

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

出席 2017 年  
美國國際藥品製造工程協會（ISPE）  
無菌製程研討會（Aseptic Conference）

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：傅淑卿技正、夏蓉蓉技正

派赴國家：美國

出國期間：106 年 3 月 7 日至 3 月 8 日

## 摘要

國際藥品製造工程協會 (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE) 為非營利性組織，會員 18000 名，來自 90 個國家，成立宗旨為提供技術與操作面之解決方案，以協助全球製藥工業 (含生物性製藥工業) 為病人生產優質藥品。ISPE 出版眾多與無菌製劑、生物製劑廠相關之製藥工業實務面之參考資料，且定期舉辦 Aseptic Conference，會中探討常見問題並介紹新穎技術以提升無菌保證程度，本次派員參加該會 2017 年度之 Aseptic Conference，與會國家包括台灣、美國、加拿大、澳洲、英國、德國、法國、瑞士、愛爾蘭、義大利、日本、西班牙、丹麥、芬蘭、以色列、立陶宛、辛巴威等 17 國，與會者來自官方衛生單位、藥廠之品質系統/管理階層人員/工程師、廠房設計顧問公司與設備廠商等。大會亦邀請美國 FDA 官員，在會議中提供一個時段與業界做相關議題之溝通。透過派員參與 ISPE 舉辦之研討會，有助了解製藥工業在實施 GMP 實務上之趨勢與面對之挑戰，回國後分享其他稽查員，再透過查廠過程，可以分享予國內製造廠，始能與時俱進，提升國產藥品外銷產值。

## 目次

|                  |   |
|------------------|---|
| 壹、 目的.....       | 1 |
| 貳、 過程.....       | 2 |
| 參、 會議內容重點摘要..... | 2 |
| 肆、 心得及建議.....    | 9 |

## 壹、目的

國際藥品製造工程協會（International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE）為非營利性組織，會員 18000 名，來自 90 個國家，在全球各地擁有超過 40 個分會，成立宗旨為提供技術與操作面之解決方案，以協助全球製藥工業（含生物性製藥工業）為病人生產優質藥品。

ISPE 致力於訓練製藥工業之專業人員，並依據 WHO、PIC/S 與美國 FDA 等主要 GMP 規範，出版眾多與無菌製劑、生物製劑廠相關實務面之參考資料，以供製藥工業設計廠房/設施、精進製程及維護保養等參考，對於提升製藥工業水準以保護用藥人安全不遺餘力，且定期舉辦 Aseptic Conference，會中探討常見問題並介紹新穎技術以提升藥品無菌保證程度，因此，透過派員參與 ISPE 舉辦之研討會，有助了解製藥工業在實施 GMP 實務上之趨勢與面對之挑戰，回國後分享其他稽查員，再透過查廠過程，可以分享予國內製造廠，始能與時俱進，提升國產藥品外銷產值。

## 貳、過程

出國人員經奉派於 2017 年 3 月 5 日起程赴美國維吉尼亞州雷斯頓，參加美國國際藥品製造工程協會 (ISPE) 舉辦之無菌製程研討會 (Aseptic Conference)，於 2017 年 3 月 11 日返抵國門。

一、主辦與承辦單位：國際藥品製造工程協會 (International Society for Pharmaceutical Engineering, 簡稱 ISPE)。

二、時間：2017 年 3 月 7 日至 2017 年 3 月 8 日。

三、地點：美國維吉尼亞州雷斯頓。

四、共同主席：

1. Jörg Zimmermann / Vice President, Bereichsleiter Vetter Development Service, Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany.
2. Hite Baker / Principal Process Engineer, DME, USA.

五、出席人員：

1. 今年與會國家包括台灣、美國、加拿大、澳洲、英國、德國、法國、瑞士、愛爾蘭、義大利、日本、西班牙、丹麥、芬蘭、以色列、立陶宛、辛巴威等 17 國，與會者來自衛生單位官方、藥廠之品質系統/管理階層人員/工程師、廠房設計顧問公司與設備廠商等。
2. 大會亦邀請美國 FDA 官員，在會議中提供一個時段與業界做相關議題之溝通（議題均須為事先向大會書面提出）。

## 參、會議內容重點摘要

### 一、會議議程

會議共舉辦兩天，舉辦方式包括一般與主題式演講及 workshop 討論，一般式演講係所有之與會者共同參與，而主題式演講再區分為 Aseptic Track 及 Barrier Track，Aseptic 及 Barrier Track 於兩個會議室同步進行，故與會者可自行選擇有興趣之主題參與，而 Networking Break/Lunch 時則有各項藥廠相關新穎之設備、耗材實體展示可供與會者和廠商進行交流。

本年度探討之議題包括拋棄式之容器、組件、多產品共用廠房設計、

機械手臂式充填線等。

| Day 1 (2017/3/7) |                                       |                  |
|------------------|---------------------------------------|------------------|
| 08.30~09.45      | General Session                       |                  |
| 09.45~10.30      | Networking Break                      |                  |
| 10.30~12.30      | Barrier Track                         | Aseptic Track    |
| 12.30~13.30      | Networking Lunch                      |                  |
| 13.30~15.00      | Barrier Track                         | Aseptic Track    |
| 15.00~16.00      | Networking Break                      |                  |
| 16.00~17.30      | General Session                       |                  |
| Day 2 (2017/3/8) |                                       |                  |
| 07.45~08.30      | Special Morning Session               |                  |
| 08.30~09.15      | General Session                       |                  |
| 09.15~10.00      | Networking Break                      |                  |
| 10.00~12.00      | Barrier Track                         | Aseptic Track    |
| 12.00~13.00      | Networking Lunch                      |                  |
| 13.00~14.30      | Barrier Workshop                      | Aseptic Workshop |
| 14.30~15.00      | Barrier / Aseptic Workshop Report Out |                  |
| 15.30~17.00      | General Session: Regulatory Panel     |                  |

## 二、會議內容重點摘要

### (一) Keynote Speech

講者為 FDA 資深稽查員，語重心長提醒在場業者，稽查只是小部份的抽樣檢查，絕大部分還是需要工廠自主管理。對於稽查員方面，則提醒稽查時應注意廠方有做甚麼？如何執行？執行之證明在哪裡？講者先播放一小段幽默的電影影片，來舉例食品工廠一味追求快速提高生產量，且對員工嚴刑重罰時，員工之人數或訓練不足之下，只會造成員工亂做並企圖對管理階層隱瞞，各行各業都可能如此。另再以無菌作業室之塑膠簾舉例，說法規雖然沒禁止使用，但公司應該知道隨潮流趨勢進步提升，使用

相同的工程技術可能也造成同樣問題重複再發生。結論便是，GMP 是應從管理階層到基層員工一致共同維護，並且保持對產品品質之熱忱，如果需要改善創新，就應有所謂的「捲起袖子來」的決心去做。

## (二) Aseptic Track-拋棄式容器/組件 (Single Use System, SUS) 之規範

### 1. Best Practice

SUS 在生物製劑生產作業方面之使用越來越廣泛，而美國材料試驗協會 ASTM(American society for Testing and Material)對單次使用系統之規格、設計、驗證與應用訂有相關之規範- Standard Guide for Specification, Design, Verification, and Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical and Biopharmaceutical (E3051-16, 2016-02-01)，針對此規範，由國際上 35 家以上主要生物製劑製造廠共同組成的 Biophorum Operations Group (BPOG)，規劃用 5 年的時間就該規範內容訂下 Best Practice，目前已完成與進行中的有 Extractable、Leachable、Change Notification 及 User Requirement 等主題，未來還會完成 Single Use Auditing Guide、Room Classification 及 Release on CoA 等。

### 2. Change notification

講者說明生產 SUS 之製造廠在變更其原料、製程時，未有適當的方式通報使用者 (生物製劑製造廠) 或通報程序不一致，有可能對病人造成衝擊或無法確保符合法規，故 BPOG 制定通報的格式並建議雙方 (供應者與使用者) 應設立單一聯絡窗口以使對話更有效率。

## (三) 拋棄式容器/組件之導入經驗

### 1. 為何採用 SUS

講者分享其公司導入 SUS 之原因包括降低廠房建置之初期投資、減少維護工作人力及時間成本、增加產線的彈性、減少批次生產之間的時間間隔、減少 CIP/SIP 所需電力及避免交叉污染。其他尚有減少設備清潔程序及確效作業、消除因設備故障停工之可能等優點。

### 2. 採用 SUS 之注意事項

並提及使用 SUS 較為特殊之處，包括 SUS 所用原料的品質確認係依賴供應商，由於廠內使用的 SUS 可能來自多個不同的供應商，導致生產線複雜度提高，而各個 SUS 供應商有個自之 Extractable 數據，但在組合來

自不同供應商之 SUS 之後，Leachable 變得更難以評估。

SUS 使用者，尤其是客製化組裝的 SUS，非常需要做好庫存量之控制以免影響生產排程，而且在供應商的管理上往往需要投注更多人物力，包括實地稽核供應商。

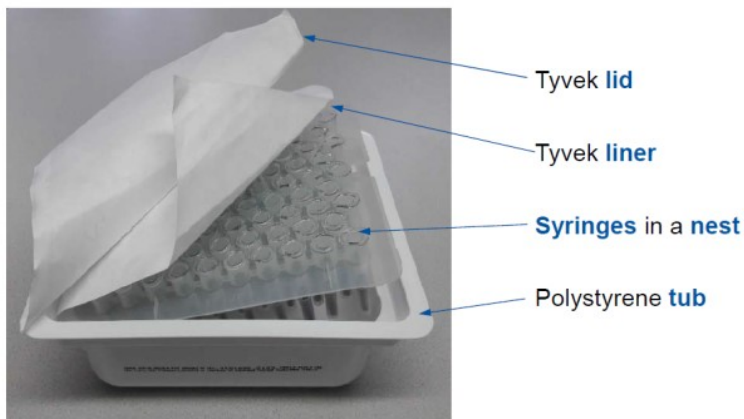
此外，生產前組裝 SUS 作業需加強人員訓練且依賴經驗豐富之人員、須增加使用前異檢，避免物料瑕疵影響產品因此物料拒用率可能提高、可能易破裂故作業間之搬運移動需更加小心、應注意其使用及滅菌效期，另因其材質為透明，不適用於須避光產品或 media。

### 3.使用 SUS 之風險評估與稽核

在就 SUS 進行風險評估時，須就 quality attributes（內毒素、微生物負荷、不溶性粒子及密閉性等）及供應商持續供應及經驗等，辨識出高風險項目，而選擇 SUS 時另應考量構造、原料管制、製造環境、製程管制、滅菌過程管制、品管、放行檢驗、包裝與運輸等面向。於拜訪或實地稽核供應商時，應確認管理或更新組裝圖示之系統、生產線清線步驟、組裝時之 IPC、滅菌確效、運輸確效及 Extractable/Leachable（E/L）數據之可性度等。（可參考文獻: AAPS PharmSciTech. 2015 Oct;16(5):993-1001. Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics.）

#### （四）Tub 外部表面之滅菌

越來越多無菌充填線，包括 Isolators 或 Close Restricted Access Barriers System（簡稱 CRABS），採用已滅菌之針筒或小瓶進行充填，而這些已滅菌之針筒或小瓶多以具 Nest 的盒子（Tub）盛裝之，上置 lining、以具防菌效果之材質（常見者為 Tyvek）密閉、最後再以多層塑膠袋密封。





照片來源: 2017ISPE Seminar Haag\_SES202\_Utilizing-Low-Energy-Electron-Beam-Technology-for-Aseptic-Transfer

因此，裝有已滅菌針筒或小瓶之 Tub 需先 De-Bag→De-Lidding→De-lining，最後 De-Nesting，針筒或小瓶才能進入無菌充填核心區，而由於 Tub 亦會進到 Isolator 或 CRABS 之中，所以最為挑戰的是 De-Bag 時如何確保 Tub 外部之無菌性。

目前製造廠之解決方式有很多種，包括在 A 級空氣保護下以自動開袋機切開塑膠袋後，讓 Tub 自動滑入 A 級區再以機器手臂依序 De-Lidding→De-lining，或在 D 級區 De-Bag 後，讓 Tub 外部經過適當的去汙程序 (Bio Decontamination) 再進入 A 級區，目前常見的去汙方式包括 E-Beam 照射、VHP (Vaporized Hydrogen Peroxide) 及 NO<sub>2</sub> (Nitrogen Dioxide) 燻蒸 (適合約 1 分鐘 1 個 Tub 速度)；E-Beam 為連續式去汙，可以配合高速充填線，而 VHP 與 NO<sub>2</sub> 則以 Chamber 進行批次式去汙，較適合低速至中速充填線。

#### (五) e-Beam 之利用

e-Beam 滅菌在我國比較少見，因其穿透性低，主要運用於表面滅菌，例如，可藉由 e-Beam 隧道，將物料 (例如裝有 syringe 或 vial 之 Tub) 傳遞至隔離裝置內，可以減少傳遞已移除外包裝之操作風險。e-Beam 滅菌之參考標準，同  $\gamma$ -ray 滅菌一樣，可參考 ISO11137，經確效照射劑量，可以達到降低 6 log 之無菌保證程度。值得注意的是 e-Beam 隧道須有數個直角轉彎的設計 (如走「凹」字形)，乃係考量雖其穿透性低但會折射，若物料走直線路線，則恐因 e-Beam 折射而使 Tub 反覆受到照射而導致劑量過高；成功的滅菌效果，應同時就照射劑量 (控制電壓強度)、Tub 的上蓋 (lid) 及內襯紙 (lining) 厚度加以設計，以使 e-Beam 強度只對上蓋滅菌，卻不至於穿透內襯紙，故其照射劑量將不影響到產品容器。

#### (六) 隔離裝置上手套之管理

為了提升對無菌藥品之無菌保證性，國際上的趨勢為更新使用 Isolator 或 CRABS 作為充填線，對於這樣的隔離裝置，操作員仍須透過手套進行環境監測、組裝充填零組件、補充膠塞及排除障礙等，在構成隔離裝置 A 級環境的組件中，手套因為使用頻繁及其材質特性，為隔離裝置

汙染的主要來源之一，其途徑包括表面與表面之間的接觸及手套的破洞等，因此手套的完整性就變得非常重要，若僅以 visual inspection 確認手套有無破洞是不夠的，因為眼睛只能看到 400~500 $\mu\text{m}$  的洞，但小於這個 size 的洞容易造成高流速的洩漏（例如 100 $\mu\text{m}$  的洞，在 500Pa 的壓力下可以造成 90mm 長的噴設氣流），而導致隔離裝置內微粒子與微生物的汙染。講者建議隔離裝置上的手套應定期更換，在使用之前除了檢查手套有無破洞之外，應有物理性的測試，例如持壓試驗，並予以記錄且定期檢視這些結果。

### （七）機械手臂充填線

現行無菌藥品的充填線在實務上有一些不方便的地方，包括切換充填容器尺寸時，需更換容器、膠塞、鋁蓋等軌道，工程浩大且充填線較無彈性，而充填組件安裝好，另需費時調整充填量並浪費掉很多的藥液與容器，若藥品是高單價、小批量或是高活性產品時，挑戰性就更高，因此如何提升充填線的彈性、產率、減少浪費等，就成為新一代充填線的精進方向。



來源：<https://www.youtube.com/watch?v=TIH85ZcFmWA>

會中介紹新充填線，從探討現有系統不便之處、分析新充填線應有的概念、提出 URS、尋找合作夥伴至系統的最適化，終於產出搭配機械手臂之新充填線，該充填線與現行充填線最大的差異在於：輸送 vial 的軌道不見了，vial 從 turn table 到充填站、充填站到上膠塞站、上膠塞站到加鋁蓋及 crimping 站係由三隻機械手臂進行傳輸，在上膠塞之前並 100% 秤重以確認充填量是否符合預設值，若充填量不足，機械手臂會將 vial 送回充

填站補足，而搭配 sensor，若有膠塞位置不良者，機械手臂可以輔助塞好或排除後重新上膠塞，藉以減少藥品之浪費及提升產率，該機械手臂充填線可以操作 2R~100R 的 vial、充填量 1~100mL、每小時最高可充填 3000 支 vial，而且在 Isolator 或 CRABS 中的核心區(充填站)無須更換之組件，大幅提升充填線的操作彈性並縮短、減少切換充填不同尺寸 vial 所需之時間與人力。

本演講之後，大會亦安排小會議室由講者及對此技術有興趣之與會人員以 workshop 的小組討論方式，探討採用機器手臂充填線之實務面應考量之重點。該小組討論成員包括製藥廠、工程人員、GMP 顧問公司、官方及設備供應商。大家在極短時間內集思廣益，由環境監控、培養基模擬充填、設備組裝作業、確效作業、清潔/去污程序、風險評估及供應層流空氣等，選出最共同關注之 2 項議題進行討論，選定議題為：環境監控、清潔/去污程序及風險評估。

環境監控方面，建議設計時可考慮：儘量縮小隔離裝置空間以減少監控點（參照 ISO 14644 之標準）、浮游菌及微粒子監控點位置及代表性、隔離裝置之排氣位置應儘量設低、有人甚至建議也使用機器手臂來放置監控培養皿，如果空間小至僅需一個監控點，同一監控位置在生產作業期間，可以同時作為浮游菌與落下菌的監測點。

清潔/去污程序方面，討論結果建議：配置噴球（管路清潔）及噴水槍（隔離裝置內部清潔）並製備相關清潔程序、生產後拆卸設備（如充填針、充填管路）之程序文件化以防止溢漏潑濺、當進行 VHP 滅菌時，啟動機器手臂緩慢旋轉以利各角度之表面均勻接觸 VHP。

風險評估方面，由於是新型技術，要做到完整徹底之失效模式分析有困難度，但是仍可經由模擬測驗及實機測試補強之，設備完成驗證後仍需持續進行製程改善已達製程最佳化。

#### （八）設置新隔離裝置提升無菌保證之實例

透過一個  $\beta$ -lactam 乾粉無菌原料藥廠設置新隔離裝置曲折過程的案例，探討雖已組成跨部門小組利用 FMEA 方式評估品質風險，但因缺乏新技術之基礎，且因誤認為生產抗生素產品較無須擔心其無菌保證風險及人員無菌技術訓練等因素；導致其初始設計未達預期需求，又因零件位置配置不

當，使人員操作費力又易產生錯誤。故利用設備驗證機會，重新檢視設計需求，借重錄影來檢視問題所在，例如：增加導引滑軌或支撐點以降低操作失誤、改善程序並訓練人員勿在隔離裝置內隨處放置零組件等。結論為：設備之設計必須符合人體工學，只有操作程序順手人員才容易遵守；人員須訓練至十分熟悉製程，錄影或分解圖片都是良好的教材；培養基模擬充填所需使用之相關操作也應該同時考量，本案例之模擬充填原設計一些異於正常生產之組件，最後利用 SUS 套組簡化作業減少人員介入之操作。

#### (九) 高毒性原料藥廠房之自我圍堵

共用生產多種接合型單株抗體 (Antibody Drug Conjugate, ADC) 抗癌藥品之廠房須考量要素，包括：ADC 之藥理活性高毒性高、須保護操作人員及病人、產品 OEL/OEB (Occupational Exposure Level/Occupational Exposure Band) 之 hazardous 層級及 EMA (European Medicine Agency) 之 Health Based Exposure Limit。

EMA 之 Health Based Exposure Limit 規範，要求對於無法採取適當軟硬體措施控制風險時、毒理評估結果無科學證明可控制風險時、沒有經確效之分析方法可以檢測產品殘留時，須於獨立廠房生產；故產品屬性須經審慎評估，且 10 ppm 法或 1/1000 法殘留限量不再充足。

建議多產品共用廠房應傾向小空間設計，以利自我圍堵及清潔作業。殘留移轉 (carryover) 之措施則包括：製程自我圍堵、作業室獨立空調、壓差及緩衝室設計、設備及作業室清潔、產品過濾設備設計及更換濾芯安全操作等。製程自我圍堵方面，下列步驟應特別小心：凍晶產品之卸載；注射液劑產品之調製、充填、凍晶裝載；兩者共通注意步驟為上鋁蓋及小瓶瓶身清洗。另，應備有藥品潑濺之處理措施 (尤其異檢作業時) 及廢棄物流及去汙染。設備設計方面，則可考慮：設備密閉性、是否使用 SUS、操作動線符合人體工學、移除破裂產品措施、降低生產速度等。因為並非所有 ADC 均為高毒性，共用廠房之清潔確效及相對更為重要。

## 肆、心得及建議

### 一、參觀參展廠商了解目前新穎設備之發展及運用

研討會之參展廠商商品或服務多與研討會主題相關，除了看得到新穎

設備、零件、檢驗儀器了解設備發展趨勢之外，亦將針對尚不了解的技術細節部分詢問廠商解說代表，可立即得到詳細解答，亦能觀察實際操作示範，更有助於直接理解及加深印象。本次研討會有趣之處是提供一個小時段邀請一些廠商以 5 分鐘之演講來呈現設備技術之改良更新、防呆裝置及自動化設備，避免因人為操作失誤而造成品質受影響，又能讓產品無菌性受到更高保護，使得 GMP 控管之執行更為簡單。

## 二、與 GMP 相關公協會維持合作關係並透過說明會與國內製藥廠互動

美國 FDA 與 PDA、ISPE 等協會一直以來均維持良好合作關係，PDA 協助美國 FDA 訓練稽查員，而美國 FDA 亦就 ISPE 擬出版之文件予以建議，且本次會議中，美國 FDA 派出多名官員就業界題提出之議題當面進行回復與溝通，有助於使 GMP 標準一致化。

## 三、編列經費持續派員參加藥品 GMP 相關之研討會

無菌製劑協會 PDA 及國際藥品製造工程協會 ISPE 均為製藥業重要之國際性 GMP 技術協會，且 PDA 與 ISPE 亦與美國 FDA 密切合作，派員與會可了解 GMP 發展之脈動、趨勢與新知，而稽查員將所學最新 GMP 知識應用於查廠，在與業者互動過程中，亦能將國際 GMP 新觀念與技術新知移轉至藥廠，有助於帶動業者製藥水準提升，以達政府發展生技製藥產業、提升國產藥品外銷產值及確保國人用藥品質的目標。