

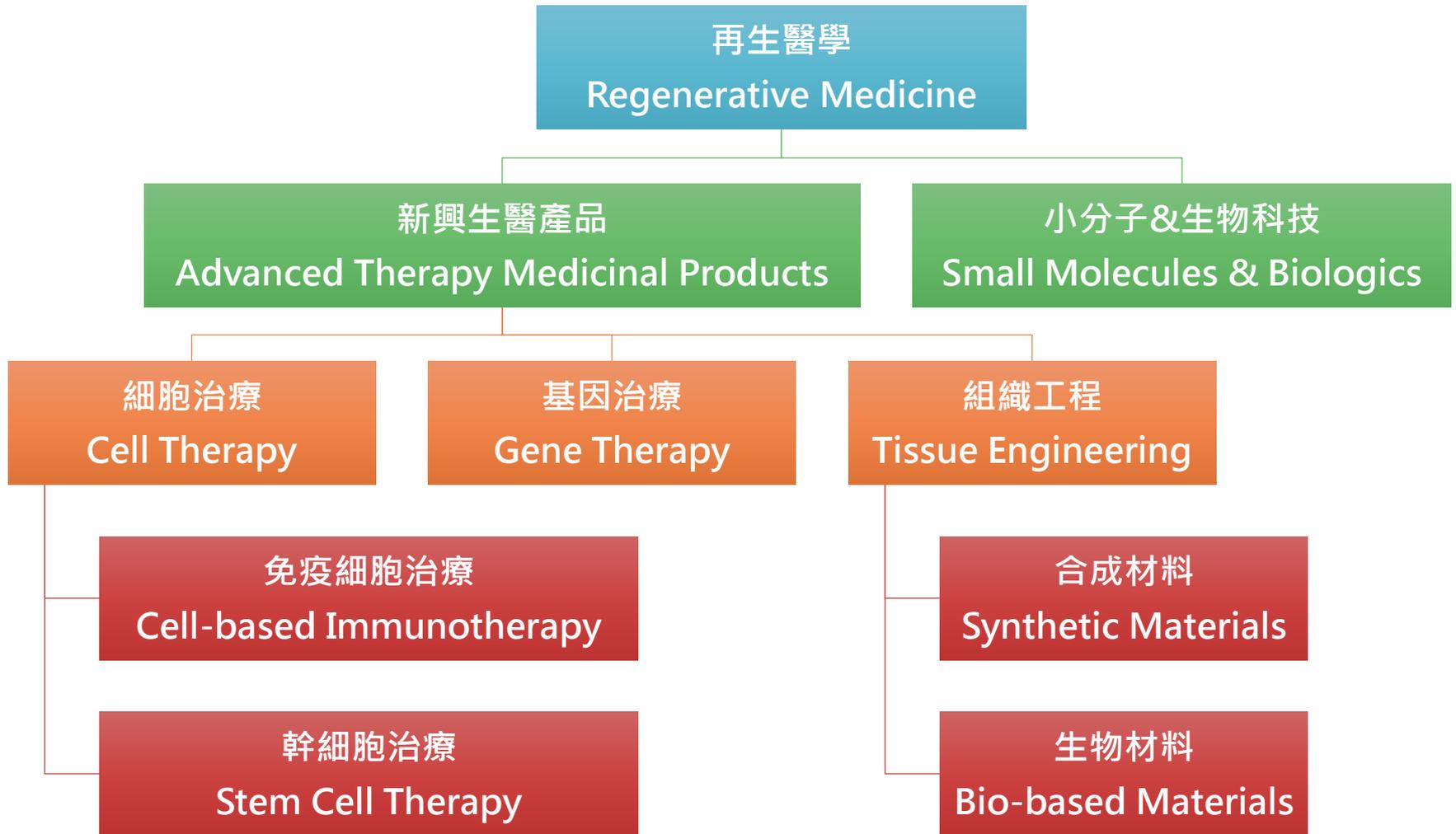
新興生醫產品 臨床試驗產品生產場所 設施及設備維護

2018年8月21、22日

三顧股份有限公司 生醫業務處

廠務專員 林威廷

本講座分享僅代表個人執行經驗
凡涉及政策方向與相關法令
應依主管機關指示為準



新興生醫產品

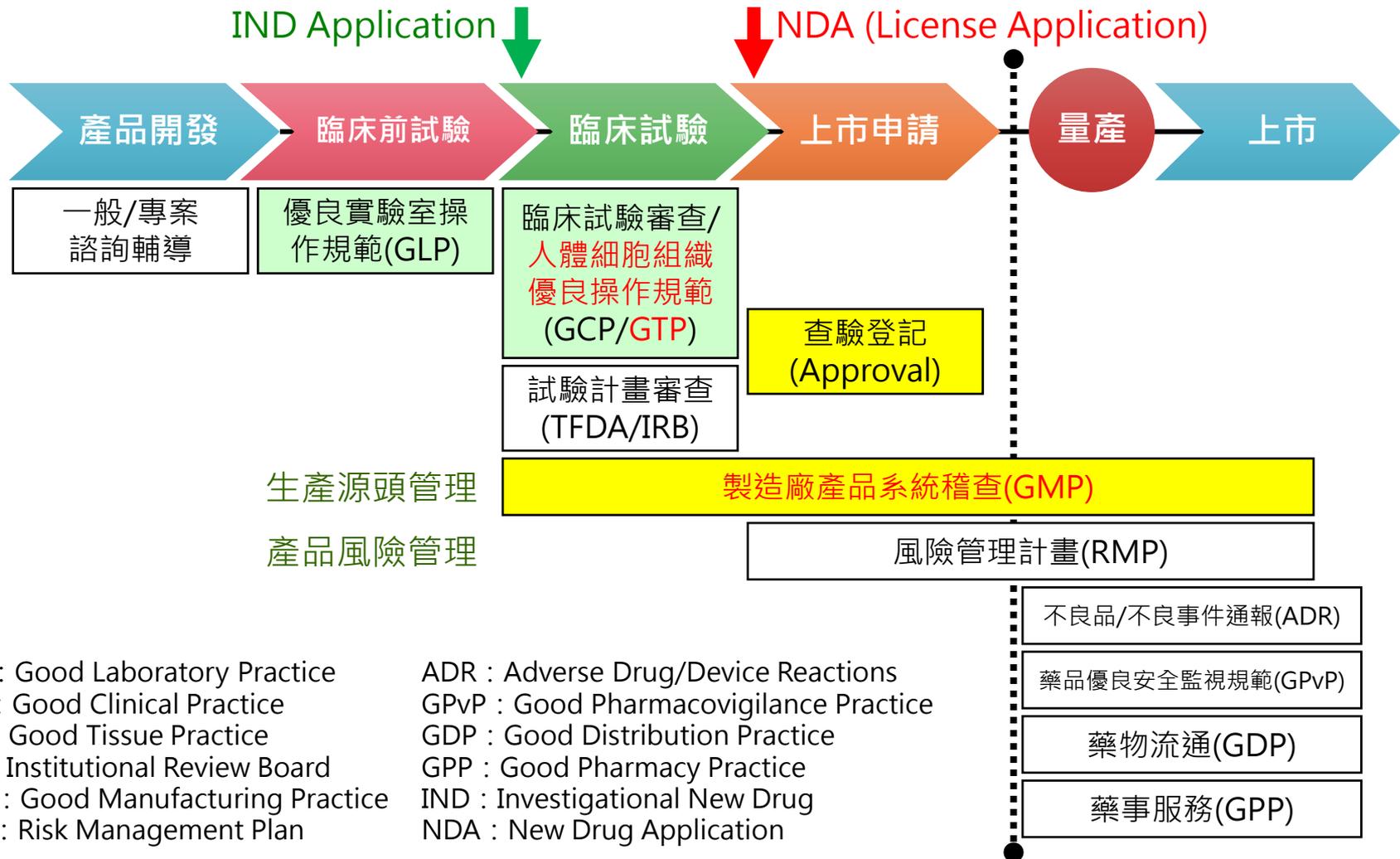
- 歐盟於2003年將基因治療產品及體細胞治療產品規定為所謂新興生醫產品(ATMPs)，並更於2007年再將組織工程產品納入ATMPs範圍內。
- 美國FDA制定頒行21 CFR 1271，將細胞治療及基因治療產品，統稱為人類細胞、組織、與細胞或組織產品(HCT/Ps)

ATMPs : Advanced Therapy Medicinal Products

21 CFR 1271 : Title 21 of the Code of Federal Regulations part 1271

HCT/Ps : Human Cells, Tissues, and Cellular or Tissue-based Products

新興生醫產品之全生命週期管理



GLP : Good Laboratory Practice
 GCP : Good Clinical Practice
 GTP : Good Tissue Practice
 IRB : Institutional Review Board
 GMP : Good Manufacturing Practice
 RMP : Risk Management Plan

ADR : Adverse Drug/Device Reactions
 GPvP : Good Pharmacovigilance Practice
 GDP : Good Distribution Practice
 GPP : Good Pharmacy Practice
 IND : Investigational New Drug
 NDA : New Drug Application

法源依據

- 人體細胞組織優良操作規範
Good Tissue Practice (GTP)
- 西藥藥品優良製造規範
PIC/S Good Manufacture Practice (PIC/S GMP)
- EU GMP Volume 4
Guidelines on Good Manufacturing Practice specific
to Advanced Therapy Medicinal Products

人體細胞組織優良操作規範

拾捌、附則

拾柒、怨訴檔案

拾陸、追蹤

拾伍、紀錄

拾肆、收受與配送

拾參、貯存

拾貳、標示管制

拾壹、製程之確效檢查

拾、製程變更

玖、製程管制

捌、物料與試劑

柒、設備

陸、環境管制與監控

伍、設施或場所

肆、作業程序

參、組織與人員

貳、品質計畫之建立與維持

壹、總則

人體細胞組織優良操作規範

壹、總則

- 一、為預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，特訂定本規範。
本規範協助機構確保其人體細胞組織物未含有傳染病病原，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響人體細胞組織物效用與完整性。
人體細胞組織優良操作規範(以下簡稱本規範)適用於人體細胞組織物，其製造所使用之方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩檢與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程。
有關人體細胞組織提供者合適性(donor suitability)之規範，另定之。

人體細胞組織優良操作規範

伍、設施或場所

- 十六、製造設施或場所應有適當之空間、結構及地點，以便於清潔、維修及操作；並應有良好保養，充足之照明、通風、給水、排水、清洗及衛生設備。
- 十七、製造設施或場所應劃分成各獨立工作區域或設置管制機制，以避免產品之不當標示、混雜、污染、交叉污染或意外暴露於傳染病原。
- 十八、清潔與衛生：
 - (一) 製造設施或場所應保持清潔、衛生及秩序。
 - (二) 污水、垃圾或其他廢棄物之清理，應注意時效、安全及衛生。
 - (三) 機構應建立清潔衛生工作之作業程序，該程序應分派相關工作，並描述具體工作方法與時間表。
 - (四) 主要的清潔及衛生工作，均應製作並保存相關紀錄。

人體細胞組織優良操作規範

陸、環境管制與監控

- 十九、當環境可能對產品之功能與完整性發生不良影響，或引起產品、設備之污染或交叉污染，或使產品意外曝露於傳染病病原，則應建立並維持有關環境管制、監控及提供適當操作環境之業程序。該程序應視情況提供下列管制及監控機制：
- (一) 溫度與濕度控制。
 - (二) 通風與空氣濾淨。
 - (三) 工作房與設備之清潔、消毒，以確保無菌操作。
 - (四) 無菌操作環境控制設備之維護保養。
 - (五) 環境中生物(organisms)之監控。
- 二十、環境管制機制應定期檢查，評核其妥適性及功能。必要時，應採取適當補救措施。
- 二十一、執行環境管制及監控，應製作並保存相關紀錄。

新興生醫產品的生產場所

- 預防病原導入、傳播及擴散。
- 無法最終滅菌。
- 確保全程無菌操作。
- 完善的操作及良好的設施維護，將成為產品無菌生產的關鍵之一。

西藥藥品優良製造規範

附則1 無菌藥品的製造

1. 無菌產品的製造應在潔淨區中執行，人員及/或設備與原物料進入該潔淨區，應分別經由各氣鎖室。潔淨區應維持在適當的潔淨度標準，並提供已通過具適當效率之濾器的空氣。



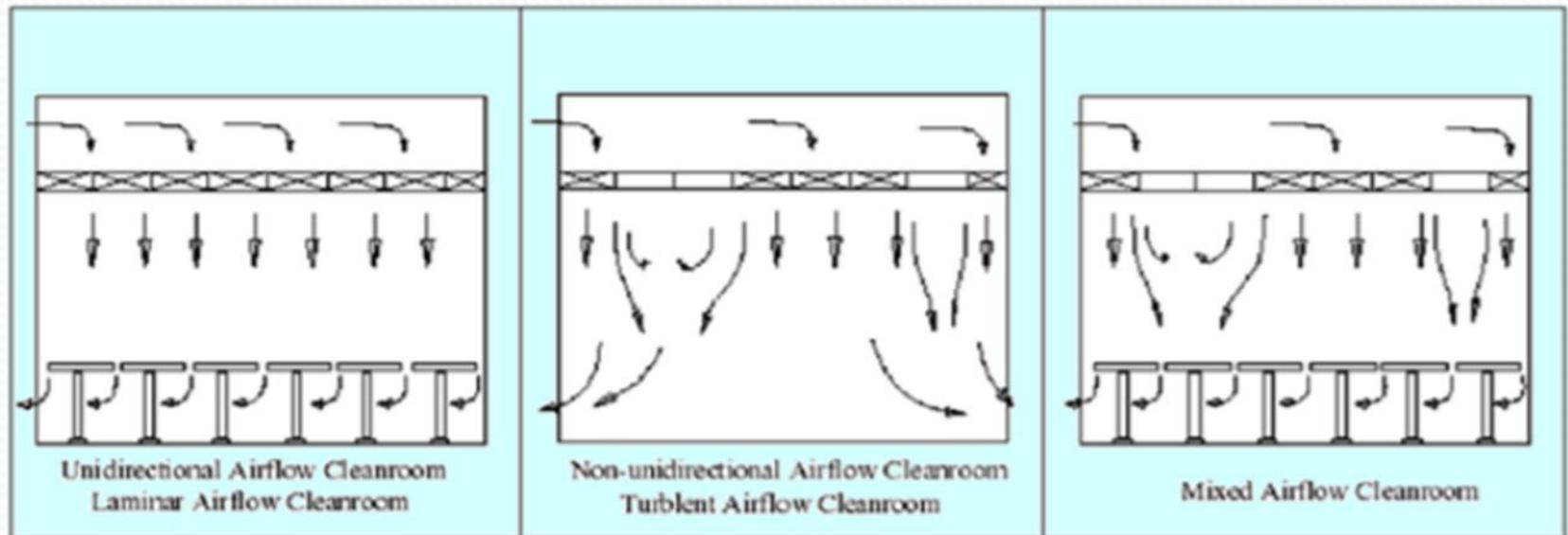
潔淨(區)室

什麼是潔淨(區)室？

- 指一室內空間，其空氣的供應、空氣分布、供應空氣的過濾、建構的材料及操作程序皆加以規範，**以控制空氣懸浮微粒的濃度**，能符合適當清淨度等級的標準。



潔淨室種類



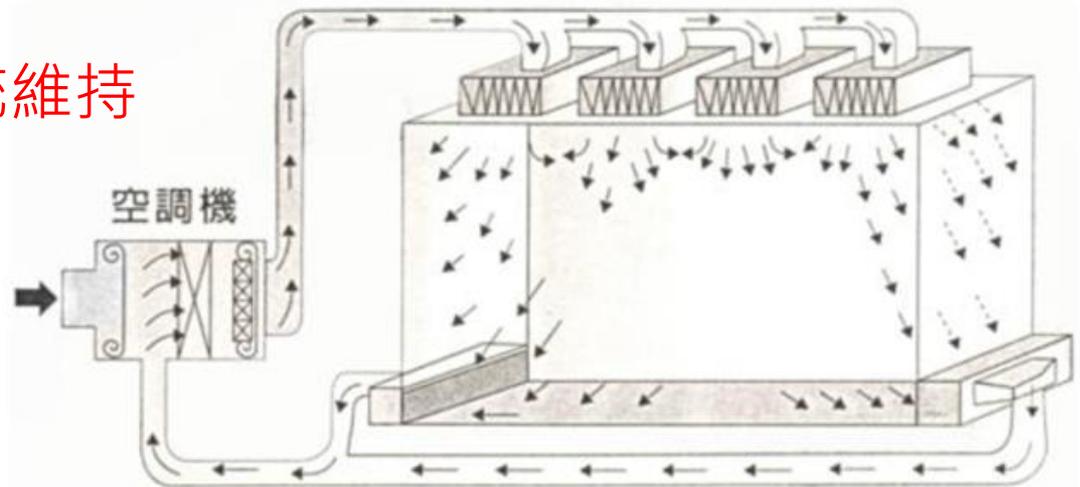
單一流向型
(俗稱層流型)

非單一流向型
(俗稱紊流式)

混合流向型

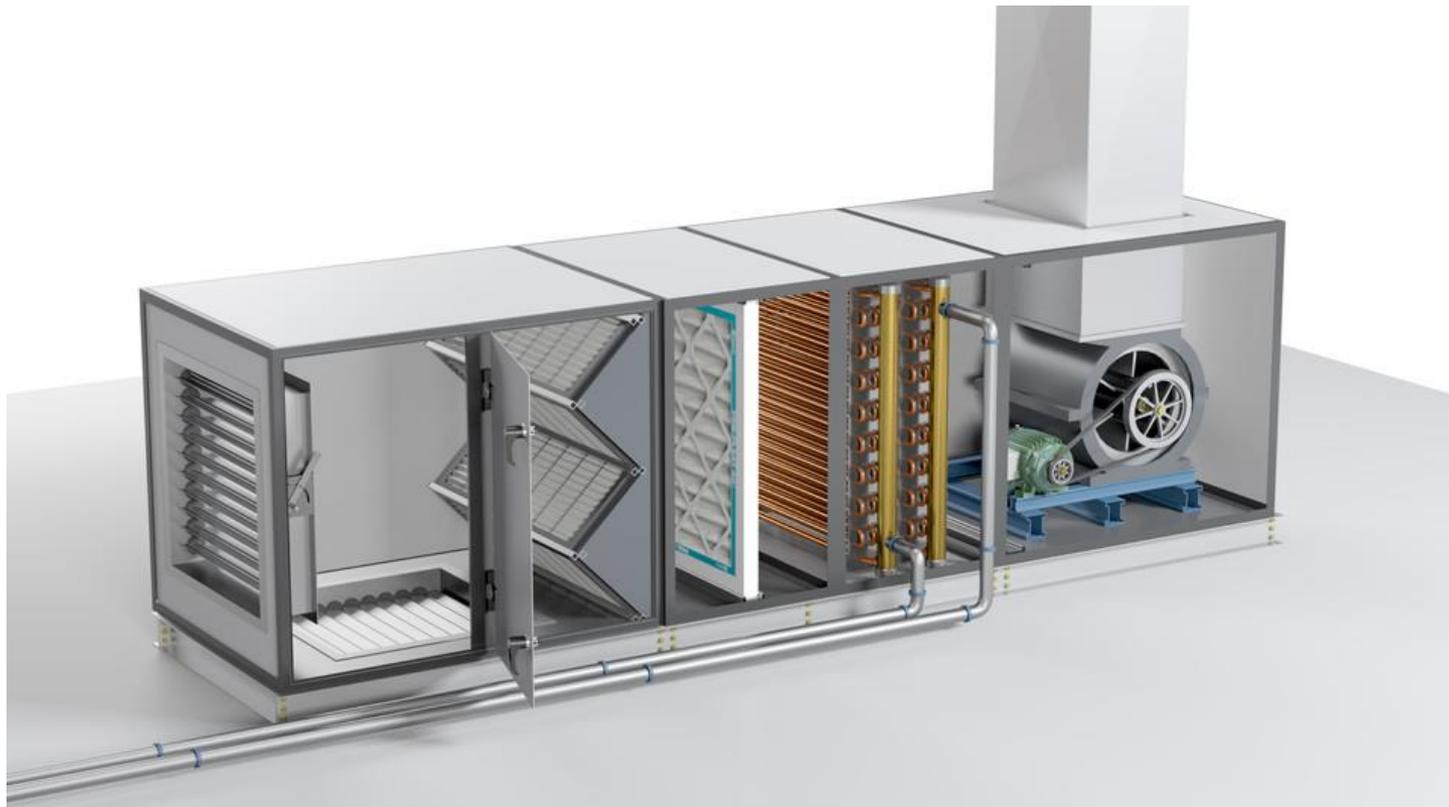
潔淨室運作

- 持續且穩定的供應乾淨空氣 - 建立潔淨環境
- 相對正壓的維持 - 阻擋外來物
- 充足的換氣次數 - 帶走髒空氣
- 仰賴空調(HVAC)系統維持
- 合適的潔淨室穿著
- 定期的環境清潔



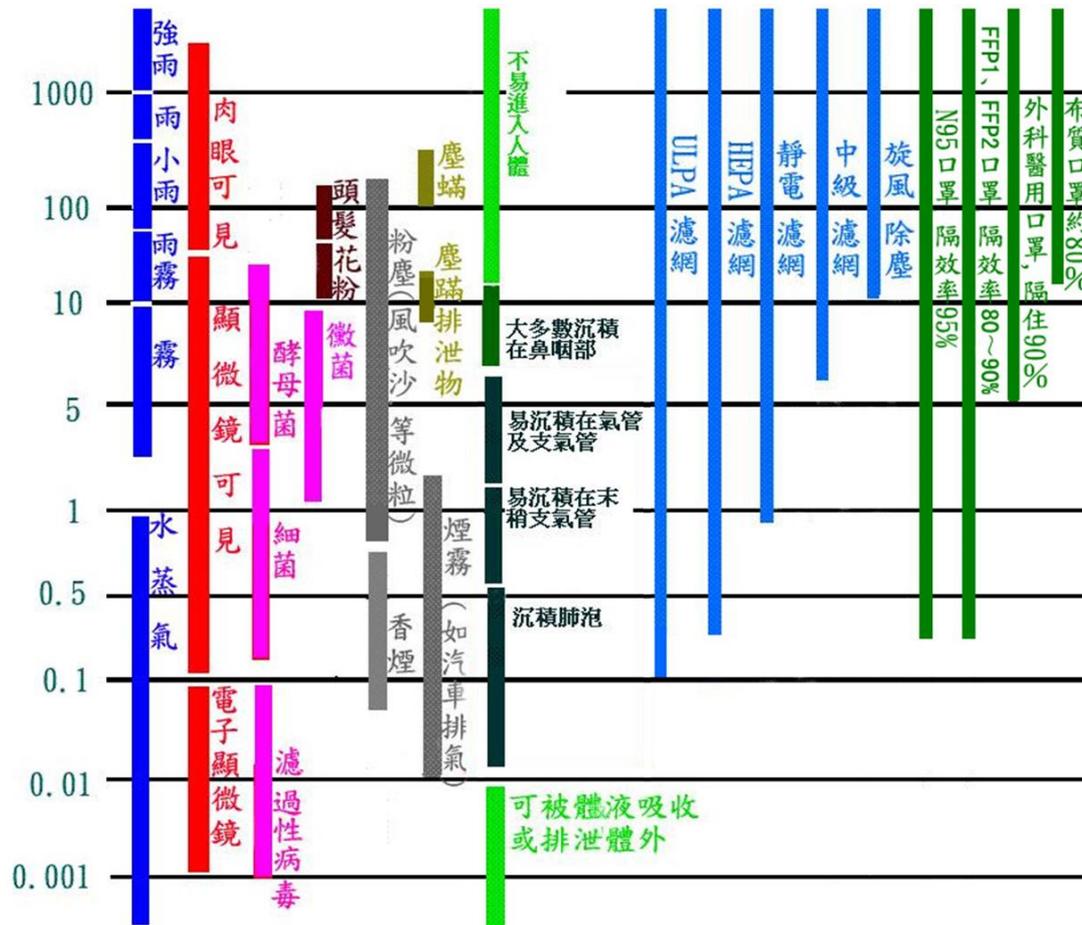
HVAC : Heating, Ventilation, and Air Conditioning

潔淨室心臟：空調箱 AHU



AHU : Air Handling Unit

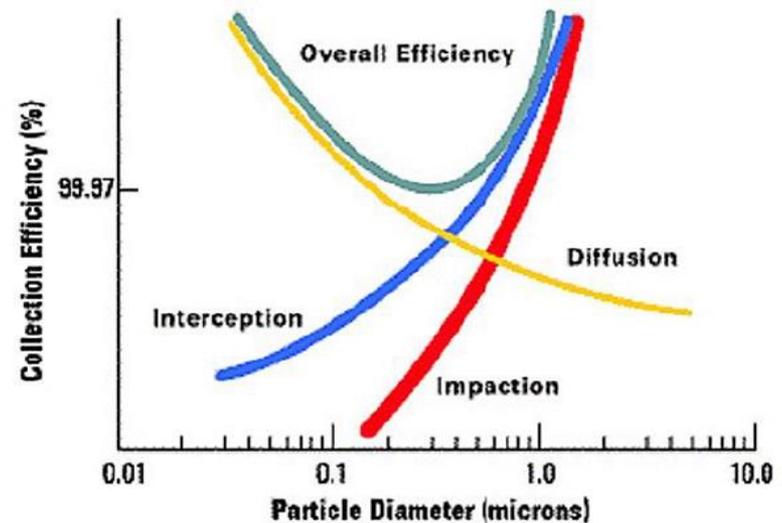
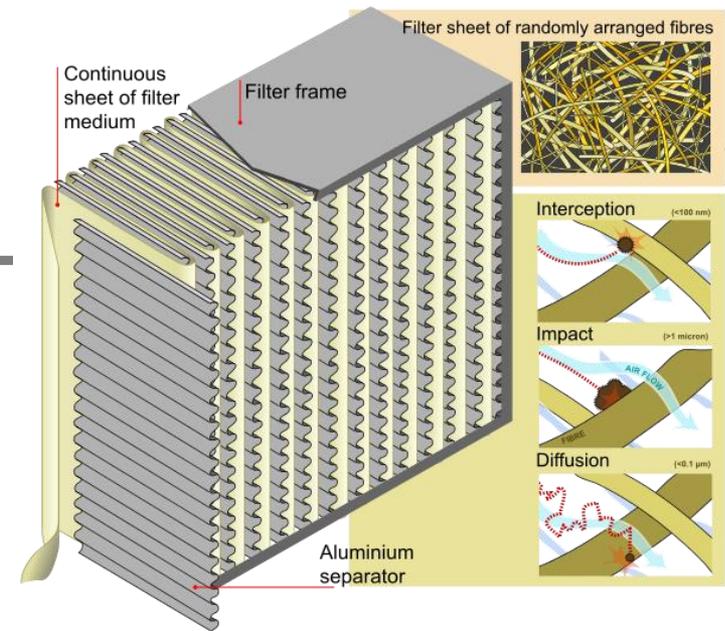
微粒大小 vs 濾網



高效率空氣過濾網 HEPA Filter

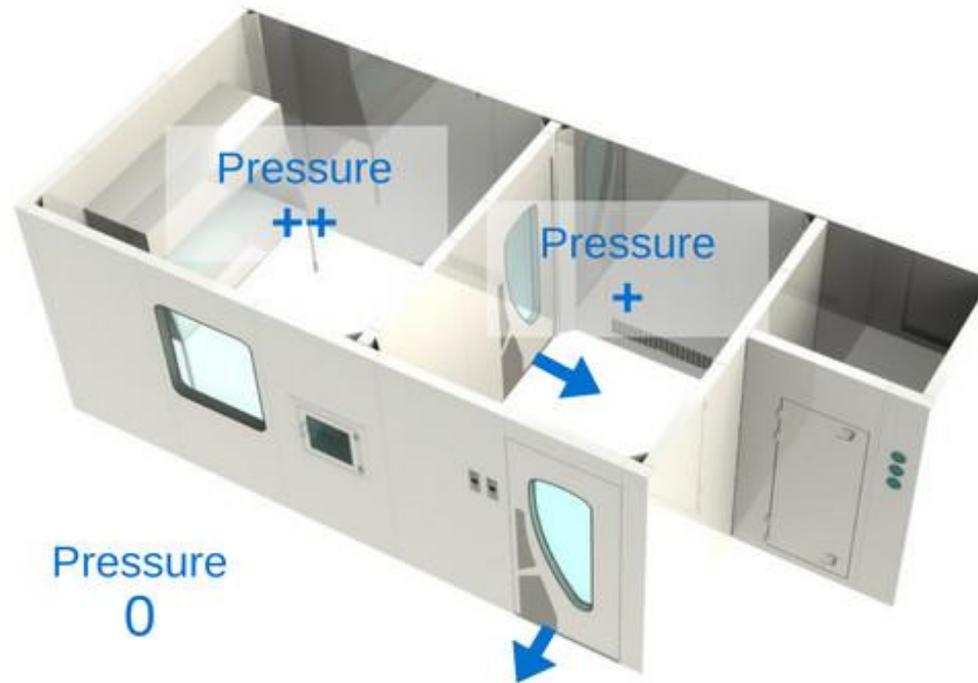
- HEPA Filter通常由直徑約0.5 ~ 2.0 μm 的化學纖維或玻璃纖維所製成，對0.3 μm 的微粒攔截率可達99.97%，主要用來去除0.5 μm 以上之微粒。
- 過濾原理：
 - 篩效應(Screening)
 - 慣性效應(Impaction)
 - 攔截效應(Interception)
 - 擴散效應(Diffusion)

HEPA : High Efficiency Particulate Air



相對正壓差

- 不同等級之相鄰潔淨室應有10 ~ 15 Pa的壓差。



設施維護



人員

- 設施維護，人人有責
 - 良好的設施維護，從日常使用做起
- 健康狀況檢查
 - 避免帶入外來病原
- 教導正確設施使用方式
 - 潔淨室穿著
 - 人、物流動線
 - 無菌操作



人員 = 微粒源



Sitting quietly

Particles shed per min.
= 100,000



Moving

Particles shed per min.
= 1 million



Walking

Particles shed per min.
= 5 million

無塵服選用、滅菌

- 無塵服材質是否適用？
- 滅菌方法是否適當？
- 滅菌後可以維持多久？
- 如何訂定效期？

訂定無塵服著裝程序

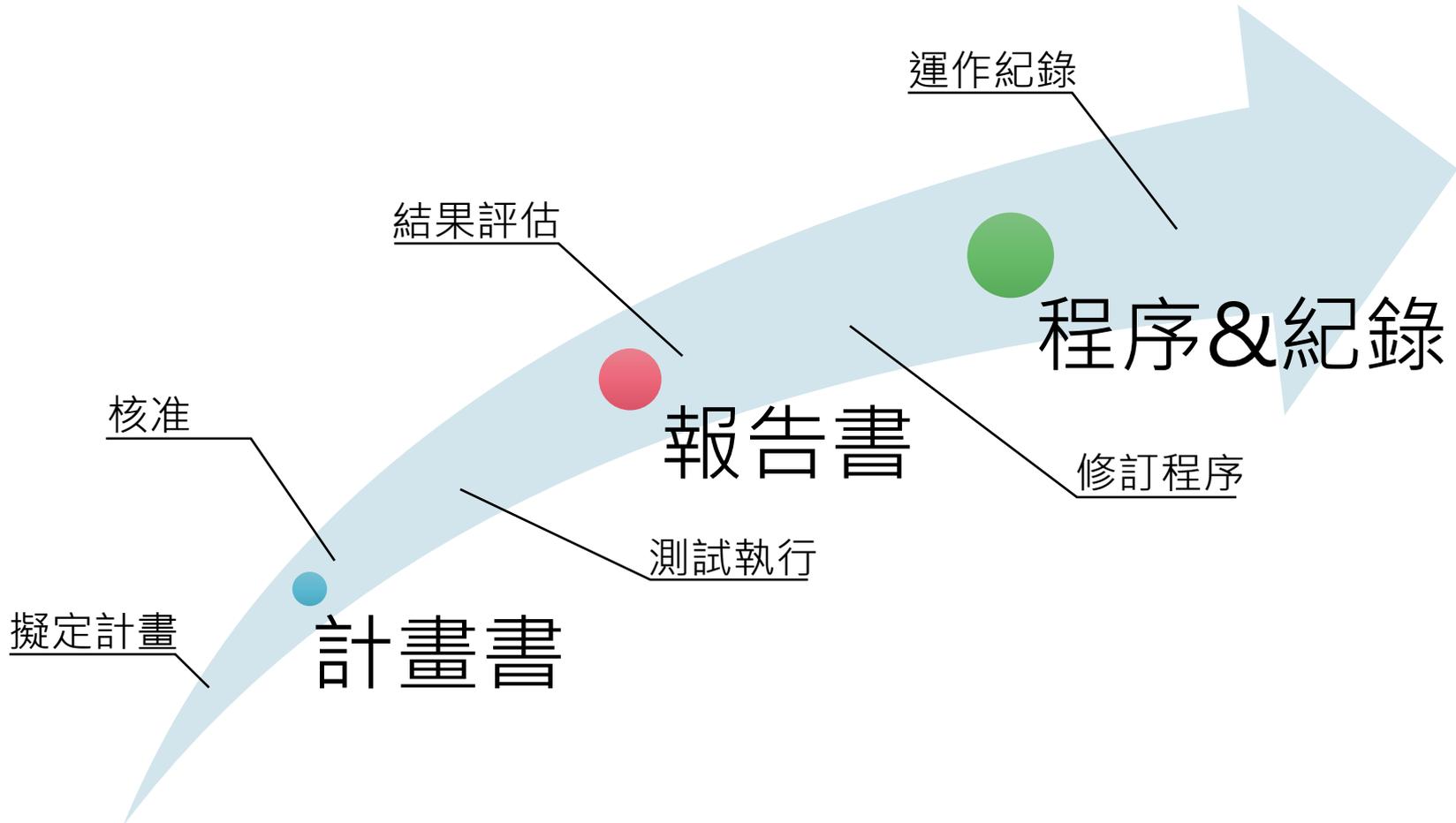


程序

建立程序



如何建立程序？



程序/計畫書內容



設施保養及維護

擬定程序書、計畫書

2018 年
設施保養及性能測試計畫書
BIO-P-FMP
第 1.0 版

核准人	審核人	撰寫人

設施保養及性能測試計畫書

編號	BIO-P-FMP
版本	第 1.0 版
總頁碼	共 22 頁

內 容

改版歷程.....	3
1 目的.....	4
2 執行日期.....	4
3 權責人員.....	4
4 協力單位.....	5
5 執行項目.....	5
5.1 消防設備測試、維護.....	5
5.2 一般設備測試、維護.....	6
5.3 風速、風量(均勻性)與空氣換氣數測試.....	7
5.4 HEPA 過濾器洩漏測試.....	8
5.5 房間壓差測試.....	9
5.6 濕度、溫度均勻性測試.....	10
5.7 潔淨區隔完整性測試.....	11
5.8 回復測試.....	12
5.9 自動控制系統測試.....	13
5.10 設施清潔.....	14
5.11 微粒計數測試.....	15
5.12 微生物測試.....	16
6 圖表.....	17
圖表 1：設施平面圖.....	18
圖表 2：照明設備分布圖.....	19
圖表 3：HEPA 過濾器編號.....	20
圖表 4：微粒測試允收標準.....	21
圖表 5：微生物測試允收標準.....	22

消防設備、人員安全

- 緊急照明
- 偵煙器
- 排煙閘門
- 電控門鎖
- 氧氣監測器



空調箱外觀



空調箱內部結構



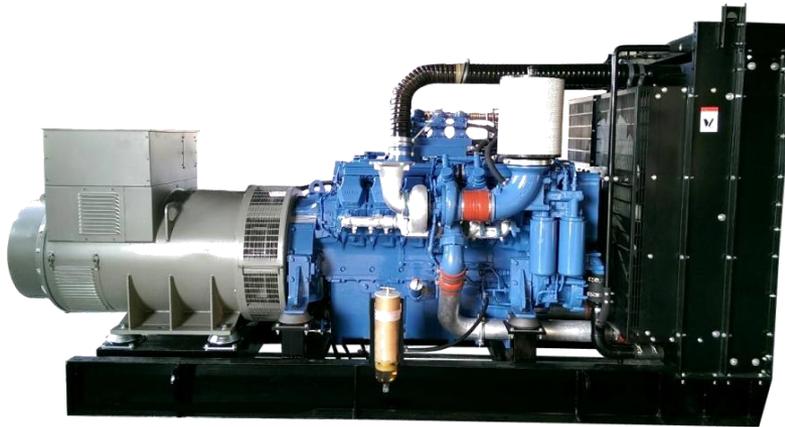
OA : Outside Air RA : Recycled Air

監控系統(監測、控制、發報)

- 溫濕度監測器、壓力監測器
- 電力監測系統
- 發報設定、延遲發報
- 警報、語音/簡訊發報、電郵發報
- 手動控制、自動控制

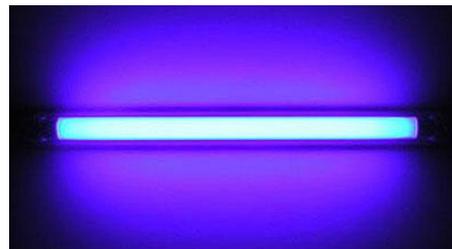
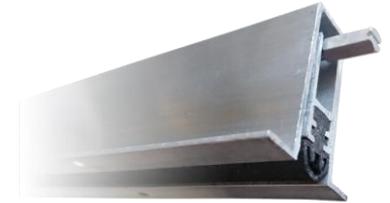
緊急備援系統

- 緊急電源
- 不斷電系統(UPS)



潔淨室設備

- 門、門弓器
- 氣密條、下降門檻
- 壓差計
- 照明
- 紫外燈
- 傳遞箱
- 氣體切換器



設施保養及維護：空調性能測試

環境測試項目的選定

分級	測試	單一 流向型	非單一 流向型	混合 流向型
第一級 初級測試	風量和均勻性	1,2,3	1,2,3	1,2,3
	風速和均勻性	1,2,3	OPT	OPT
	HEPA過濾器洩漏	1,2	1,2	1,2
	空氣懸浮微粒計數	1,2,3	1,2,3	1,2,3
	房間壓差	1,2,3	1,2,3	1,2,3
	氣流平行性	1,2	N/A	OPT (1,2)
第二級 使用者 自選測試	溫度、濕度均勻性	OPT	OPT	OPT
	潔淨區隔完整性	OPT	OPT	OPT
	回復	OPT	OPT	OPT
	微粒落塵計數	OPT	OPT	OPT

1：適合剛完工階段

2：適合備用中(靜態)階段

3：適合操作中(動態)階段

OPT：測試可依製程的需要作選擇

風速、風量(均勻性)與空氣換氣數測試

- 以潔淨室空氣流通的特性，將在潔淨室所產生的汙染物稀釋或排除。
- 非單一流向型潔淨室中，用HEPA過濾器末端測量風速，然而以風量測量比風速測量結果好且具有代表性。
- 每小時空氣換氣數(ACR)：

$$ACR = \frac{\text{空氣供給體積} (m^3/s) \times 3600}{\text{室內體積} m^3}$$

ACR : Air Change Rate



HEPA過濾器洩漏測試

- 洩漏測試是為了確認HEPA過濾設備安裝妥當，沒有旁通洩漏，且無損壞或小漏洞。
- 由HEPA過濾器上游引入挑戰粒子(通常為PAO)，並在下流和支撐框架取樣。
- 當洩漏發生時可對HEPA過濾器進行修復，唯修復的大小不可擋到HEPA過濾器表面積的3%以上(不包含框架)，並且任何修復的尺寸大小，不可超過3.8 cm。



PAO : Poly Alpha Olefin

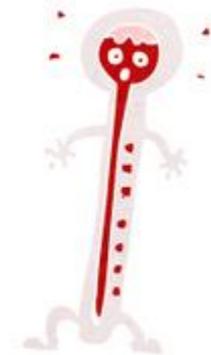
房間壓差測試

- 其目的在於測量所建立的潔淨室間壓差。
 - 本測試需在整個設施完成風速、風量或氣流均勻性等相關測試後，才能執行。
 - 測試執行時須關閉所有的門。
- $1 \text{ mm-H}_2\text{O} \cong 9.8 \text{ Pa}$

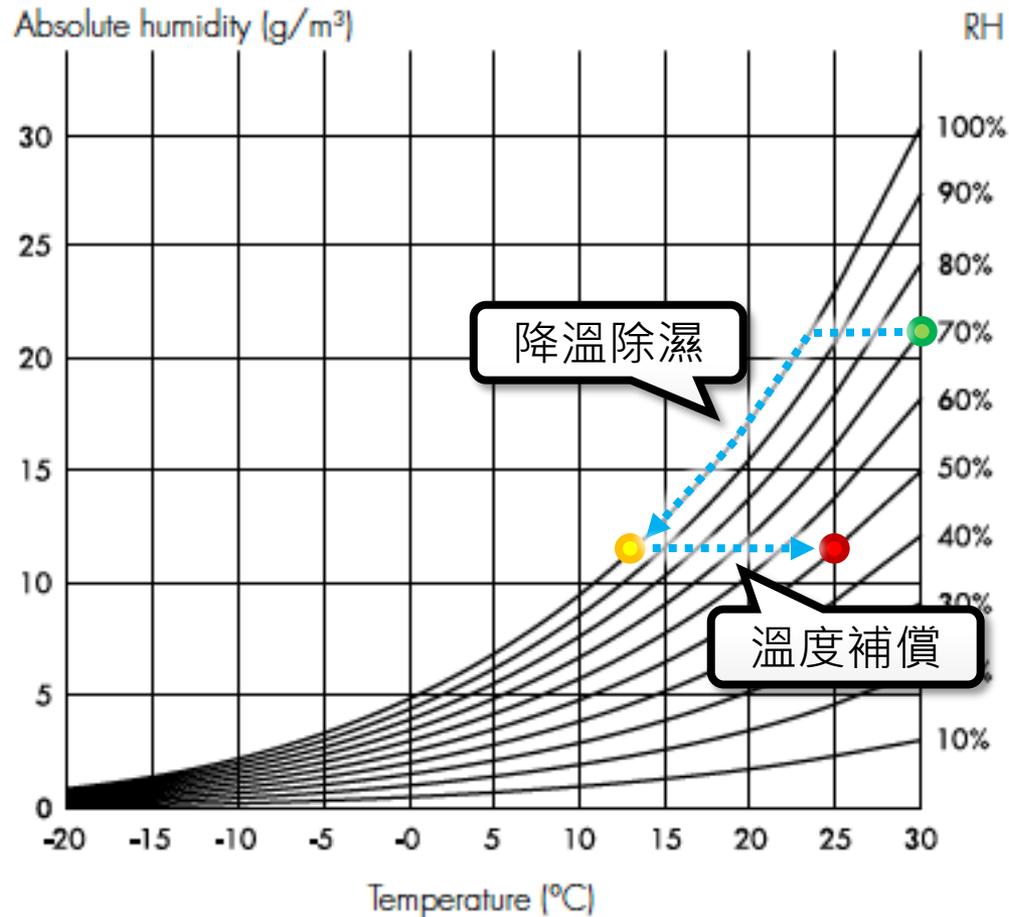


溫度、濕度均勻性、穩定性測試

- 測試的目的在於了解空調系統的處理能力，包含在相同空間下，溫度、濕度在不同位置的均勻性，及可長時間穩定維持溫度、濕度在一定的範圍。
- 應選擇可設定週期性記錄溫度、濕度量測設備。
- 濕度→相對濕度



空氣溫度、濕度調節



回復測試

- 由潔淨室中空氣入口引入挑戰微粒。
- 在回風口處測量，並連續紀錄挑戰微粒的濃度。
- 觀察微粒濃度升高後，回復至原背景值的時間。
- 藉此判定潔淨室是否能在有限時間內，回復到既有的潔淨度。

撰寫報告書

2018 年
設施保養及性能測試報告書
BIO-R-FMP
第 1.0 版

核准人	審核人	撰寫人

設施保養及性能測試計畫書

編號	BIO-R-FMP
版本	第 1.0 版
總頁碼	共 39 頁

內 容

1	目的.....	3
2	執行日期.....	3
3	執行結果.....	3
3.1	消防設備測試、維護.....	3
3.2	一般設備測試、維護.....	3
3.3	風速、風量(均勻性)與空氣換氣數測試.....	4
3.4	HEPA 過濾器洩漏測試.....	5
3.5	房間壓差測試.....	6
3.6	溫度、濕度均勻性測試.....	7
3.7	潔淨區隔完整性測試.....	8
3.8	回復測試.....	9
3.9	自動控制系統測試.....	10
3.10	設施清潔.....	11
3.11	微粒計數測試.....	12
3.12	微生物測試.....	13
4	附件.....	14
	附件 1: 測試執行結果紀錄表.....	15
	附件 2: 風速、風量(均勻性)與空氣換氣數測試結果.....	16
	附件 3: HEPA 過濾器洩漏測試結果.....	20
	附件 4: 房間壓差測試結果.....	26
	附件 5: 溫度、濕度均勻性測試結果.....	27
	附件 6: 回復測試結果.....	29
	附件 7: 自動控制系統測試結果.....	30
	附件 8: 微粒計數測試結果.....	37
	附件 9: 微生物測試結果.....	39

紀錄

- 作業人員
- 作業日期、時間
- 測量識別號/位置
- 測量/執行結果
- 人員教育訓練紀錄
- 標準件校正紀錄



微粒計數測試

降低懸浮微粒 → 降低浮游微生物 → 降低病原

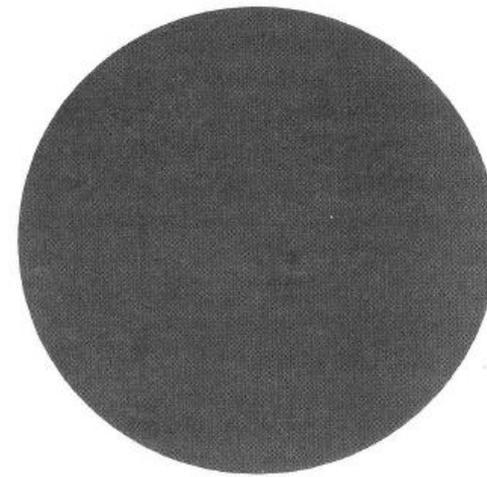


生醫領域常見之潔淨室標準

- Class 100 、 Class 10,000 、 Class 100,000
- ISO 5 、 ISO 7 、 ISO 8
- Grade A 、 Grade B 、 Grade C 、 Grade D

Federal Standard 209

- 美國聯邦標準209
- 1963年，首次提到微粒粒徑應訂為 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ (當時微粒計數器所能捕捉到的最小粒徑)。
- 依版本修訂分A ~ E版。
- 於2001年11月廢止。



人類髮徑
約 $100 \mu\text{m}$

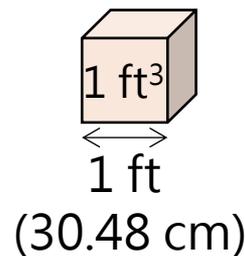


目視最小可見
約 $50 \mu\text{m}$

← $0.5 \mu\text{m}$ 微粒

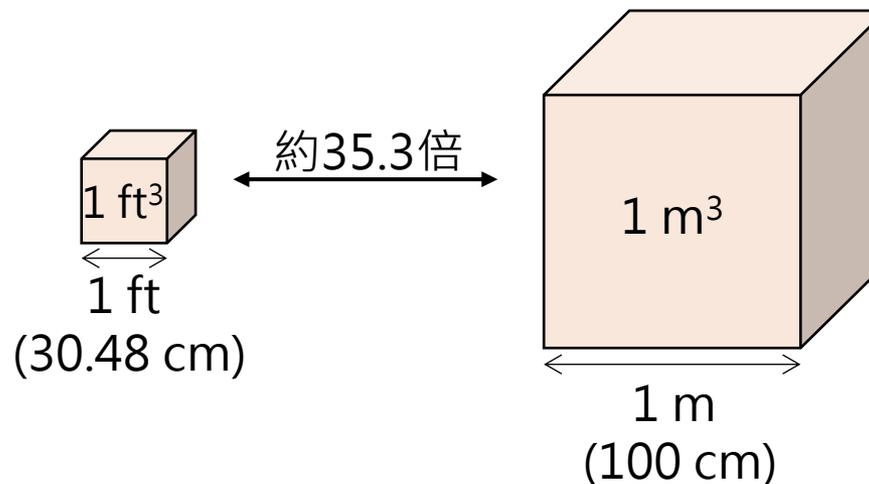
Federal Standard 209A ~ D

- 定義每立方英尺內，粒徑 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 的微粒數量。
- 若每立方英尺中，有粒徑 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 微粒10,000顆，則稱潔淨室等級為Class 10,000(萬級)。



Federal Standard 209E

- E版加入公制單位定義。
- 每立方公尺之空氣中，所含粒徑 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 的微粒有1000顆，而1000取對數為3，即潔淨室等級為M 3。

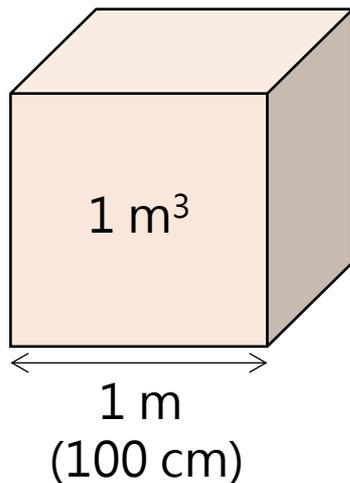


Federal Standard 209

		Class Limits									
Class Name		≥ 0.1μm		≥ 0.2μm		≥ 0.3μm		≥ 0.5μm		≥ 5μm	
		Volume Units		Volume Units		Volume Units		Volume Units		Volume Units	
SI	English	(m ³)	(ft ³)								
M 1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10.0	0.283	--	--
M 1.5	1	1 240	35.0	265	7.50	106	3.00	35.3	1.00	--	--
M 2		3 500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	--	--
M 2.5	10	12 400	350	2 650	75.0	1 060	30.0	353	10.0	--	--
M 3		35 000	991	7 570	214	3 090	87.5	1 000	28.3	--	--
M 3.5	100	--	--	26 500	750	10 600	300	3 530	100	--	--
M 4		--	--	75 700	2 140	30 900	875	10 000	283	--	--
M 4.5	1 000	--	--	--	--	--	--	35 300	1 000	247	7.00
M 5		--	--	--	--	--	--	100 000	2 830	618	17.5
M 5.5	10 000	--	--	--	--	--	--	353 000	10 000	2 470	70.0
M 6		--	--	--	--	--	--	1 000 000	28 300	6 180	175
M 6.5	100 000	--	--	--	--	--	--	3 350 000	100 000	24 700	700
M 7		--	--	--	--	--	--	10 000 000	283 000	61 800	1 750

ISO14644

- 1999年，國際標準化組織訂定。
- 若每立方公尺中，粒徑 $\geq 0.1 \mu\text{m}$ 的微粒有1000顆，而1000取對數為3，即潔淨室等級為ISO 3。



$$C_n = 10^N \times \left[\frac{0.1}{D} \right]^{2.08}$$

C_n ：微塵粒子濃度。

N ：為潔淨度等級。

D ：微塵粒子粒徑，單位為微米 (μm)。

0.1：是一常數，單位為微米 (μm)。

ISO 5 中， $0.5 \mu\text{m}$ 微粒數：

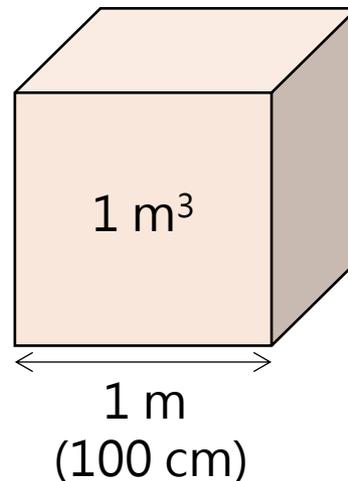
$$C_n = 10^5 \times \left(\frac{0.1}{0.5} \right)^{2.08} = 3517 \approx 3520 \text{ 個}$$

ISO14644-1

ISO Classification number	Maximum concentration limits (particles/m ³ of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below					
	≥0.1μm	≥0.2μm	≥0.3μm	≥0.5μm	≥1μm	≥5.0μm
ISO Class 1	10					
ISO Class 2	100	24	10			
ISO Class 3	1 000	237	102	35		
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2 930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

PIC/S GMP Annex 1

- 將無菌藥品的製造區分成A、B、C及D，四種等級。
- 對於每間潔淨室或每套潔淨室，皆應界定其動態 (in operation) 及靜態 (at rest) 的狀態。
- 依每立方公尺中，粒徑等於或大於0.5及5 μm 的微粒數量進行界定。



PIC/S GMP Annex 1

Maximum permitted number of particles/m³ equal to or greater than the tabulated size

Grade	at rest		in operation	
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm
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

潔淨等級對照

FS209	ISO14644-1	PIC/S GMP Annex 1		0.5 μm	
		in operation	at rest	's/m ³	's/cf
Class 1	ISO 3	-	-	35	1
Class 10	ISO 4	-	-	352	10
Class 100	ISO 5	A	A/B	3,520	100
Class 1,000	ISO 6	-	-	35,200	1,000
Class 10,000	ISO 7	B	C	352,000	10,000
Class 100,000	ISO 8	C	D	3,520,000	100,000
Not defined	Not defined	D	-	Not defined	Not defined

作業程序

- 根據依循規範選定合適的微粒計數設備。
 - 偵測微粒大小範圍：0.1、0.2、0.3、0.5、1、5 μm
 - 每分鐘採集空氣量：1 cf/min、100 L/min
(1 $\text{m}^3 = 1000 \text{ L} = 35.31 \text{ cf}$)
- 區分動態、靜態。
- 根據採樣房間的大小形狀，安排並分配採樣點的數量與位置。

不同面積潔淨室的取樣數量

潔淨室的面積(m ²) ≤	最小測定點數	潔淨室的面積(m ²) ≤	最小測定點數
2	1	76	15
4	2	104	16
6	3	108	17
8	4	116	18
10	5	148	19
24	6	156	20
28	7	192	21
32	8	232	22
36	9	276	23
52	10	352	24
56	11	436	25
64	12	636	26
68	13	1000	27
72	14	>1000	NL=27 x (面積/1000)

允收標準

- Federal Standard 209
 - Class 100 、 Class 10,000 、 Class 100,000
- ISO 14644
 - ISO 5 、 ISO 7 、 ISO 8
- PIC/S GMP Annex 1
 - Grade A 、 Grade B 、 Grade C 、 Grade D

紀錄

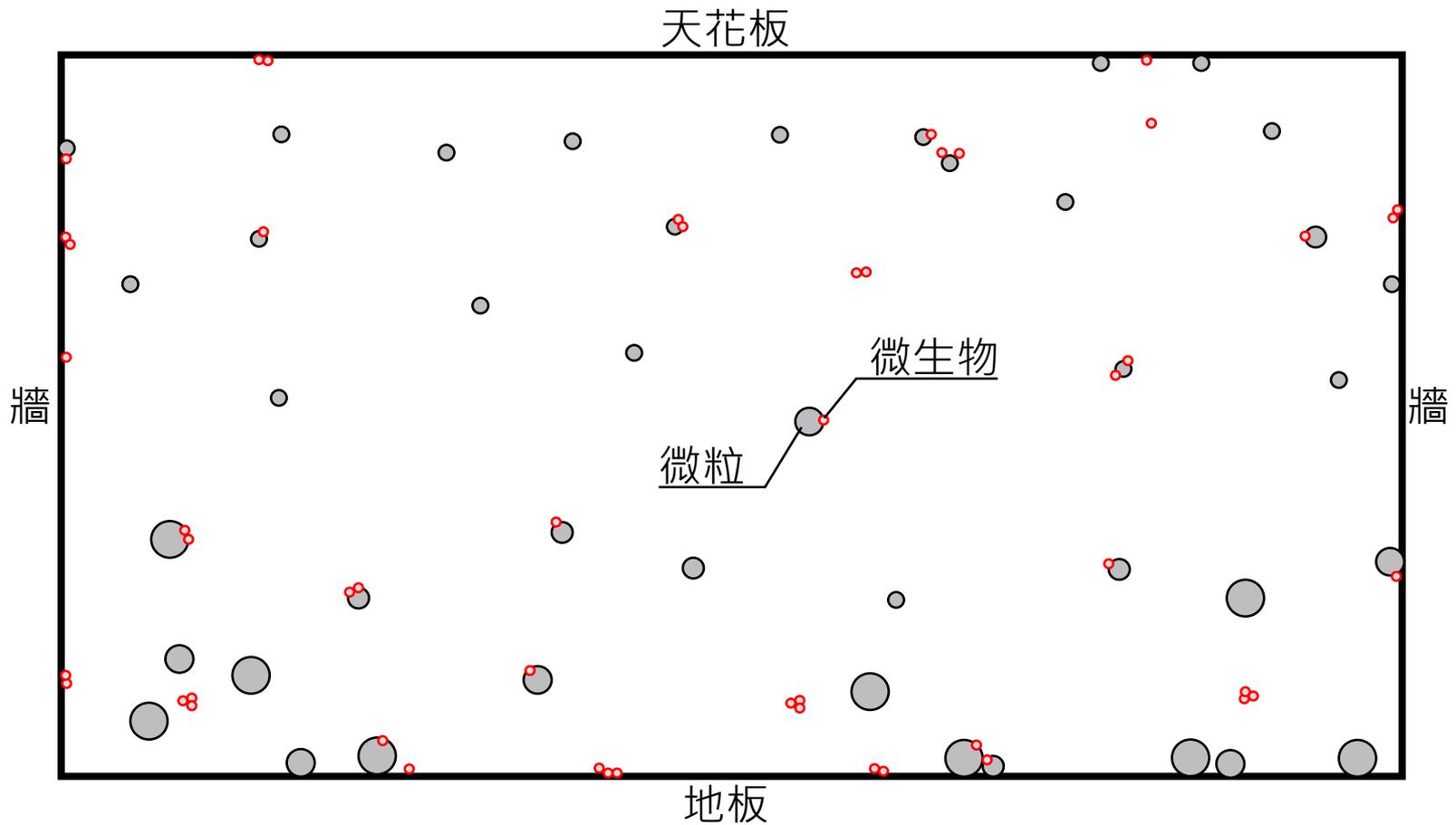
- 作業人員
- 作業日期、時間
- 取樣點位
- 操作室使用狀態
- 取樣空氣風量
- 粒徑大小範圍
- 微粒量(微粒數/立方公尺)





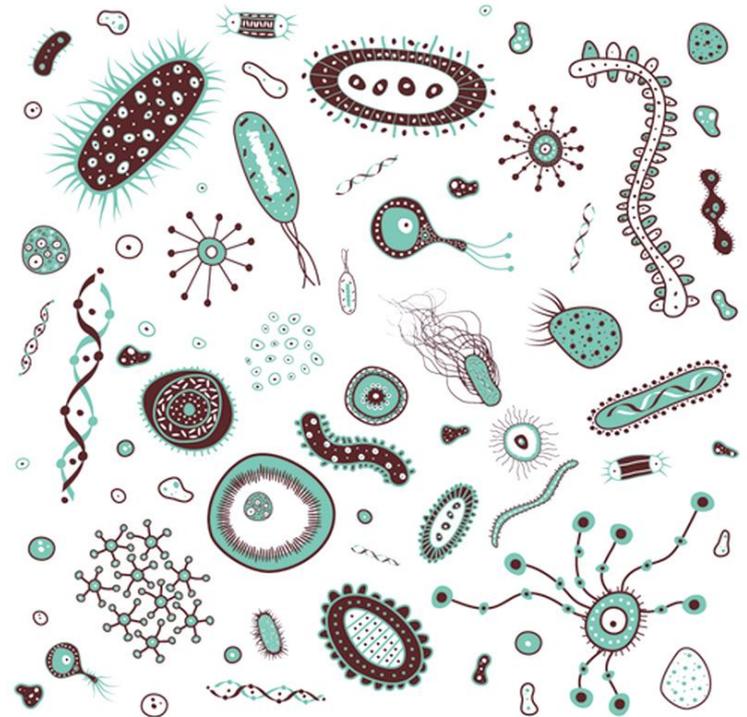
微生物測試

空氣中懸浮微粒&微生物



微生物採樣法

- 落菌法
- 空氣取樣法
- 培養皿接觸法
- 表面擦拭取樣法



培養皿：使用前注意事項

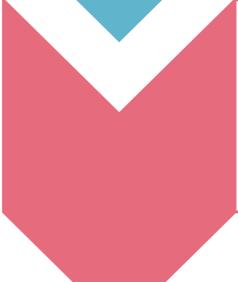
1. 培養皿效能確認，及使用前是否污染的前兆。
 - 核對培養皿COA。
 - 執行控制組試驗。
2. 適當的培養皿轉移方法。
 - 避免採樣前汙染。
 - 多層無菌包裝。
3. 培養皿是否確實標記採樣資訊。
 - 採樣資訊應標示於盤底，而非上蓋。
 - 標示方法應有不可塗改之特性。
 - 標示資訊包含：採樣人員姓名、採樣日期與時間、採樣位置(編號)。

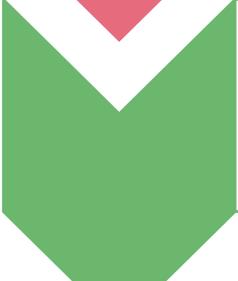
落菌法

- 落菌法是用於評定在一段時間內，可能沉在產品或物品表面上微生物數量的一種方法。事實上，空氣浮游微生物通常會附著在較大粒子上而沉落在培養皿上。
- 需長時暴露，否則靈敏度不高，同時又需避免因暴露時間過長，導致乾涸問題。
- 採樣點的選擇應以最差狀況、氣流聚集區或亂流區的條件來監測。

落菌法：採樣方法

- 
- 將蓋有上蓋的培養皿放置在適當的位置。

- 
- 掀開上蓋，使培養基表面能完全暴露。並盡量避免雙手或物體跨越培養基表面上空。

- 
- 暴露適當時間(不超過4小時)後蓋上上蓋，以清消試劑擦拭培養皿放置處。

落菌法：建議參考標準

- 空調系統確效作業指導手冊：

潔淨度等級	落下菌(動態)cfu/4 hrs時 (90 mm)(無菌製劑區)	落下菌(動態)cfu/1 hr時 (90 mm)(無菌製劑區)
Class 100	< 5	< 1
Class 10,000	< 50	< 5
Class 100,000	< 100	< 20

落菌法：建議參考標準

- PIC/S GMP Annex 1 :

Recommended limits for microbial contamination^(a)

Grade	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	-

Notes : (a) These are average values.

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

空氣取樣法

粒徑(μm)	沉降速度(cm/sec)	平均時間
10	0.3	7 ~ 8 min
5	0.075	20 ~ 25 min
1	0.003	~ 14 hr
0.1	0.000087	~ 20 day

- 使用空氣採集設備，以足夠高速的方式吹或吸取空氣，捕獲懸浮於空氣中的微生物，使其接觸培養皿。
- 建議選擇人員活動或特定操作區域，如：靠近工作台處。

空氣取樣法：採集方法

- 
- 執行前需確認採集設備狀態，包含：電力供應是否穩定、設備是否定期校驗證。

- 
- 採集設備進行消毒或滅菌後，移入測試空間。

- 
- 裝載培養皿，並避免碰處培養基表面。

- 
- 至少取樣1 m³ (1000 L)。

空氣取樣法：建議參考標準

- 空調系統確效作業指導手冊：

潔淨度等級	空氣中浮游菌(動態) (無菌製劑區)
Class 100	< 3 cfu/m ³
Class 10,000	< 20 cfu/m ³
Class 100,000	< 100 cfu/m ³

空氣取樣法：建議參考標準

- PIC/S GMP Annex 1 :

Recommended limits for microbial contamination^(a)

Grade	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	-

Notes : (a) These are average values.

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

培養皿接觸法

- 對於環境中自然沉降，或經由人員觸摸附著的微生物進行採集。
- 其中一個採樣目的在於判斷清潔的效果，如此判斷清潔動作前後是否夠標準。
- 建議針對人員作業之關鍵區域進行採樣，如：工作台面。



培養皿接觸法：採集方法

- 
- 執行前需確認採樣區塊的表面是乾燥的。

- 
- 打開上蓋，以均勻、固定力道使培養皿接觸採樣區塊 (不旋轉或滑動) 10秒。

- 
- 蓋上上蓋，並避免碰處培養基表面。

- 
- 以清消試劑擦拭採樣區塊。

培養皿接觸法：建議參考標準

- 空調系統確效作業指導手冊：

潔淨度等級	cfu/plate
Class 100	5
Class 10,000	3 (包括地板)

培養皿接觸法：建議參考標準

- PIC/S GMP Annex 1 :

Recommended limits for microbial contamination^(a)

Grade	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	-

Notes : (a) These are average values.

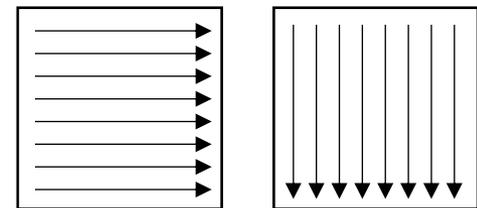
(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

表面擦拭取樣法

- 表面擦拭法可以一已知範圍大小模板(如：5 x 5 cm)來進行量化分析，但如此一來便不能對不平坦的表面進行採集。
- 或設定一固定採集範圍(如：門把、或人員時常接觸的關鍵位置)，在以擦拭棒直接進行取樣。

表面擦拭取樣法：採集方法

1. 執行前需確認採樣區塊的表面是乾燥的。
2. 將少量採集液沾潤於擦拭棒或採集範圍表面。
3. 使用擦拭棒在採集範圍表面，以密集平行線條旋轉擦拭，垂直90度後重複執行採集動作一次。
4. 採集結束後將擦拭棒放入轉移培養基，等待塗盤。
5. 以清消試劑擦拭採樣區塊。
6. 將擦拭棒採集之樣本，均勻旋轉塗畫至培養基表面。



表面擦拭取樣法：建議參考標準

- 空調系統確效作業指導手冊：

潔淨度等級	cfu/plate
Class 100	5
Class 10,000	3 (包括地板)

紀錄

- 作業人員
- 作業日期、時間
- 培養皿型號、批號
- 培養皿效期
- 採樣點位
- 培養結果(CFU)



微生物測試紀錄分析

- 追蹤每批次環境微生物測試之菌落數(CFU)變化。
- 定期(每月、一季、半年)進行微生物種源鑑定，建立設施微生物種源資料庫。
- 若微生物趨勢(數量、種類)發生變化時，應密切注意與觀察，並盡可能探究其發生原因。



設施清潔

清潔 VS 消毒 VS 滅菌

清潔

- 利用物理方法，**移除**或**減少**灰塵及微生物的數量。

消毒

- 使用物理或化學的方法，**殺死**大部分微生物。

滅菌

- 以化學或物理方法，**消滅**、**殺死**微生物，而達到無菌狀態。

潔淨室清潔方法的建立

- 根據潔淨室的等級：
 - 選擇合適的試劑及工具
 - 建立完善的作業程序
 - 對於作業程序進行確效
 - 完整的紀錄、追蹤
- 無菌的操作室(A、B級區)中，僅能使用無菌的清潔工具及清消試劑。

清潔工具

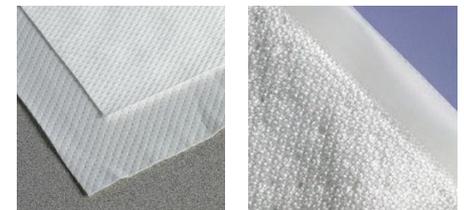
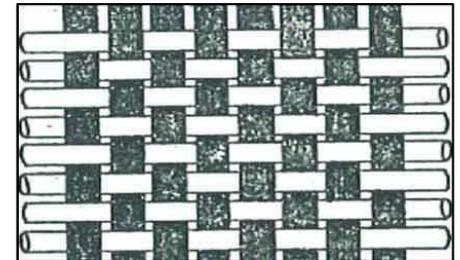
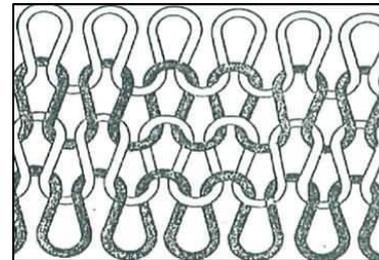
- 無塵室吸塵器
 - 是否裝載HEPA Filter ?
 - 有無揚塵疑慮 ?
- 板拖把、滾筒把、滾筒
 - 可否拆卸、滅菌 ?
- 無塵擦拭布
 - 適用潔淨室等級 ?
- 噴瓶、洗瓶、不銹鋼桶





無塵擦拭布

- 材質：
 - 天然纖維：棉(Cotton)
 - 人造纖維：聚酯(Polyester)、尼龍(Nylon)
- 編織方式：
 - 針織(Knitted)
 - 平織(Woven)
 - 無紡(Hydroentangled)
- 裁邊處理：
 - 直切邊(Knife cut edge)
 - 雷射封邊(Laser sealed edge)
 - 超聲波封邊(Ultrasonically Sealed Edge)



清潔、消毒試劑

- 泛指用於清潔或消毒或清潔消毒之試劑。
- 清潔試劑：注射用水、消毒酒精
- 消毒試劑：漂白水、氯化化合物、過醋酸、過氧化氫、碘加酒精

消毒試劑分類

低程度消毒試劑

- 可殺死細菌的繁殖體、部分黴菌及親脂性病毒。

中程度消毒試劑

- 較高程度消毒試劑溫和，可殺死細菌的繁殖體、結核菌、部分黴菌、親脂性病毒及部分的親水性病毒。

高程度消毒試劑

- 可用於殺滅非芽孢的微生物，即可殺死細菌的繁殖體、結核菌、黴菌及病毒。

消毒試劑分類

消毒劑	消毒時間	細菌			黴菌	病毒	
		繁殖體	結核菌	芽孢		親脂性 ^a	親水性 ^b
低程度	至少 10 分鐘	+	-	-	+/-	+	-
中程度	至少 10 分鐘	+	+/-	+/-	+	+	+/-
高程度	至少 20 分鐘	+	+	+	+	+	+

【註】 a.親脂性病毒 (Lipophilic Virus)：如流行性感冒病毒、麻疹病毒、德國麻疹、水痘、腮腺炎病毒、及 AIDS 病毒。

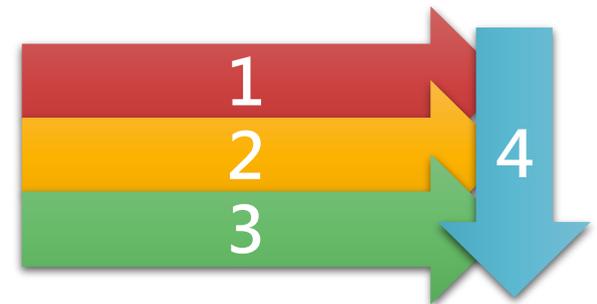
b.親水性病毒 (Hydrophilic Virus)：如 A 及 B 型肝炎病毒、腸病毒、鼻病毒。

清消試劑使用注意事項

- 部分消毒試劑作用完後，需在使用清潔試劑擦拭，以移除消毒試劑分子，或避免其作用傷及庫板及設備表面。
- 訂定清消試劑的使用期限：
 - 原裝效期
 - 開瓶效期
- 應選擇兩種以上的清消試劑交替使用，以增加消毒的廣性及避免微生物產生抗性。

清潔、消毒程序

- 訂定清潔的頻率、範圍、順序、方式
 - 每月的清潔範圍、每週的清潔範圍
 - 清消試劑的供給方式
 - 由高處往低處清潔(天花板→牆壁→地面)
 - 以水平方向進行擦拭
 - 先以滾筒或清潔試劑移除灰塵
 - 無塵擦拭布的更換頻率



清潔確效

- 所建立的清潔方法，必須要對其清潔的效果是否符合預期，甚至對於清潔後的最長保持時間(clean holding time)等，進行確效。
- 表面擦拭取樣法：
 - 微生物
 - 產品成分
 - 清消試劑分子
 - 總有機碳量(Total Organic Carbon ; TOC)

紀錄

- 作業人員
- 作業日期
- 清潔範圍
- 清消試劑追蹤
- 清消試劑效期





儀器設備維護



人體細胞組織優良操作規範

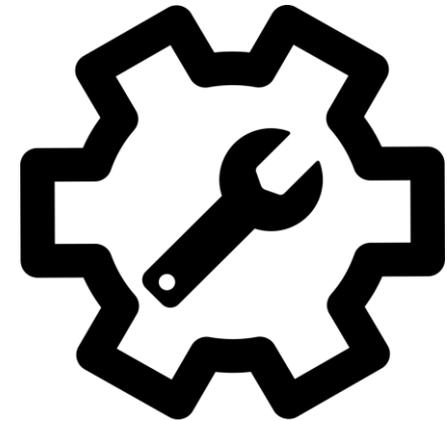
柒、設備

- 二十二、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。
- 二十三、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。
- 二十四、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。

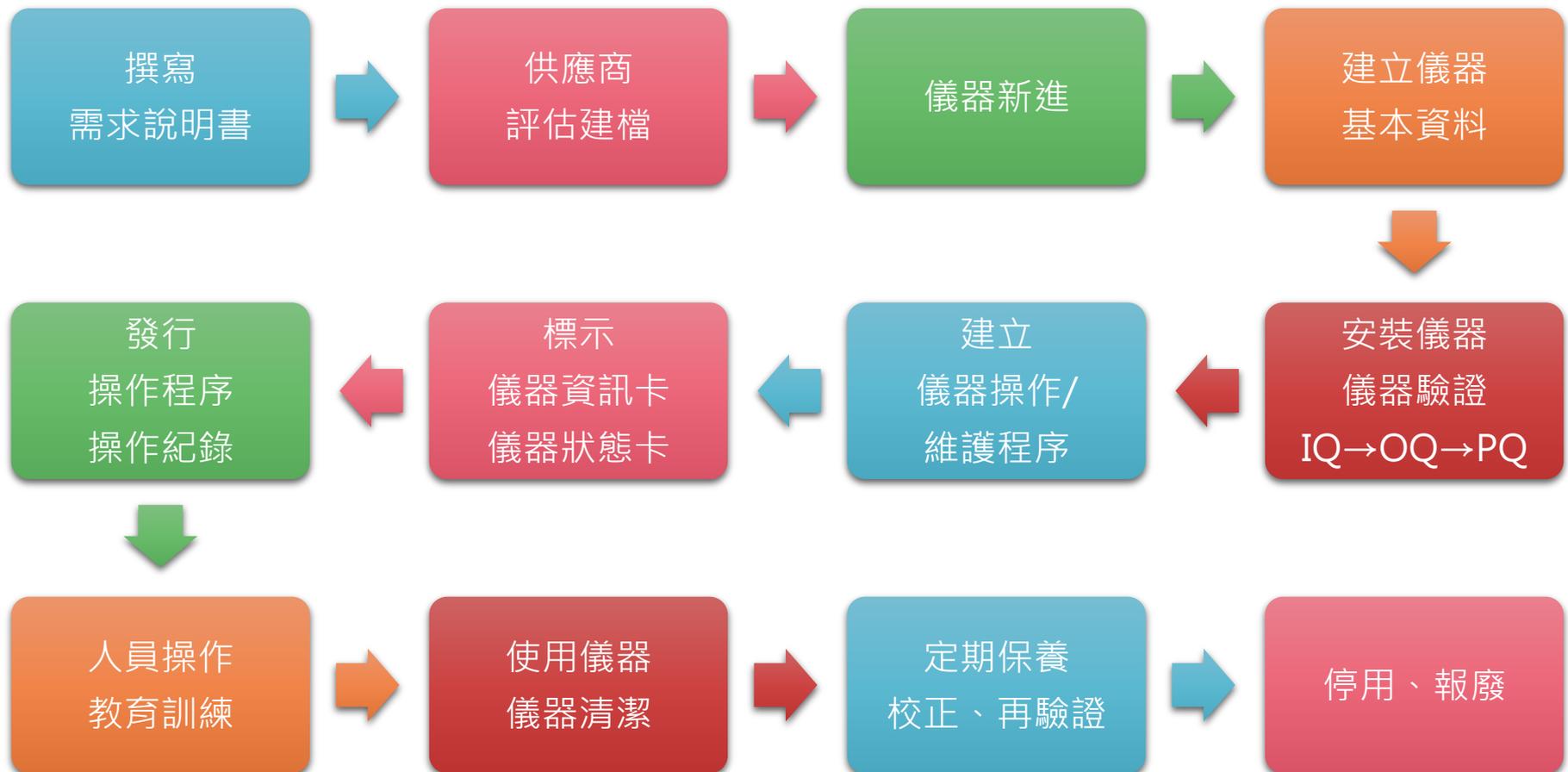
人體細胞組織優良操作規範

柒、設備

- 二十五、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。
- 二十六、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。



儀器設備管理之生命週期



校正、驗證、確效

- 校正(Calibration)

- 儀器的測量結果與標準件測量結果的比對、調整。校正之結果應可追溯至特定國家標準計量機構。

- 驗證(Qualification)

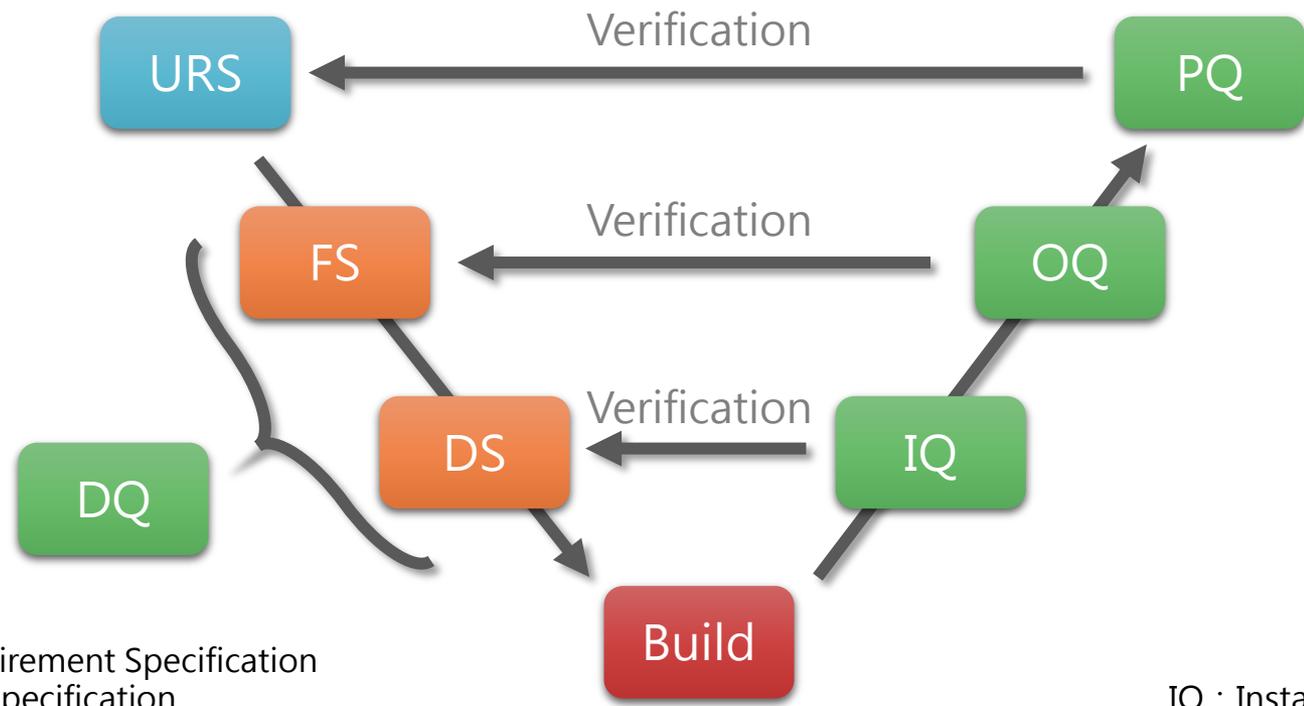
- 證明任何設備能正確運轉並真正導致所預期的結果之行動。

- 確效(Validation)

- 證明任何程序、製程、設備、原物料、活動或系統能確實導致所預期的結果之行動。

儀器設備確效V-model

Validation



URS : User Requirement Specification
FS : Functional Specification
DS : Design Specification
DQ : Design Qualification

IQ : Installation Qualification
OQ : Operation Qualification
PQ : Performance Qualification

驗證 Qualification

設計驗證

Design Qualification

- 所提出之廠房設施、系統及設備的設計是適合預定目的之文件化的確認作業。

安裝驗證

Installation Qualification

- 廠房設施、系統及設備經安裝或修改時，其符合核准的設計及製造廠的建議之文件化的確認作業。

操作驗證

Operation Qualification

- 廠房設施、系統及設備於安裝或修改時，在整個預期之操作範圍內，依照期望執行之文件化的確認作業。

性能驗證

Performance Qualification

- 在核准的製程方法及產品規格的基礎上，系統及設備能有效執行並具再現性之文件化的確認作業。

安裝驗證 Installation Qualification

- 安裝環境的適用性確認。
- 對照工程圖及規格，確認組件、儀器、儀表的正確安裝。
- 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。
- 儀器儀表的校正。
- 建造材質的確認。

操作驗證 Operation Qualification

- 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。
- 能確認操作限度之上下限及/或「最差狀況」條件的測試。
- 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。

性能驗證 Performance Qualification

- 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。
- 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。

儀器設備操作教育訓練

- 儀器操作程序
 - 準備作業、操作步驟、資料處理、清潔方式
- 儀器操作紀錄
 - 人員時間、動作紀錄、參數設定、提醒事項

操作日期	操作時間	操作人員	操作事由	清潔	備註
2018/7/26	9:36 ~ 11:24	許安安	產品A	v	OK
2018/7/26	13:56 ~ 14:37	林咚咚	保養	v	使用潤洗液沖洗
2018/7/27	10:11 ~ 11:58	許安安	產品A	v	OK
2018/7/29	14:22 ~ 15:47	陳水水	產品B	v	OK

- 將**最新版**的儀器操作流程放置於操作人員可取得處，以供人員依循操作。

建立儀器設備資訊、狀態卡

- 標示基本資訊，如：負責人、校驗效期。
- 運作狀態之標示，如：
正常、待驗、故障、停用。

儀器名稱：
儀器編號：
負責人員：
上次校驗日：
預計校驗日：

正常

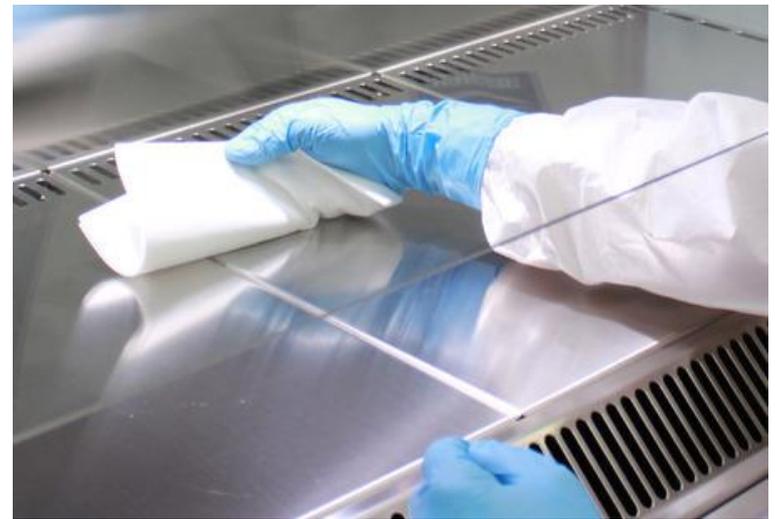
故障

待驗

停用

儀器設備清潔程序

- 清潔方法的建立
- 清潔確效
- 清潔頻率
- 執行紀錄



再驗證 Re-Qualification

關鍵變更

- 位置變更
- 零件、組件更換
- 重大維修
- 操作參數變更

適當頻率

- 應根據可能隨時間產生之變化等因素加以評估，確保設備維持在持續管制的狀態中。

Acknowledgments

- 三顧公司生醫處

劉恆宇 莫閔翔
陳惠玲 陳淑貞
馬世潔 胡懿內
丁肇彤 林亞辰
郭睿佳 陳彥鈞



- 臺北榮總細胞治療核心實驗室

殷本惠 蔣素華 吳倍甄
杜韻亭 李詩蘋



林 威廷
Waiting Lin

02-2698-3466 Ext. 2207
WaitingL@MetaTech.com.tw