

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：參加會議)

赴美參加「2018 無菌製劑協會年度
大會」(2018 PDA Annual
Meeting)

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：美國(奧蘭多)

出國期間：107年3月17日至3月24日

報告日期：107年3月24日

摘 要

「2018 無菌製劑協會年度大會」(2018 PDA Annual Meeting) 2018 年 3 月 19-21 日在美國奧蘭多舉行，為獲得藥品生產、製造及品質控制相關議題之最新及最全面的會議。本次年會主題為快速變動的藥品製造策略：推動改革以滿足不斷變化的製藥需求；全體會議重點為以患者視覺角度來看製藥產業及未來願景、生物藥品-基因組分析；另會中亦針對探索藥品開發過程和製造當前及未來趨勢，包括下一代的加工和設施、應用大數據進行技術設計及優化、以及加速對醫療保健需求的回應進行分享。於該會中藉由製藥實務之分享，學習製藥行業如何應用藥物及生物製藥品開發技術及商業化方法。

茲就會議心得，提出以下建議事項：一、使用大數據，以進行製程優化：本廠未來應將將各系統串接，並進行數據之分析，以回饋改善製程。二、持續關注製藥界之新興技術及美國官方之促進作為：連續製造、使用機器人生產及 3D 列印等為製藥界之新興技術，法規規範亦已趕不上技術進展速度，故應持續關注美國或國際間官方作為，以為參考。三、持續關注連續製造之法規限制及業界發展：連續製造為製藥界未來 10 年之趨勢，其具高效率、低成本、穩定、彈性，目前許多國際大廠皆積極投入，但國內藥廠有必要或有能力因應否，則需持續關注。

赴美參加「2018 無菌製劑協會年度大會」(2018 PDA
Annual Meeting)

目 錄

壹、目的.....	3
貳、過程.....	4
參、心得.....	5
肆、建議.....	21

壹、目的

無菌製劑協會（Parenteral Drug Association，簡稱 PDA）為一由藥商、藥業專家等所組成之非營利組織，藉由會員間技術知識和專業知識的交流進而推動製藥科學與技術的發展，並促進高品質藥物生產的最新技術和法規修訂資訊交流。PDA 年度會議為獲得藥品生產、製造及品質控制相關議題之最新及最全面的會議。

本次出國目的為參加 2018 年 3 月 19-21 日在美國佛羅里達州奧蘭多舉行之「2018 無菌製劑協會年度會議」（Parenteral Drug Association，簡稱 PDA），以瞭解製藥產業新趨勢及相關法規。於該會中可藉由製藥實務之分享，學習製藥行業如何應用藥物及生物製藥品開發技術及商業化方法，瞭解製藥業之發展趨勢，以提升本廠之產品品質及製造效率，並作為本廠未來規劃之參考。

貳、過 程

日期	行程內容
3/17 (六) -3/18 (日)	啟程 (桃園-奧蘭多)
3/19 (一) -3/21 (三)	參加「2018 無菌製劑協會年度大會」(2018 PDA Annual Meeting)
3/22 (四)	撰寫報告
3/23 (五) -3/24 (六)	返程 (法蘭克福-桃園)

參、心得

本次出國目的為參加「2018 無菌製劑協會 (Parenteral Drug Association, 簡稱 PDA)」年度會議以瞭解製藥產業新趨勢，及相關法規。無菌製劑協會成立於 1946 年，為一非營利組織，由藥商、藥業專家等所組成，其總部位於美國馬里蘭州貝賽斯達。該協會透過全球 10,000 多名個人會員，從其會員的技術專長中汲取知識，透過各式會議和課程將藥廠、供應商、醫療端、學者和管理官員聚集討論各種製藥界問題，藉由技術知識和專業知識的交流進而推動製藥科學與技術的發展，並促進高品質藥物生產的最新技術和法規修訂資訊交流。故 PDA 為全球領先的製藥科學、技術和管理策略資訊宣導者，PDA 及其成員影響著藥品技術的未來發展，PDA 亦可以提高製藥和生物製藥界對其面臨重要問題的認識和理解，並為社區民眾提供教育。

PDA 年度會議為獲得藥品生產、製造及品質控制相關議題之最新及最全面的會議，於該會中可藉由製藥實務之分享，學習製藥行業如何應用藥物及生物製藥品開發技術及商業化方法。本次年會「2018 無菌製劑協會年度會議」(2018 PDA annual meeting)，於 2018 年 3 月 19-21 日在美國佛羅里達州奧蘭多召開，主題為快速變

動的藥品製造策略：推動改革以滿足不斷變化的製藥需求，包含小分子製藥及生物製藥行業重要的相關資訊。全體會議重點為以患者視覺角度來看製藥產業及未來願景、生物藥品-基因組分析，另亦針對探索藥品開發過程和製造當前及未來趨勢，包括下一代的加工和設施、應用大數據進行技術設計及優化、以及加速對醫療保健需求的回應；同步會議為本次會議主題之小分支，來呼籲回應會議主題，並為參加者提供更多關於產品價值鏈中持續處理、以患者為中心、顛覆性技術和複雜性更多的細節資訊；除此，亦有小組課程，讓與會者有機會參加各種重要主題和特定學科的互動式討論。展覽廳可供提供最新服務和技術的提供商、供應商與需求者進行一對一互動的機會，海報演講者也於該展覽廳提出他們的研究成果及數據，供有興趣者詢問討論。三天內有超過 3,000 名製藥專業人員參與，共計有 50 多場免費製藥相關大小型會議。

本次出席會議內容相當豐富，因同時間有多場演講，但本會僅本人 1 人參加，無法同時參加多場，僅就參與之演講內容綜整後就較為重要部分加以敘述。分述如下：

一、患者視覺角度來看製藥產業及未來願景

此部分主題邀請 ValSource 生技公司高級顧問 Lori Richter 分享其本人經歷，Richter 女士從 16 歲起陸續因身體不適送醫，但查不出

明確病因，之後因腎功能極度低下進行腎臟移植，因此她的年輕歲月就是在吃藥、吃藥跟吃藥中度過，一年的藥費約美金 24,600-30,840 元，所以以她身為患者來看醫藥界，她的期待是能患者能早期被確診、藥價降低、減少吃藥頻率及數量、能精準治療。所以後來她效力藥界，進行生物技術製造流程之改善，希望能製造出品質優、針對個人化的產品。進而帶出此次會議的主題-藥品開發過程和製造當前及未來趨勢。

二、生物藥品-基因組分析

會議主題首先著墨於診斷部分，主要針對基因醫學分享，基因醫學是一門新興科學，由個體的基因信息依個體差異制定個人的疾病預防、病因診斷和治療選擇的方向。

在美國，新生兒有多達 15% 被送進新生兒加護病房，而新生兒重症加護病房中有三分之一的嬰兒患有遺傳性疾病，20% 以上的嬰兒死亡是由遺傳疾病引起的。超過 500 種遺傳疾病可以被治療，其中約 70 種疾病，若從新生兒出生就開始治療，可以減少殘疾和危及生命的情形發生。通過基因測序進行快速診斷可以提供明確的答案，使醫生能夠提供及時的、針對性的治療，助於預防不必要的診斷並改善醫療結果。

但對基因醫學 (Genomic medicine) 而言，最大的障礙是分析測序儀器產生的大數據所需的時間過長，尤其在危急新生兒遺傳疾病的治療上。因此本會議邀請到美國聖地亞哥 Rady 兒童基因組醫學研究所總裁 Stephen Kingsmore 博士，針對新生兒之基因檢測演講，其表示：「診斷急性病嬰兒是一場與時間賽跑的競賽」，而使用新型的基因型數據生物晶片可縮短分析所需的時間，快速提供診斷結果，幫助醫師確定治療方案，促進基因型藥物在急性醫療的使用。

Stephen Kingsmore 博士及其團隊研發出全球最快的快速全基因組測序 (whole genome sequencing, 簡稱 WGS) 方法，可在 26 小時內診斷 600 種重症新生兒疾病，這項技術是靠 Edico Genome 的基因組電腦數據處理晶片 DRAGEN，以及 Illumina 高效測序儀器，及對測序過程的其他參數進行優化才得以達到。此方式將優先用在 Rady 兒童基因組醫學研究，並逐步推廣至全國新生兒和兒科重症加護病房。

前述資料顯示基因醫學藉由大數據、電腦計算速率及晶片處理速度之加速，已獲長足之進展，須持續關注基因醫學的發展。另此部分的檢測方式屬醫學?醫療器材或是藥品?其管理方式應為跨領域討論的議題。

三、應用大數據進行技術設計及優化

(一)工業 4.0 對藥界的影響

工業 4.0 (Industry 4.0)，原由德國政府提出的一項高科技計畫，主要是用來提昇製造業的電腦化、數位化和智慧化，非創造新的工業技術，而是著重整合現有的工業技術、銷售與產品體驗，即利用智慧型整合感控系統及物聯網，建立可自動調整、提升資源利用率和人因工程的具感知意識之新型智慧型工廠。其透過各種大數據的分析，電腦預測與調控，達成需求客製化及供應優化的目的。亦即利用及時精準生產或調度現有資源、減少多餘成本與浪費。各類製造業多努力往工業 4.0 的境界邁進，藥業也努力朝此目標前進，但工業通訊標準、法規合規性、安全性和人員培訓是目前遭遇較大的問題。

(二)藥界實務經驗分享

年會中各大藥廠分享其於此部分所做的努力，如 Merck 藥廠對工業 4.0 的解釋為自動機器人、模擬、水平和垂直系統整合、工廠內網之連結、網路安全管理、雲端利用、附加製程、大數據分析等，藉由工業 4.0 的技巧，線上監測相關數據，控制功能以達到能量 0 損失、蒸氣再利用、數位包裝打印，且其製程(人員、製程、技術)多以一鍵控制，無縫接軌，以確保產品品質，且以大數據分析數據流，獲知風險，適時調整製程。

另由 Amgen 公司分享產品背後的數據和價值，主講者強調「數據就是新的石油」，現多數藥廠其內部系統及資料包括：MES、LIMS、ELN、Data Historian、SAP、Raw material Information、DMS、External Partner information 等，如果能將這些系統間的資料串接，則可獲得更大效益。國際大藥廠間不同廠區的資訊，藉由系統串接可達文件無紙化、3D 模型建立、製程優化等目的，另外可統一即時監測及操控各廠區之環境因子及製程穩定性，全球化製程幾近於即時監控制程，可立即監測訊息、進行批次資料比對分析。主講者亦提及該公司自 2008 年整合各系統省了美金 4 千 3 百萬美金；該公司主動智能化空調監控，提供各廠區空調設備的維護指導，可藉由全球遠程監控中心，提供最適合的優先解決方案及可能發生之原因分析，以指導現場維修。藉由數據整合分析可獲得指數級增長的觀察力及價值，但亦提醒廠方必須建立一個創新能迅速應變的環境以與外界介接，並不吝於投資培養員工。

四、製藥界之新興技術

新興技術（Emerging Technology，簡稱 ET）即與製藥產業發展相關，具有使製藥技術更現代化的潛力技術、具改善成本效益的流程或新穎產品。新興技術欲解決製藥產業目前所面臨的問題，包括：

- (1) 解決產品回收的根本原因和藥品短缺：因三分之二的藥品短缺是因特定產品品質問題或一般製造設施問題，及過去幾年激增的產品回收問題；
- (2) 研發更精確的藥品以促進更客製化的臨床使用：研發無須對製程進行大幅度變更，且適用範圍更廣泛的新型劑型，以及可方便組合的固定劑型，適用於不同族裔患者的劑型，如銀髮族群等特族群所需；
- (3) 提高藥品製造效率：包括提高製造過程穩定性、降低醫藥產品的製造成本、提高供應鏈靈活性等。

新興技術的例子包括：藥物和藥品的連續生產、按病人需求生產之藥品、機器人在製藥行業的應用、3D 列印的技術產品、用於注射產品的新型容器和封閉系統等。

因為此部分為未來製藥界的趨勢，因此此次會議多數演講主題與新興技術有關，更邀請到 FDA 官員針對此部分做法規及輔導的經驗分享。

(一) 美國官方對新興技術推動之具體作為

此部分由美國 FDA 藥物評估及研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, 簡稱 CDER) 下之藥品品質辦公室 (Office of Pharmaceutical Quality, 簡稱 OPQ) 及過程與措施辦

公室 (Office of Process and Facilities, 簡稱 OPF) 主任 Sharmista Chatterjee 博士以「新興技術和創新評估方法：滿足病人需求的關鍵因素」為題進行演講。

1. 成立新興技術團隊 (ETT) 推動及審查新興技術

由於 FDA 的審查或稽查新興技術的經驗有限，為此 FDA 成立了新興技術團隊 (Emerging Technology Team, 簡稱 ETT) 來審查並推動新興技術。ETT 為一小型跨領域團隊，由來自 FDA 各相關品質審查部門的代表所組成。其成立目的為：作為新技術外部查詢的單一窗口、為業界提供一個與 FDA 進行早期對話以提供支持革新的窗口、確保審查和稽查的一致性、連續性和可預測性、識別和評估與現有指導原則，政策或行為有關的實施障礙、根據需要幫助者建立審查和稽查標準和政策、促進知識移轉到相關 CDER 和 ORA 的審查單位、並和國際間藥品管理機關分享其推動經驗。

2017 年 ETT 完稿的新興技術指引內容，包括：提供有興趣參與新興製造技術計畫的公司，涉及提交包含 CMC 資訊予 FDA 的相關建議；及適用於打算把新興技術應用於以下任何一部分的公司：試驗用新藥 (Investigational new drug, 簡稱 IND) 或原始或補充新藥查驗登記 (new drug application, 簡稱 NDA)。

簡稱 NDA)、簡易新藥上市申請 (abbreviated new drug application, 簡稱 ANDA) 或生物藥品查登申請 (biologic license application, 簡稱 BLA) 經過藥物評估和研究中心 (CDER) 的審查, 本指引中述及之技術。

2. ETT 對廠商之輔導諮詢

如果廠商有新興技術需求, 可向 FDA 提起召開討論會議之請求, 先以電子方式提交相關需求至電子信箱: CDER-ETT@fda.hhs.gov, 內容應不超過 5 頁, 需包括以下資料, 如果請求被接受, 則可提供更詳細之資料供會中討論:

- 對所提技術的簡要描述
- 簡要解釋為什麼所提出的技術屬新興技術
- 描述所提的技術如何實現現代化藥品製造技術進而提高品質
- 發展計畫摘要和任何實施過程中可能遇到的困難(例如技術或管理法規)
- 提交 IND, ANDA, BLA, NDA 等的時間表

除此, 藥物品質辦公室 (OPQ) 審查案件時將進行技術分類和評估會議, 針對其需求或法規規定, 建議適當的既定程序。若在此過程中辨別出潛在的新興技術, 則由審查負責

人向 ETT 主管提交諮詢請求，如果 ETT 主管確認會議請求或申請案包含新興技術，則主管將之指定一位適當的 ETT 成員共同組成 OPQ 審核團隊。

ETT 人員參與新興技術計畫之綜合品質評估各階段，包括：

- 早期參與（提交前）—提前規劃 ETT 參與的面對面會議，以便及早規劃在新興技術計畫下的科學投入
- 藉由 OPQ（包括 ETT 成員）和/或 ORA 的參與，必要時進行操作前拜訪（Pre-Operational Visit，簡稱 POV）
- 綜合品質評估（Integrated Quality Assessment，簡稱 IQA）—跨專業之 ETT 成員與藥物、藥物產品、製程/設備、生物製藥和/或檢驗領域之專家專業團隊—作為共同應用技術主管。
- 預審查（Pre-Approval Inspection，簡稱 PAI）—來自 OPQ 的團隊成員（包括 ETT 成員）和 ORA。

3. ETT 於 ET 之成果

參與 ETT 計畫的請求數量：2015 年 10 件，2016 年 20 件；會議次數：2015 年 11 次，2016 年 15 次；ETT 統計了新興技術的趨勢為：1.連續製造（占 30%） - 藥品、藥物、

生物技術產品；2.無菌生產/注射劑（占 30%） - 機器人、新的容器及密閉系統；3.生物技術製程/分析（占 22%） - 按需求生產、多屬性方法、模型控制技術；4.其他（占 17%） - 3D 列印及新劑型。較具代表性的核准案例如下：

- Vertex 公司的 ORKAMBI®（lumacaftor/ivacaftor）為第一個 NDA 使用 CM 技術生產之纖維化藥物（錠劑）（2015 年 7 月）
- Aprelia 公司的 SPRITAM®（levetiracetam）為第 1 個 NDA 被批准使用 3D 列印技術生產的抗癲癇藥（錠劑）（2015 年 8 月）
- Janssen 公司的 PREZISTA®（darunavir）為第一個 NDA 變更核准從批次製造轉成連續製造的的愛滋病毒藥物（錠劑）（2016 年 4 月）

（二）連續製造

連續製造（Continuous Manufacturing，簡稱 CM）是一種用於生產，生產或加工材料而不會中斷的生產方法。概念來自於使用高爐的生鐵生產，該生產製程在不停機的情況下運行多年，連續製造並非創新技術，在煉油、化學品、合成纖維、肥料、發電、天然氣和廢水處理等生產製程中都採用多年。但在

製藥業才剛起步。連續製造，可真正改變藥物生產過程，使其更加可靠、高效率、低成本。但此種技術與藥業傳統的批次製造觀念不同，批量製造一直是製藥行業的傳統製造模式，但時代在變，越來越多的藥廠開發採用連續或靈活的製造替代方案。本次會議主題為快速變動的藥品製造策略，因此邀請如 Novatis 等多家國際大藥廠分享其連續製造的方式及案例。

1.連續製造的優勢

FDA 將連續生產 (Continuous manufacturing) 列為藥品製造之新興技術，連續製造的製程中，材料和產品是在整個製程中不斷加入和排出，設備無須停機時間，無傳統批次的界定。其優勢為：可提高製藥生產的效率、靈活性和穩定性；可採取更少步驟處理、使用更少的人工（人力減少約 50-70%），以減少錯誤率（偏差減少 50%）；可使用較小的設備及設施，以縮短處理時間（從開始製造至放行時間減少 60-80%），提高設備之全局設備效率 (Overall Equipment Effectiveness, OEE) (OEE 可達 75% 以上)；可減少在製品及庫存，降低成本（成本降低 15-30%）；設備的物理足跡（減少約 50-70%）；可藉由線上監控、控制及即時線上放行測試，以提高產品品質，確保品質的一致性（品質控制時間縮短 50-70%、功耗降低達 40%）。因此

美國 FDA 估計，若批次生產需時 1 個月的產品量，在連續製造的方式下可能只需 1 天就可生產，這種靈活性使得產品得以依市場需求及時生產，而不需囤積大量庫存，以因應不時變化的市場需求。除了上述優勢外，CM 亦可快速改善製程，以因應個性化的藥品，如新開發出具針對性、高價、需求量少之新藥，故連續製造將為未來 10 年製藥界最重要的變化趨勢。

2.連續製造的實施要素

連續製造能成功實施的 3 個主要原因是：API 和賦形劑製造商能持續穩定供應原料，設備和製程分析工具製造商持續協助提供製程控制，以及製藥廠制定實施技術。將批次處理和測試整合到單一製程是實現連續製造的主要任務，在製程開始時將原料輸入系統，在之後的某個時間完成藥品，製程的關鍵在於在整個製程中藥品能具有統一性並符合設定的品質標準。然而在推動 CM 上組織的思維、法規和技術對製藥業來說是一個挑戰。

目前已有像 GEA（GEA 是食品業和各種其他行業的最大加工技術供應商之一，2017 年，GEA 創造了約 46 億歐元的收入）這樣的公司提供符合所有適合各式製程要求可擴展且易於組合的模組化設備。例如，西門子和 GEA 合作將整合錠劑連續

生產線。葛蘭素史克已與輝瑞、GEA 和 G-CON 製造公司合作，開發設計新一代口服固體劑型的便攜式、連續式、微型和模組化製程設備。按需生產（POD）的小型工廠佔地面積比傳統生產設備小 60%，可以通過卡車運送到任何地點，並且安裝時間不到一年。若已經過 FDA 的 CM 核准，製造商可以快速複製 POD 並生產。

3.連續製造的法規挑戰

製藥業認知到連續製造是一種現代化可改善藥品品質和一致性的製藥方法，進而使品質可以在品質設計（QbD）下直接納入製程，雖無法規規定禁止實施，但連續製造相關的規定或指引卻很少。因為連續製造批次的觀念異於以往批次的定義，而真正的連續製造製程在藥業目前尚不可行，但基於不同批次的 API 或賦形劑在限定的生產時段內生產出之成品，作為利用連續製造模式下的批次單元應為可接受的方法。

不過，這還需重新審議控制步驟和明確的檢驗方法，以確保成品在規定的範圍內具有統一的特性和品質。因此，可透過對原料、賦形劑等進行明確定義，選擇適當的製程中測試採樣頻率，並設定適當的允收、放行標準以及採用回饋機制的統計

製程控制來實現此目標。需要控制製程中的因素，如設備、及設備循環能力和單元操作的相互作用等。

美國 FDA 支持採用基於科學和風險的方法實施連續製造，並建議藥廠在實施製造技術之前與 ETT 進行早期頻繁的討論，對於產品品質的法規要求與批量加工相同，但對於連續生產，抽樣計畫需要重新定義，需要以不同的方式處理偏差，以控制差異性，變更管制需要更適當的管理。

4.實施連續生產的障礙

當前的藥品製程具許多個別在不同的地點進行的步驟，而形成一個批次，因製程控制不具有動態性，所以欠缺靈活性。而採用重新採買或串聯製造設備和測試儀器進行基於 QbD 原則的連續製造，以及運行這些製程的專業人員提高技術能力是一項具有挑戰性的任務。從傳統的批次製造製程轉換到連續製造製程需要進行大量的資金（至少 4、5 百萬美金）投入以升級製造設備，並安裝適當的製程分析工具來控制製程、制定控制策略以確保兩個製程的相同性。

至於交叉污染、清潔頻率和設備故障的風險，是切換到連續製造可能遭遇的大問題。並非所有設備都能連續工作，例如打錠機由不同等級的不銹鋼構成，因在連續使用製程中施加的

力對不銹鋼產生應力，可能導致設備磨損和破裂，因而可能影響成品的物理性質。故需要對製程動態、製程條件和原料、設備屬性來評估相關風險。

除此，連續製造製程需要使用基於模型控制、多變量監控和大型數據庫管理進行即時分析以通過即時放行測試（RTRT）。通過獲取有效的控制策略來進行產品和製程開發的風險評估以及產品生命週期管理，需要將系統串接起來以獲得有效的回饋資訊。

肆、建 議

一、使用大數據，以進行製程優化

工業 4.0 促進大數據的使用、分析及利用，惟本廠目前許多管理或數據建立，未資訊化，且未有串聯之資訊系統，目前規劃建立文管系統、實驗室系統，並將會更新倉管系統及製程管理系統，未來將會將各系統串接，並進行數據之分析，以回饋改善製程。

二、持續關注製藥界之新興技術及美國官方之促進作為

連續製造、無菌生產/注射劑-使用機器人、新的容器及密閉系統、及 3D 列印等為製藥界之新興技術，法規規範亦已趕不上技術進展速度，廠商因無法規依據，故於新興技術開發上常會無所適從，為促進製藥界發展，應持續關注美國或國際間官方作為，以為促進產業發展之參考。

三、持續關注連續製造之法規限制及業界發展

連續製造為製藥界未來 10 年之趨勢，其具高效率、低成本、穩定、彈性，目前許多如輝瑞、葛蘭素、諾華等國際大廠皆積極投入此部分，但須先投入大量的資金，以升級製造設備，並安裝適當的製程分析工具來控制製程，藥廠人員亦須具

足夠技術足以從傳統批次製程改為連續製造製程，並須能確認採樣方式、頻率，且須具足夠能力分析電腦回饋之資訊進而設計電腦自動調整參數等作為。財力、人員之專業能力使國際大廠足以因應這批變革浪潮，但國內藥廠有必要或有能力因應否，則需持續關注；另外亦須持續關注本國法規對連續製造之規範，以瞭解本國趨勢以為因應。