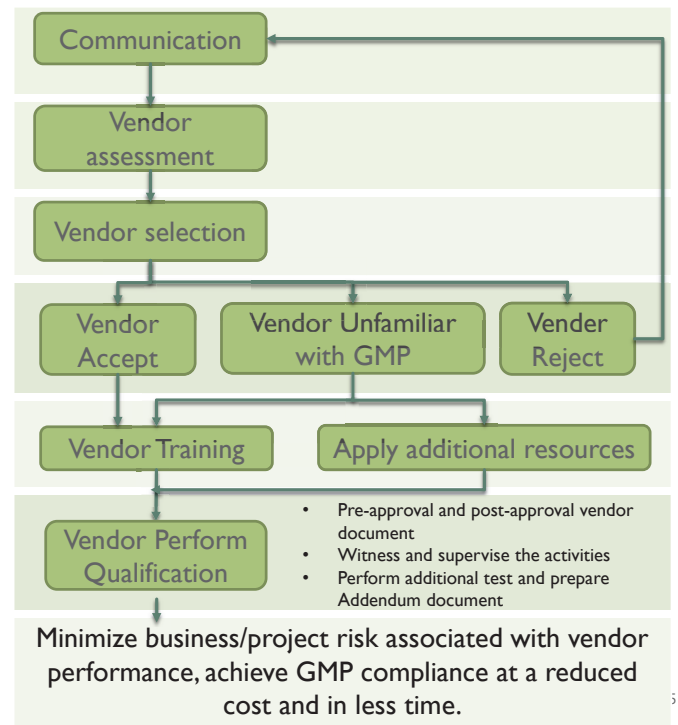
優點

- ☐ 廠內無配置專職驗證單位
- ☐ 節省成本
- ☐ 原廠經驗及產品知識
- ☐ 節省時間，加速驗證流程

缺點

- ☐ 驗證項目不足
- ☐ 缺乏藥品GMP觀念
- ☐ 文件不符合Good Document Practice
- ☐ 無法依據廠內產品相關需求執行

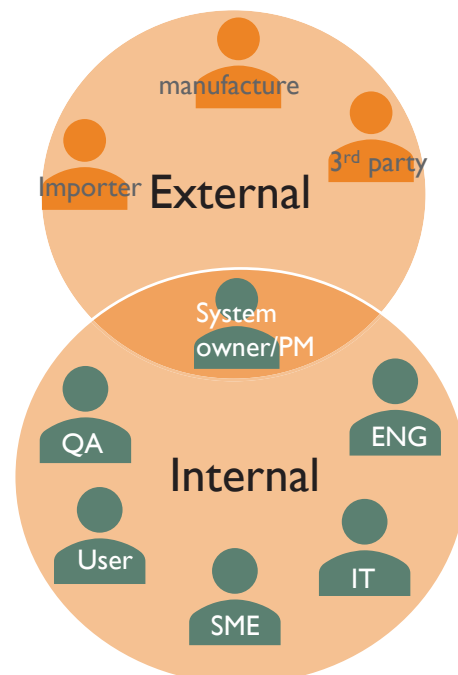
藥廠驗證及確效作業介紹



設備供應商評估及管理

Communication

- Specific scope of work, including requirements and specifications as appropriate
- Specific deliverables, including testing and documentation, that are in the scope of work
- Quality assurance requirements for the work and deliverables
- Project controls which will apply
- Schedule of deliverables, including documentation deliverables and lead times for review and update



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

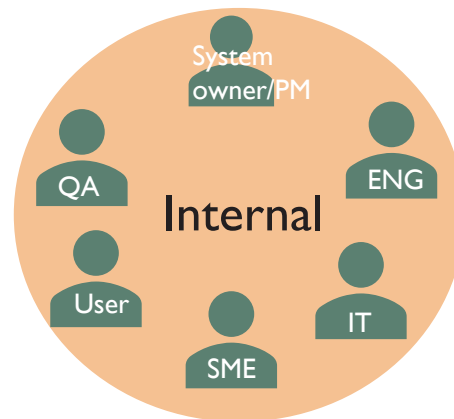
36

設備供應商評估及管理

Vendor assessment

- Commercial assessment
- Assessing vendors of automated systems(GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems)
- Assessments vendor for design services, construction services, and equipment supply(ISPE Good Practice Guide: Project Management)
- Assessments vendor for C&Q Documentation : Vendors follow their own procedures to perform testing and produce documentation that may be used to support system qualification.**

Assessment Team



設備供應商評估及管理

Factors should be evaluated:

- Degree of novelty of the system provided by the vendor
- Training and experience of the staff who will conduct the testing
- Facilities and equipment available for the testing
- Instrument calibration program
- Vendor quality oversight
- Engineering quality system
- Technical capabilities
- Procedures for material control, material processing, and incoming goods inspection
- Documentation standards (Good Documentation Practice)
- Software development and testing standards (testing, procedures)
- Fabrication facilities

Assessment方法：Risk based

- Use of existing vendor assessment from within the owner organization
- On-site self-assessment by the vendor with a standardized vendor assessment template or questionnaire provided by the owner organization
- On-site assessment by a technical SME or assessment team from the owner organization
- Waiver of assessment

Vendor information collection and conduct Assessment meeting

設備供應商評估及管理

Additional control measures :

- Vendor training and guidance
- Additional review and approval
- Additional auditing of the vendor
- Attending/witnessing critical phases of the design, fabrication, and testing at the vendor site
- Support by third-party service providers
- Additional owner testing to compensate for being unable to rely on vendor generated test documentation

Vendor Training

- Application of the owner organization's PQS requirements in the daily work of vendor personnel
- Training on GMP (as applicable)
- Importance and maintenance of training records
- Acceptable documentation practices and procedures, including document version control
- Engineering Change Management or project procedures (for mechanical and automation, including software)
- Deviation management procedures
- Owner organization's site specific documentation requirements (for on-site vendor personnel), including confidentiality
- Specialist task training (e.g. Aseptic gowning)

既有設備之設備驗證

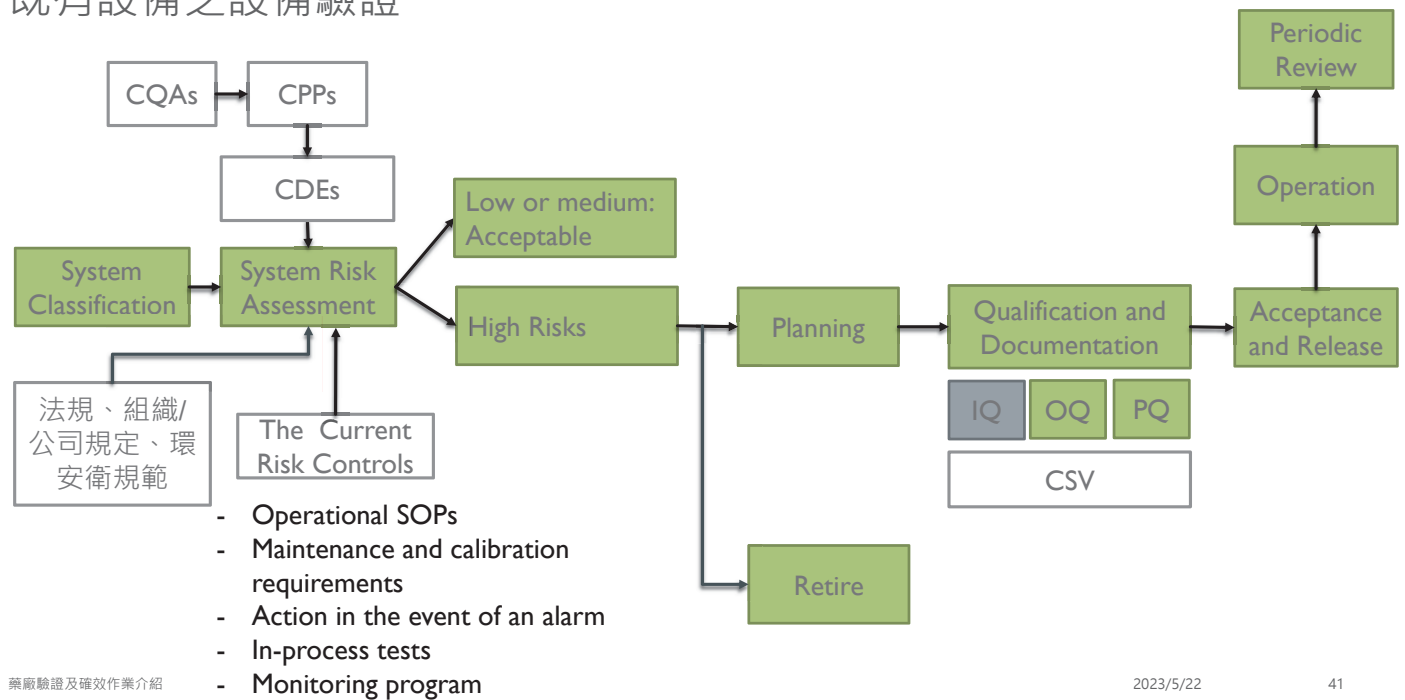
Legacy Systems

- A system that has an impact on product quality is determined to have not been qualified to meet current expectations.
- 既有設備→確認是否符合GMP要求

Legacy project

- Defining the product and process user requirements
- Assessing risks to the product quality:
 - Identifying the hazards and associated CDE based on risk to CQA or CPP
 - Verifying that the CDEs have been properly tested and are being properly calibrated, maintained, and operate as necessary to control these risks to product quality
- Ensuring accurate drawings and equipment files exist to support the continued operation, maintenance, and change records to equipment, systems, and automation controls (software/ hardware)
- Reviewing overall equipment and process operational history and address any recurring problems

既有設備之設備驗證



藥廠驗證及確效作業介紹(一)

製程確效



大綱

製程確效法規

傳統製程確效與“Life Cycle”製程確效

製程確效流程介紹

ATMP之製程確效考量

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

43

製程確效法規

US FDA

- FDA Guide for Industry: Process Validation: General Principles and Practices, January 2011

EU

- EU GMP Annex 15: Qualification and Validation
- EMA "Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions," EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, Corr.1, November 2016
- EMA "Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data for inclusion in the regulatory submission," EMA/CHMP/BWP/187338/2014, April 2016

Taiwan

- 製程確效作業指導手冊(2002)
- 西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效 (QUALIFICATION AND VALIDATION)
- 藥品優良製造規範-非無菌藥品製程確效作業指引
- PIC/S Validation-Master Plan, IQ, OQ, non-sterile Process Validation, Cleaning Validation (PI 006-3) Sept 2007

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

44

製程確效法規要求：製程確效時機

西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效 (QUALIFICATION AND VALIDATION)

- 5.1 在本節中所概述的要求與原則，可適用於所有藥品劑型的製造。該要求與原則涵蓋**新製程的初始確效、經修改之製程的後續確效、場所移轉與持續進行的製程確認**。在本附則中，意指具備穩健的產品開發過程，即能達成成功的製程確效。
- 5.2.1 製程確效指引是預定提供關於僅在法規送件中所要提供之資訊與數據的指導。但是，GMP對製程確效的要求是涵蓋整個**製程生命週期**。
- 5.2.2 這種方法應應用於**聯結產品與製程開發**。它將確保商業製程的確效，以及確保該製程在例行商業生產，維持在管制狀態中。
- 5.4 對於新產品之製程確效，應涵蓋所有預定**上市的強度（含量）及製造的場所**。對於新產品，基於來自開發階段之廣泛的製程知識，且與適當之持續進行的確認計畫合併，涵括法(Bracketing)可證明是合理的。

藥廠驗證及確效作業介紹

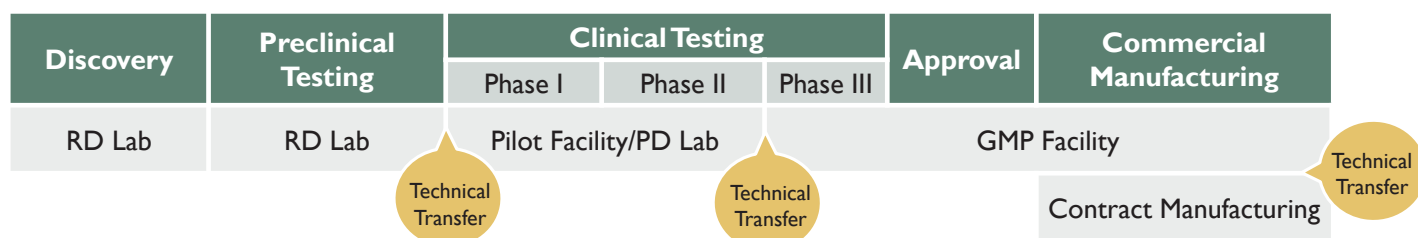
2023/5/22

45

製程確效法規要求：製程確效時機

西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效 (QUALIFICATION AND VALIDATION)

- 5.5 對於產品從一個場所到另一場所或在同一場所內**移轉的製程確效**，其確效批數可經由使用涵括法 Bracketing 予以減少之，但應能取得包含先前確效內容在內的既有產品知識。對於不同強度（含量）、批量與包裝大小/容器類型，如經證明其合理時，涵括法(Bracketing)也可使用。
- 5.6 對於老舊產品的**場所移轉**，其製造過程與管制必須遵循其上市許可，且須符合該產品類型之上市許可的現行標準。必要時，應提交對該上市許可的變更申請。

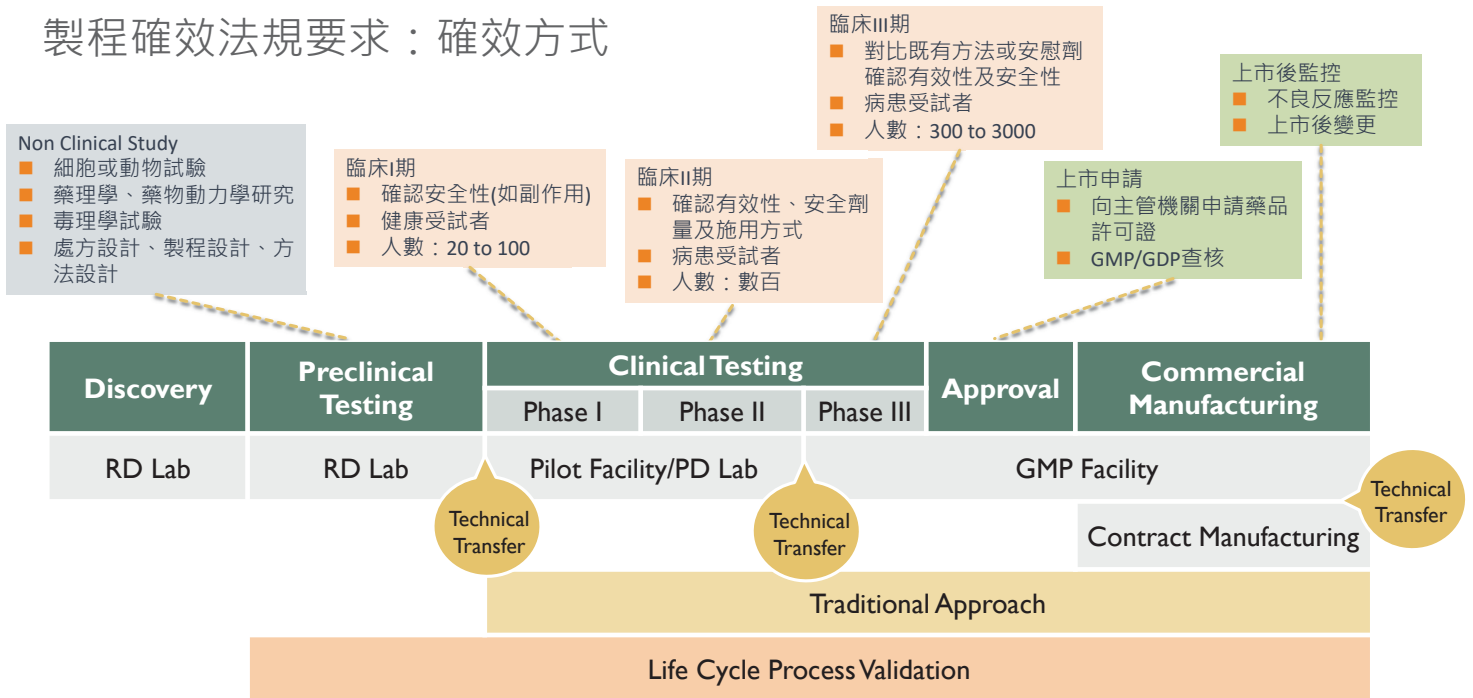


藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

46

製程確效法規要求：確效方式

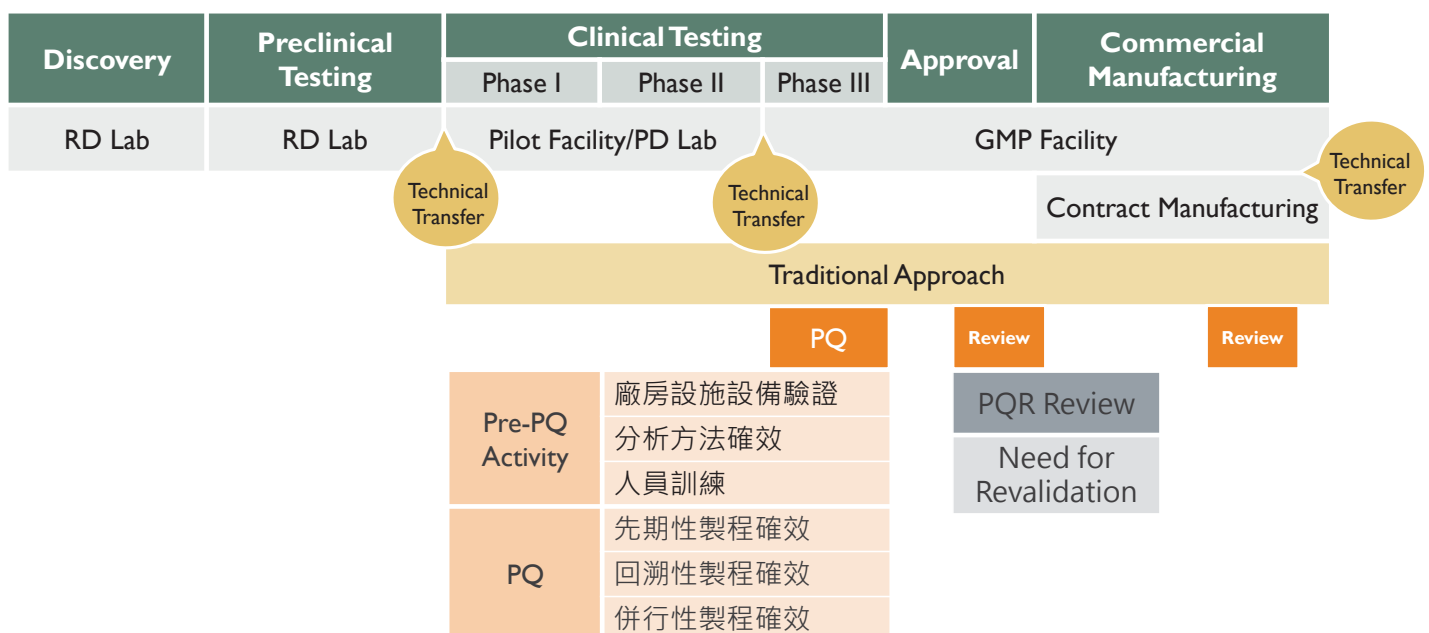


藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

47

傳統製程確效



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

48

傳統製程確效

Before PIC/S GMP V.12 (Revision of Annex 15) 2015/10/1
現行藥品優良製造規範 - 製程確效作業指導手冊(2002)

先期性製程確效 Prospective validation	回溯性製程確效 Retrospective validation	併行性製程確效 Concurrent validation
- 為一種產品於上市前所進行之確效措施，適用於下列兩類產品： - 新申請查驗登記之產品。 - 既有產品於更改配方（包括成分及組成）、製造場所、製造設備、製程等製造條件而可能會重大影響產品之品質特性者。	- 對一特定之產品而言，利用以往生產、測試與管制之累積數據，對已上市產品所作的製程確效。 - 通常以連續十批以上產品之相關數據行之。 - 產品可能已上市而缺乏充分的上市前製程確效。 - 對新產品或變更製程之產品，於上市前之先期性確效外，再追加回溯性確效。	- 對一特定之產品而言，依照實際生產之規模及條件，就所製造之連續三批該產品所作之製程確效。 - 併行性確效為一邊進行正常生產，一邊進行確效作業之措施。通常對最初生產之三批產品，予以廣泛的製程中監控與加強試驗。將所得結果來訂定適用之規格及標準，以供後續製程中管理及最終產品之試驗等用。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

49

製程確效法規要求：

西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效 (QUALIFICATION AND VALIDATION)

- 5.3 製造過程可以使用傳統方法或連續確認方法予以開發之，但是，不管所使用的方法為何，製程必須顯示為穩健的，並且在任何產品放行到市場前能確保一致的產品品質。使用傳統方法的製造過程，當可能時，在產品認可前應進行先期性確效計畫。回溯性確效不再是可接受的方法。

併行性確效 Concurrent validation

- 5.16 例外情況下對病人有強烈的效益風險比值時，例行生產開始前未完成確效計畫並使用併行性確效，是可接受的。但是，對於執行併行性確效的決定，必須證明其合理性，並在確效主計畫書中加以文件化以清楚表明，而且，必須經由被授權人員核准。
- 5.17 在已採用併行性確效方法時，應有足夠數據以支持任何特定產品批次是均一的，且符合所界定之允收標準的結論。該等結果與結論應加以正式文件化，並應在該批次認可前，可為被授權人員取得。

西藥藥品優良製造規範：第一部 (Part I)

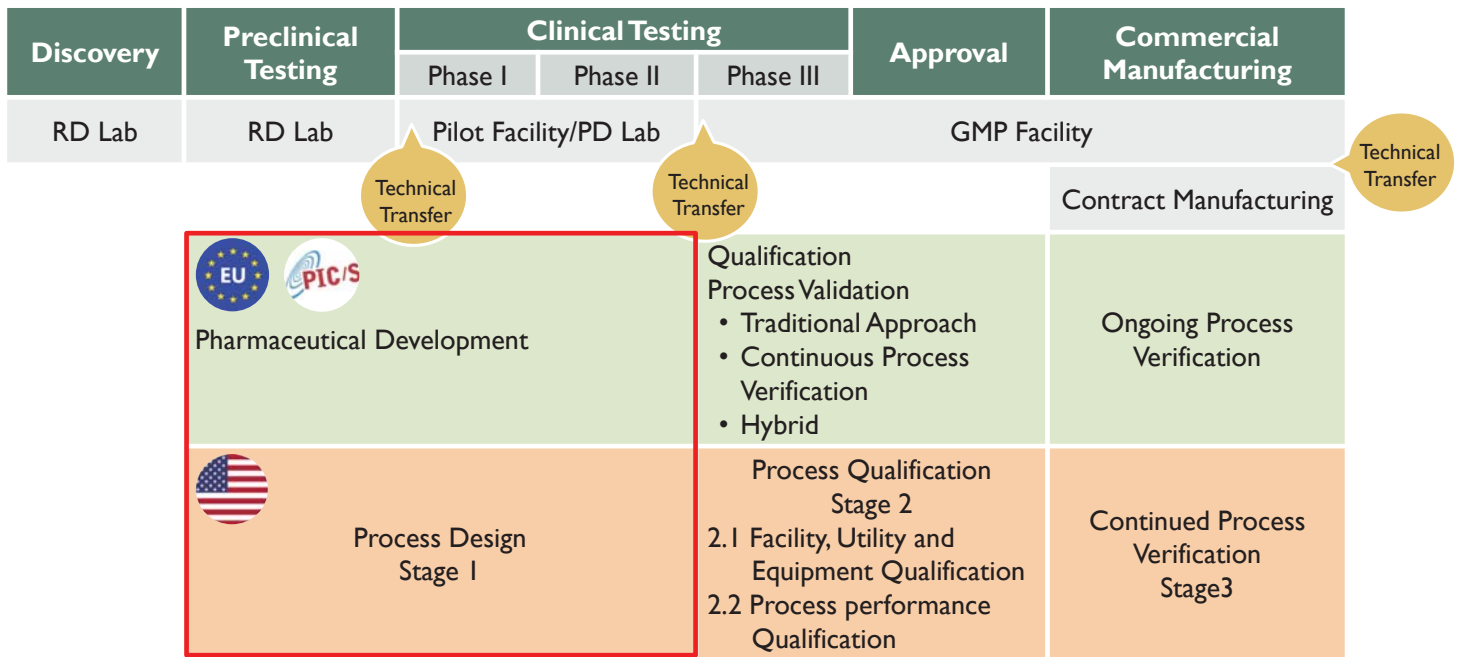
- 5.26 製程及程序應執行定期關鍵性再確效，以確保其維持達成預定結果的能力。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

50

"LIFE CYCLE" PROCESS VALIDATION



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

51

"LIFE CYCLE" PROCESS VALIDATION

■ Pharmaceutical Development/Process Design

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT
Q8(R2)

Current Step 4 version
dated August 2009

- Defining the quality target product profile (QTPP) as it relates to quality, safety and efficacy, considering e.g., the route of administration, dosage form, bioavailability, strength, and stability;
- Identifying potential critical quality attributes (CQAs) of the drug product, so that those product characteristics having an impact on product quality can be studied and controlled;
- Determining the critical quality attributes of the drug substance, excipients etc., and selecting the type and amount of excipients to deliver drug product of the desired quality;
- Selecting an appropriate manufacturing process ;
- Defining a control strategy.

藥廠驗證及確效作業介紹

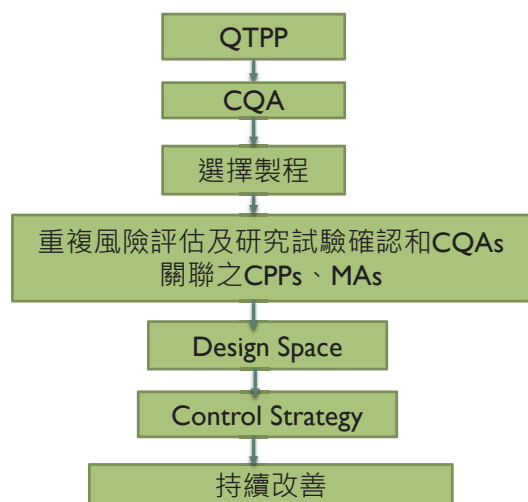
2023/5/22

52

"LIFE CYCLE" PROCESS VALIDATION

■ Pharmaceutical Development/Process Design

Minimal Approaches V.S Enhanced, Quality by Design Approaches



A control strategy can include, but is not limited to, the following:

- Control of input material attributes (e.g., drug substance, excipients, primary packaging materials) based on an understanding of their impact on processability or product quality;
- Product specification(s);
- Controls for unit operations that have an impact on downstream processing or product quality (e.g., the impact of drying on degradation, particle size distribution of the granulate on dissolution);
- In-process or real-time release testing in lieu of end-product testing (e.g. measurement and control of CQAs during processing);
- A monitoring program (e.g., full product testing at regular intervals) for verifying multivariate prediction models.

製程確效法規要求

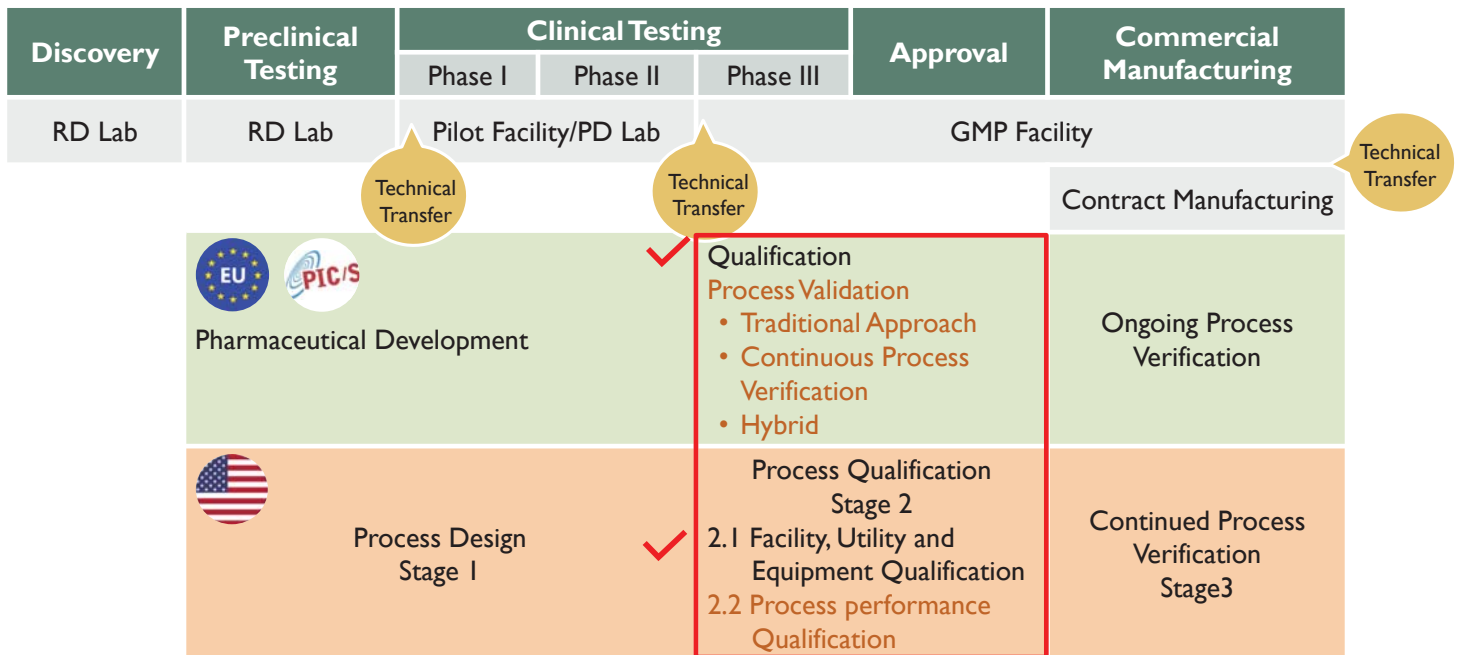
西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效 (QUALIFICATION AND VALIDATION)

- 5.7 為確保製程的確效狀態及產品可接受的品質，製程確效應確立被認為是重要的所有品質屬性與製程參數能一致地符合。考慮任何風險評估活動的結果，製程參數與品質屬性經確認為關鍵性與否的基礎，應予清楚地文件化。
- 5.10 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。
- 5.13 尤其重要的是，應可取得證明設計空間合理性（如有使用），與任何數學模式開發（如有使用）的基本製程知識以確認製程管制策略。

製程開發階段完成

✓	決定CQAs及範圍並對應相關之CPP
✓	確認關鍵原料
✓	量產批批量確認
✓	製程開發報告： • 各種因素對於產品及製程品質的影響 • 製程知識
✓	QbD相關： • 變異因素互相影響之關聯性 • 試驗設計及結果 • CPP可操作範圍

"LIFE CYCLE" PROCESS VALIDATION



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

55

製程確效法規要求：製程確效前作業

西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效

- 5.8 通常，用於製程確效所製造之批次的**批量與預定商業規模批次之批量應相同**，且任何其他批量的使用應證明其合理性，或應在 GMP 指引的其他部分中有所規定。
- 5.9 使用於製程確效的**設備、廠房設施、公用設施與系統應經驗證**。對其預定用途之**測試方法應經確效**。
- 5.11 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確效批次應僅由**受過訓練的人員**使用經核准的文件依照 GMP 進行製造。期望生產人員參與確效批次的製造，以利產品瞭解。
- 5.12 在確效批次製造之前，關鍵起始物與包裝材料的**供應商應經資格認可**。否則基於品質風險管理原則之應用，證明該供應商之資格的合理性，應加以文件化。
- 5.14 在確效批次放行到市場時，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。
- 5.15 對於研究用藥品的製程確效，請參照附則 13。

藥廠驗證及確效作業介紹

製程確效前置作業

✓	Control Strategy制定完成 - process control - In-Process Controls (IPCs) - Sample plans - 規格
✓	Pilot Facility/PD Lab至GMP Facility的技術移轉已完成
✓	商業製程已確認制定 - 生產流程圖、Master Production Record已核准 - 製程確效批之製造批次已完成
✓	起始原料、原物料、包材確定，並完成供應商評估
✓	廠房設施設備依據CPP執行驗證已完成，相關SOP已完成
✓	製程確效相關人員皆已完成訓練，並有紀錄

2023/5/22

56

6“LIFE CYCLE” PROCESS VALIDATION

Process Validation/Process Qualification

西藥藥品優良製造規範：第一部

- 4.20 每一製造的批次應保存其批次製造紀錄，且依據現行認可的製造配方及操作指令。並且應該包含下列資訊：
 - a) 產品名稱與批號；
 - b) 生產之開始、重要中間階段及完成的日期與時間；
 - c) 執行每一重要製程步驟之作業人員的簽名，以及合適時，這些作業應有核對者的簽名；
 - d) 每一原料的批號及/或分析管制的號碼以及實際秤取之重量（包括所添加之任何收回或重處理的半製品之批號及重量）；
 - e) 任何相關之操作作業或事件及使用之主要設備；
 - f) 製程中管制的紀錄、執行該管制人員的簽名及結果；
 - g) 製造的不同階段及相關階段所獲得產品之產率；
 - h) 特別問題之備註，包含來自製造配方及操作指令之任何偏差的詳細記錄，並有經簽章認可；
 - i) 經由該製程操作的負責人員核准。



製造批次要求

- 指令應明確避免作業人員自行解釋，採用更明確且量化的說明，並搭配圖示：

✗ 輕輕搖晃培養皿

✓ 8字形搖晃5次，每次時間應至少15秒



- 製程物料列出型號及使用數量
- 各製程完成期限
- 執行人員清楚定義(主手、副手)：主手無法於製程中簽名

“LIFE CYCLE” PROCESS VALIDATION

Process Validation/Process Qualification :

Traditional Approach

西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效

- 5.18 在傳統方法上，若干批次的最終產品是在例行條件下製造，以確認其再現性。
- 5.19 製造的批次數目與取樣的樣品數目，應基於品質風險管理原則以建立允許變異的正常範圍與趨勢及提供足夠的評估數據。各製造廠必須確定所需批次數目並證明其合理性，以顯示該製程能高度保證一致地生產出符合品質之產品。
- 5.20 在不影響第 5.19 條下，於例行條件下製造至少須執行三個連續批次的確效，通常認為是可接受的。考量是否使用標準製造方法，以及類似產品或製程是否已在廠內使用，一替代批次數目也許可證明為合理。以三個批次的初始確效運作，可能需要以後續批次的進一步數據予以補充，作為持續進行之製程確認運作的一部分。
- 5.21 應制訂製程確效計畫書。該計畫書係根據開發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。

確效計畫書內容

製程的簡短描述並引述各自的主批次紀錄

功能與職責

所要探討之關鍵品質屬性的摘要

關鍵製程參數及其關聯限度的摘要

在確效活動期間，將進行探討或監測之其它（非關鍵）屬性與參數的摘要及其納入的理由

所要使用的設備/廠房設施（包括量測/監測/記錄設備在內）連同其校正狀態的清單

分析方法與方法確效（合適時）的清單

建議的製程中管制與允收標準及每一製程中管制被挑選的原因

所要執行的追加測試與允收標準

抽樣計畫及其理論基礎

記錄與評估結果的方法

批次放行與認可的過程（適用時）

"LIFE CYCLE" PROCESS VALIDATION

Process Validation/Process Qualification : Continuous Process Verification and Hybrid

西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效

連續製程確認 Continuous process verification

- 5.23 對於品質源於設計 quality by design方法開發的產品，在開發期間於科學上已確立能提供高度產品品質保證之既定管制策略時，則連續製程確認可被用作傳統製程確效的替代方法。
- 5.24 用於確認製程的方法應加以界定。對於進料所要求的屬性、關鍵品質屬性與關鍵製程參數應有基於科學的管制策略，以確認產品實現。此亦應包括該管制策略的定期評估。製程分析技術與多變項統計製程管制可作為工具使用。各製藥廠須確定所必需之批次數目並證明其合理性，以顯示該製程能高度保證一致地生產出符合品質之產品。

混合的方法 (Hybrid approach)

- 5.26 已有從製造經驗與歷史批次數據得到大量的產品與製程知識及瞭解時，就可使用混合傳統方法與連續製程確認的方法。
- 5.27 即使該產品已經用傳統方法初始確效過，混合的方法也可用於變更後的任何確效活動，或在持續進行的製程確認期間中使用。

"LIFE CYCLE" PROCESS VALIDATION

Process Validation/Process Qualification : Continuous Process Verification

- Extensive in-line, on-line or at-line controls and monitor process performance and product quality on each batch
- Relevant data on quality attributes of incoming materials or components, in-process material and finished products should be collected.
- verification of attributes, parameters and end points, and assessment of CQA and critical process parameter (CPP) trends.
- The applicant should define the stage at which the process is considered to be under control and the validation exercise completed prior to release of the product to the market, and the basis on which that decision will be made.
- The discussion should include a justification for the number of batches to be used based on the complexity and expected variability of the process and existing manufacturing experience of the manufacturing site.
- The discussion should include a justification for the number of batches to be used based on the complexity and expected variability of the process and existing manufacturing experience of the manufacturing site.

"LIFE CYCLE" PROCESS VALIDATION

Process Validation/Process Qualification : Continuous Process Verification

確效計畫書內容

敘述生產條件，包含操作參數、操作範圍及投入之原料

製程中會收集的數據及如何評估

每個關鍵步驟會執行之檢驗(製程中檢驗、放行、表現數據)及合格標準

每個作業及屬性之抽樣計畫，包含抽樣點、樣品數、抽樣頻率

用於科學及風險決定製程是否持續生產符合品質之產品之標準及製程表現指標

- 說明用於統計所有收集數據之統計方法(包含同批及不同批產品之間)
- 說明當預期偏差發生時及處理不符合數據之程序。數據未有正式且科學性之判定前不可移除在PPQ之外。

廠房設計及設施及設備之驗證狀態、人員訓練及驗證、物料及包材之確認

用於檢驗製程、製程中成分及成品之分析方法確效狀態

計畫書經由是各部門及品質部門審閱及核准

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

61

製程確效法規要求

西藥藥品優良製造規範：附則 15 驗證與確效 (QUALIFICATION AND VALIDATION)

在生命週期中持續進行的製程確認

- 5.28 5.28至5.32條可適用於上述製程確效的所有三種方法，亦即，傳統方法、連續製程確認方法與混合的方法。
- 5.29 製藥廠應**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並有相關**製程趨勢的評估**。
- 5.30 應定期檢討持續進行之製程確認的程度與頻率。在整個產品生命週期中之任何時間點，考慮現行的製程瞭解程度與製程性能水準後，修改該等要求可能是合適的。
- 5.31 持續進行的製程確認應在核准的**計畫書**或等同的文件下執行，並製作相對應的報告，以將所得結果予以文件化。合適時，統計工具應予以使用，以支持關於特定製程之變異性及能力的任何結論，並且確保在管制的狀態中。
- 5.32 應在整個產品生命週期中使用持續進行的製程確認，以支持如同在產品品質檢討中文件化之產品確效狀態。隨著時間遞增的變更也應加以考慮，並且對於任何追加行動的需求也應加以評估，例如，增加抽樣。

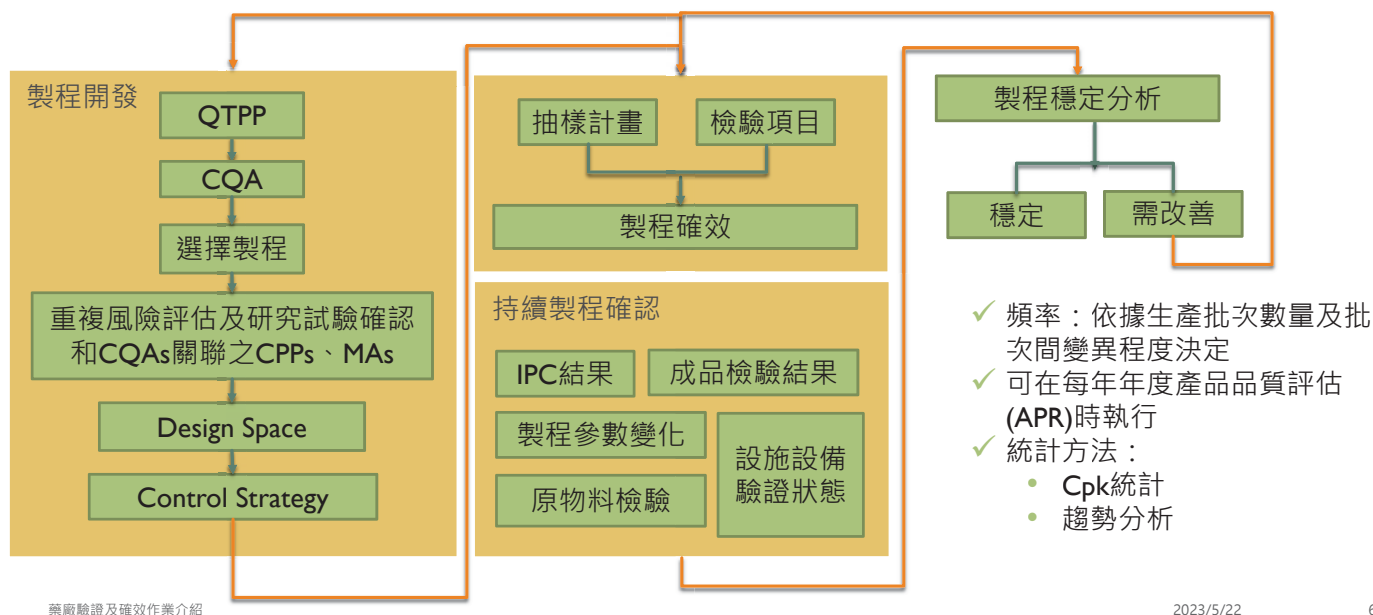
藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

62

“LIFE CYCLE” PROCESS VALIDATION

Ongoing Process Verification/Continued Process Verification



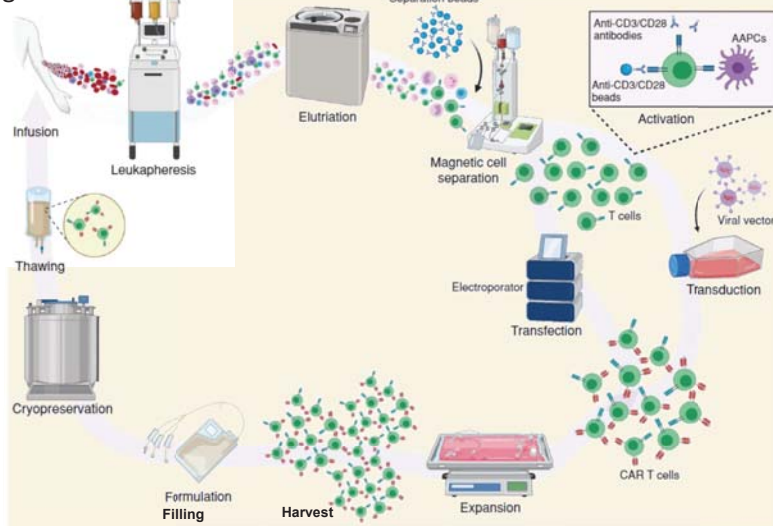
ATMP之製程確效考量

附則 2 A 人用再生醫療製劑的製造

- 5.19 在製程確效期間，應考量組織/細胞可得數量之潛在限制。必須實施可獲得最大製程知識之策略。
- 5.19(d) 當起始原料（例如，自體 ATMPs、與捐贈者配對情況下之異體、無細胞擴增至主細胞庫之異體）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，包含例如：捐贈者年齡、使用來自健康捐贈者之原料、解剖學上之來源（例如，股骨相對髌嵴），或其他不同特徵（例如，使用具代表性的細胞種類或使用的細胞其繼代數大於產品規格）。
- 5.19 (e) 可能時，對於製造過程之關鍵層面，以來自實際起始原料的樣品補充替代材料之使用應加以考慮。例如，修飾自體細胞以治療遺傳性疾病的 ATMP，使用自體細胞之製程確效（受條件影響），可能限於聚焦在基因修飾本身之製程的那些部分。其他層面可用具代表性的替代細胞種類進行確效。

ATMP之製程確效考量 Autologous CAR T cell therapies

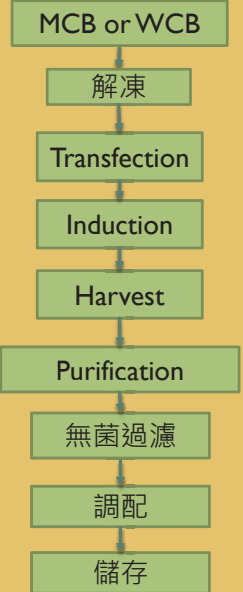
Collection of Cellular Starting Material



藥廠驗證及確效作業介紹

Scalable Manufacturing of CAR T Cells for Cancer Immunotherapy
blood CANCER DISCOVERY SEPTEMBER 2021

Viral Vector Product Manufacturing



2023/5/22

65

ATMP之製程確效考量 Autologous CAR T cell therapies(僅為範例)

	Process	CPP	CQA
Viral Vector Product Manufacturing	Harvest	Inoculation time Temperature	Titer Impurities
	Purification	pH, Conductivity, Liquid pressure	Residual host cell DNA Potency Assay Vector Concentration
CAR-T Cell Manufacturing ✓ 可用Healthy donor cells 替代	Activation	Bead: Cell ratio	Replication Competent Virus
	Transduction	Cell/Vector ratio Incubation duration	CAR-T cell content In vitro cytotoxicity CAR-T cell persistence
	Transfection	Electroporation settings	Vector copy number
	cell expansion	Temperature Ranges, Cell passage number, pH, CO ₂ Dissolved O ₂ Glucose level Cell density during expansion	Bead content (insoluble material)

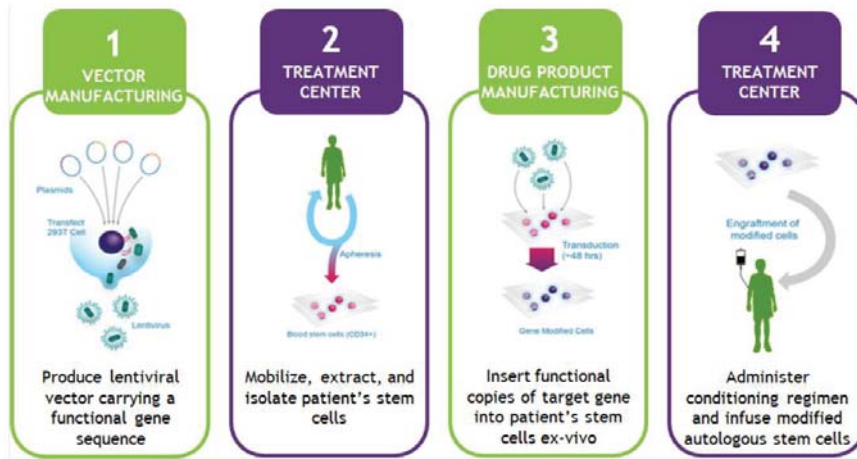
藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

66

ATMP之製程確效考量

SKYSONA 治療遺傳性神經性疾病大腦型腎上腺腦白質失養症 (cerebral adrenoleukodystrophy, CALD)



X染色體長臂Xq28位置基因缺損
Healthy donor cells無法替代

✓ 混合使用Healthy donor cells及實際病人骨髓幹細胞樣品

ELIVALDOGENE AUTOTEMCEL (ELI-CEL) FOR THE TREATMENT OF CEREBRAL ADRENOLEUKODYSTROPHY (CALD)
Project ID: PTJA17
Assessment Report

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

67

參考資料

- ✓ ISPE Baseline Guide Vol 5 Commissioning & Qualification 2nd Edition.
- ✓ ISPE Good Practice Guide Process Validation.
- ✓ 行政院衛生署 製程確效作業指導手冊
- ✓ FDA Guidance for Industry : Process Validation: General Principles and Practices
- ✓ WHO Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation
- ✓ 衛生福利部食品藥物管理署人類基因治療製劑查驗登記審查基準
- ✓ FDA Draft Guidance for Industry : Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

68

THANK YOU FOR
YOUR LISTENING



樂迦再生科技股份有限公司
LOCUS CELL CO., LTD.

戴予辰





藥廠驗證及確效作業介紹(二)



樂迦再生科技股份有限公司
LOCUS CELL CO., LTD.

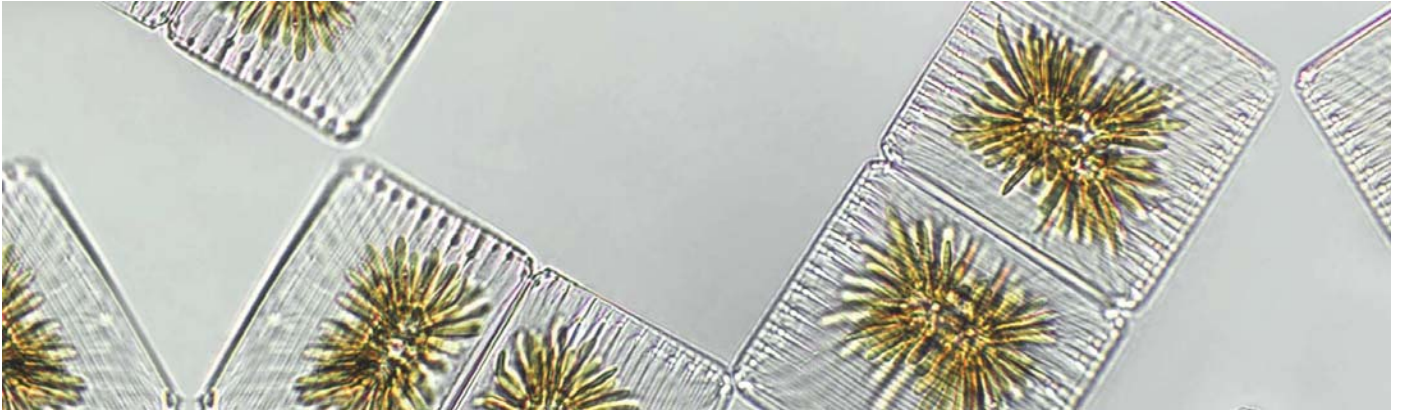
戴予辰

DISCLAIMER

- The opinions expressed in this presentation and on the following slides are solely those of the presenter and not necessarily the industrial best practice and guarantee to fit regulatory expectation.
- The views expressed in this presentation are the personal views of the speaker and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the LOCUS CELL CO., LTD..
- Please note that any regulations or laws referenced in this presentation are subject to change and that the regulatory agency has the final interpretation of the laws and regulations.

藥廠驗證及確效作業介紹(二)

滅菌確效

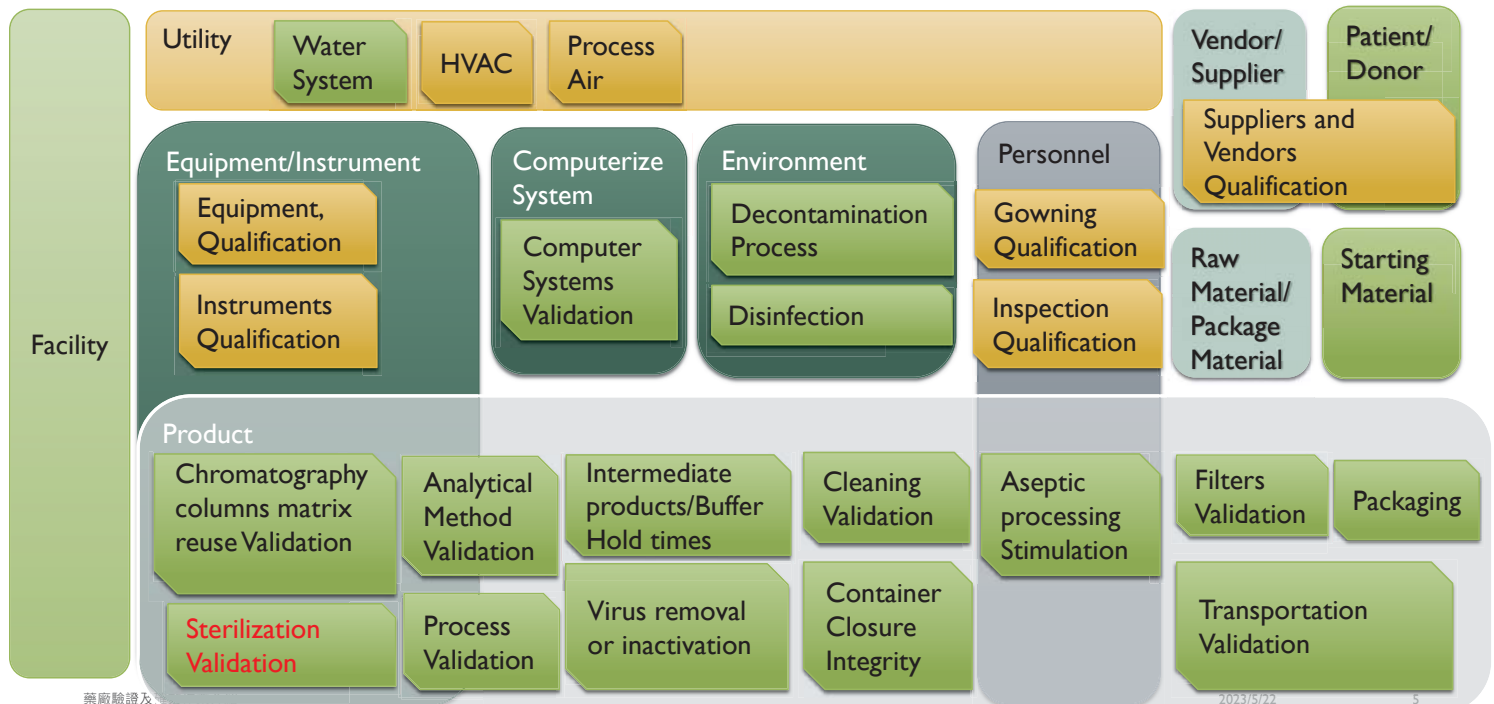


大綱 滅菌種類介紹

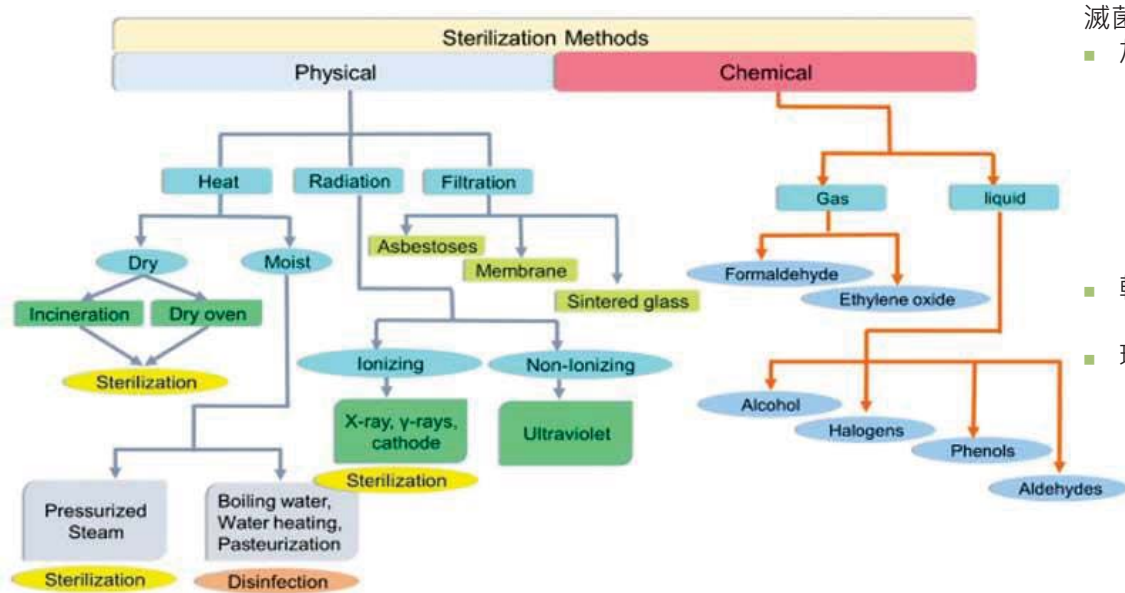
濕熱滅菌介紹

濕熱滅菌確效

藥廠常見驗證及確效作業



滅菌種類介紹



滅菌方法

- 加熱滅菌
 - 乾熱滅菌 Dry heat : Vial, Glassware
 - 濕熱滅菌 Moist heat : Product, garment, Medium, Equipment part...
- 輻射滅菌
 - Filter, Tubing set...
- 環氧乙烷滅菌
 - 膠囊、醫材、醫療設備

濕熱滅菌確效介紹：滅菌物品

產品



<https://mockmeds.com/products/training-ampoules-ampule-variety-pak-25-ampoules>



<https://www.sciencephoto.com/media/153923/view/drug-vials>



<https://technofilter.com/industry-solution/biopharmaceuticals-and-medicine/filtration-of-large-volumes-of-parenteral-drugs-lvp/>



<https://www.rommelag.com/en/>

藥廠驗證及確效作業介紹

器具、設備零件、物料、衣物、批次



<https://www.indiamart.com/proddetail/surgical-equipment-3347184812.html>



<https://gonwa20.en.made-in-china.com/product/TODmapXysQVG/China-Protective-Safety-Goggles-Medical-Grade.html>



<https://www.alliance-bio-expertise.com/en/sample-collection-2/>



https://www.bsl-clean.com/9x9-inch-clean-room-wiper_p27.html

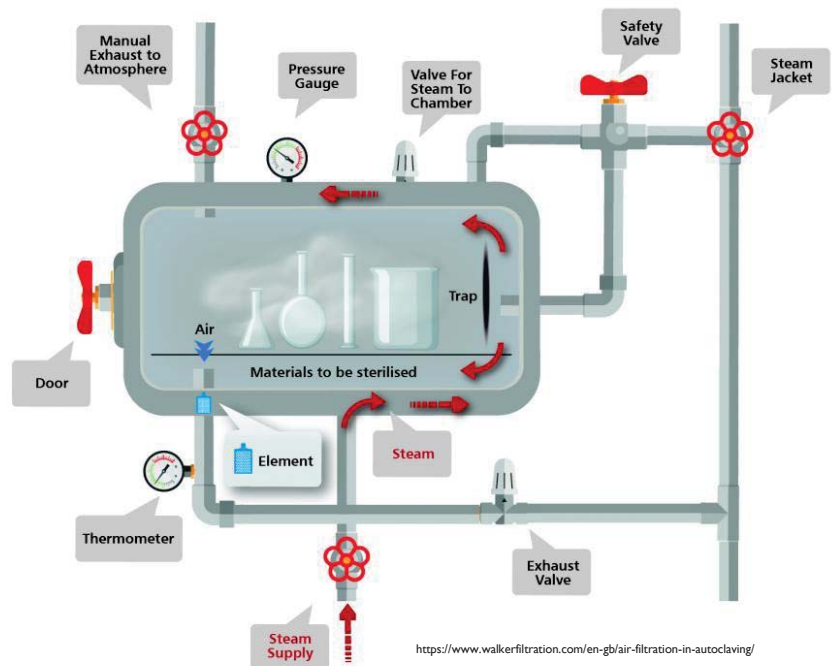
2023/5/22

7

濕熱滅菌確效介紹

- 產品最終滅菌：
 - Steam-Air Mixtures
 - Superheated Water

- 器具、設備零件、物料、衣物、批次：
高溫高壓蒸氣滅菌
(SATURATED STEAM)



<https://www.walkerfiltration.com/en-gb/air-filtration-in-autoclaving/>

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

8

濕熱滅菌確效：器具、設備零件、物料、衣物、批次



☑ Over Kill

☐ Product-Specific

達到無菌：無菌保證水準 (Sterility Assurance Level, SAL)
為殘存微生物污染概率 $\leq 10^{-6}$

起始單位數量 $N_0 = 10^6$ ($D_{121^\circ\text{C}} = 1.0$ minute, $z = 10^\circ\text{C}$)

滅菌後單位數量 $N_F = 10^{-6}$

$F_0 = D_{121^\circ\text{C}} \times (\log N_0 - \log N_F)$

$F_0 = 1.0 \text{ minute} \times (\log 10^6 - \log 10^{-6}) = 12 \text{ minutes}$

TFDA、EU規定過度滅菌條件為 121°C 15 分鐘
常見器具滅菌條件為 121°C 20 分鐘

F_0 ：標準滅菌時間，指達到等同於以 121°C 蒸氣溫度滅菌之時間(分鐘)之致死效果。一般是以 121°C 及 $z = 10^\circ\text{C}$ 作為標準依據。

$F_0=8$ ： 121.1°C 8分鐘 = 116°C 25.9分鐘

D_T 值(D-value)：微生物耐熱參數，指在特定溫度下將微生物致死 90%或使之下降一個Log值所需的時間 (以分鐘計算)。D 值的大小直接反應微生物的耐熱性，如 $D_{121^\circ\text{C}} = 1.4$ 分鐘的BI，代表在 121°C 1.4分鐘條件下微生物數量會降低至10%。

Z 值(z-value)：滅菌溫度係數，使D值變化10倍或0.1倍(1 log)的滅菌溫度變化度數。用於比較微生物在不同溫度的致死率。如z-value為 8°C 的BI代表滅菌溫度每上升或下降 8°C ，其D值會差異10倍，如果其 $D_{121^\circ\text{C}} = 1.6$ 分鐘，則 129°C 時，D值為0.16分鐘，在 113°C 時，D值為16.0分鐘。Z值愈大，孢子對溫度變化的敏感性愈弱。在沒有特定要求時，Z值通常都取 10，以簡化計算。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

9

濕熱滅菌確效：器具、設備零件、物料、衣物、批次



Porous/Hard Goods Loads

- 多孔性物品或硬質物品：組件、衣服、濾心、清潔工具等
- 透過直接接觸蒸氣並冷凝達到滅菌溫度

Saturated Steam

- 預抽真空
- 重力交換

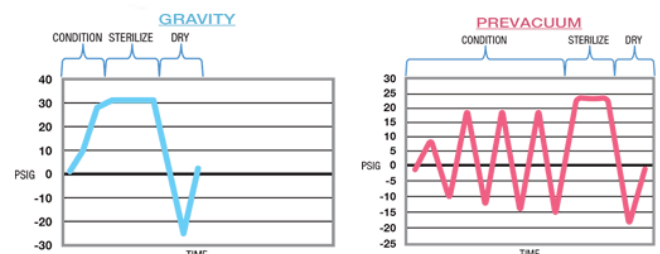
Liquid Loads

- 均質性、單一容量容器、單一充填量、同一批次：最終滅菌產品
- 透過加熱容器使內部產品達到滅菌溫度

Air

Overpressure

- 蒸氣-空氣混合
- 過熱水



<https://www.steris.com/healthcare/knowledge-center/sterile-processing/guide-to-steam-sterilization-cycles-steam-flush-pressure-pulse>

適合不聚積空氣的物品，
如金屬器械、玻璃製品
等

適合會積聚空氣物品，
如管材、濾心、衣服、
彎曲物體等

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

10

濕熱滅菌確效：器具、設備零件、物料、衣物、批次



- Load Characterization
- Parameter Determination

<https://statimusa.com/2020/06/operating-a-midmark-m11-self-contained-steam-sterilizer/2-pouch-load-configurations-for-the-midmark-ritter-m11/>



M11 Pouches with Pouch Rack



M11 Pouches Mixed

<https://astell.com/how-load-autoclave>



裝載形式考量重點：在進入滅菌期前，腔體及被滅菌物品間之空氣能被盡可能的移除

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

11

濕熱滅菌確效：器具、設備零件、物料、衣物、批次



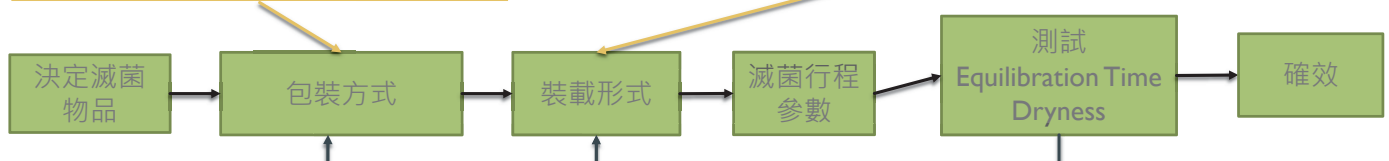
- Load Characterization
- Parameter Determination

滅菌物品包裝形式：根據滅菌後環境及運送方式

- 滅菌袋：二~三層包裝，
- 關閉但非密閉的容器(如不鏽鋼盒)
- 不包裝瓶放在托盤上

裝載形式建議：盡量讓蒸氣能夠進入把空氣置換

- 滅菌物品不要與滅菌鍋內壁接觸
- 運用架子讓滅菌物品與層架、盛裝容器及托盤減少接觸
- 滅菌物品方向設計應讓空氣容易排除、蒸氣容易進入，冷凝水容易排走
- 物品大小由上而下越來越大，避免冷凝水滴落



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

12

濕熱滅菌確效：器具、設備零件、物料、衣物、批次



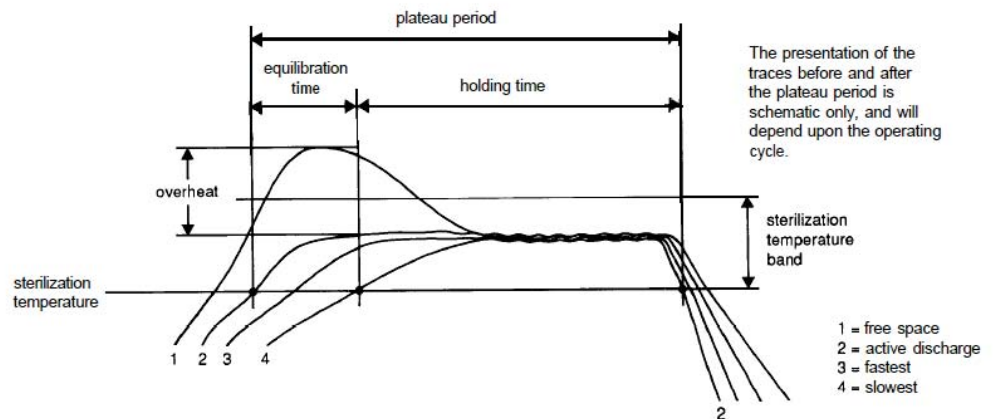
Load Characterization

Parameter Determination

平衡時間(The Equilibration Time)

- 滅菌鍋參考溫度(通常為排水孔溫度)到達滅菌溫度的時間
- 滅菌物品最晚到達滅菌溫度的時間

滅菌鍋達滅菌狀態但滅菌物品還未全部達滅菌狀態，兩者之時間差(平衡時間)代表裝載形式空氣移除及加熱的能力



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

13

濕熱滅菌確效：器具、設備零件、物料、衣物、批次



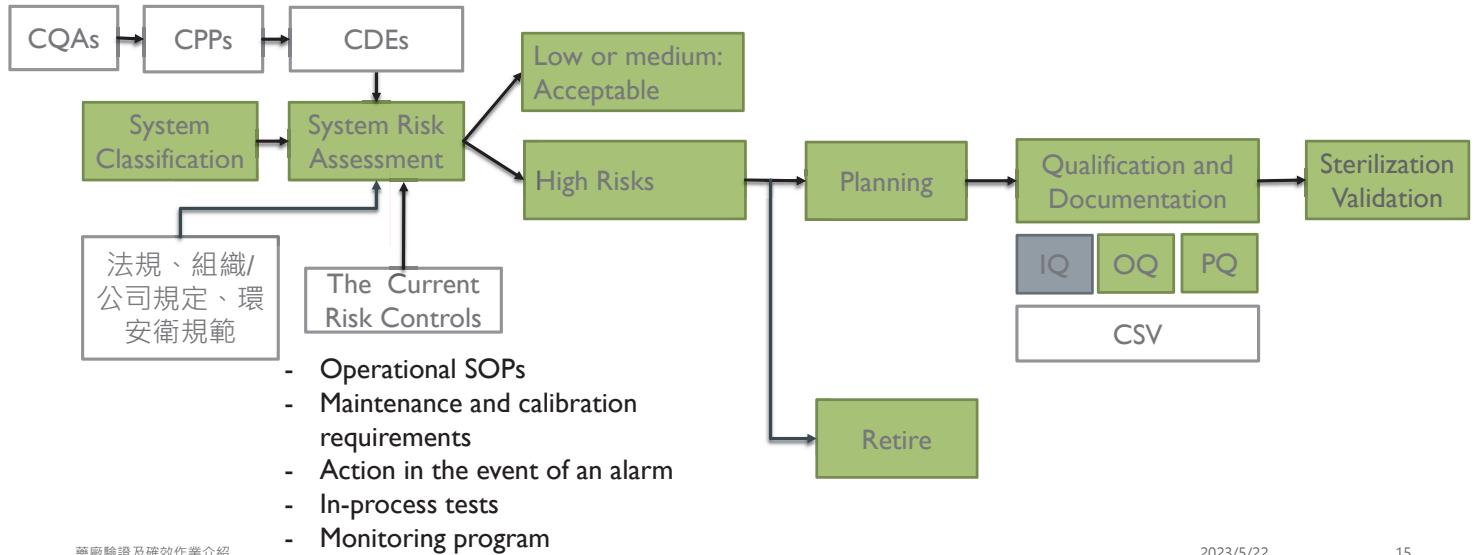
藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

14

滅菌種類介紹：濕熱滅菌 MOIST HEAT STERILIZATION

Qualification→Process Validation



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

15

滅菌種類介紹：濕熱滅菌 MOIST HEAT STERILIZATION

System Classification	Number	Question	Answer
Direct impact	Q1	系統是否包含CAs/CDEs或者是具備達成製程需求(CQAs及CPPs)之一個或多個功能？	No
	Q2	系統是否直接接觸產品或產品流動動線，這種接觸是否可能造成影響最終產品品質或對病人造成風險？	Yes
	Q3	系統是否提供賦形劑、或成分或溶劑(如WFI)，且這些物質的品質(及是否符合規格)會影響最終產品品質或對病人造成風險？	No
	Q4	系統是否用於清潔、消毒或滅菌，且當這些系統失效時會造成清潔、消毒及滅菌不充分，並對病人造成風險？	Yes
	Q5	系統是否用於建立製程的環境(如充氮、密閉製程、充填暴露區空氣品質、溫度維持、作為產品CPPs之濕度)，且失效後可能會對病人造成風險？	Yes
	Q6	系統是否利用、產出、處理或儲存需用於允收或放行、CPPs或電子紀錄且需符合21 CFR Part 11及EU GMP Vol.4 Annex 11或同等法規之資料？	No
	Q7	系統是否用於容器封閉或產品保護，該系統失效會對病人造成風險或造成產品降解？	No
	Q8	系統是否用於提供未逐一確認之產品識別資訊(如批號、效期、防偽機制)或為用於確認前述資訊的系統？	No

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

16

滅菌種類介紹：濕熱滅菌 MOIST HEAT STERILIZATION

System Risk Assessment

法規、組織/
公司規定、
環安衛規範

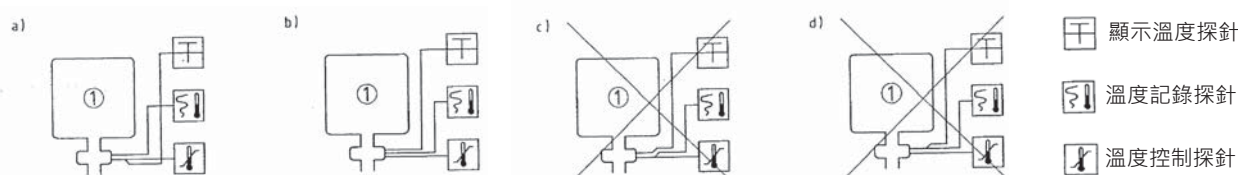
CDEs

The
Current Risk
Controls

法規要求(Annex I)

- 8.50 應使用具有適當準確度及精確度的設備，以電子或紙本的方式記錄每一個加熱滅菌週期。系統的控制及監測儀器應具有保障措施及/或冗餘配置，以檢測不符合確效參數要求的週期，並中止或判定該週期失敗（例如，使用雙重控制/雙探針連接到獨立的控制及監測系統）。
- 8.52 在開始計算滅菌時間之前，整個裝載應達到要求的溫度。在裝載內使用參考探針控制的滅菌週期，應特別考慮，確保裝載探針的溫度在週期開始前，控制在規定的溫度範圍內。
- 8.53 加熱滅菌週期的高溫階段完成後，應採取預防措施，以防止滅菌裝載物在冷卻過程中被污染。任何與產品或滅菌物料接觸的冷卻液體或氣體都應經過滅菌。

- Temperature record system for all sterilization cycle.
- 溫度控制sensor及溫度監控sensor應獨立
- 所有的滅菌物品應達到設定之滅菌時間
- 滅菌後維持密閉性
- 蒸氣、破真空導入之氣體應過空氣濾芯



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

17

滅菌種類介紹：濕熱滅菌 MOIST HEAT STERILIZATION

System Risk Assessment

法規、組織/
公司規定、
環安衛規範

CDEs

The
Current Risk
Controls

法規要求(Annex I)

- 8.57 對於多孔物品滅菌週期（硬質物品），應監控並記錄過程的時間、溫度及壓力。每件滅菌物品從高壓滅菌器中取出時，應檢查是否有損壞、包裝材料完整性以及濕氣。任何發現不符合預期用途的物品都應移出製造區域並進行調查。
- 8.58 能夠進行預真空滅菌週期的高壓滅菌器，應在整個滅菌期間記錄滅菌腔排水口的溫度。適當時也可以使用裝載探針，但控制系統應保持與裝載確效時相關。對於原位蒸汽滅菌系統，在整個滅菌期間應記錄適當之冷凝水排放點的溫度。
- 8.60 當真空階段是週期的一部分或系統在滅菌後恢復到低於滅菌器周圍環境的壓力時，應定期（通常每週）對滅菌器進行洩漏測試。
- 8.61 當滅菌過程包括空氣移除時（例如高壓滅菌器中的多孔裝載、凍乾艙），應充分保證在滅菌前及滅菌過程中去除空氣。對於高壓滅菌器，這應該包括空氣移除測試週期（通常每天進行）或使用空氣檢測系統。待滅菌的裝載設計應支持有效的空氣去除，及易於排水以防止冷凝水的積聚。

- Monitoring system at chamber and drain
- Vacuum lever Test
- Leak test
- Air Remove Design

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

18

滅菌種類介紹：濕熱滅菌 MOIST HEAT STERILIZATION

System Risk Assessment	法規要求(Annex I)	
法規、組織/公司規定、環安衛規範	6.16 純蒸汽 (清潔蒸汽) 產生器的給水應適當純化。純蒸汽產生器的設計、驗證及操作方式應確保產生的蒸汽品質符合界定的化學及內毒素標準。 6.17 用於直接滅菌的蒸汽應具有合適的品質，並且不應含有可能導致產品或設備污染的添加物。對於提供純蒸汽直接對材料或產品接觸表面 (例如多孔硬質高壓滅菌器裝載) 進行滅菌的純蒸汽產生器其蒸汽冷凝水應符合現行相關藥典 WFI 的個論 (蒸汽冷凝水不強制要求微生物測試)。應制定適當的取樣計劃，以確保定期獲得具有代表性的純蒸汽進行分析。用於滅菌的純蒸汽在其他的品質方面則應根據經過確效的參數定期評估。這些參數應包括以下 (除非另有合理理由)：不凝氣體、乾燥度及過熱度。	- 原水為WFI - 冷凝水符合WFI規格 - 蒸氣品質符合不凝氣體、乾燥度及過熱度規範(EN285)
CDEs		
The Current Risk Controls		

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

19

滅菌種類介紹：濕熱滅菌 MOIST HEAT STERILIZATION

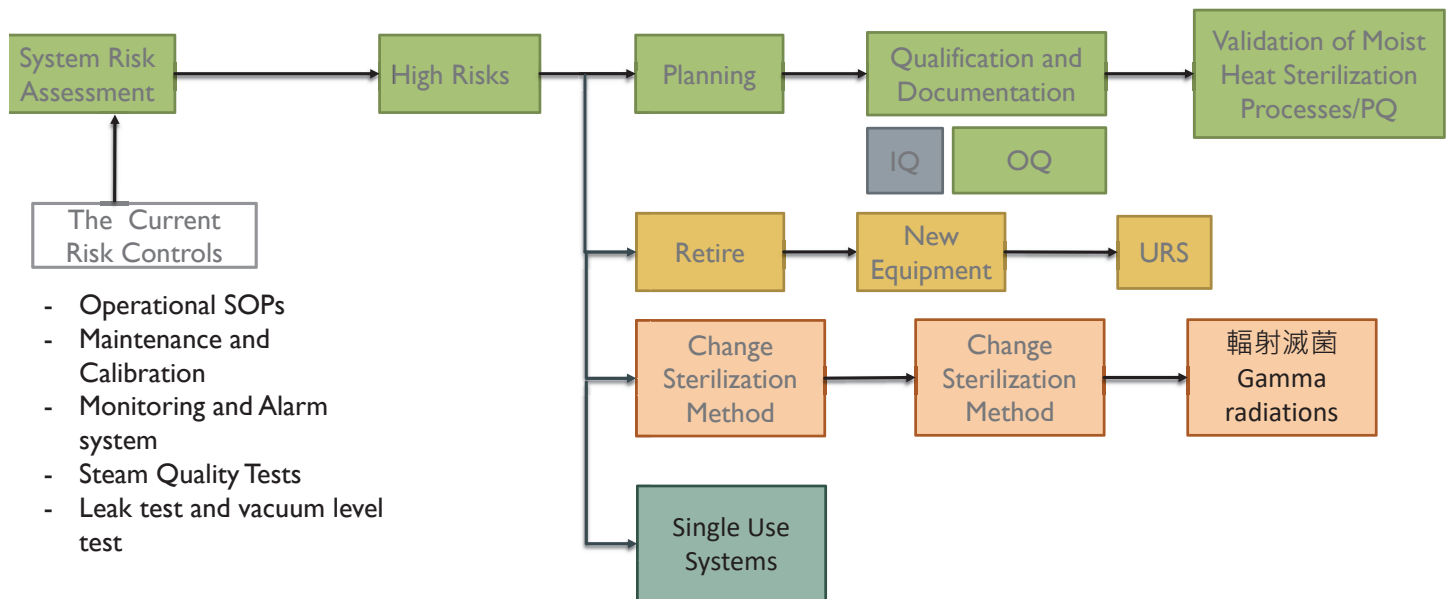
System Risk Assessment	CQA	CDEs
法規、組織/公司規定、環安衛規範	- 無菌性(微生物降低$\geq \log 6$) - 乾燥Load dryness - 蒸氣品質 - Moisture content - Hydrocarbon content - Total particle count - Viable particle count	- Over Kill program - Pre-Vacuum - Steam source - Steam Filter - Pressure/flow monitoring instrument
CDEs	CPP	
The Current Risk Controls	- Clean steam pressure - Steam flow - Air classification - Clean steam pressure and temperature (saturation) - Time - Vacuum level - Defined load pattern	- 滅菌物品滅菌條件資料(供應商文件、材質證明等) - 滅菌機設計資料(手冊、圖面、設計原理等) - 原廠測試數據 - 原廠建議參數及裝載形式 - 廠內測試相關資料

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

20

滅菌種類介紹：濕熱滅菌 MOIST HEAT STERILIZATION



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

21

濕熱滅菌確效：滅菌機安裝驗證及操作驗證

■ 安裝驗證 (IQ)

- 了解設計規格需求，依設計文件核對系統的安裝情況。
 - Checks on ancillary equipment
 - 確認廠內電力系統、排水系統
 - Checks on the sterilizer
 - 確認供應商文件皆已提供(使用手冊、設計圖、備品清單等)
 - 確認滅菌機依規定安裝
 - 滅菌機上之儀表及控制器皆完成校正，並有證明書
 - 外觀檢查無缺損
 - 所有支架、基底、固定裝置皆正確安裝且不會影響到連接的周邊系統
 - 確認隔熱裝置、安全鎖、托盤、推車等等零件(依滅菌機決定)
- 關鍵儀表的檢查，溫度計、熱電偶、圖譜記錄及控制儀、計時器、數據採集儀、壓力表等校正。
- 蒸氣品質測試：不凝氣體、乾燥度及過熱度

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

22

濕熱滅菌確效：滅菌機安裝驗證及操作驗證

操作驗證 (OQ)

- 確認滅菌機操作功能
 - Functional checks
 - 滅菌機操作介面功能逐一確認
 - 操作時蒸氣、水、氣體之參數(流速、溫度、壓力)等皆合乎原廠設計
 - 操作時，蒸氣沒有洩漏，水及氣體流動順暢
 - 對連接至同支援系統/電力系統的其他設備無影響
 - 所有儀表的操控及讀值都合乎標準
 - 安全性功能確認(如溫度及壓力回復規格才能開啟滅菌機、緊急中止功能)
 - 警報功能確認(如斷電、蒸氣壓力過低/過高)
 - Vacuum leak test
 - Air Removal test
- Temperature Mapping：空載(熱分佈試驗Heat Distribution)：確定系統冷點的位置

藥廠驗證及確效作業介紹

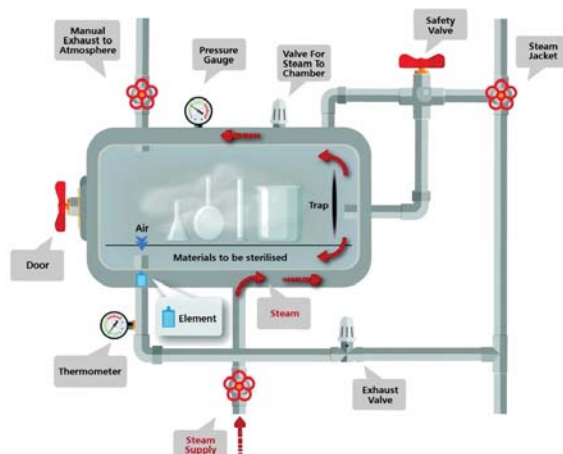
2023/5/22

23

濕熱滅菌確效：滅菌機安裝驗證及操作驗證

熱分佈(Heat Distribution)試驗

- 10-20 支熱電偶作溫度感應器；
- 溫度監測應具有代表性，安放位置應包括：
 - 可能的高溫點(如蒸氣入口)
 - 低溫點(如冷凝水排放口)
 - 溫度控制處
 - 溫度記錄處
 - 其餘則均勻分佈於滅菌艙內
- 滅菌程序及內部層架形式應與正常生產採用的相同
- 初次驗證應進行連續 3 次試驗
- 試驗前後都應校正溫度感應探針：規格
before $< \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, after $< \pm 0.5^{\circ}\text{C}$



合格標準：

- ✓ 同一點位在滅菌期波動應小於 $\pm 1.5^{\circ}\text{C}$
- ✓ 不同點位之溫度差異 $\pm 2^{\circ}\text{C}$
- ✓ 所有點位滅菌期間應在 $121 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$
- ✓ 最冷點和滅菌艙內之平均溫度差值不得超過 $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$
- ✓ 所有點位維持在滅菌時間應符合設定時間

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

24

濕熱滅菌確效

法規要求(Annex I)

- 8.35 滅菌設備與滅菌週期/程式的選擇、設計與位置，應基於科學原則以及證明滅菌過程可再現及可信賴的數據。應界定所有參數，關鍵者應予管控、監測並記錄。
- 8.36 所有滅菌過程應予確效。確效研究應考慮產品成分、儲存條件，以及從開始準備待滅菌產品或原物料到滅菌之間的最長時間。在採用任何滅菌過程之前，其對產品及設備的適用性，以及每種裝載的全部待滅物品每次都能達到預期滅菌條件的效能，應藉由物理量測及適當時搭配生物指示劑(BI)，進行確效。為有效滅菌，產品全部及設備與組件的所有表面均應受到必要的處理，且相關程序應予設計以確保達到此目的。
- 8.38 應為所有滅菌製程建立確效的裝載型式，各裝載型式應定期再確效。最大及最小裝載也應被視為整體裝載確效策略的一部分。
- 8.39 應基於風險按預定的時間間隔檢討及確認滅菌過程的有效性。加熱滅菌週期應以被認為是最差狀況的裝載型式，最低再確效頻率至少每年一次。其他裝載型式應依CCS中證明合理的頻率進行確效。
- 8.40 應建立並遵守所有滅菌過程的例行操作參數，例如：物理參數及裝載型式。
- 8.42 在適當位置放置合適 BI 應被視為支持滅菌過程確效的一種附加方法。BI 應根據製造商的說明書進行儲存及使用。當 BI 用於支持確效及/或監控滅菌過程（例如環氧乙烷滅菌），對每一個滅菌週期應進行陽性對照測試。如果使用 BI，則應採取嚴格的預防措施以避免將微生物污染轉移到製造或其他測試過程中。不應僅用 BI 結果推翻其他關鍵參數及製程設計要素。
- 8.43 BI 的可靠性很重要。應驗證 BI 供應商，且應控制其運輸及儲存條件，避免損害 BI 品質。在使用新的 BI 批次之前，應確認該批次之指示微生物的數量、純度及鑑別。對於其他關鍵參數，例如 D 值與 Z 值，通常可以使用合格供應商提供的批次證明書。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

25

濕熱滅菌確效

法規要求(Annex I)

- 8.51 用於控制及/或記錄的溫度探針的位置應在確效期間確定，並根據系統設計進行選擇，以便正確記錄並代表例行滅菌週期條件。應設計確效研究來證明系統控制及記錄的探針位置的合適性，並應包括在確效期間使用位於相同位置的獨立監測探針確認這些探針的功能及位置。
- 8.56 除密封於容器中的產品外，待滅菌的物品應是乾燥的，並用可允許空氣移除及蒸汽滲透，且防止滅菌後再次污染的保護性屏障系統進行包裝。從滅菌器中取出後，所有裝載的物品都應是乾燥的。應通過目視檢查確認裝載的乾燥度，作為滅菌過程允收標準的一部分。
- 8.58 能夠進行預真空滅菌週期的高壓滅菌器，應在整個滅菌期間記錄滅菌腔排水口的溫度。適當時也可以使用裝載探針，但控制系統應保持與裝載確效時相關。對於原位蒸汽滅菌系統，在整個滅菌期間應記錄適當之冷凝水排放點的溫度。
- 8.59 多孔週期的確效應包括計算平衡時間、暴露時間、壓力及溫度的相關性以及滅菌期間的最低/最高溫度範圍。液體週期的確效應包括溫度、時間及/或 F0。關鍵製程參數應符合規定的限值（包括適當的容許偏差），並作為滅菌確效及例行滅菌週期可接受標準的一部分。
- 8.61 當滅菌過程包括空氣移除時（例如高壓滅菌器中的多孔裝載、凍乾腔），應充分保證在滅菌前及滅菌過程中去除空氣。對於高壓滅菌器，這應該包括空氣移除測試週期（通常每天進行）或使用空氣檢測系統。待滅菌的裝載設計應支持有效的空氣去除，及易於排水以防止冷凝水的積聚。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

26

濕熱滅菌確效

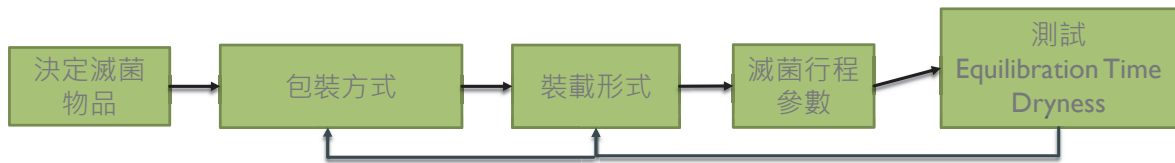
性能驗證 (PQ) /滅菌過程確效

■ 前置作業：

- IOQ已完成
- 滅菌裝載形式已確認(包含最大裝載及最小裝載)
- 滅菌行程已確定
- BI供應商已完成評估

一般滅菌條件 (僅供參考)

無菌工作服	121°C 35min
瓶塞/鋁蓋	121°C 40 min
過濾器	121°C 40 min
可拆洗的大容量注射劑及小針充填組件	121°C 40 min



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

27

濕熱滅菌確效

性能驗證 (PQ) /滅菌過程確效

熱滲透(Heat Penetration)試驗

- 10-20 支熱電偶作溫度感應器；
- 溫度監測應具有代表性，安放位置應包括：
 - 待滅菌的產品內，包含：
 - 由熱分佈試驗確定的冷點位置
 - 高溫點位置或蒸氣入口處
 - 其餘則均勻分佈於待滅菌的產品內，應包含較難滅菌之物品，如濾心、衣物、tubing set
 - 滅菌器之溫度控制點
 - 溫度記錄處
- 滅菌程序及裝載形式應與正常生產採用的相同：
 - 最大裝載形式
 - 最小裝載形式
- 初次驗證應進行連續 3 次試驗
- 試驗前後都應校正溫度感應探針

*Geobacillus
stearothermophilus*



<https://statimusa.com/product/tuttnauer-rapid-biological-indicator-1-hr-50-cc-wd198-0058/>

生物指示劑驗證作業/負荷菌試驗：

- 放在熱滲透點位，安放位置應包括：
 - 待滅菌的產品內，包含：
 - 由熱分佈試驗確定的冷點位置
 - 高溫點位置或蒸氣入口處
 - 其餘則均勻分佈於待滅菌的產品內，應包含較難滅菌之物品，如濾心、衣物、tubing set
 - 滅菌鍋冷點
- 滅菌程序及裝載形式應與正常生產採用的相同：
 - 最大裝載形式
 - 最小裝載形式
- 初次驗證應進行連續 3 次試驗

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

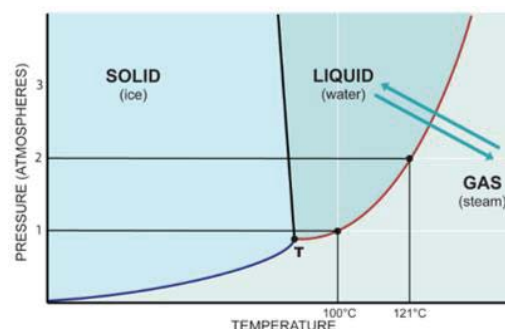
28

濕熱滅菌確效

性能驗證 (PQ) /滅菌過程確效

熱滲透(Heat Penetration)試驗	生物指示劑驗證作業
- 平衡時間： 800L以下滅菌鍋低於15秒 800L以上滅菌鍋低於30秒 - 所有點位於滅菌期間溫度應在$121 \pm 1.5^\circ\text{C}$ - 單一點位在滅菌期間波動應$<1.5^\circ\text{C}$ - 不同點位差異應$<2^\circ\text{C}$ - 溫度到達滅菌溫度之暴露時間應與設定相同 - 所有點位F_0應達到設定值 - 物品目視乾燥 - 壓力及溫度的相關性	- 經滅菌之BI經培養後應無生長 - 未經滅菌的BI經培養後應有生長 - BI之陰性對照組經培養應無生長

溫度 ($^\circ\text{C}$)	壓力 (Bar)
100	1.013
115	1.692
120	1.987
121	2.026
125	2.322



TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control

2023/5/22

29

藥廠驗證及確效作業介紹

濕熱滅菌：例行監控及再確效

法規要求(Annex I)

- 8.41 應有適當機制來偵測不符合確效參數的滅菌週期。應調查任何失敗的或偏離確效程序的滅菌作業（例如：較長或較短的加熱階段）。
- 8.45 每次滅菌操作都應有滅菌紀錄。每一個週期都應該有唯一的標識碼。應審查及核准滅菌紀錄的符合性，以作為批次認可/放行程序的一部分。
- 8.60 當真空階段是週期的一部分或系統在滅菌後恢復到低於滅菌器周圍環境的壓力時，應定期（通常每週）對滅菌器進行洩漏測試。
- 8.61 當滅菌過程包括空氣移除時（例如高壓滅菌器中的多孔裝載、凍乾艙），應充分保證在滅菌前及滅菌過程中去除空氣。對於高壓滅菌器，這應該包括空氣移除測試週期（通常每天進行）或使用空氣檢測系統。待滅菌的裝載設計應支持有效的空氣去除，及易於排水以防止冷凝水的積聚。
- 8.39 應基於風險按預定的時間間隔檢討及確認滅菌過程的有效性。加熱滅菌週期應以被認為是最差狀況的裝載型式，最低再確效頻率至少每年一次。其他裝載型式應依CCS 中證明合理的頻率進行確效。

- Air Removal Test: (Bowie-Dick Test Cycle)
確認空氣移除程度：每工作天執行

- Chamber Leak Test: 滅菌機洩漏測試
確認滅菌機密閉性：每週執行

空氣偵測系統(依據滅菌機設計)，可降低 Chamber leak tests 及 Air removal tests 之頻率。

- 滅菌指示膠帶、滅菌變色標籤等
- 滅菌週期記錄，包含壓力、溫度、時間

- 每年執行再確係：
 - 最差的裝載形式
 - 評估監控數據及變更
- 如有重大變更(loading pattern)，應重新執行3批確效

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

30

藥廠驗證及確效作業介紹(二)

無菌人員驗證



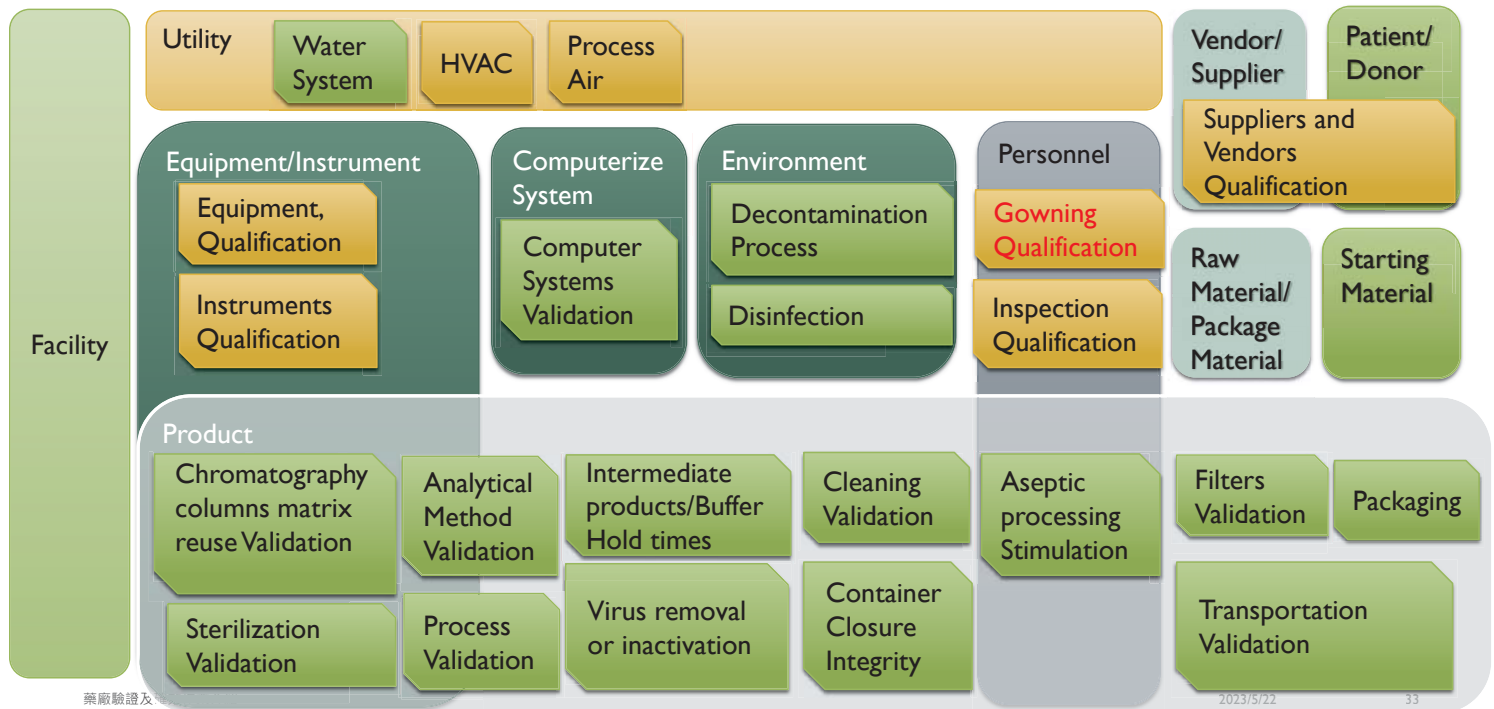
大綱 前言

法規要求

無菌人員訓練及考核

前言

藥廠常見驗證及確效作業



法規要求

法規要求(第一部)

- 2.10 藥廠對於因其職責會進入生產及儲存區域或管制實驗室的所有人員 (包括技術、維修保養及清潔人員)，以及對於其活動可能影響產品品質的其他人員，應提供訓練。
- 2.11 除了有關製藥品質系統與優良製造規範的理論與實務基本訓練之外，新招募的人員應接受適合於其指定職責之適當訓練。同時也應提供持續的訓練，並應對訓練的實際效果定期予以評估。應有視情況經生產部門或品質管制部門的主管核准的訓練計畫。訓練紀錄應予保存。
- 2.12 對於在一有污染即產生危害之區域，例如在潔淨區域或在處理高活性、毒性、傳染性或致敏性物質之區域中工作的人員，應給予特別的訓練。
- 2.13 對於參訪人員及未受過訓練的人員，盡量不要帶入生產區及品質管制區中。無法避免時，應予事先提供資訊並密切監督，特別是關於個人衛生及規定的防護裝。
- 2.14 訓練期間，應充分討論製藥品質系統的概念及所有能增進其理解與執行的措施。

法規要求(附則2A)

- 2.1 為產品的安全性，人員的健康狀況應納入考慮。在 ATMP原料藥與藥品的製造與測試區域中的工作人員 (包含與清潔、維護保養或品質管制有關者)，應針對所製造產品及對其所指定的工作 (包括對保護產品、人員與環境的任何特定安全性措施在內) 接受相關的訓練與定期再訓練。

法規要求

法規要求(附則I)

- 7.1 製造廠在無菌產品的製造及檢驗應確保有足夠的適當人員，適當的資格、訓練及經驗，以及在製造作業所使用的任何特定製造技術，以確保符合適用於製造及處理無菌產品的GMP。
- 7.3 所有人員，包括從事清潔、維修保養、監測及進入潔淨室的人員，都應接受定期訓練、著衣驗證及與有關正確製造無菌產品之規範的評估。該訓練應包含衛生以及微生物學的基本原理，還應特別關注潔淨室的作業、污染管制、無菌技術及無菌產品的保護（針對進入 B 級潔淨室及/或介入 A 級潔淨區的作業人員）以及如果產品不能達到無菌時，可能對患者造成的潛在安全影響。訓練應基於人員工作的職能及場地的關鍵程度。
- 7.4 進入A級及B級區域的人員應接受無菌更衣及無菌行為的訓練。無菌更衣程序的遵循性應予評估確認，並至少每年定期再評估確認，且應包括目視及微生物評估（採用的監測位置，包括如戴手套的手指、前臂、胸部及頭罩（面罩/前額）等。其預期的限值參見第 9.30 點）。應僅限於已通過更衣評估並參加過成功的APS之適當合格人員，可不受監督進入正在或將要進行無菌操作的 A 級及 B 級區域。
- 7.5 未符合資格認證之人員不得進入作業中的B級潔淨室或A級區。如果在特殊情況下有此需要，製造廠應制定書面程序，概述將未符合資格認證之人員帶入 B 級及 A 級區域的過程。在未符合資格認證人員的活動期間，由製造廠授權的人員應對其進行監督，並應評估這些活動對區域潔淨度的影響。這些人員的進入應根據 PQS 進行評估及記錄。
- 7.6 應建立取消人員在潔淨室工作資格或取消其不受監督進入潔淨室資格的系統，這是基於多方面的考慮，這包括持續的評估及/或來自人員監測規劃中識別出的不良趨勢及/或涉及 APS 失敗。一旦被取消資格，在允許作業人員進一步參與無菌操作之前，應完成再訓練及資格再認證。對於會進入 B 級潔淨室或對 A 級區進行介入的作業人員，其再認證應考慮包括參與過一次成功的 APS。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

35

無菌人員訓練及考核



✓ 所有GMP作業相關之新進人員

訓練內容：

- 基本訓練：
 - 公司基本介紹、EHS、勞工安全
 - 製藥品質系統
 - 優良製造規範
- 職務相關訓練：
 - 依據部門及工作類別決定
 - 設備操作訓練
 - 清潔工作訓練等
- 考核項目：上述訓練內容

✓ 包含QA、QC、生產人員、環境監控人員、採樣人員、清潔人員、工程人員

訓練內容：

- 基礎微生物
- 環境衛生(潔淨室微生物及微粒子汙染)
- 如何維護無菌性
- 病人使用到非無菌產品之危害
- 考核項目：
 - 潔淨區更衣
 - 潔淨區作業
 - 上述訓練內容

訓練方式：

- 理論：SOP閱讀、講師講課
- 實務訓練：模擬操作、觀看影片

考核方式：

- 筆試
- 閱讀SOP
- 口試
- 問卷
- 實際演練(講師觀察)

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

36

無菌人員訓練及考核



✓ 會進入無菌區(A/B級區)人員：包含生產人員、環境監控人員、採樣人員、清潔人員、工程人員

■ 訓練內容：

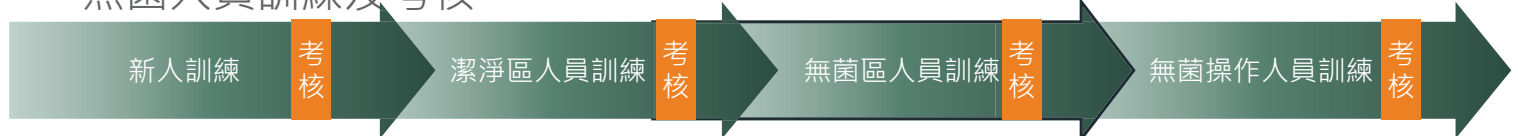
- 無菌更衣流程
- 設備操作流程(生產、採樣、清潔、維修等)
- 無菌行為
- 無菌保證(Sterility assurance)
- 滅菌及消毒作業
- 活細胞、病毒載體介紹
- 生物危害處理及去污染課程

■ 考核項目：

■ 無菌衣更衣驗證

- ✓ 通過考核人員可進入無菌區執行非生產作業。
- ✓ 通過更衣驗證人員應訂有清單，並依清單設定無菌區門禁。
- ✓ 非授權人員(廠商、稽查員、委外單位)進入無菌室
 - ✓ 應訂有程序(要求及教育訓練)
 - ✓ 進入由廠內人員監督。
 - ✓ 評估對無菌區影響(人員採樣、後續清潔)。

無菌人員訓練及考核



無菌衣更衣驗證(Gowning Qualification)

- 頻率：
 - 初次驗證：連續3次通過
 - 定期驗證：每年通過1次
- 執行方式：
 - 按照實際更衣程序進行無菌衣更衣
 - 通常會在生產區執行，以模擬實際更衣流程
- 考核方式：
 - 目視觀察：由合格授權人員觀察更衣步驟及程序
 - 微生物評估：更衣後執行人員採樣

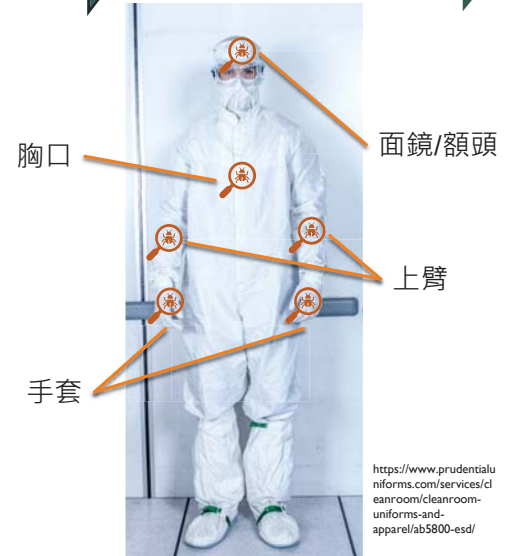
法規要求(附則I)

- 7.14 潔淨室著衣應在適當潔淨等級的更衣室內進行，以確保防護服的潔淨度可以被維持。廠外衣著包括襪子在內(個人內衣除外)，不應帶入直接通往B級及C級區域的更衣室中。在進入B級及C級更衣室之前，應穿著覆蓋手臂及腿部全長的一件式或兩件式廠服，以及覆蓋足部的廠襪。廠服及廠襪不應對更衣區或製程存在污染風險。
- 7.13 B級(包括進入/介入A級區)：在無菌衣更衣前應穿著專用的適當服裝(參見第7.14點)。在穿戴經過滅菌的衣服時，應戴上經過適當滅菌的、未沾粉末的橡皮或塑膠手套。無菌頭套應將所有毛髮(包括面部毛髮)包覆起來，如果其與服裝的其餘部分是分開的，則應將其末端塞入無菌服的領子內。應佩戴無菌面罩及無菌眼罩(例如護目鏡)以覆蓋及包覆所有面部皮膚，並防止液滴及微粒脫落。應穿著適當的滅菌鞋類(例如套靴)。褲管底端應塞在鞋內。衣服的袖口應塞進第二雙無菌手套中，該手套應戴在穿無菌衣時戴的那雙手套上。此類防護服應儘量減少纖維或微粒的脫落，並可將由身體脫落的微粒保留在防護服內。服裝的微粒脫落性及微粒保留效率應在服裝驗證試驗期間予以評估。服裝的包裝及摺疊方式應允許作業人員在不接觸服裝外表面的情況下穿上，並防止其接觸到地板。

無菌人員訓練及考核



藥廠驗證及確效作業介紹



39

無菌人員訓練及考核



✓ 無菌區生產人員(主手及副手)訓練內容：

- 無菌區內生產流程
- 製造人員考核：
 - 無菌操作驗證(Aseptic Handling Challenges)
 - 頻率：
 - 初次驗證及定期驗證
 - 執行方式：操作人員以培養基執行無菌操作
 - 考核方式：
 - 目視觀察：由合格授權人員觀察操作步驟及程序
 - 微生物評估：操作後之培養基培養應無菌

- 足以代表生產流程之操作
- 利用風險評估選擇最有風險之操作程序
 - 開放性步驟，如細胞繼代
 - 複雜步驟：如分離、清洗、稀釋細胞
 - 頻繁介入A級區之操作：如更換tip、傳送耗材等

無菌操作驗證
Aseptic Handling
Challenges

≠

無菌製程模擬
Aseptic Process
Stimulation

無菌人員訓練及考核



✓ 無菌區生產人員(主手)驗證內容：

- 無菌製程模擬 Aseptic Process Stimulation
 - 頻率：
 - 初次驗證：
 - 每位人員(作為主手)連續3次通過
 - 每一個CPU/設備組合皆須完成3次驗證
 - 定期驗證：每6個月每CPU再確效1次

法規要求(附則I)

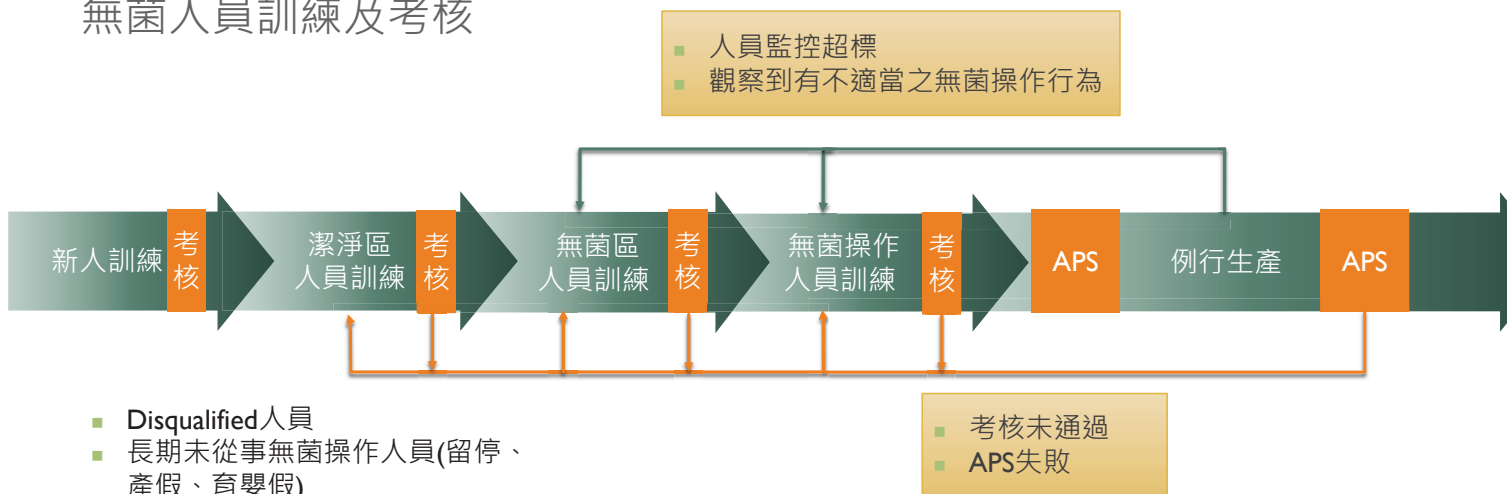
- 9.38 APS的執行應作為初始確效的一部分，至少要有3次連續成功的模擬試驗，且涵蓋可能會涉及無菌製程的所有工作輪班，以及經評估會對產品無菌保證有影響的操作實務、設施、服務或設備之任何重大修改(例如：HVAC系統及設備的修改、製程變更、輪班次數及人員數量、主要設施關閉)。通常，每一無菌製程、每一充填線以及每一輪班班次均應每年重複兩次(約每六個月一次)APS(定期再確效)。每位作業人員每年至少應參與一次成功的APS。應考量在停工之前的最後一批之後、在長時間沒有使用之前、以及在生產線除役或搬遷之前執行APS。
- 9.39 在人工操作(例如：無菌調製或充填)的情況下，每一類型容器、容器封蓋及一序列的設備均應予執行初始確效，應在每位作業人員參與下執行連續3次成功的APS，且每位作業人員大約每6個月應以一次APS再確效。APS的批量應模擬例行無菌製造作業使用的批量。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

41

無菌人員訓練及考核



- Disqualified人員
- 長期未從事無菌操作人員(留停、產假、育嬰假)

重新授權前述人員進入無菌室之程序：

- ✓ 工作暫時調整
- ✓ 重新訓練及考核
- ✓ 重新參與APS

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

42

藥廠驗證及確效作業介紹(二)

無菌製程模擬



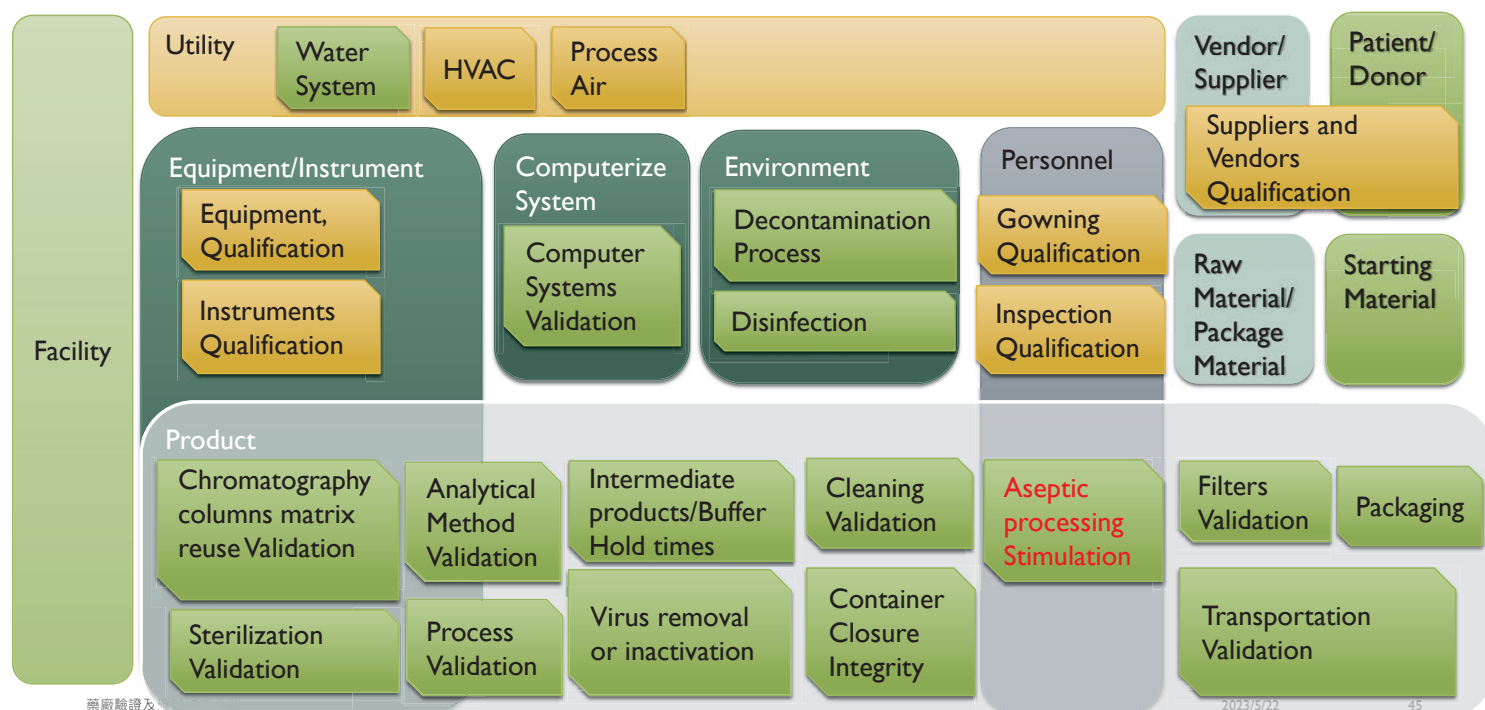
大綱 法規要求

人工操作製程設計

無菌製程模擬

前言

藥廠常見驗證及確效作業



法規要求

法規要求(Annex I)

- 9.32 對於無菌操作管制之有效性的定期確認應包含APS(使用無菌營養培養基及/或替代物代替產品)。APS不應被視為是確效該無菌製程或該無菌製程之各層面的主要方法。無菌製程之有效性應透過製程設計、遵守製藥品質系統與製程管制、教育訓練以及評估監測數據來確認。適當的營養培養基及/或替代物之選擇應基於其模擬產品於製程中具無菌性風險的產品實質特性之評估。對於諸如以無菌生產的半固體、粉末、固形物、微球體、微脂體以及產品被冷卻或被加熱或被凍乾等其他劑型，在製程階段可能有會間接影響任何被引入之污染微生物的生存能力時，應儘可能開發代表該項操作的近似替代程序。在諸如緩衝劑等替代物被使用為 APS 的一部分時，該替代物不應抑制任何潛在污染物的生長。
- 9.35 APS 不應被用於證明那些造成非必要污染風險之作業的正當性。
- 9.40 APS 操作（充填）的單元數應足以有效地模擬無菌製造作業中具代表性的所有活動。CCS 中應清楚地闡釋充填單元數之合理性。通常，至少要充填 5,000 到 10,000 單元。對於小批量（例如：小於5,000 單元），其APS 的容器數應至少等於生產批次的數量。
- 9.48 應僅在有書面程序要求商業批次同樣處理的情況下，才可中止 APS 的行程。在這種情況下，應有文件化的調查。
- 9.49 在下列情況下，無菌製程應重複初始的確效：
 - i. 已長時間未操作該特定的無菌製程；或
 - ii. 製程、設備、程序或環境發生的變化可能會影響無菌製程，或增加新的產品容器或容器-封蓋組合。

人工操作製程設計

生物安全櫃(BSC)、單向氣流操作台
(Unidirectional Air Flow Hoods)

✓ 無菌製程之有效性應透過製程設計、遵守製藥品質系統與製程管制、教育訓練以及評估監測數據來確認。



A級區/背景B級區

製程非密閉且直接於作業室環境暴露

<https://astromtechnology.com/ulpa-vs-hepa-filters-for-cell-gene-therapy-cleanrooms/>

藥廠驗證及確效作業介紹



Isolator/背景D(C)級區

<https://skan.com/en/products/isolator/skanfog-spectra/>



C級區

密閉自動化製造平台
密閉瓶/袋/發酵槽

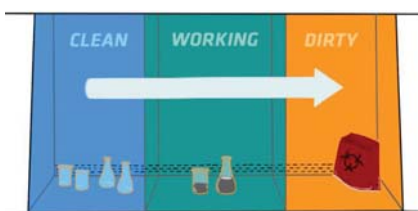
<https://www.cytivalifesciences.com/en/us/shop/cell-culture-and-fermentation/rocking-bioreactors/systems/readytoprocess-wave-25-rocker-p-05542>

2023/5/22

47

人工操作製程設計

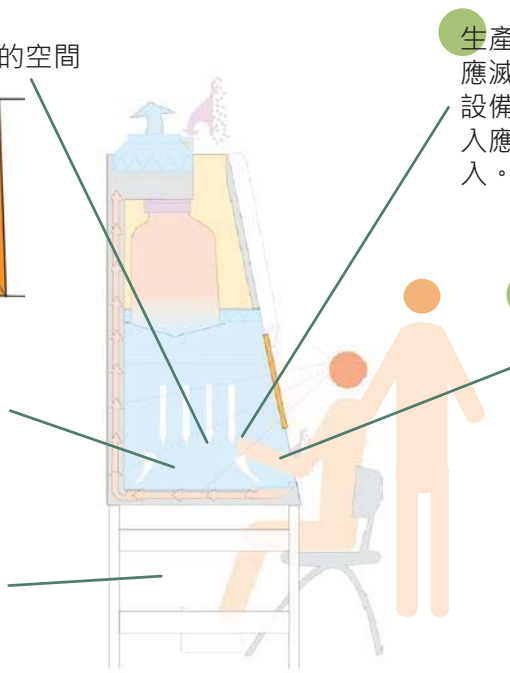
有足夠的空間



<https://www.integra-biosciences.com/japan/en/blog/article/how-use-biosafety-cabinet>

盡可能在A級區中執行所有流程，避免細胞移進移出A級區，如果空間許可，設備應移入工作區中

但會造成A級區污染的設備，如混合器、攪拌器、空氣採樣器之電氣設備和控制裝置，則應位於B級區，或由副手操作



生產前應消毒A級區，可滅菌物品應滅菌後移入，不可滅菌物品及設備應消毒表面，物品及設備移入應於生產前，生產中應避免移入。消毒作業後應更換手套。

當過程中物品必須從A級區中取出並還會返回A級區時，物品應無菌包裝在預先滅菌的包裝中，重新進入之前應執行脫包。或於重新進入之前重新消毒容器的外部。

藥廠驗證及確效作業介紹

https://www.blanc-labo.com/sites/default/files/produit_pdf/envairecosafeclassicen.pdf

2023/5/22

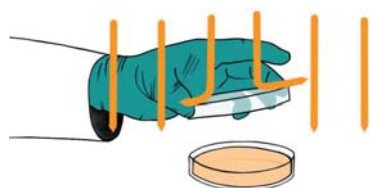
48

人工操作製程設計

工作位置(暴露的產品和與產品接觸的組件)應持續保持在 **First Air**

無菌操作應在 **First Air** 中進行，不經過任何其他組件或被操作者的手擋住

應盡可能使用無菌工具和器具，而非直接用手套操作



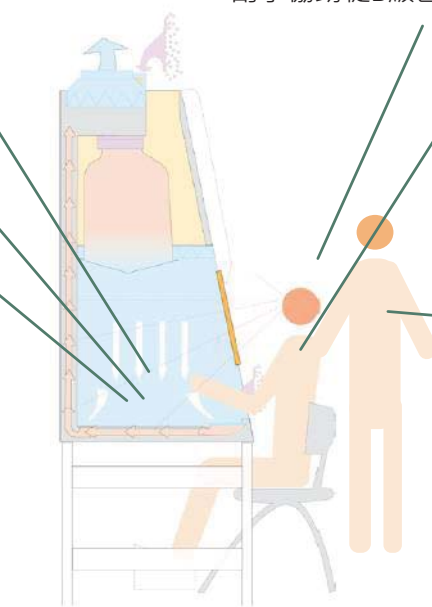
<https://www.integra-biosciences.com/japan/en/blog/article/how-use-biosafety-cabinet>

藥廠驗證及確效作業介紹

操作員應該團隊合作。主手應執行**A級區**內的所有任務，副手協助從**B級區**引入/從**A級區**移除物品

主手應配戴無菌手套和袖子，手部應一直**A級區**，勿接觸未消毒或非滅菌物品，手部離開**A級區**，手套和袖子（如果適用）應更換或重新消毒

批次製造紀錄應明確說明每項作業之操作流程及執行者(主手或副手)，以便操作員能夠理解並遵守期望的實踐。並由副手負責填寫批次記錄。

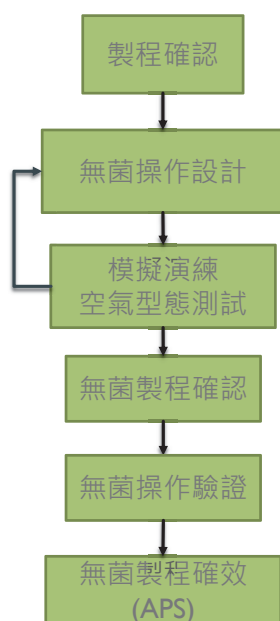


https://www.blanc-labo.com/sites/default/files/produit_pdf/envairecosafeclassicen.pdf

2023/5/22

49

人工操作製程設計



空氣型態測試：

靜態：確認操作台內設備及物品擺設

動態：確認無菌操作是否影響**First Air**及空氣是否從乾淨區到污染區

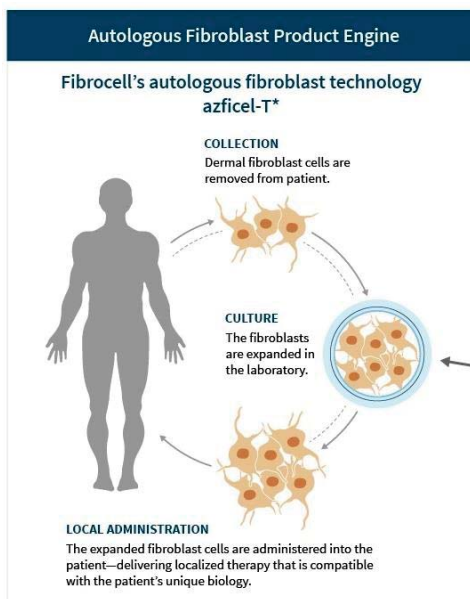


藥廠驗證及確效作業介紹

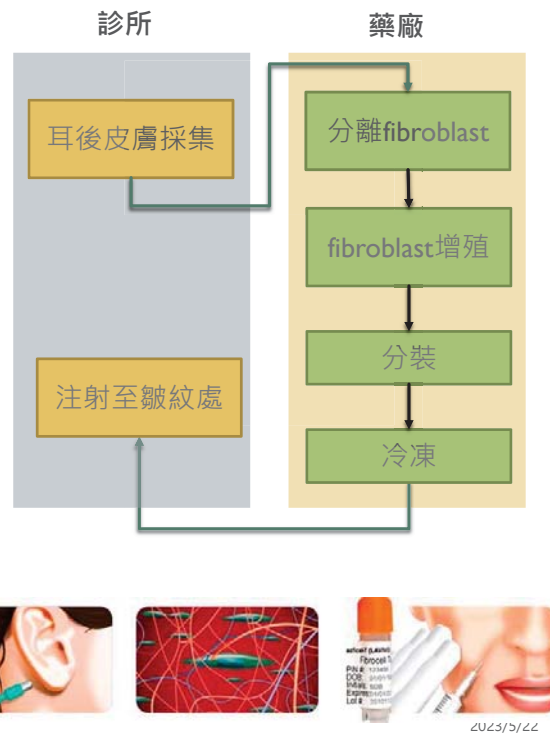
2023/5/22

50

無菌製程模擬：FIBROBLAST產品為例

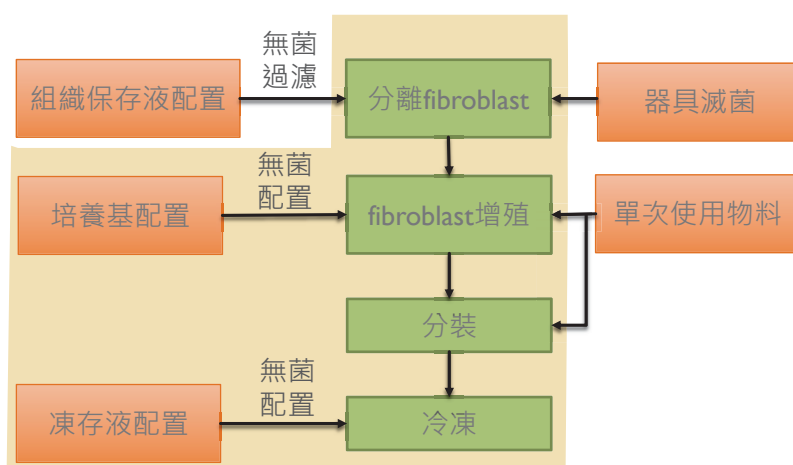


藥廠驗證及確效作業介紹



51

無菌製程模擬



藥廠驗證及確效作業介紹

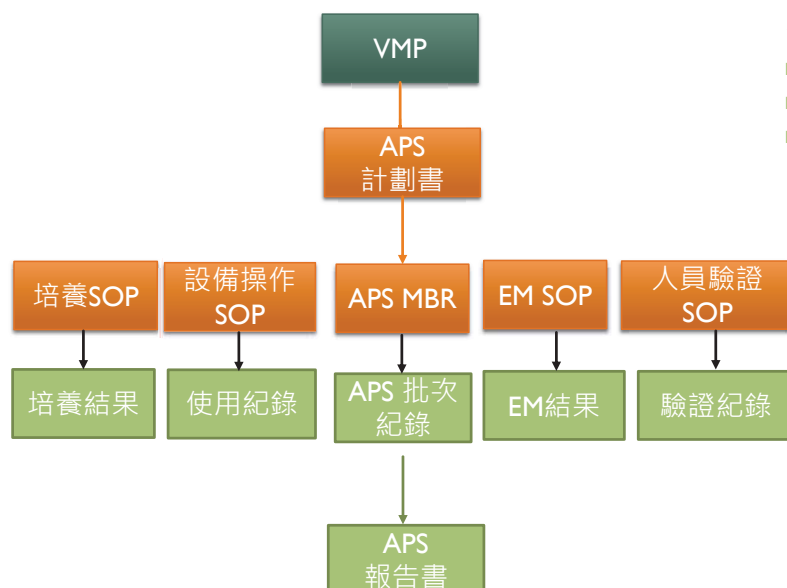
法規要求(Annex I)

- 9.33 APS 應儘可能模擬例行無菌製程，且包含所有關鍵性製造步驟，尤其是：
 - i. APS 應評估被使用於製程之原物料在滅菌及去污染行程後直到容器被密封之前被執行所有無菌操作。
 - ii. 對於不可過濾的產品，任何額外的無菌步驟均應經過評估。
 - iv. 當製程需要添加無菌粉末時，盛裝可被接受之替代物的容器應與被評價之製程所用的容器相同。
 - v. 應避免分開模擬個別的單元操作（例如：涉及無菌粉末之乾燥、混合、粉碎及細分的製程）。採取任何個別模擬均應文件化佐證其合理性，並確保個別模擬的總和持續全面地涵蓋整個製程。

2023/5/22

52

無菌製程模擬：FIBROBLAST產品為例-文件



藥廠驗證及確效作業介紹

- ✓ 計畫書內容：
 - ▣ 範圍：廠內產品線說明及本計畫書預計執行之產品
 - ▣ 權責：負責執行單位
 - ▣ APS計畫說明：
 - 最差狀況設計(worst case)
 - 說明預模擬之製程及天數
 - 說明作業室及設備
 - 說明充填容器及所有APS會替代實際使用之容器
 - 預執行之批量
 - 介入種類及說明
 - 預計培養或不培養充填單位之說明
 - 充填量
 - 培養基種類、培養溫度及時間
 - 相關會使用到的SOP：APS批次、環境監控、設備操作
 - Hold Time研究之相關說明
 - APS合格標準
 - APS中發生之偏差及異常處理程序
- 再確效之頻率及情況

2023/5/22

53

法規要求

法規要求(Annex I)

- 7.2 應僅有所需之最少人員可在潔淨室。應在初始驗證及 APS 等活動中確定、記錄及考慮潔淨室作業人員的最大數量，以免影響無菌保證。
- 8.36 所有滅菌過程應予確效。確效研究應考慮產品成分、儲存條件，以及從開始準備待滅菌產品或原物料到滅菌之間的最長時間。在採用任何滅菌過程之前，其對產品及設備的適用性，以及每種裝載的全部待滅物品每次都能達到預期滅菌條件的效能，應藉由物理量測及適當時搭配生物指示劑(BI)，進行確效。為有效滅菌，產品全部及設備與組件的所有表面均應受到必要的處理，且相關程序應予設計以確保達到此目的。
- 8.48 對密封於包裝或容器中的原物料、設備、組件和輔助物品進行滅菌時，應驗證其包裝能將微粒、微生物、內毒素/熱原或化學污染的風險降至最低，且適用於所選的滅菌方法。包裝密封的程序應予確效。確效應考慮無菌保護屏障系統的完整性、滅菌前的最長保持時間及已滅菌物品的最長架儲期。使用前應檢查每件已滅菌物品之無菌保護屏障系統的完整性。
- 9.34 APS 應考量在正常生產及最差狀況下已知會發生的各種無菌操作及介入，且考量下列事項：
 - i. 代表該例行製程的常規及矯正性介入，應以與例行無菌製程相似的方式及頻率執行。
 - ii. APS 中之介入的內容及頻率，應基於對產品無菌性造成風險之評估。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

54

法規要求

法規要求(Annex I)

- 9.36 在制定 APS 計畫時，應考量下列事項：
 - i. 識別涵蓋相關變因之**最差狀況的條件**，例如：容器尺寸、作業線速度及對製程的影響。評估的結果應能證明所選變因的合理性。
 - ii. 確定用於確效之**容器/封蓋組合的代表性尺寸**。當製程相等性經科學證明合理時，可以考量使用涵括法或矩陣法來確效相同容器/封蓋組合的不同產品。
 - iii. 無菌產品及設備在無菌製程中**暴露的最大允許保持時間**。
 - iv. 每個容器的**充填量**應足以確保培養基接觸到所有可能直接污染無菌產品之所有設備及組件的表面，且應提供足夠的頂部空間以支持潛在微生物的生長，並確保在檢查期間可以偵測到混濁度。
 - v. 除非意圖模擬厭氧，否則須使用**空氣替代例行無菌製程中所使用的任何惰性氣體**。在這些情況下，應考量將偶爾的厭氧模擬納入整體確效策略的一部分（參見第 9.33 點第 iii 項）。
 - vi. 所選定的**營養培養基**應能供相關藥典所描述之指定**對照微生物及代表性環境分離菌**(representative local isolates)的生長。
 - vii. 偵測微生物污染的方法應科學地證明其合理性，以確保可靠地偵測到污染。
 - viii. 製程模擬應有**足夠的時間**，以挑戰製程、執行介入的作業人員、輪班以及為無菌產品製造提供適當條件之製備環境的能力。
 - ix. 在製造廠執行不同的或延長的**班次**時，應設計APS 以獲取與那些班次相關、且經評估會對產品無菌性造成風險的因素，例如作業人員可以出現在潔淨室中的最長時間。
 - x. 模擬正常無菌製造中斷之生產**怠工情形**（例如換班、重新填裝給料容器、導入附加設備）。
 - xi. 確保依照例行生產要求執行**環境監測**，並貫徹於整個製程模擬期間。

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

55

無菌製程模擬

- ✓ 無菌模擬製程批次製作：
 - 儘可能模擬例行無菌製程：
 - 所有容器、耗材應相同
 - 所有添加須以培養基液體或粉末模擬
 - 小批量APS 的容器數應至少等於生產批次的數量
 - 充填量應足夠潤洗所有容器內部
 - 增加模擬以下情況：
 - 最差狀況：
 - 例行清潔前後執行
 - 最大批量(製程時間最久)
 - 模擬介入：
 - Routine intervention：次數與實際相同
 - Corrective intervention：預估可能次數
 - 設備故障維修(製程可繼續)之模擬
- Hold time評估
 - 滅菌後物品儲存時間
 - 設備清潔滅菌後到使用之時間
- 移除影響微生物生長之因素：
 - CO₂培養箱降低CO₂濃度
 - 培養時間縮短
 - 離心時間及轉速調整
 - 電轉作業
 - 從冰箱取出之作業改為由室溫層架
- 作業上限評估：
 - 作業室(B級區)人數上限
 - 各操作階段之最長作業時間>模擬操作時間
 - 細胞暴露在外之最長時間>模擬開蓋時間

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

56

法規要求

法規要求(Annex I)

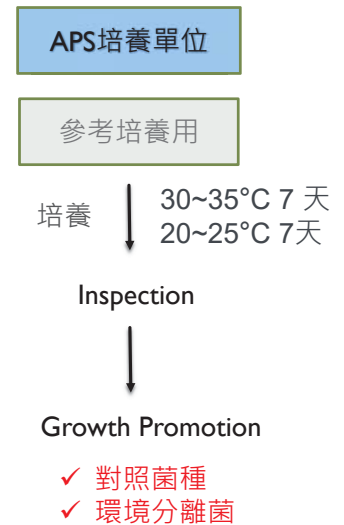
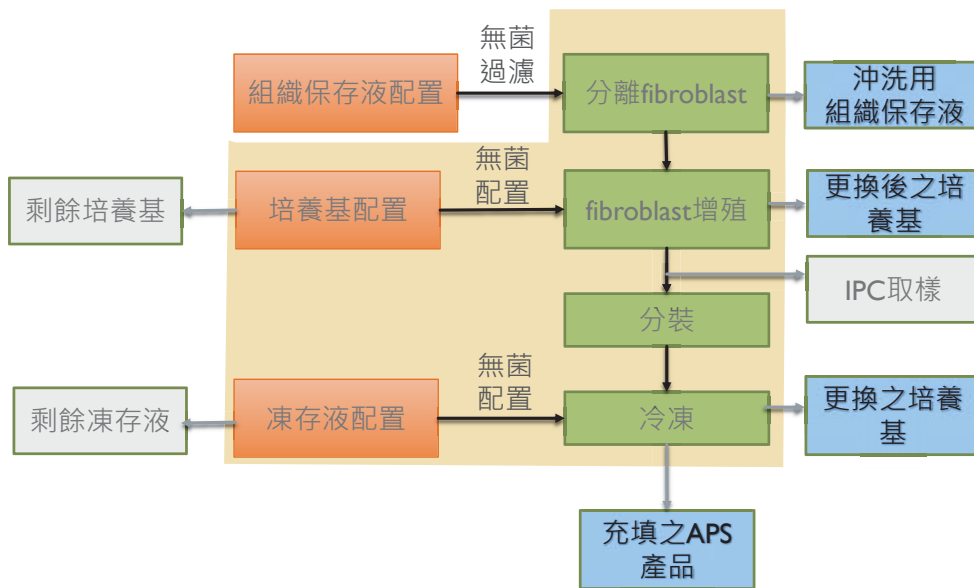
- 9.41 已充填的 APS 單元應在培養前予以振搖、旋轉或倒置，以確保培養基與容器的所有內表面接觸。來自 APS 的所有單元均應予以培養及評估，包含有外觀缺陷的單元或經過非破壞性製程管制檢查的單元。如果單元在製程模擬期間被丟棄且未培養，則這些單元應與例行充填期間被丟棄的單元相當；並且僅當與生產 SOP 所明確規定必須丟棄之相同情況時（即介入類型、生產線位置、移除特定單元數），才可移除該單元。在任何情況下，於培養基充填介入期間被移除的單元都不應多於生產期間被移除的單元。例如包含在例行生產期間的組裝過程後或在特定類型之介入後必須移除的單元。為了充分了解製程及評估無菌組裝或強制性生產線清理期間的污染風險，這些單元通常會被單獨培養，並可能不包含在 APS 的允收標準中。
- 9.42 如果製程包含與產品接觸表面接觸但隨後即被丟棄的原物料（例如產品沖洗液），則被丟棄的原物料應該用營養培養基模擬且當作 APS 的一部分予以培養，除非可以清楚地證明廢棄過程不會影響產品的無菌性。
- 9.43 已充填的 APS 單元應在透明容器中培養，以確保可目視偵測微生物生長。當產品容器不透明（例如：琥珀色玻璃、不透明塑料）時，可以使用相同構造的透明容器替代，以幫助偵測污染。當無法以相同構造之透明容器替代時，則應開發及確效合適的微生物生長偵測方法。可行時，被從受污染單元中所分離出來的微生物應予鑑別到種，以幫助確定可能的污染物來源。
- 9.44 如無延遲之必要，則已充填的 APS 單元應立即培養，以達到潛在污染的最可能復甦。培養條件及培養時程的選擇應經過科學闡釋及確效，以提供適當程度的微生物污染偵測靈敏度。

法規要求

法規要求(Annex I)

- 9.45 培養完成後：
 - i. 已充填的 APS 單元應由受過適當偵測微生物污染之訓練且經資格驗證的人員檢查。檢查應在利於識別任何微生物污染的條件下執行。
 - ii. 已充填單元的樣品應接種適當範圍的對照菌種及具適當代表性的環境分離菌，以執行陽性對照。
- 9.46 目標應該是零生長。任何受到污染的單元應判定 APS 失敗，且應採取下列措施：
 - i. 調查並確定最可能的根本原因；
 - ii. 確定及執行適當的矯正措施；
 - iv. 及時審查自前次成功的 APS 以來與無菌生產有關之所有適當紀錄；
 - a) 審查結果應包含對自上次成功的 APS 以來所製造批次中所潛在之無菌偏離的風險評估。
 - b) 所有未放行到市場的其他批次均應納入調查範圍。任何有關其放行狀態的決定均應考量調查結果。
 - v. 製程模擬失敗之後，該生產線所製造之所有產品均應予隔離，直到製程模擬失敗已被成功解決；
 - vi. 如果根本原因調查顯示失敗與作業人員的活動有關，則應採取措施以限制作業人員的活動，直到已重新完成訓練及資格驗證；
 - vii. 只有成功地完成再確效後才可恢復生產。

無菌製程模擬



藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

59

無菌製程模擬

- ✓ 無菌模擬製程批次紀錄：
 - 參與人員(單位)
 - 詳細操作步驟及各步驟執行人員
 - 人員進入作業室及離開作業室時間
 - 介入紀錄：
 - 實際介入
 - 模擬介入
 - 執行人員、時間(起末)及介入項目
 - APS過程中是否有任何警報、事件、異常之紀錄
 - 充填結果：
 - 充填數量
 - 培養及不培養數量及說明
 - 培養結果：
 - APS培養單元培養結果
 - 參考用容器培養結果
 - 培養後培養基GPT結果

- 附件：
 - 環境監控結果(微生物、微粒子、人員監控)
 - 滅菌紀錄
 - 濾膜完整性結果
 - 偏差異常調查報告

法規要求(Annex I)

- 9.47 所有 APS 的運行應予完整文件化且包含已處理單元 (例如：已充填的單元數、已培養及未培養的單元數) 的數量調和。文件中應包含已充填及未培養單元數量的合理說明。在 APS 過程中執行的所有介入均應予記錄，包括每次介入的開始及結束時間以及所涉及的人員。所有微生物監測數據以及其他測試數據均應記錄於 APS 批次紀錄中

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

60

無菌製程模擬

- ✓ 無菌模擬製程批次紀錄：
 - 參與人員(單位)
 - 詳細操作步驟及各步驟執行人員
 - 人員進入作業室及離開作業室時間
 - 介入紀錄：
 - 實際介入
 - 模擬介入
 - 執行人員、時間(起末)及介入項目
 - APS過程中是否有任何警報、事件、異常之紀錄
 - 充填結果：
 - 充填數量
 - 培養及不培養數量及說明
 - 培養結果：
 - APS培養單元培養結果
 - 參考用容器培養結果
 - 培養後培養基GPT結果
- 附件：
 - 環境監控結果(微生物、微粒子、人員監控)
 - 滅菌紀錄
 - 濾膜完整性結果
 - 偏差異常調查報告

法規要求(Annex I)

- 9.47 所有 APS 的運行應予完整文件化且包含已處理單元 (例如：已充填的單元數、已培養及未培養的單元數) 的數量調和。文件中應包含已充填及未培養單元數量的合理說明。在APS過程中執行的所有介入均應予記錄，包括每次介入的開始及結束時間以及所涉及的人員。所有微生物監測數據以及其他測試數據均應記錄於 APS 批次紀錄中

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

61

參考資料

- ✓ PDA TR01 Validation of Moist Heat Sterilization Processes Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control
- ✓ Health Technical Memorandum 2010 Part 3 (Including Amendment 1): Validation and verification Sterilization
- ✓ 行政院衛生署最終滅菌作業指導手冊
- ✓ PDA TR22 Process Simulation for Aseptically Filled Products.
- ✓ PDA TR62 Recommended Practices for Manual Aseptic Processes.

藥廠驗證及確效作業介紹

2023/5/22

62

THANK YOU FOR
YOUR LISTENING



樂迦再生科技股份有限公司
LOCUS CELL CO., LTD.

戴予辰

