

斷層掃描用正子放射同位素調製機構
品質查核及管理研討會

培養基充填確效

魏孝萍

臺灣醫用迴旋加速器學會

Guidance

**Media Fills for Validation of Aseptic
Preparations for Positron Emission
Tomography (PET) Drugs**

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

April 2012
Current Good Manufacturing Practices (CGMP)

無菌製程 (Aseptic processing)

- 絕大多數的 PET 藥品都設計成注射劑，並且以無菌製程生產。
- 無菌製程的目標為使產品不含微生物以及毒性微生物副產物 (如細菌內毒素)。

培養基充填 (media fill)

- 或稱製程模擬，係一種使用無菌的微生物生長培養基代替藥品溶液進行無菌製造程序的模擬行動。
- 檢驗實際藥品生產所採用的無菌程序是否足以防範污染。
- 為無菌製程確效的一部分。

培養基充填確效目的

- 評估關鍵(無菌)設備的組裝與操作，驗證操作者及其技能，證明環境控制適當，符合以無菌程序生產無菌藥品的必要基本要求。
- 培養基充填不是培養基以過濾器除菌的效能確效。

培養基充填試驗設計 (1)

- 必須確保能代表生產過程中的所有無菌操作，包括所有使用於無菌製程的設備組裝、產品容器的準備與組裝、運送產品容器進入充填區域、自除菌過濾器順流到產品釋出之所有程序步驟，包括充填至最終產品容器內。
- 模擬程序應複製從容器瓶組裝到傳輸藥品原液通過除菌過濾器到可立即外釋的最終容器之實際執行無菌步驟的製造過程。
- 所有涉及無菌製造的步驟，包括最終產品的取樣與稀釋，均應在培養基充填試驗中被模擬。

培養基充填試驗設計 (2)

- 如果一製程預期在放射活性分析後添加無菌稀釋液以調整放射性濃度，則培養基充填試驗時無菌培養基就要以相同方式加入。
- 連接無菌培養基容器可以取代過濾器。或者可在無菌充填中包含一過濾器，**但此過濾器不應使用於培養基除菌。**
- 必須使用與例行生產相同型式、來源的容器進行培養基充填試驗。

培養基充填試驗設計 (3)

- 如果許多產品容器在數日間組裝、儲存與使用，則模擬試驗必須使用這些事先組裝好並以實際生產狀況下儲存的產品容器。
- 培養基的溫度應與製造過程中的藥品溶液溫度（例如室溫）相同。
- 必須在生產藥品相同場所採取可能的最大生產操作程度進行試驗。
- 如果產品容器是在熱鉛室內進行充填，則培養基充填試驗也應在此鉛室內執行。

培養基的培養

- 最終產品容器完成充填後，應置於有溫度控制的培養箱內培養。
- 雖然 USP<71> 建議以 20°–25°C 培養好氧性菌培養基，實務上 20°–35°C 之間的任何控制溫度都適用。此「控制溫度」應在程序中指明，並且維持 $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 範圍內。
- 培養基充填試驗的培養期應不低於14天，且容器必須每2或3天檢視一次。

培養基充填是否包含合成？

- 合成器通常位於除菌過濾器上游，且不被視為一無菌組成或無菌操作的部分。此情況下無須將合成器單元納入模擬。

培養基充填試驗之對照組

◆陽性對照組

- 一密封的培養基產品容器的接種少量 (小於 10^2) 微生物。
- 接種陽性對照組應在與關鍵製造區域隔離的地方進行。
- 參考 USP <71> Sterility Test 選擇一種菌株。

◆陰性對照組

- 可以是預先培養的培養基，或是無菌分裝培養基到一單獨的適當無菌容器並與培養基充填試驗容器同步培養。

培養基充填試驗之對照組

- ◆ 對照組必須與培養基充填試驗容器在相同條件下培養。
- ◆ 如果在一週內使用同批的培養基進行多次培養基充填，可以不須重複這些對照組。

培養基充填確效時機

- 初始確效一無菌製程，必須分三天在該機構使用該待確效製程進行三次培養基充填。必須由前已受過無菌技術(如適當著裝、滅菌技術、處理無菌物質)訓練並且合格的人員執行。
- 只要該無菌製程有明顯變更(例如人員、組件或設備的變更)以及有跡象顯示無法維持產品無菌，就必須執行培養基充填。
- 要成為合格的正子藥品生產人員，必須分三天進行培養基充填。每位合格人員，每年必須參加至少一次培養基充填。所有無菌製程步驟必須被模擬。

模擬試驗使用的培養基-1

- 最常被使用的生長培養基為 soybean casein digest medium (SCDM)，其配方可在 USP <71> 查到。其他藥典的 SCDM 配方可能與 USP 有些微差異，但可被接受。
- 可以為市售或現場配製，且必須是無菌。
- 培養基如為現場配製，就必須使用經確效的高壓蒸氣滅菌器進行滅菌；不能使用過濾法對培養基除菌。

模擬試驗使用的培養基-2

- 由合格供應商提供的培養基，其運送、儲存、製備及處理程序應謹慎設計、制訂文件，並被遵循，以確保培養基的完整性與穩定性。
- 市售培養基必須在標示的效期內使用，並且依據標示建議的方式儲存。

如何驗證合格的培養基供應商？

- 三批由單一供應商提供的培養基應執行品管檢驗，應包含目視檢查、pH值、Sterility、生長促進試驗。檢驗結果應符合 CoA。執行生長促進試驗可參考 USP <71>。
- 如果一開始無法提供三批樣品，則有必要檢驗開始購入的前三批以證明都符合 CoA。
- 依據 USP <71>，SCDM 應無菌 (以設定控制溫度培養樣品 7 日確認)、pH 7.3 ± 0.2 ，並能讓選定的好氧菌株 (如 *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) 生長。

如何驗證合格的培養基供應商？

- ▶ 培養基的品質認證計畫應定期驗證完整的CoA與生長促進能力，以確保供應商的持續可靠性。

使用合格供應商提供的培養基有何好處？

- ▶ 供應商只要被證明能提供一貫適用的培養基，則其CoA與陽性對照組將足以確定其培養基用於培養基充填試驗之適用性 (陽性對照將用於代替證明生長促進能力)。

生長促進試驗

- 通常在培養基用於實驗之前進行。
- 為確認培養基支持微生物生長的能力。
- 培養基如為現場配製，就必須對每一批配製的培養基實施生長促進試驗。

生長促進試驗 vs. 陽性對照組

- 生長促進試驗確認培養基能夠支持微生物的生長。通常在培養基用於充填試驗之前實施。
- 陽性對照組驗證試驗方法能產生陽性結果，通常與試驗同步實施。
- 培養基充填試驗的陽性對照組顯示暴露在充填程序後藥物產品容器裡的培養基將能支持微生物生長。
- 陽性對照組充填的培養基應為培養基充填試驗的部分。

何時使用陽性對照組？

- 每次使用單批培養基進行的培養基充填試驗都需陽性對照組。
- 使用由合格供應商提供的培養基進行培養基充填試驗時，其陽性對照組可當做此批培養基的生長促進試驗。
- 當執行培養基充填試驗時，可以同步進行陽性對照試驗；取同批培養基小瓶接種菌株。也可以在培養基充填試驗終了（培養後）進行陽性對照試驗；取一未被污染的培養基充填試驗容器接種菌株後送回進行追加培養。

美國FDA查核報告

欠缺保證產品為無菌：培養基充填

- 培養基充填未模擬製程
 - 批量產品瓶操作非最壞情況
 - 未模擬稀釋步驟
 - 未模擬抽取樣品程序
- 無 positive control 與 negative control
- 培養基未觸及所有內部表面
- 非所有生產人員都參與培養基充填


108年4月2日
FDA藥字第1071410139
號公告

斷層掃描用正子放射 同位素優良調製作業 指引

正本

衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國108年4月2日
發文字號：FDA藥字第1071410139號
附件：斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引



主旨：公告訂定「斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引」。

公告事項：

- 一、為強化我國斷層掃描用正子放射同位素調製之品質，訂定「斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引」，以保障民眾用藥安全。
- 二、「斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引」另載於本署網站 (<http://www.fda.gov.tw>)，路徑：首頁 > 業務專區 > 藥品 > 政策/法規/公告專區 > 藥品相關公告 > 正式公告。

署長吳秀梅

第一頁 (共一頁)

108年4月2日FDA藥字第1071410139號公告 斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引

四、(八)

- 所有無菌操作，包括組裝無菌組件、調製、過濾與處理無菌溶液，必須由定期通過無菌操作驗證的合格人員執行。
- 無菌操作技術是以培養基充填模擬測試進行確效；利用微生物生長培養基取代正子放射同位素溶液，以模擬無菌組件連接及過濾的無菌操作過程。模擬程序結束後，輕搖產品容器，使充填的培養基接觸容器內部所有表面。

108年4月2日FDA藥字第1071410139號公告
斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引

- 含培養基容器置於30~35°C、20~25°C或其他適當溫度培養14天以上，期間定期檢查是否有微生物生長。容器內培養基沒有微生物生長為通過測試的標準。
- 初始的無菌製程或新的操作人員必須分三日執行並通過模擬測試三次。每位合格操作人員每年必須執行並通過模擬測試至少一次。
- 無菌製程每年必須執行並通過模擬測試至少兩次。

108年4月2日FDA藥字第1071410139號公告
斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引

- 只要該無菌製程有明顯變更(例如人員、組件或設備的變更)以及有跡象顯示無法維持產品無菌，就必須執行培養基充填模擬測試。

結語

- FDA強調評估關鍵(無菌)設備的組裝與操作、驗證操作者及其技能、證明環境控制適當。
- 現行「斷層掃描用正子放射同位素調製作業指引」四、(八)規範：所有無菌操作，包括組裝無菌組件、調製、過濾與處理無菌溶液，必須由定期通過無菌操作驗證的合格人員執行。無菌操作技術是以培養基充填模擬測試進行確效

誌謝

- 行政院衛生福利部食品藥物管理署
- 臺灣醫用迴旋加速器學會
- 各醫院迴旋加速器中心