

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：其他-參展及查廠)

## 106 年世界製藥原料展（歐洲展）暨 Painkyl 供應商製造廠 LTS 實地稽核

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：吳孟修簡任技正兼副廠長

派赴國家：德國（法蘭克福）

出國期間：106 年 10 月 18 日至 10 月 28 日

報告日期：106 年 12 月 28 日

## 摘 要

「第 27 屆世界製藥原料歐洲展」(CPhI worldwide 2017)於 2017 年 10 月 24-26 日在德國法蘭克福展覽中心召開，該展覽與 P-MEC 製藥機械展、InnoPack 製藥包裝材料展、ICSE 合同制定展和 FDF 同時舉辦，為全球性製藥相關產業聚集之年度展覽，聚集所有醫藥供應鏈的廠商。本次展覽內容豐富，包括合同制定、製藥機械、製藥包裝材料、製劑、製藥原料、生物製劑及原料、精細化工與中間體、藥用賦形劑、天然萃取物等展區，亦有小型研討會，內容包括藥品市場、包裝、原料檢驗等新趨勢及技術等介紹。茲就會議心得，提出以下建議事項：一、持續觀察歐盟偽藥防制指令之進展，並關注我國法規之修訂，以預為因應；二、持續關注可攜式拉曼光譜儀用於原料進貨檢驗之進展，俟技術更純熟，再考慮是否採用；三、持續對原物料或輸入產品之供應商進行稽核，維護產品品質。另鑒於供應商之管理為確保藥品品質重要的一環，於會前至本署管制藥品製藥工廠持有之輸入藥品許可證 Painkyl® 製造廠 LTS (同樣位於德國法蘭克福近郊)執行供應商實地稽核，稽核結果尚符合要求。

# 106 年世界製藥原料展（歐洲展）暨 Painkyl 供應商製造廠

## LTS 實地稽核

### 目 錄

壹、目的.....	3
貳、過程.....	5
參、心得.....	6
肆、建議.....	26
附件、稽核行程表.....	27

## 壹、目的

世界製藥原料展 (CPhI) 為一製藥相關產業聚集之年度展覽，聚集所有醫藥供應鏈的廠商，使製藥相關買家及賣家皆可找到合適的標的，瞭解相關新知及技術。此次前去參加的為 2017 年 10 月 24-26 日在德國法蘭克福展覽中心 (Messe Frankfurt, Germany) 召開「第 27 屆世界製藥原料歐洲展」(CPhI worldwide 2017)，該展覽與 P-MEC 製藥機械展、InnoPack 製藥包裝材料展、ICSE 合同制定展和 FDF 同時舉辦，為全球性醫藥行業的大匯聚。本次參加世界製藥原料展歐洲展除了可以瞭解新技術應用與產品信息外，也可掌握國際製藥產業的最新趨勢，以提升本署管制藥品製藥工廠之製藥品質。

鑒於供應商之管理為確保藥品品質重要的一環，「西藥品優良製造規範」(PIC/S GMP) 規定，原、物料僅能向經過認可的供應商購買，且需對原、物料供應商進行監督及管理，以確保使用原、物料之品質。而輸入產品之產品許可證持有者應對其產品品質負責，故輸入產品亦得比照供應商稽核及持續管理方式對產品質的再加以確認。因此，基於風險考量，及為有效運用出國計畫經費，本次選擇本署管制藥品製藥工廠持有之 2 張輸入藥品許可證且同樣位於德國法蘭克福

近郊之 Painkyl® 製造廠 LTS 執行供應商實地稽核，藉此機會瞭解該工廠之廠房空間設計、製程設備與製程作業等，以源頭管理方式確保該廠輸入之產品品質，並希望可學習到值得效仿的經驗，供本署管制藥品製藥工廠參考。

## 貳、過程

日期	行程內容
10/18 (三)	啟程 (桃園-法蘭克福)
10/19 (四)	抵達法蘭克福，並準備供應商實地稽核之資料
10/20 (五)	至 Painkyl® 製造廠 LTS 進行供應商實地稽核
10/21 (六) -10/23 (一)	撰擬稽查報告，及準備參加展覽資料
10/24 (二) -10/26 (四)	參加「第 27 屆世界製藥原料歐洲展」(CPhI worldwide 2017)
10/27 (五) -10/28 (六)	返程 (法蘭克福-桃園)

## 參、心得

本次出國具二目的，一為參加世界製藥原料展歐洲展（CPhI worldwide 2017）以瞭解製藥產業新趨勢，一為進行至 Painkyl® 製造廠 LTS 進行供應商實地稽核，以確保產品品質。本次出席會議內容相當豐富，且供應商稽查結果尚符合規範及本署管制藥品製藥工廠需求，綜整分析後，以下謹就較為重要部分加以敘述。分述如下：

### 一、世界製藥原料展歐洲展：

#### （一）簡介

世界製藥原料展（CPhI worldwide）為一製藥相關產業聚集之年度展覽，聚集所有醫藥供應鏈（主要為醫藥原料和中間體領域）的廠商。使製藥相關買家及賣家皆可找到合適的標的，瞭解相關新知及技術；除了全球性，在中國、歐洲、印度、日本、韓國、中東和非洲及北美，也會舉行相同的展覽。CPhI 世界製藥原料展、P-MEC 製藥機械展、InnoPack 製藥包裝材料展和 ICSE 合同制定展常同時舉辦，四展合一成為全球性醫藥行業的大匯聚，除了可以零距離瞭解新技術應用與產品信息之外，也可掌握整個製藥業界的發展方向。

歐洲世界製藥原料展於 1990 年首次舉行，每年一屆，分別在歐洲各主要城市舉辦，此次前去參加的為「第 27 屆世界製藥原料歐洲展」(CPhI worldwide 2017)，於 2017 年 10 月 24-26 日在德國法蘭克福展覽中心 (Messe Frankfurt, Germany) 召開，主辦單位為 UBM 國際博覽集團，該展覽同時與 ICSE、InnoPack、P-MEC 和 FDF 共同舉行，三天內有超過 45,000 名製藥專業人員參與，來自 153 個國家 2,500 多家參展商齊聚一堂，共計有 150 多場免費製藥相關小型會議，為全球各地醫藥原料行業的年度大聚會。

## (二) 展區

會議中心內展區分成：合同制定、製藥機械、製藥包裝材料、製劑、製藥原料、生物製劑及原料、精細化工與中間體、藥用賦形劑、天然萃取物等不同產業區塊之展場。另外，美國、中國、印度、土耳其、俄羅斯、巴西、法國、韓國、馬來西亞和波蘭等多個國家於不同展場分別組織了各自的國家館，其內有該國廠商的各自攤位；台灣雖無國家館，但台灣製藥聯盟 (Taiwan Pharmaceutical Alliance, TPA) 設一攤位，該攤位由財團法人醫藥工業技術發展中心承辦，多家廠商共同於該攤展示及簡介各自產品，另有 14 家廠商各自參展，包括：正峰化學製藥股份有限公司、中化合成股份有限公司 (CCSB)、永光化學工業股份有限公司、台耀化學股份有限公司、中華海洋生技股

份有限公司、創鼎生醫股份有限公司、明台化工股份有限公司、展旺生命科技股份有限公司、旭富製藥科技股份有限公司、台灣神隆股份有限公司、生達化學製藥股份有限公司、生泰合成工業股份有限公司、台灣三帆製藥科技股份有限公司、永信藥品工業股份有限公司，依其產製產品類別分別於不同展區設攤展示。

相較國際大廠攤位佔地大，且具有趣宣傳方式，如可供拍照之立體畫、室內模擬賽車遊戲機，與多樣化之宣傳品及茶點，以吸引參觀人潮；本國廠商之攤位多為基本大小，攤位位置較偏遠，亦無特別佈置，較易被人忽視，在攤位佈置部分，除了台灣製藥聯盟、永信藥品工業股份有限公司之佈置有明確標示台灣，其餘多僅載明公司名稱，因其英文名稱與中國廠商之英文名稱很難分辨，而中國廠商參展數又很多，很容易被誤認，無法凸顯台灣製造之製藥實力，倘各廠商能於事前聯繫共同參展，集資後可以選取較優位置，及較具特色之佈置，得以吸引參觀人目光，以達參展之目的。

### (三)商業合作機會

藉由此次展覽尋找生產麻醉藥品原料藥 (Narcotics Materials) 之藥廠，發現多數 API 廠並未生產，現場僅有印度 Rusan 藥廠及伊朗 Temad 藥廠生產麻醉藥品原料藥，現場洽談，並交換名片，索取

產品目錄，可供未來本署管制藥品製藥工廠新增原料藥供應商之參考。

#### **(四) 小型研討會**

該展覽期間由 ICSE、CPhI 及 BioPharm、InnoPack 及 FDF 各自舉辦多場小型研討會，每場約 40 分鐘，由各製藥產業相關公司介紹其產品、運輸、包裝、原物料、藥品開發設計、製藥、銷售、檢驗方法、儀器、法規規定等新趨勢，綜整此次所參加之研討會內容，歸納重點如下：

##### **1. 藥品市場趨勢**

###### **(1) 新興市場發展蓬勃**

隨著藥廠（原廠）和 OTC 製藥公司的全球競爭加劇，越來越多的藥品公司將其銷售佈局拓展至新興市場，因新興市場藥品使用成長率遠高於成熟市場，如亞洲、中東、拉丁美洲及獨立國協等地區，其中俄羅斯、越南、墨西哥都是藥品市場發展潛力大的國家。然而藥廠進入新興市場並不是個簡單的過程，所以須先分析自家藥品優勢，釐清哪個產品足以國際化，接著選擇欲進入之國家進行消費市場評估與類似產品之市場分析，並瞭解該國相關法規，再選擇當地代理商，不過這些新興市場國家的法規及行政效率可能很漫長而複雜，是需考量的。

中東及北非（Middle East and North Africa，簡稱 MENA）人口數為 4 億 3 千 6 百萬，生物藥品市場可達 200 億美元，每年以 8% 成長，專利期內的藥品佔 65-80%。其藥品市場發展優勢為具人口紅利及老人市場、醫藥市場未臻成熟、中產階級增加、且進入該國市場後較易打入其他非洲國家等，另外與生活習性相關之疾病如糖尿病之盛行率高，如沙烏地阿拉伯的糖尿病患者、肥胖比例（16%、35.6%）大於美國（11%、35.6%）。如欲進入 MENA 的藥廠可採取以下措施，使用社交媒體及行動裝置提供健康資訊、提供社區對健康及疾病的認識、提供實習、獎學金、線上課程等幫助當地醫師瞭解醫療發展情形及藥品療效等，以打造品牌形象順利進入該國藥品市場。

## **(2) 大麻、其萃取物及相關成份之研發增多**

全球愈來愈多地區或國家開放大麻娛樂用，因此大麻、其萃取物及其相關成份的醫療用途近年來也常被提出討論，此次展覽中就有 3 場關於大麻之小型研討會，討論前述大麻相關成份、萃取物及其醫療用途。他們認為越來越多的臨床研究顯示，大麻及其內成分植物大麻素可能對某些疾病具有藥用價值，單一大麻素的作用機制及其在生物人體系統中的相互作用也日益明確。但大麻植物化學成分的複雜性及化學不穩定性，使日益

增長的醫療用大麻市場面臨一大挑戰，也就是如何確保這些藥物的品質及其療效，許多科學和醫學研究描述了大麻或大麻植物中發現的物質的治療效果，但卻缺乏相關的人體臨床研究，部分醫療人員承認大麻及其相關成分的藥用潛力，但他們一致認為這些物質在作為藥物之前應該被標準化。因此，精確的劑量和可預測的治療結果應是此類藥物設計的挑戰。

另外，也有公司分享其種植及萃取經驗，如製造天然原料藥多年經驗的瑞士 LINNEA 公司與專門研究大麻的快速增長的新公司 Chrystal Hemp 合作，在選定的歐洲地區種植大麻，建立了一套控制大麻種植的系統，以符合 GAPs（Good Agricultural Practices，優良農業規範），同時在 GMPs（Good Manufacturing Practices，優良藥品製造規範）標準下，生產大麻植物萃取物。亦提及 CBD（cannabidiol，二氫大麻酚），為大麻中主要非屬管制物質的大麻素之一，具抗癲癇、抗發炎、抗嘔吐、肌肉放鬆、抗焦慮、神經保護等活性，並可降低 THC（四氫大麻酚）的精神活性作用，因此國外常見標準化大麻萃取物即 CBD 做成的保健食品。

### **(3) 藥品製造業的併購趨勢持續**

自 2000 年開始，各大藥廠面臨研發費用上漲、新藥開發的技術與方式的變革、及多樣的醫療需求等問題，導致藥品以專利的高獲利盛況逐漸成為過去式，再加上許多跨國大藥廠在 2011 年到 2016 年陸續有大批的暢銷藥品專利到期，在失去專利保護後，面對臨學名藥的激烈競爭，造成營收減少。

比較全球前 12 家大型藥廠研發投資報酬率發現，大型藥廠研發的投資報酬率自 2010 年起持續下降，至 2016 年降至 3.7%；而中大型的特定藥品開發公司的研發投資報酬率，也從 2013 年的 17.4% 降至 2016 年的 9.9%。為了因應此種現象及新興市場興起，自 2009 年 1 月美國輝瑞藥廠（Pfizer）宣布收購全球知名惠氏藥廠（Wyeth），掀起了全球跨國專利藥廠的併購熱潮，跨國大藥廠之間開啟了一連串的整併、收購、合資熱潮，以擴大藥品產品鏈範圍、整合資源、降低成本、增加收益及追求成長動力。

大藥廠與大藥廠間透過併購，進行產品組合調整，將收益不高或非核心產品售出，以集中資源，拉開與同業的差距，如 2014 年，GSK（葛蘭素史克）以 71 億美元收購 Novartis（諾華）不含禽流感疫苗的疫苗事業，強化 GSK 的疫苗市場，Novartis 以 160 億美元（約 4,846 億新台幣），收購 GSK 的癌症醫藥業

務，期擴大其標靶治療用藥市場；大藥廠與生技公司併購，則是選擇與自身治療領域接近之生技公司，以降低風險，擴充未來產品種類，如 2015 年，AbbVie（艾伯維藥廠）斥資 210 億美元收購癌症、動脈硬化和視網膜藥物製造商 Pharmacyclics，可望藉此掌握極具銷售潛力的血癌藥物 Imbruvica，結合自身在腫瘤領域的經驗，進一步在拓展業務；小藥廠則多承接大廠的非核心事業後，轉型發展為「特色藥廠」，避免與大廠的直接競爭，且透過併購朝多元化發展；生技公司則多為中型併中型朝擴大規模發展，或併購未達商業階段之小型生技公司；除了產品及業務發展的考量外，藥廠之間的整併財務避稅亦為考量因素。

## 2. 包裝新趨勢

### (1) 防制偽藥包裝

醫藥包裝（含塑料醫療器械），從 2014 年到 2020 年，全球醫療器械市場的年增率為 6.5%，從 2014 年的約 610 億美元上升到 2020 年的 890 億美元。世界衛生組織估計，流通的藥物中有 8% 是假冒的，2009 年，歐洲曾緝獲兩百多萬個假胰島素筆針，而國際刑警組織估計每年假冒藥品 750 億美元進入市場。藥品非僅需留意品質問題，其防偽亦為一大重點。

因偽藥所帶來的用藥安全之威脅，各國研擬防止偽藥進入市場之機制，歐盟於 2011 年 7 月 1 日發布 Directive 2011/62/EU 指令，又稱歐洲偽藥防制指令（**Falsified Medicines Directive**，簡稱 **FMD**），自 2013 年 1 月 2 日起適用，規定包括：

- **包裝之安全特性**：在每個處方藥品獨立外包裝上，都須有強制性的安全特徵，即可供辨識藥品的唯一標識（Unique Identifier，簡稱 UI）及防篡改設備（Amper Evidence Device, ATD-anti-tamper device）。此唯一標識為可通過 2D 的數據矩陣（條形碼）編碼，如果包裝尺寸允許，包裝上也會以可讀的文字形式載有相同的信息，並儘可能在 2D 代碼旁印刷，唯一標識包括：
  - ✓ **產品編號**：名稱、通用名稱、藥品形式、強度、包裝尺寸和包裝類型
  - ✓ **序列號**：最多 20 個的隨機數字或字母數字序列
  - ✓ **國家號碼**：國家識別碼，如果成員國要求的話
  - ✓ **批號**
  - ✓ **到期日**

這些包裝序列化（Pack Serialisation）的唯一標識可以經掃描至歐洲藥物驗證組織（European Medicines

Verification Organisation, 簡稱 EMVO) 建立之國家藥品審核系統 (National Medicines Verification System, 簡稱 NMVS) 確認其真偽及藥品狀態, NMVS 將發回產品的當前狀態。NMVS 顯示藥品為”活動 (active)” 才可交付病人; 如要將藥物交給病患, 則亦須掃描唯一標識, 給藥後該藥品狀態將變為”不活動 - 已調劑 (inactive - dispensed)”。

包裝上除具唯一的序列號來識別和驗證產品, 並應該以防篡改驗證的方式進行密封, 此部分 FMD 授權規定並未規範, 但建議可參考新的 CEN 標準 EN 16679:2014 “醫藥產品包裝的篡改驗證特徵 (Tamper verification features for medicinal product packaging)” 。故許多廠商介紹他們防篡改驗證的產品, 如以特殊材料黏封藥盒, 當試圖從藥盒取出藥品時, 會產生明顯的紙板撕裂, 或以特殊材質之封緘標籤封盒, 打開時封緘標籤會破裂、分層, 或其上的雷射、薄膜會扭曲、破損等, 如此皆可顯示產品有無經過抽換。

- **授權網站之標示：**合法營運的線上藥局/零售業，其網站上的每個頁面須有可供辨識的標誌，可識別該藥局或零售業位在哪个歐盟國家且是否合法。
- **活性物質的進口：**活性物質須具出口國主管機關書面確認其製造廠須符合 GMP，且其標準與歐盟相同，才能進口。
- **加強批發商的記錄保存要求。**

FMD 的授權規定 (EU 2016/161) 於 2015 年 10 月通過，於 2016 年 2 月 9 日公布，要求藥商、藥局、銷售業等 2019 年 2 月前要符合所有相關規定。

## (2) 新型塑料防偽系統

另此次展覽廠商 SICPA 介紹其與從事聚合物、色母粒 (Masterbatches Medical) 公司 Clariant 於 2017 年合作開發的新型塑料防偽系統 PLASTIWARD™，該系統的工作原理如下：由 SICPA 生產專有隱蔽標識給科萊恩，標識劑以濃縮母料形式或作為最終聚合物，結合到用於醫療器材和藥物包裝的各種聚合物中，標識材料隨後成為最終塑料產品的一部分，使用經過 SICPA 驗證的監控平台可以檢測。一旦具標識的產品進入銷售流程，於藥廠到藥局期間，SICPA 監控系統就能夠識別，以避免偽藥。

### (3) 塑料包裝及技術增長

氧氣易造成藥品氧化，因此減少與氧氣的接觸為藥品保存、包裝的重要課題，在本次展覽，有多家廠商介紹其所開發出特殊容器或技術，以減少與氧氣接觸，如 Mitsubishi Gas Chemical 開發具有玻璃狀隔氧層的多層塑料小瓶和注射器，稱為 OXYCAPT 的產品，由三層環烯烴聚合物 (Cyclo Olefin Polymer，簡稱 COP) 的新聚合物組成，氧氣屏障比現有 COP 容器好 100 倍以上，無機萃取物的數量遠遠低於 1 型玻璃，比玻璃更適合生物製劑等氧敏感藥物；另外其 AGELESS 技術，藉通過傳統的真空和氣體置換包裝，以新方式去除了密封包裝的內部空氣，多年來亦用於靜脈注射液、安瓿瓶、預充式注射器等藥物防止氧化。

### 3. 原料檢驗新趨勢

法規規定藥廠之原物料須 100% 檢驗合格才能使用，目前多數藥廠的做法為打開原料容器取樣，將樣品交由化學分析實驗室進行化學分析，該過程可能需要幾天或更長時間，在此期間原料不能用於生產。一般用於實驗室鑑定測試的技術包括高壓液相層析法 (HPLC)、近紅外線光譜儀 (NIR) 和中紅外線光譜儀 (Mid-IR) 等。

當光線照射到化合物和化合物中的電子雲及分子鍵結產生交互作用，就會發生拉曼效應，產生出散射的光子，而化合物的結構及化學鍵不同，每個化合物皆會有其特殊振動的拉曼光譜資訊，因此拉曼光譜可提供作為分子鑑別時的重要特徵，而在化學領域廣泛被運用。現在因為帶阻濾波器（notch filters）可有效地去除雷射，及電荷耦合元件（CCD）偵測計的進步，近 10 年拉曼光譜儀的技術蓬勃發展，其靈敏度增加、功能更強大、價格更便宜，加上其發展出可攜式拉曼光譜儀，且為非侵入工具，不須取樣或僅需少量樣品，故在倉庫使用可攜式拉曼光譜儀成為原料檢驗的新發展趨勢。

可攜式拉曼光譜儀在現場進行樣品分析或倉庫作為進貨原料檢驗，須先進行樣品與拉曼光譜庫標準的比較，在建立用於原料鑑別的拉曼光譜庫時，需考慮可能影響原料特性的關鍵因素，包括：儀器類型、拉曼能力、容器類型因素（厚度、顏色、不透明度等）、容器干擾、背景干擾和材料變異性（如含水量）等。除了完成供應商的安裝/操作認證（IOQ）之外，還必須採取額外的內部措施來確保儀器的正常運行和方法的開發，包括儀器驗證和方法驗證，並確保數據的完整性，即儀器內部數據移轉程序和數據存檔都必須到位，以確保數據保持不變。

#### 4. 小結

會中小型研討會的主講者多為醫藥產業相關公司之主管，每場演講幾乎都以分享其產品原理與應用為主軸，但亦會提及相關法規，雖多數產品及技術，本署管制藥品製藥工廠並無使用需求，但其中大麻產品之發展趨勢、歐盟偽藥防制指令及藥品防偽包裝與封緘要求、及可攜式拉曼光譜於原料進貨檢驗之運用，為可能與本署管制藥品製藥工廠相關及可供運用之技術與議題，應持續關注。

## 二、德國「LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG」製劑廠

### 供應商實地稽核

#### (一) 製劑廠簡介

「LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG」(以下簡稱 LTS) 總公司位於法蘭克福(德國中西部)西北近郊約 130 公里之安德爾納(Andernach)鎮，自 104 年起供應本署管制藥品製藥工廠第二級管制藥品 fentanyl 製劑-平舒疼口頰溶片(PAINKYL® fentanyl buccal soluble films) 200 微公克及 600 微公克，主要製程為調劑、塗布、壓片、裁切及包裝。

LTS 於 1984 年成立，專門生產及研發穿皮治療系統(Transdermal Therapeutic Systems, 簡稱 TTS)和口腔薄膜(Oral

Thin Films, 簡稱 OTF) 等貼片劑型，為具世界級領先地位之貼片劑型研發製造廠，但不銷售自有品牌藥品，僅作為藥廠研發製造貼片劑型之專門技術合作夥伴（即研發、受託製造工廠），提供藥品開發、申請藥品許可證所需的相關資料及委託製造等服務。

LTS 於 1988 年開始口腔薄膜劑型的初步開發工作；1991 年開發、生產之第一個戒菸用尼古丁貼劑在美國上市，同年亦開始建造 LTS Andernach 新廠；1992 年推出全球第一個激素基質型穿皮治療系統（雌二醇貼片），成立 LTS 美國子公司；1993 年 LTS Andernach 新廠啟用；1994 年成立 LTS 公司總部（包括在德國 Andernach 鎮的工廠及研發實驗室，與於美國紐澤西州 West Caldwell 的工廠）；2001 年開發、生產出全球第一個用於治療疼痛之丁基原啡因貼劑在歐洲上市；其後陸續後與如 Johnson & Johnson、安斯泰來等藥廠合作研發生產治療疼痛、風濕、化療/放療引起的噁心、偏頭痛、阿茲海默氏症和戒菸等貼片；2016 年，LTS 於營業額、財務業績、股本及流動資金方面再創歷史新高。目前該公司員工人數為 1200 多人，年營業額為 330 億歐元，其研發支出占營業額的 6.2%，擁有 300 多個專利系列，3000 多個單一專利。

貼片劑型市場持續擴增，目前全世界約有 7000 種藥物，其中 20 多種藥物可作為穿皮貼劑，LTS 製造其中 13 種活性物質之穿皮

貼片劑，專家認為，至少還有 30 種活性物質可以做為穿皮貼片劑。穿皮貼劑最大市場是美國（約 26 億歐元）、日本（約 5 億歐元）和德國（約 3.7 億歐元），其次是英國、西班牙、義大利、法國、加拿大和澳大利亞。另外，口腔薄膜（OTF）貼片劑型為一新劑型，2010 年第一個 Rx OTF 在美國獲得批准，LTS 目前製造了 7 種口腔薄膜（OTF）貼片劑型。OTF 大小在 2 到 10 cm<sup>2</sup> 之間，非常薄（20 到 500 μm），這些薄膜可採單層或多層形式，活性物質溶解、乳化或分散於基質中，適用於兒童、老年人及吞嚥困難的患者。該廠供應本署管制藥品製藥工廠之平舒疼口頰溶片即為口腔薄膜（OTF）貼片劑型。

## （二）稽核所見情形

本次稽核範圍（含區域）包括原物料/成品倉庫及製造場所等。進入 LTS Andernach 廠需事前申請同意，抵達該廠後於服務台換證，進入會議室後，雙方先自我介紹，包括陪同廠商台灣東洋藥品工業股份有限公司產品經理及採購經理各 1 人、該廠副總裁 Dr. Claudia Schaefer 及 QA 經理 Jorg Dasbach 等共 7 人。首先依已事先通知於 LTS 公司之稽核行程表（表 1）召開啟始會議，先由本人說明此行目的及稽查方式，再由該廠副總裁進行該廠簡介及說明廠區情形、QA 經理說明品質管制系統、怨訴、近 2 年衛生機關稽查情形，最

後由製造部門經理 Hans Karsten 簡報說明產品生產流程原理及管控方式，並依生產流程於現場稽核。

## 1. 工廠概況

LTS Andernach 廠占地 88.442m<sup>2</sup>，樓層面積為 23.095 m<sup>2</sup>，QC 實驗室面積為 1.291 m<sup>2</sup>；其組織架構為(截至 2017 年 7 月底)：生產部門 317 人，倉庫 17 人，QO (Quality Operation) 部門 (QC 69 人，Production QO 18 人) 93 人，銷售及行政部門 232 人，研發 123 人，工程部門 67 人，共計 868 人。

LTS 近 2 年通過美國 FDA、中國 CFDA、肯亞衛生部門、巴西 ANVISA、南韓 MFDS、德國衛生部門的查廠。

## 2. TTS 及 OTF 製程步驟簡介

### (1) TTS 製程步驟

- 步驟一：將作為貼片基礎的基質於大容器(容納 100 至 3,000 升)中混合。
- 步驟二：將液體黏合劑基體 (adhesive matrix) 均勻地施加到釋放層 (release liner) 上，以確保在 LTS 貼劑上的每個點上都存在完全相同濃度的活性物質。然後乾燥基質，並將其固定在釋放層上。
- 步驟三：將背襯膜 (backing film) 施加到已乾燥的基質，以

形成寬 1.5 公尺，長 300 公尺的層合物 (laminate) 貼片 (Patch)。

- 步驟四：將層合物 (包括釋放層、黏合劑層和背襯膜) 的大貼片裁切成所需尺寸，以機器打出所需貼片的形狀 (圓形、橢圓形、方形等)，再將完成的貼片各別熱封於袋中。

## (2) OTF 製程步驟

- 步驟一：製作無藥之背層 (backing layer) 液體及含藥之黏膜黏合層 (mucoadhesive layer) 液體。
- 步驟二：將無藥之背層液體均勻地施加到中間層 (intermediate layer) -PET 薄膜 100 $\mu$ m 上，然後乾燥使其固定。
- 步驟三：再將無藥之背層 (backing layer) 液體均勻地施加於步驟二產生之 (背層-中間層) 層合物 (laminate) 其背層上，然後乾燥使其固定。
- 步驟四，將含藥之黏膜黏合層加到步驟三產生之 (背層-背層-中間層) 層合物其最上層背層上。
- 步驟五：將層合物 (包括黏膜黏合層-背層-背層-中間層) 的大貼片裁切成所需尺寸，以機器打出所需貼片的形狀 (圓形、橢圓形、方形等)，再將完成的貼片各別封於袋中。

### 3. 稽核所見

首先從進貨碼頭參觀，收貨後原、物料外包裝做簡易清潔，使用 SAP ERP（企業資源規劃）電腦系統（有權限控管及登錄閒置時間管控）登記進貨紀錄、產生條碼與標示，將原物料放置於經防蟲燻製的木製棧板後，於抽樣室取樣，檢驗合格後入庫，如屬管制藥品原料，則有特殊倉庫存放，進出人員均需刷卡進入，廠區不同區域，有不同權限設定。廠區未見傳統防鼠板，但牆邊有洞，可供放置防鼠藥，由外部防蟲鼠公司定期進行防鼠作業。

人員進入廠區時，依 SOP 規定先卸除個人手表及戒指後更衣，更衣室有操作人員之更衣圖示，更衣室未區分男女，更衣後進入潔淨區，環境清潔，空間明亮、開闊，設備新穎且自動化。

秤量室氣流方向為由上出風至內側牆面（整面牆為入風），並有可調式抽氣設備，秤量時，秤量人員於秤量室內操作並列印標示標籤，製造科人員於透明窗外觀看其操作過程及秤量數量以為複核，秤量結束後，由製造科人員領至調劑室調劑下料。

製造現場由機器自動調劑、塗佈、壓片、乾燥、裁切，皆在同一室，後送至包裝區。因藥品製造過程所使用水量不多，故無水系統以購置純水因應，空調系統則依各空調箱負責各作業場所。

最後，進入包裝區，成品進行一級自動包裝，並經重量檢測，由輸送帶送至二級包裝機器，包括貼標、裝盒，最後裝箱，以重量檢驗確認其內產品有無缺漏，為一條線之包裝製程方式，LTS可依客戶需求，建立唯一性產品標識(Unique Product Identification, UPI)，序列化 (Serialization) 定義不同銷售單位的各自標記，藉由在外包裝上添加不同的代碼“聚合”(Aggregation)，該序列號儲存在數據庫中，可隨時進行驗證，追蹤從 LTS 到各個銷售單位藥品供應鏈上的流向，以確保藥物安全性。

調閱製造現場之平面圖、最終產品規格、檢驗成績書、審查其清潔確效計畫書及報告、與 Painkyl 相關變更、偏差，資料尚符合相關規範，惟美中不足者其文件、報告全為德文書寫，僅能靠代理商簡單翻譯，雖建議該廠考量以英文書寫，但該公司稱因美國 FDA 進行查廠時，亦可接受。整體稽核結果尚符合規範及本署管制藥品製藥工廠需求。另參考其他貼片劑外觀，請其於一級包裝外加上裁切標識，以利病患使用。

## **肆、建 議**

### **一、持續觀察歐盟偽藥防制指令之進展**

偽藥是全球藥品面臨的問題，當歐盟自 2019 年 2 月起開始執行該指令，要求所有進入歐盟的藥品皆須有含批號、到期日等可供辨識藥品的唯一標識及防篡改設備，國內的條碼系統是否會有所因應或變革，值得持續關切，倘國內亦要求比照歐盟，需配合辦理。

### **二、持續關注可攜式拉曼光譜儀用於原料進貨檢驗之進展**

可攜式拉曼光譜儀雖然可能為原料進貨檢驗之未來趨勢，但因其儀器類型、容器類型因素（厚度、顏色、不透明度等）、背景干原料本身含水量等因素皆會影響其檢驗數值，而進貨檢驗為決定原料是否可用之重要關鍵，目前該方式尚未普及，故不宜採用，建議持續關注其發展進程，俟技術更純熟，更多藥廠採用時再考慮是否採用。

### **三、持續對原物料或輸入產品之供應商進行稽核，維護產品品質**

依據法規，對原物料或輸入產品之供應商之實地考察，實有其必要性，除瞭解並維護產品品質外，亦可藉由實地稽核，學習他廠之優勢，提升本署管制藥品製藥工廠製藥品質。

表 1、德國「LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG」稽核行程表

## Inspection Program

**Company:** LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

**Address:** Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach, Germany

**Date:** 20 Oct. 2017

**Time:** 09:30-16:00

**Inspector:** Ms. Meng-Hsiu Wu

**Inspector Agenda:**

Time	Topic	Activities
9:30-10:30	Open meeting	Reception/ Introduction Scope of the inspection Presentation of LTS <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Quality System</li> <li>2. History of regulatory inspections in last two years and your response</li> <li>3. Complaint</li> <li>4. GDP</li> </ol> Q&A Discussion and confirmation of inspection agenda
10:30-10:45	Presentation of LTS related Painkyl®( Fentanyl buccal soluble films)	
10:45-12:00	Site Inspection	
12:00-13:00	Lunch	
13:00-15:00	Documentation review	SMF Annual Product review Complaints OOS and Deviations Change controls
15:00-15:15	Close meeting	