

出國報告（出國類別：其他－國際會議與研習）

參加 2018 年無菌製劑協會-生物製藥 研討會

服務機關：食品藥物管理署

姓名職稱：梁玉君 視察

俞雋 副稽查員

派赴國家：韓國

出國期間：107 年 4 月 16 日至 19 日

報告日期：107 年 7 月 6 日

摘要

隨著生化技術快速發展，生物藥品逐漸成為全球藥品市場的主流產品，目前已上市的生物藥品包括：紅血球生成素、胰島素、生長賀爾蒙、干擾素、生長激素、抗腫瘤壞死因子及抗細胞激素等；在全球十大暢銷處方藥排行榜上就有 7 個生物藥，而傳統化學藥只有 3 個。生物藥品的價格為一般傳統化學治療藥物價格的二十倍，生物藥品和傳統化學藥最主要的差異在於研發與製造方法。生物藥品是透過生物技術來研發與製造的藥品，如基因工程、細胞工程、蛋白質工程等方法；傳統製化學藥是使用多種化學成分透過混合及調配製程製造的藥品。由於生產化學藥只需要單一的化學技術，因此化學藥是非常容易仿造和量產。近年國內外生物藥品製藥工廠數量迅速增加，食藥署執行國內外藥廠 GMP 查核及管理，無菌藥品及生物藥品皆屬高風險產品，製藥技術與品質之要求更趨嚴謹，了解國際間生物藥品相關法規要求及新穎的製藥技術，幫助提升我國稽查員對生物藥品專業知識，以期達到稽查水準與國際接軌之目標。

本次課程主要內容係從法規面及技術面，區分為八大不同討論主題，邀請各大生物藥品設備廠商及具有研發經驗之生物藥品廠，分享生物藥品在製造及研發過程的豐富經驗，內容包括：法規要求的更新、生物藥品的發展趨勢、單次使用系統在製造上之角色、無菌製程和充填作業、製程管制與最終產品的測試、一級包裝、注射劑容器的設計及預充填針筒產品的發展等。

另，本次無菌製劑協會（PDA）舉辦之研討會皆以討論生物藥品的製造技術與面臨的挑戰為主軸，透過參與此研討會，增加了可提供給國內業者參考之製藥設備、容器等商品資訊，另強化稽查員的生物藥品容器新知，有助將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能量，提升我國稽查員專業能力，應用於 GMP 稽查，進而有助於帶動國內業者提升製藥產業水準，以達政府發展生技製藥產業以及確保國人用藥品質的目標。

目次

壹、目的	1
貳、過程	1
參、會議內容重點摘要	5
肆、心得及建議	26

壹、目的

無菌製劑協會 (Parenteral Drug Association, PDA) 成立於1946年，為一個非營利性組織，全球超過9,500名會員，會員包含藥品製造商、供應商、學者及政府官員，是最具代表的國際性無菌製劑領域的技術組織。PDA是致力於制定無菌製劑相關實用技術文件的專業單位，並促成這些技術知識和專業知識交流，培訓製藥業專業技術人員，以協助醫藥科學和技術的進步。

PDA是公認最權威的無菌注射劑技術領域的技術組織。PDA和其成員透過技術報告和定期召開不同主題之研討會，監控國際間各國之無菌製劑的發展，並時常舉辦影響未來醫藥產品的技術課程。PDA匯集來自其成員的專業技術力量，透過研討會的方式，各國稽查人員與技術設備廠商皆能充分交流與討論。

隨著全球藥品市場的趨勢以及生物技術研發能量的爆發，生物新藥快速的成長，為了研習新穎的生物藥品法規與製程操作技術，故本署派員參加此次的研討會，了解國際間生物藥品研發與上市後產品可能面臨的挑戰，用以建構與國際同步之GMP稽查能力，藉此將可加強我國GMP稽查員之訓練，進而培育與國際同步GMP稽查能力之種子人才。

貳、過程

一、行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署梁玉君視察及俞雋副稽查員，經奉派於107年4月16日啟程赴韓國首爾市參加PDA舉辦之「2018 PDA Biopharmaceuticlas Conference」，並於4月19日返抵國門，行程與工作紀要如下表：

日期	行程
4月16日(一)	啟程
4月17~18日(二~三)	參與研討會
4月19日(四)	返程

二、「2018 PDA Biopharmaceuticlas Conference」

本次研討會內容包含「法規更新新訊」、「生物製劑趨勢」、「單次使用系統及

其在製造的角色」、「無菌製備作業及充填完成作業」、「製程中管制及成品檢驗」、「直接包裝材料」、「醫療器材」、及「pre-filled syringe的產品研發」，與會人員包括PDA及各家廠商代表，分別來自德國PDA歐洲分會理事長、Samsung Biologics、BD、NNE、Merck、Nelson laboratories、Steris Corporation、Barush+Strobel、Fedegari Group、Robert Bosch Packaging Technology GmbH、Wilco AG、Lighthouse Instruments、Stevanato Group、Terumo Europe N.V.、Zwick GmbH & Co KG、SHL Group AB、Vetter Pharma International GmbH，計16家廠商，另有3位稽查員(台灣2位、香港1位)，共87人。

研討會課程採講師授課方式進行，每日上課內容詳如下表：

日期/地點	4月17日/Imperial Palace Seoul
時間	課程
8:00~18:30	Registration 註冊
9:00~9:15	Welcome and Opening Remarks 開幕致詞 Woo-Hyun Paik, PhD, President, PDA Korea Chapter
9:15~9:45	Current Issues on GMP Inspections and the New Annex 1 GMP 稽查與新版 Annex 1 新訊 Georg Roessling, PhD, Senior Consultant, Business Development, PDA
9:45~10:15	Process Validation-A new perspective:Updates from PDA TR42:Process Validation of Biopharmaceutical Drug substance Manufacturing 製程確效新觀點-PDA 技術文件(No.42)更新關於生物原料藥之製程確效 Udesh de Silva, Lead Scientist, Samsung Biologics
11:00~11:30	Trends in Biopharmaceuticals: Impact on Drug Development and Commercialization 生物藥品趨勢，藥品研發與商品化之影響 Marie-Liesse Le Corfec, Director, Global Marketing, PFS, BD
11:30~12:00	Data Integrity Integration and the Power of ALCOA 資料完整性整合與 ALCOA 影響力 Nick Beaumont, MBA, Vice President, Quality and Compliance, Samsung Biologics
12:00~12:30	Pharmaceutical Facilities: Flexibility by Design Options for Incorporating Flexibility in the Conceptual Design Phase

	製藥工廠:在概念設計階段嵌入彈性設計選擇 Morten Munk, Global Technology Partner, NNE
14:00~14:30	PDA Technical Report on Single-Use Systems PDA 技術報導關於單次使用系統 Morten Munk, Global Technology Partner, NNE
14:30~15:00	Next Generation Technologies to Support Downstream Process Intensification 新一代技術支援強化下游製程 Takao Ito, Head of Manufacturing Sciences & Technology (MSAT) Japan and Korea, Process Solutions, Merck Ltd, Japan
15:00~15:30	Extractables and Leachables: What Needs to be Considered When Using SUS 當使用單次使用系統時，應考慮 Extractables 及/或 Leachables? Karen Pieters, Team Responsible Extractables and Leachables, Nelson Laboratories, LLC
16:30~17:00	Fungal and Bacterial Spore Excursion: Case Studies 案例討論:環境監控出現黴菌與細菌孢子異常情形 Jim Polarine, MA, Senior Technical Service Manager, STERIS Corporation
17:00~17:30	Flexible and Modular Production System 彈性及組合的生產系統 Markus Hoersch, Sales and Marketing director, Bausch+Strobel
17:30~18:00	Case Study: Multi-Format Flexible Filling Line Isolator for All Containers-Design, Workflow, and Validation Approach 案例討論: 適用所有容器之多模式彈性充填線隔離裝置，設計、工作動線、確效作業方法 Sergio Mauri, MSc, Director, Marketing and Business Intelligence, Fedegari Group

日期/地點	4 月 18 日/Imperial Palace Seoul
時間	課程
8:00~8:30	Material transfer into RABS and Isolator-Closed Systems? 原物料如何傳遞進入 RABS 及 Isolator

	Matthias Angelmaier, Product Management Pharma
8:30~9:00	CCIT Technology and 100% Inspection Supporting USP<1207> 容器完整性檢查技術 Jaime Cobo Velez, Sales and Marketing Director, Wilco AG
9:00~9:30	Head Space Applications in Pharma 檢查容器頂部技術應用於藥品製程 Derek Duncan, PhD, Director and vice President, Marketing, Lighthouse Instruments
10:30~11:00	How to Mitigate and Control Biologics Challenges for Glass Primary Packaging: A manufacturing Approach 如何減少及控制以玻璃容器包裝生物藥品之挑戰 Alessandro Morandotti, Product Manager, Ompi-Stevanato Group
11:00~11:30	Polymer-Based Pre-fillable Syringes Designed to Minimize the Aggregation Risk Of Sensitive Biologics Polymer 製成的 pre fillable syringes 如何減少敏感性生物藥品凝集的風險 Philippe Lauwers, Director, Technology Development, Terumo Europe N.V.
11:30~12:00	Silicone Oil-Related Challenges for Biopharmaceuticals and Potential Solutions Silicone oil 在製造生物藥品時的挑戰 Sebastien Jouffray, Director, R&D, PDL, BD
13:30~14:00	How to Test Primary Containers and Assembled Devices for Parenteral Drug Delivery 如何測試注射劑容器與裝置 Erik Berndt, Industry Manager, Medical/Pharmaceutical, Zwick GmbH & Co KG
14:00~14:30	Device Development and Lifecycle Management in Modern Drug Delivery: Options to Differentiate with a Market-Accepted Platform 現代藥品的容器裝置發展與生命週期管理 Thomas Schoenknecht, PhD, Executive Director, Business Development, SHL Group AB
15:30~16:00	Product Development with a Pre-filled Syringe 簡介 pre-filled syringe 產品發展 Michael Vetter, Strategic Market Development, Vetter Pharma International GmbH
16:00~16:30	Competitive Advantage for Biosimilars through Combination Products and Life cycle Management

	生物藥品與生命週期管理之綜合探討 Tony Ye, MA, Business Director, BD
17:00~17:30	閉幕式

參、會議內容重點摘要

一、 PIC/S GMP 法規更新 (Regulatory Updates)

- (一) 無菌產品製造的相關法規包括 ISO 14644-1、US FDA Guidance for Industry 及 PIC/S GMP Annex 1, 其中 PIC/S 會員國則主要參考 PIC/S 組織 2013 年公布的 Annex 1 作為無菌產品製造的規範, 在 2016 年底 PIC/S 組織公佈了新版的 Annex 1 草案, 由於法規內容更新的幅度相當的大, 在草案更新後便通知 PIC/S 組織的會員國, 開放給業界以及相關的公協會, 對於草案的內容提出相關的建議回饋給 PIC/S 法規編修小組, 做為未來正式公布時的參考。
- (二) 舊版的 Annex 1 有 16 頁 127 個 topic, 新版的 Annex 1 有 50 頁 269 個 topic, 增加的內容除了將原有條文做更詳細的說明外, 另外參考了 ICH Q10 的條文, 增加 Pharmaceutical Quality System 這個章節, 另外, 本次更新更著重於品質風險的使用, 包括導入 Quality Risk Management (QRM) 的概念, 對於廠內污染管制的策略以及無菌作業的設計及操作都要依照 QRM 的原則。其中條文內容增加最多的章節是第八章的 Production and Specific Technologies, 規範的內容更加的廣泛, 包括 1. Terminally sterilized products、2. Aseptic preparation、3. Finishing of sterile products、4. Sterilization、5. Sterilization by heat、6. Moist heat sterilization、7. Dry heat sterilization、8. Sterilization by radiation、9. Sterilization with ethylene oxide、10. Filtration of medicinal products which cannot be sterilized in their final container、11. Form-Fill-Seal、12. Blow-Fill-Seal technology、13. Lyophilization、14. Close system、15. Single use system。
- (三) 對於新版的內容, PDA 的專家小組也提出了相當多正向的回饋意見, 意見包括:

1. 在詞彙上將 laminar flow air flow 取代成 unidirectional air flow，在實行是很有幫助的修正，因為層流的意思是指在氣流在氣流移動的起始端和末端在平行層的移動是以恆定的速度進行，這在潔淨室不會發生，而且也很難以證據顯示出來，但是單向空氣流是指氣流必須是單向的落下不一定是層流的方式，因為單向空氣流的目的是確保無菌產品和滅菌組件暴露的工作區域始終用乾淨的空氣沖洗，並且通常空氣從清潔區域移動到清淨度較低的區域，單向空氣流量的要求將更容易實現與證明，並且對於無菌過程控制具有同樣的價值。
2. 在潔淨室的詞彙上，可以考量將潔淨室等級 Grade A / B / C / D 和 ISO 5/6/7/8 做一致化的調和，如果全球衛生管理機關能一致化詞彙，我們認為可以減少多餘的詞彙也可以避免混淆造成困擾。
3. 明白的闡述無菌過程模擬（APS）的限制性，因為 APS 不應被視為無菌操作過程的唯一判斷，APS 的通過並不能完全代表人員驗證合格、製程的步驟與程序以及製程的介入沒有問題，這樣的誤解和過度依賴 APS 的結果會導致錯誤的安全感以及模擬過程中不必要的複雜性，真正的過程信賴應該來自適當的過程和控制策略設計。
4. 在詞彙上將行動限量（action limits）和警告限量(alert limits）取代之為行動級別（action level）和警告級別（alert level）。在詞語的表達上級別比限量來的好，因為級別表示對趨勢的分析，提供有用的的資訊來做出基於風險且明智的決定，而限量表是一種完全不會超過的界線。
5. 這個無菌保證程度 SAL 或是 sterility assurance level 在最終滅菌的詞彙定義，應該被替換成 PNSU（probability of a non-sterile unit）非無菌單位的機率，在技術上精確的描述性的詞彙，讓詞語很明確的量化。

二、 生物藥品之趨勢（Trends in Biopharmaceuticals）

- (一) 全球的藥品系統大致區分為小分子的化學藥品和大分子的生物

藥，由於大部分的化學藥品在先導化合物的篩選再篩選後，逐漸進入成長停滯期；而生物藥則在過去幾年經歷了許多變化，如優異表現系統開發、包含一次性技術的模組化靈活製造設備的出現和普及下，及生物技術的突飛猛進，開啟了生物藥的研發之門，加上生物藥的結構複雜、複製不易，一旦成功上市即可享有相對較長的市場銷售商機，也因此吸引全球醫藥業者積極投入。由於生物藥的結構相當複雜，是屬於高技術門檻與市場策略優勢的產業，只要成功研發出一款生物藥，市場版圖通常都是區域性或全球性，能享有相對較高的獲利成果；即便專利到期，也因複製不易的特性，就算出現生物相似藥（生物藥的學名藥），價格優勢也不會與化學小分子藥物一般，馬上進入廝殺，而能維持相對穩定的價格與市場，因此生物相似藥的研發也成為製藥公司積極發展的一環。

- (二) 從美國 FDA 通過的新藥趨勢來看，2006 年核准的新藥共計有 29 個，當中有 4 個是生物藥，2013 年 FDA 核准 35 個新藥，生物藥占了 10 個，2014 年 FDA 共計核准 41 個新藥，當中的生物藥就到達 11 個，2015 年也核准了 11 個生物藥，預料未來將會有更多生物藥被陸續的核准。近年來，全球生物製藥產業每年的成長速度相當的快，加上臨床醫生對生物藥安全性和療效的認同度越來越高，可以看出生物藥創造醫藥使用的新世代已經來臨。目前全球前十大製藥公司，包括 Novartis、Roche、Pfizer、Merck、Sanofi、Bristol-Myers Squibb、AbbVie、Eli Lilly、Abbott Laboratories、Glaxo Smith Kline.. 等，均積極於發展生物藥品，其中 Novartis 更計畫於 2020 年上市三倍數量的生物相似藥，其旗下的 Sandoz 也在奧地利投資 1.5 億歐元興建生物藥品生產廠房，並鎖定仿製的癌症以及免疫系統相關的重量級藥物。
- (三) 生物藥品這幾年快速成長可以歸納出三個原因，第一是全球人口長及老化的趨勢，第二是新治療課題快速成長(如糖尿病、高血脂、阿茲海默、骨質疏鬆等，第三是生物相似藥的起飛。隨著生物藥的快速發展將會帶動幾個現象，在產品型態上，對於傳統的口服藥品來說，注射劑產品也會因為生物藥品的帶動而快速的成長，以及家用

注射產品會慢慢的增加，例如 auto-injectors 或是注射筆類的產品，因為慢性病的病人不必為了打針而跑到醫院，透過簡單的設計的注射劑產品就可以在家自行使用。

三、 單次使用系統在製造上之角色 (Single-Use Systems (SUS) and Their Role in Manufacturing)

(一) 單次性使用系統的定義：一種被建造的製程設備解決方案，透過聚合材質組件的組裝，經由設計產生一個系統或單元，作為一次性的或時段切換的使用。在 PDA 出刊的 Technical Report No.66 Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical Manufacturing 中提到，在生物製藥生產中，關於固定配管及不銹鋼容器在使用環境的優缺點的爭議從未停止，生物製劑產業成長的關鍵驅動力為除了新細胞培養技術外，能夠快速處理的 GMP 設備、使用一次性技術的高靈活性製造設備、嘗試連續生產的行動、模組化設備和單次使用系統的結合，是有效提升生產品質的關鍵因素。單次使用系統的範疇相當廣，包括典型的袋式系統、連接器、管路、過濾器，再到細胞培養系統、攪拌系統、DO 及 pH 檢測器等，必須透過詳細的設計來達到提升生產效率最大化的效果。

(二) 單次使用系統的優勢:

1. 新的製造流程在製程上可縮短建構所需時間
2. 減少交叉汙染的發生機會
3. 增加產線的靈活度及生產效率
4. 減少 change over time
5. 技術轉移容易
6. 不須執行清潔確效

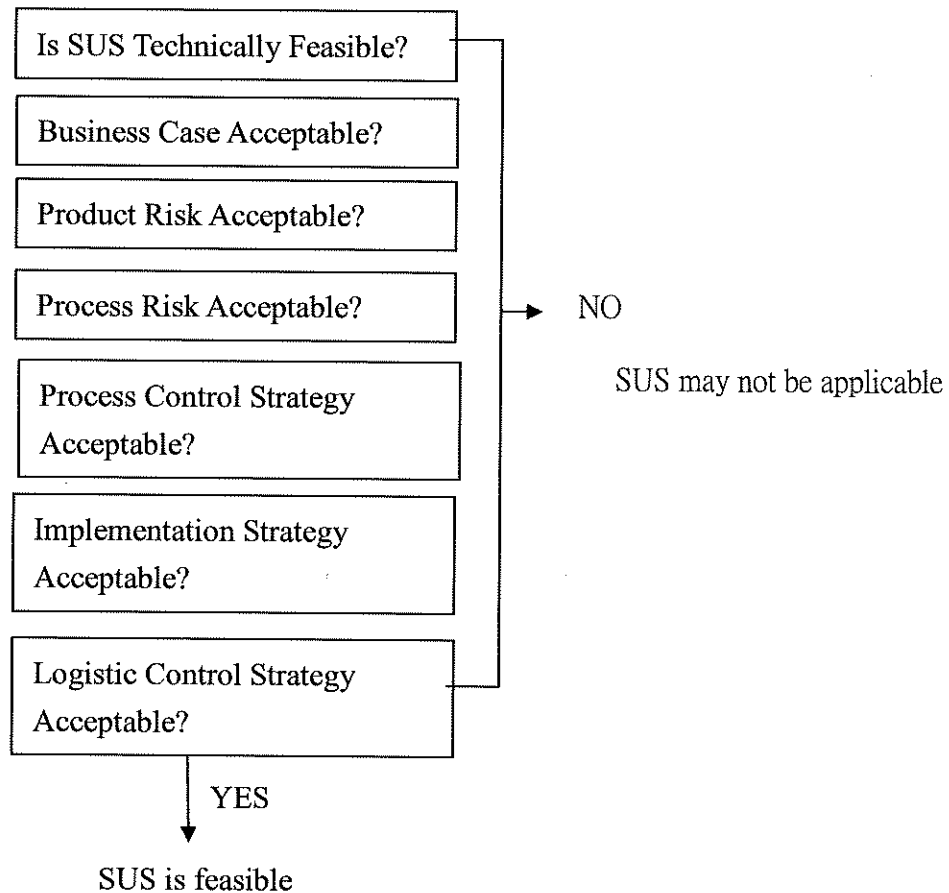
(三) 單次使用系統面臨的挑戰：

1. 每次使用後的廢棄物處理量龐大
2. 增加更多的手動操作，易發生作業的錯誤
3. 使用過程配件材質產生「Extractables」和「Leachables」可能的危害。
4. 對於生產批量物理性的限制
5. 連接孔洞組裝不完全可能發生洩漏的問題

6. 供應商提供物件之品質穩定性

(四) 單次使用系統設計前評估表

廠商對於單次使用系統需進行序列性的評估，確認該系統在建構上之可行性，可以透過下列的評估方式進行。



(五) 透過「靈活多變」的手段使用一次性設備或一次性系統可以為切換生產工作和時間提供巨大的優勢，因此，不同生產技術的高生產量產品，一定會有所獲利，因為任何清潔和其相關驗證以及昂貴的分析，是既花時間又花成本的。儘管各大供應商力宣傳了 SUS 潛在的好處，但由於缺乏詳細的生產技術的成本分析，缺乏了與 SU 技術的成本比較，以及對耗材的長期依賴性與各種供應商的設備和耗材之間存在廣泛的不相容性，這些可能會造成一次性設備和一次性系統的潛在優勢大大地降低。

四、 生物藥品無菌製程和充填作業 (Aseptic Processing and Fill Finish Operations)

(一) 藥品製程的供給來源有三種選擇，一種是將所有的產品委託代工，全廠委託生產，第二種是和 Contract manufacturing organization (CMO)共同研發並一同建構生產場所，第三種則是自己蓋廠生產。目前全球生技製藥生產則以委外代工(CMO)為主，這樣的市場趨勢已成為產業發展的一環，因為可以加速產品的上市時程而降低成本，同時可以提早獲利。

(二) 設備供應商觀點來看生物藥品的製程：

1. 蛋白質對於環境與製程條件很敏感包括：溫度、混合時間/速度、調劑過程添加的成份以及各種不同表面的接觸時間(濾膜、管路、幫浦、充填針)
2. 生物藥品是有效力的、易發生反應的、不穩定的及昂貴的。
3. 藥品研發費用高昂，對病人來說是醫療費用耗費高且個別性高的產品。

(三) 設備供應商的挑戰：

1. 對於不同的充填系統有兼容性。
2. 能夠具有單次使用的元件之充填技術。
3. 能夠快速的變換生產模組。
4. 減少製程中的損失，讓產率能夠達 100%。
5. 減少製程設備空間的需求。
6. 製程管制項目能對於每個容器 100%執行
7. 充填與封蓋設備要能高度的自動化而能與不同的屏障系統 (RABS or Isolator) 有很大的兼容性。

(四) 產品的生產線依造不同環境無菌環境可以區分為三種

- 1.傳統的潔淨室(Conventional cleanroom)
- 2.限制性進入屏障 (Restricted Access Barrier ,RABS)
- 3.隔離裝置 (Isolator)

但隨著產品的多元化、製程的多樣性、作業室配置的靈活性以及降低污染的風險來說，隔離裝置的設計與使用更趨普遍。隔離裝置可以區分為客製化的隔離裝置和商品化的隔離裝置，兩者相比較下，商品化的隔離裝置在成本上比客製化的隔離裝置來的更低；在充填線的設計以及安裝時程來說，客製化的設計約 4-6 個月，商品化的

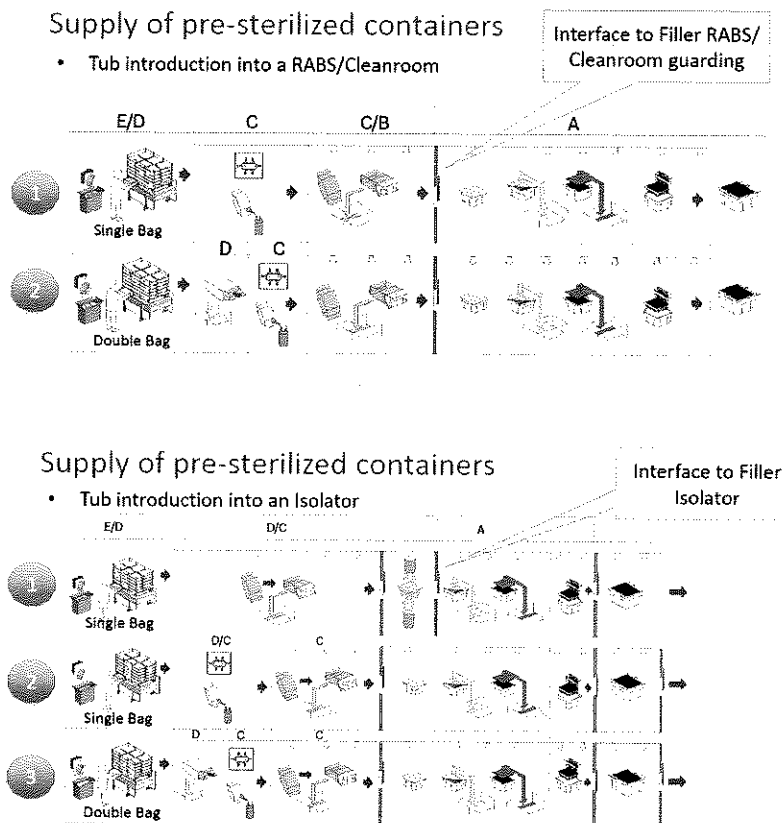
設計僅需要 1 個月。

五、 IPC and Final Product Testing (製程中與最終產品檢驗)

製程及製程中管制應經確效已確保製程可產出可靠穩定符合規格的产品，因此本章節主要介紹容器完整性試驗及容器頂部空間分析，該等方法定量、快速及可靠。

(一) Material Transfer into RABS and Isolator-Closed System

傳統方法將Bulk 玻璃容器傳遞進入充填站時，常採用連續式滅菌/去熱原隧道或批次滅菌/去熱原Oven，經確效的滅菌去熱原時間，可達到6個log滅菌及3個log去熱原。現在許多製藥業者傾向採用已滅菌的容器(如:Syringe, Vial, Cartridge)，但如何將這些已滅菌容器傳遞到RABS及Isolator中，可由下圖簡單說明：



關於把製程中所需物料、液體產品、設備傳遞至隔離裝置內，通常有幾種方式，以下依傳遞不同物件分述：

1. 容器(玻璃/塑膠):配有H₂O₂的傳遞箱、袋子或容器的剪開器、滅菌隧道
2. 膠塞、瓶蓋:快速移轉接頭(rapid transfer ports)、合併機器人系統
3. 液體產品:無菌連接頭(如:Sartorius, Getinge, 等)、另一隔離裝置供批次生產使用

4. 工具及環境監控所需設備: 快速移轉接頭(rapid transfer ports)、備有快速移轉接頭可即用的物料(如外購培養基裝在具快速移轉接頭的袋子)
5. 增加彈性使用:使用配有H₂O₂的傳遞箱供快速滅菌，滅菌週期時間(Short cycle)約20分鐘，即可將物品傳遞進入主隔離器，該特殊傳遞箱可與隔離器整併連結或單獨使用。
6. 廢棄物:經由Beta container、Beta Bag、Liner system 連接Alpha transfer ports 將廢棄物運送離開隔離器。

常見移轉技術與可滅菌程度可見下表:

Method	Speed (Batch / Continuous)	Log Reduction
No treatment	Continuous	No log reduction
Alcohol (-tunnel)	Batch	~ 2-3 log reduction
Pulse light / UV	Batch	~ 3-4 log reduction
Plasma chamber	Batch	> 6 log reduction
H ₂ O ₂ transfer chamber	Batch	> 6 log reduction
E-Beam Tunnel	Continuous	> 6 log reduction
No Touch Transfer (NTT) with single/double Bag Automatic or Manual	Continuous	No log reduction

對於高活性的藥品，通常指OEB(occupational exposure band)5以上，相對OEL劑量為<1 ug/m³，生產此類藥品的挑戰，如採用連接式Material Transfer Chamber，連接高活性生產作業之Isolator，這時需考慮兩腔室間之壓差設計；另一種則採用快速移轉接頭(RTP connections)連接，但可能要考慮Ring of concern的問題，解決方式透過清潔作業員手套、清潔監控盤等。所謂Ring of concern 意指當在尚未將裝有無菌物料的容器接上Isolator傳遞口前，容器蓋表面與Isolator傳遞口外側暴露於環境中可能受到汙染。當容器的Beta port 與Isolator的alpha port結合後，可能受汙染的表面即被密封。然而，當這個結合的部分開啟時，容器蓋即跨越這個開啟的洞口，結果是有一些機械運轉空間存於容器蓋外側徑與傳遞口內側徑間，這個小圈可能存有汙染。

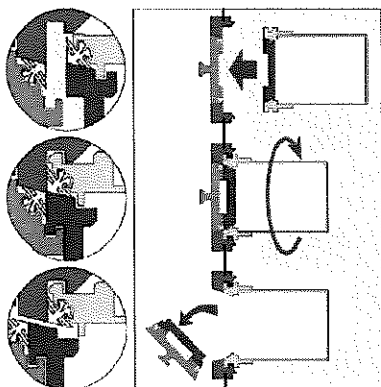
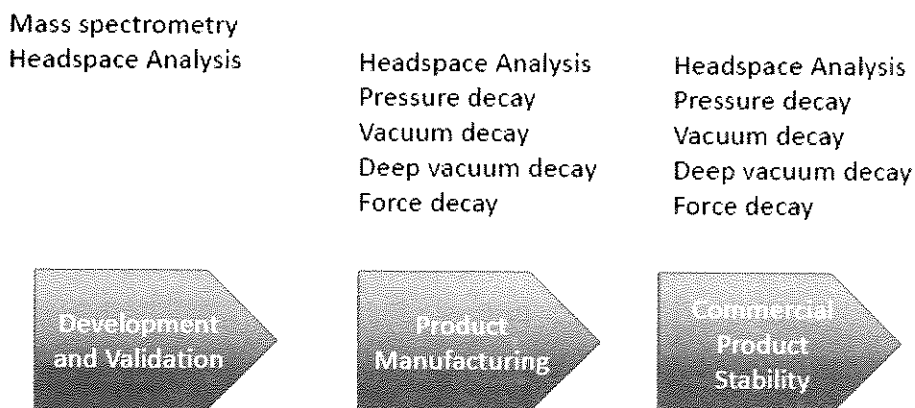


Photo: Getinge Group

(二)CCIT Technology and 100% Inspection supporting USP<1207>

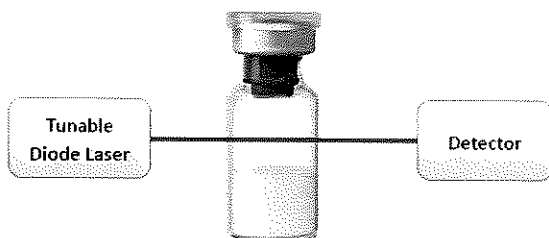
依據PIC/S GMP 新版Annex1草案條文，8.18若容器以熔封方式密閉，則其容器充填後應全數經確效的程序檢查完整性，這些容器指Form-Fill-Seal Small Volume Parenteral (SVP) & Large Volume Parenteral (LVP) bags, glass or plastic ampoules。至於其他種類容器的完整性檢查，其檢查頻率應根據知識與經驗，經風險評估後制定，抽樣數須有統計學意義。若僅有目視檢查一種方式，則以不被認為是可接受的完整性檢查方法。此外，新版Annex 1 -8.19,8.20 皆提到容器完整性相關要求。USP 1207提到，包裝完整性對於產品在使用前能維持其產品品質符合規格與無菌性是必要的。在產品生命週期中之包裝完整性測試方法可以下圖摘要：

Package Integrity Testing in the product life cycle

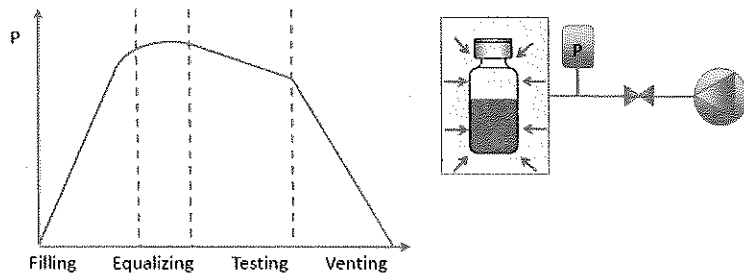


以下就各種檢測方法及其原理概述：

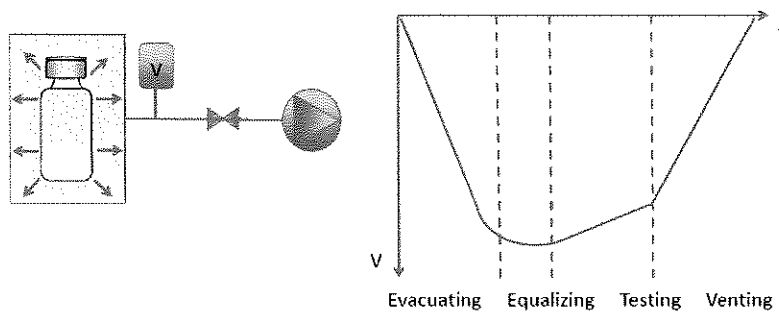
1. **Headspace Analysis:** 二極體雷射源射出雷射穿透容器到達偵測器，檢測容器中的氧部分壓力、總壓力或二氧化碳，其結果作為判別充填/上膠塞失敗或洩漏。



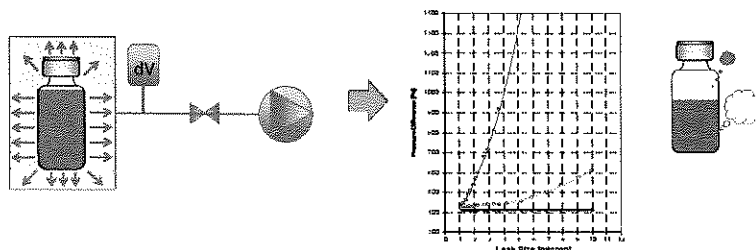
2. **Pressure decay:** 對容器加一定壓力，持壓一段時間，計算該段時間壓力下降比例以判定是否洩漏。測試週期分為四階段，加壓→平衡→持壓測試→洩壓，對於10 um 孔洞測試週期全程時間約6秒。



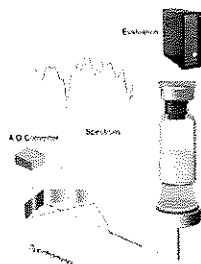
3. Standard vacuum decay: 對容器抽真空，真空度約300~900 mbar，計算該段時間壓力上升比例以判定是否洩漏，檢測周期內有四個階段，抽真空→平衡→持壓測試→破真空，整個檢測週期約6秒(對於10 um孔洞)。



4. Deep vacuum decay: 以低於水三相點壓力測試含液體的容器，若待測容器有孔洞洩漏，則液體會被蒸發成氣體，增加檢測系統中壓力，以判定是否洩漏。



5. NIR: 此種方法用於凍晶產品的凍晶製程監測、分析與最適化凍晶製程。通常以tungsten-halogen lamps作為光源，產生電磁輻射(這是一種特定波長的高強度能量)，打到樣品穿越樣品後，輻射光經狹窄光閘進入全息反射光柵，再經由訊息轉換成近紅外線光譜，測定凍乾產品中水分殘餘量。

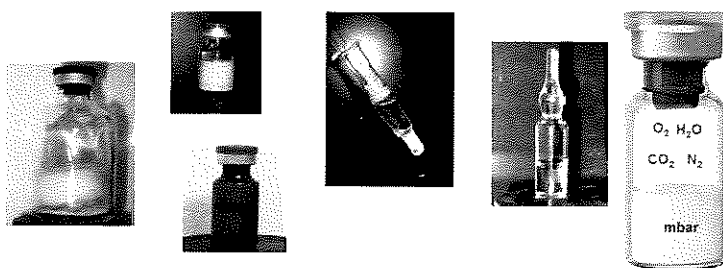


(三) Head Space Applications in Pharma

講師前言先介紹製程知識與確效間連結之重要性，FDA曾經提到:一個成功的確效計畫是基於對產品及製程研發的知識資訊。這些知識與理解為建立一個方法以控制製程產出符合預計品質的產品。因此，業者必須認知產品品質必須提升，以科學為基礎之分析數據是一個方法，最終目標是對製程有統計學上信心，非破壞性產品分析方法是製程監控之實現也許可達成前述目標。本節課程主要介紹以雷射光穿透樣品頂端空間之分析技術及應用實例。

1. Laser-based headspace technique

容器頂端樣品分析技術可以測得氧氣、水蒸氣、氮氣(或真空度)、二氧化碳(mbar)。



這個技術目前用於

研發部門-包裝形式、處方、製程之研究

製造部門-At line 或 In line 製程監控、At line 或 In line 最終容器檢查

QC部門-放行試驗、安定性試驗、OOS調查

2. Application

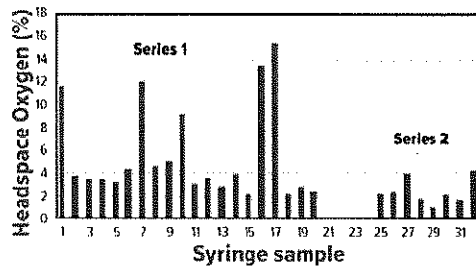
(1) 容器頂部氣體分析技術應用於對氧敏感之處方產品

例:檢測含有抗氧化劑產品之含氧量與時間之關係，總分析時間約10分鐘(研究期間，所有樣品每天檢測)，每樣樣品平均約測8~9秒

此方法可以檢測安定性試驗之終點時間之產品內氧含量與氧化速度。因為是非破壞性方法，檢測所需樣品很少，另外優點是檢測時間很快、檢測結果不受操作員技巧影響。

(2) 容器內充氮的最適化研究

例:對一條新的syringe 充填線(有8支充填針)，要監測容器內氧含量與最適化充氮過程，目標容器內氧含量5%以下，但仍有部分充填針所充之syringe 內氧含量為8~16%，此時，調整充氮速度、抽走空氣使氧含量降低並穩定，這種最適化過程可在一個下午即完成。

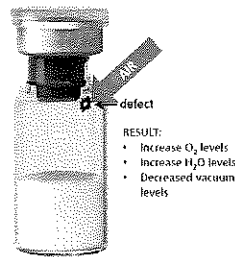


(3) vials容器完整性測試

對於vials容器常見的漏裂原因，大致可分為玻璃本身因素或封合因素

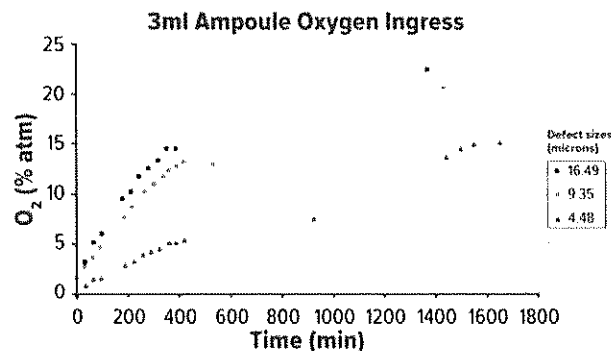
- i) 玻璃本身因素: 玻璃有裂、進廠的玻璃缺陷、機台設定不當、粗魯的操作等原因造成玻璃裂縫
- ii) 封合因素: 產品位於邊緣、膠塞位置不當、封蓋不適當、膠塞與vial組合不好、在凍乾機與鎖蓋機間膠塞突然向外突出

因此，若玻璃瓶有裂縫或蓋不完整，外界空氣進入可導致瓶內氧氣含量增加、水分含量增加、減少真空度。



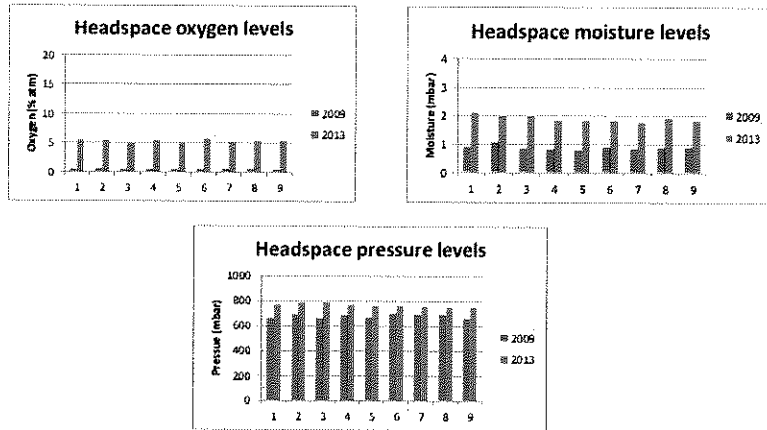
應用容器頂部分析方法於容器完整性試驗，可以進行定量的確效

例: 不同裂縫大小與一定時間下之瓶內氧含量變化



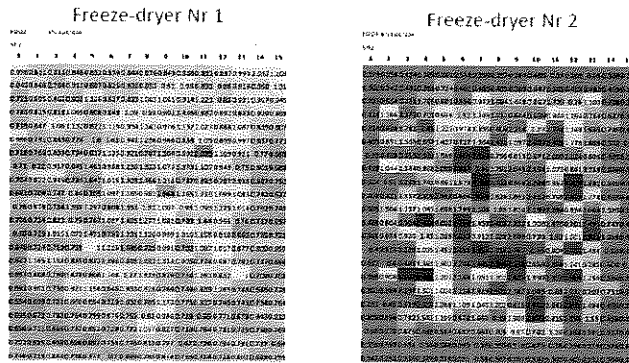
也可以應用於凍乾產品的架儲期期間檢測容器頂部氧含量、水分含量與壓力。

例: 容器頂部水分增加2倍、氧增加5%atm，相對的容器頂部的壓力也增加。



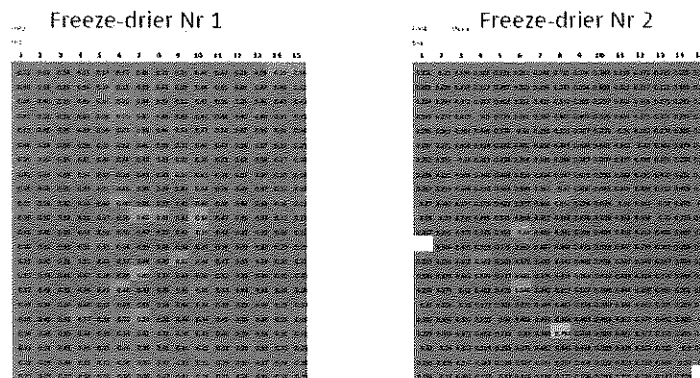
(4) 凍乾機艙內水分分布測試，凍乾行程最適化

例:凍乾機艙相等性試驗，兩台凍乾機尚未最適化凍乾行程，5% sucrose in vial,以容器頂部分析試驗檢測各vials頂部水分，結果如下:



- Freeze-dryer No1: 水分分析0.8至1.4% Karl-Fisher(KF)，壓力0.65 至 2.04 mbar，有邊緣效應(靠近艙體、門周圍的有較低的水分含量)。
- Freeze-dryer No2: 水分分析0.6至2.2% Karl-Fisher(KF)，壓力0.18 至 3.79 mbar，有邊緣效應(靠近艙體、門周圍的有較低的水分含量)。
- 邊緣效應:從產品倉體內壁產生的輻射熱會使層板周圍的vial較層板中央的vial 較快乾燥。輻射熱來自聚丙烯材質門，因此靠近門前面的產品較快乾燥。因這個理由，產品凍乾機的門常被設計為金屬材質及較小的視窗。

以Headspace moisture 分析樣品，經過凍乾行程最適化，可看到兩台不同的凍乾機可產生較為均一的凍乾結果。



六、 Primary Packaging(一級包裝容器)



(一)How to mitigate and control Biodrug challenges for glass Primary Packaging: A Manufacturing approach

從傳統化學藥品到生物藥品，全球的銷售額預計2014年至2020年從1610億美元成長到2870億美元，生物藥品複合年均增長率為10.1%(傳統化學藥品為4%)，亦即越來越多生物藥品的注射產品，生物藥品多為複雜分子可能與容器或封蓋系統產生化學反應，生物藥品性質通常較高黏度，投與劑量可能也較高。

現今成功的製造廠須從過去安於現狀的生產模式改成可以面對多種挑戰、小批量生產、產品必須能快速上市的彈性製造廠。

另一方面，為讓住院病人出院回家後的醫囑順從性提高及有較好的生活品質，就非常需要一個使注射變得容易的方式。

Stevanato group 生產之注射劑容器其中兩種 Nexa(卡式管)與 Alba(容器管壁內塗佈一層特殊物質隔離玻璃與藥液)，注射劑產品包裝容器、投與方式與潛在的問題可由這張簡表了解，例如要考量鎢(Tungsten)殘留、管內塗佈 silicone oil、多種接觸材質、玻璃分層現象、機械力阻抗度、高黏性或高容量藥液等，這些因子可能造成如 silicone oil 導致藥物凝集、藥液中產生微粒子；玻璃分層現象可能藥液中出現玻璃粒子而需回收等，該公司生產的兩種容器 Nexa 與 Alba 可依個別產品面臨的問題做選擇。

FACTOR	CONCERNS FOR CCS SUITABILITY				
		Nexa	Alba	Nexa	Alba
Tungsten residues	<ul style="list-style-type: none"> Oxidation Aggregation Syringe-to-syringe variability of residuals 			●	●
Silicone oil	<ul style="list-style-type: none"> Aggregation Sub-visible and visible particles Functionality challenges 			●	●
Multiple contact materials	<ul style="list-style-type: none"> Organic and inorganic leachable (Rubbers of stopper / RNS, needle glue) Latex allergy Compatibility 		●	●	●
Delamination	<ul style="list-style-type: none"> Product recall Particles Glass lamellae 	●	●		
Mechanical resistance	<ul style="list-style-type: none"> Risk of breakages Cracks 	●	●	●	●
High viscosity high volumes	<ul style="list-style-type: none"> Need of big volume cartridges (barrel) Integration with LVWI 			●	●

以下分別簡介 Nexa 管瓶與 Alba 管瓶之優點:

1、 Nexa 管瓶優點:

- Syringe:低鎢製程、低附著性粹出物、微粒子釋出減少
- Vials:低玻璃分層現象
- 適當的 Silicone 塗佈處理
- 容器維度相容性
- 增加機械力阻抗度
- 可進行 100%照相檢查

2、 Alba 管瓶優點:

- 低粒子釋出
- 粹出物與滲出物減少
- 無玻璃分層傾向
- 功能表現很好

(二) Polymer-Based Pre-fillable Syringes designed to Minimize the aggregation risk of Sensitive Biodrugs

1. 高致敏性生物藥品的挑戰,例如過去曾有一個藥品Peginesatide (Omontys ®; Affymax,Inc.), 上市不到一年即自主性下架,因為49個案例發生過敏性休克,其中7例死亡,推測可能原因為藥品中有些微粒物質導致過敏反應。
2. 許多因子會導致發生免疫反應,可參考FDA guidance(Guidance for

Industry; Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (August 2014)), 例如:蛋白質凝集可能誘發或促進免疫反應、化學性修飾如氧化作用可誘發免疫反應、0.1~10 um 微粒子有很大潛能成為致敏原、容器釋出的物質可能促進以化學反應修飾的蛋白質藥物產生的免疫反應。

3. USP 幾個新章節與容器釋出的物質或容器要求有關，如USP <1663> Extractables good practice、<1664> Assessment of leachables、USP <661.1> and <661.2> 塑膠包裝容器、USP <1787> Measurement of sub-visible particulate matter in therapeutic protein injections。
4. 有些潛在因子會影響pre filled syringe生物藥品的品質，如物理性壓力、化學性壓力等(詳見下表)。

Factors potentially affecting biopharmaceutical PFS quality

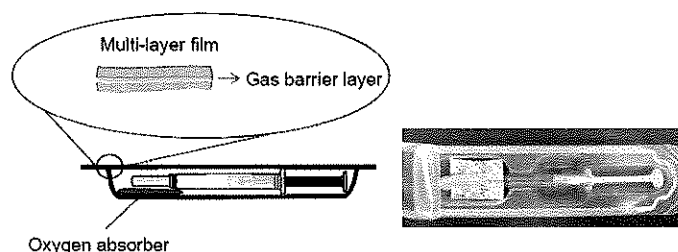
Various causing factors = need a system approach

Factor	Issue	Caused by
Physical stress	Aggregation by silicone oil	Silicone oil
	Aggregation by tungsten	Manufacturing process
	Aggregation by glue	Manufacturing process
	Aggregation by excess physical stress	Head space
Chemical stress	Denaturation by leachables from container closure	Leachables
	Oxidation by dissolved oxygen	Dissolved oxygen
	Oxidation by remaining radicals	Irradiation
Others	Breakage	Component
	Delamination	Component
	Particles	Manufacturing process

5. Polymer based pre-filled syringes 有幾個特點:

- Polymer 材質，不易破
- 可避免蛋白質凝集(syringe 製程未有Silicone oil)、低微粒物質釋出
- 可避免蛋白質氧化:進行蒸氣滅菌時，不會產生自由基、二級包裝加入氧吸收劑，可避免溶解的氧氣氧化蛋白質藥物
- 可粹出物質減少(以蒸汽滅菌方式實驗)

The de-oxygenated package system



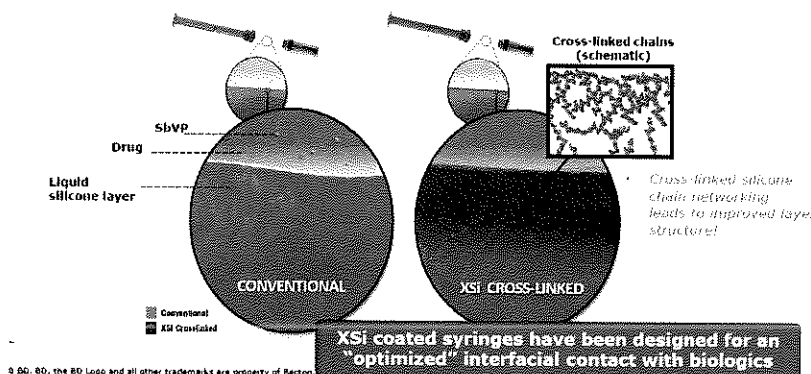
(三) Silicone Oil-related challenges for Biopharmaceuticals and potential Solutions

每年有超過500萬劑生物藥品以prefilled syringe方式投與注射，很多有慢性病的病人須自行注射藥物治療。

以過去多年製造經驗，玻璃仍是用來製造prefilled syringes的首選材質，然而，玻璃內壁塗佈的silicone oil作為潤滑劑，仍產生一些顧慮。以下列舉可能由silicone oil 產生的議題：

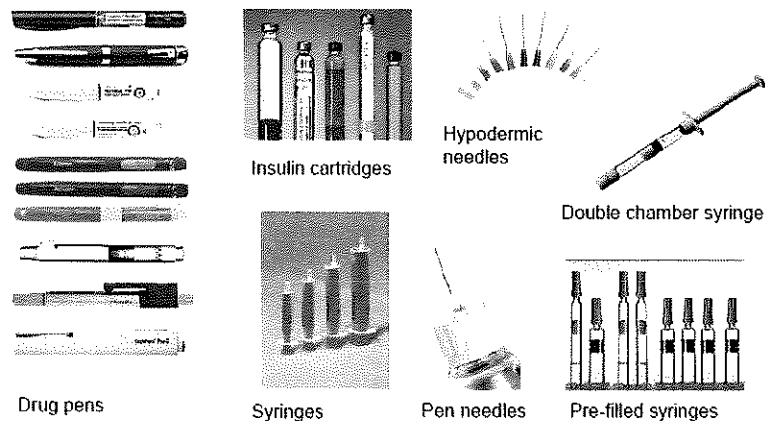
1. 品質管制:silicone 由管壁脫離可能產生微粒(sub-visible particles)，微粒累積可造成藥品開發與品質管制的困擾，例如可能干擾辨識潛在的蛋白質凝集。
2. 符合藥典微粒要求: silicone 由管壁脫離可能產生微粒(sub-visible particles)，微粒可能導致不符合USP 788 注射液劑微粒子限量，致使產品註冊失敗，特別是大容量容器或採用aggressive formulation(強烈的處方)。
3. 自動注射器注射失敗:Silicone 潤滑層完整性對syringe 滑動及對於自動注射器表現是相當關鍵的。Silicone 層會隨著時間裂解，注射劑量不足，可能變成藥品療效有效性的障礙，特別是採用aggressive formulation的藥品。
4. 投與劑量不足:Silicone產生的微粒子可能使藥品劑量部分產生降解，導致病人注射劑量不足，特別是需要高劑量投予的藥品。
5. Immuno-genicity 免疫原性(治療性蛋白藥品活性本身或所含相關蛋白所引起的不良免疫反應)Silicone 微粒釋出至藥液中產生蛋白質藥品與silicone 聚集誘發病人免疫反應對抗治療。

為解決上述議題，BD公司發展出新技術塗佈 silicone(BD XSi™ technology)，這種特定silicone分子間以網狀連結，增加塗佈層結構穩定，減少silicone 粒子釋出，間接增加藥品與容器間相容性。



七、 Devices (裝置)

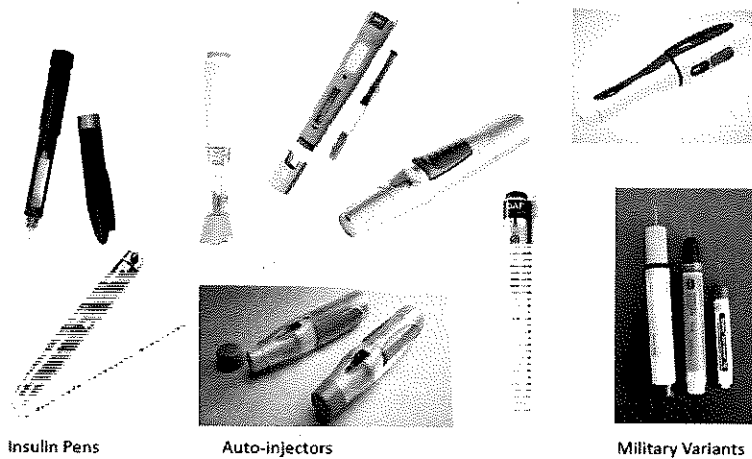
(一)How to Test Primary containers and assembled devices for parenteral drug delivery



1. 本節課程主要簡介注射容器種類與測試方法依據，注射容器有筆型、管型、syringe、prefilled syringe、雙室Syringe、針頭有筆型針頭、皮下針頭。
2. 注射容器檢測依測試容器種類而有不同ISO依據，如下：
 - ISO 11040-4: Prefilled syringes — Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled ready for filling
 - ISO 11040-8: Prefilled syringes — Part 8: Requirements and test methods for finished prefilled syringes
 - ISO 80369-7: Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
 - ISO 80369-20: Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 20: Common test methods(ISO 594-2: Conical fittings with 6 % (Luer) taper for syringes, needles and certain other medical equipment –Part 2: Lock Fittings)
3. ISO 11040-4/-8: Mechanical characterization測試以下項目：
 - C1 Flange breaking resistance
 - C2 Luer cone breaking resistance
 - E Glide force test method to evaluate syringe lubrication

- F Needle penetration test
- G1 Needle pull-out force
- G2 Closure system liquid leakage test
- G3 Luer lock adaptor collar pull-off force
- G4 Luer lock adaptor collar torque resistance
- G5 Luer lock rigid tip cap unscrewing torque
- G6 Pull-off force of the tip cap or the needle shield

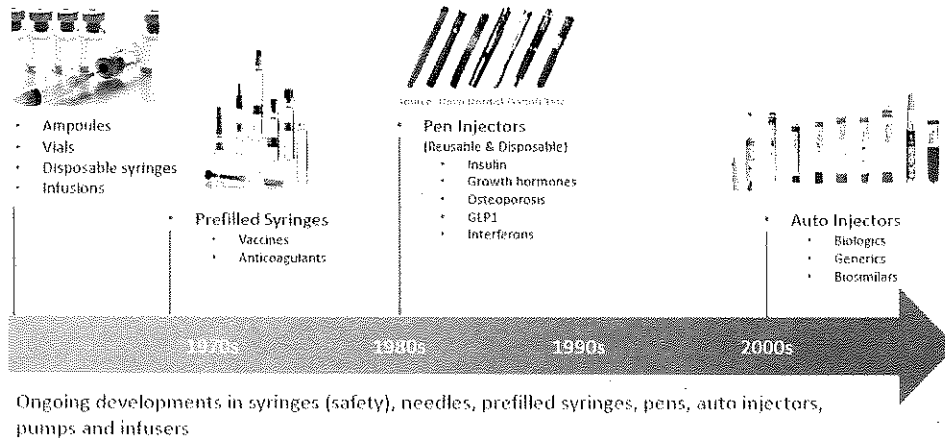
4. Pen/Auto-injector Systems，有以下這些形式的筆型/自動注射器，依不同類別容器而有不同檢測依據，如下所列:



- ISO 11608-1: Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 1: Pen-injectors
- ISO 11608-2: Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 2: Needles
- ISO 11608-3: Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 3: Finished cartridges
- ISO 11608-4: Pen-injectors for medical use - Requirements and test methods - Part 4: Needle-based injection systems containing electronics
- ISO 11608-5: Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 5: Automated functions
- ISO/DIS 11608-6: Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 6: On-body delivery systems

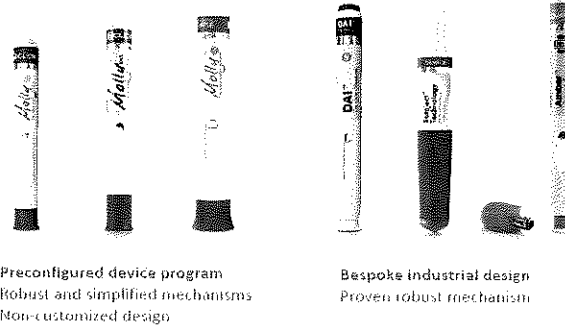
(二) Device development and lifecycle management in modern drug delivery:

options to differentiate with a market-accepted platform



1. 注射容器發展歷史回顧，從最早ampoule、vials、拋棄式syringes、大型輸注液瓶，到1970年代prefilled syringes、1980年代筆型注射器、2000年代自動注射器，為何病人可自行注射器在市場受歡迎，原因可分析為下列幾點：
 - 在家治療時增加方便性
 - 自行注射增加安全，減少風險(如針頭不見)
 - 以病人為主體的注射容器，憑直覺可容易使用的
 - 注射劑量為單次
 - 皮下注射方式可有較好的注射深度與技術
 - 在醫療上可避免注射錯誤與浪費
 - 增加病人醫囑順從性
 - 減少住院花費
2. 設計注射容器有9大因素需要考慮，如可注射方式投與的藥品主成分、syringe 供應商、充填製程、容器設計商、容器製造商、人員、自動化機械供應商、最後的容器組裝、標示與包裝系統等。
3. 注射容器研發過程包含使用者規格(URS)、設計與研發、製程、HF studies(formative, summative)、安定性、製程確效、充填、最終商品化，這些研發過程相當耗費時間。
4. 因此使用已經配置好組件的注射容器可解決研發容器耗時耗力的問題，減少投資費用，較快符合法規單位期待等。

UTILIZING PRECONFIGURED DEVICE TECHNOLOGY TO ADDRESS INDUSTRY NEEDS



A preconfigured offering can address the core elements of device development

八、 Product Development with a Pre-filled Syringe (以 pre filled syringe 探討產品發展)

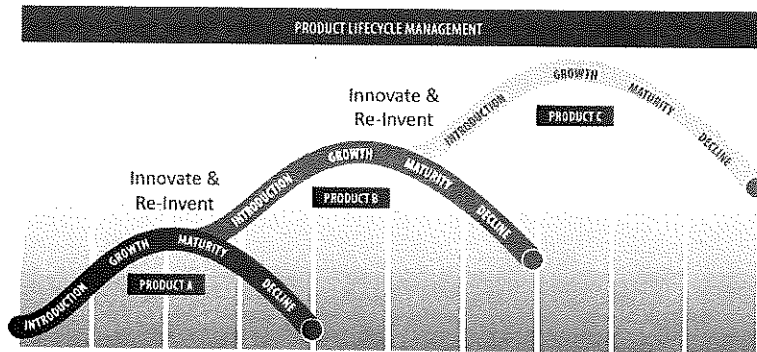
(一) Product development with a pre-filled syringe

1. 本節講者為Vetter 製藥廠代表，為一專門代工生產注射液劑產品的藥廠，客戶提供藥液給該廠進行充填，充填型式可有 vial, cartridge, syringe。
2. Prefilled syringes 的好處可列出以下幾點:
 - (1) 臨床試驗:
 - 單一劑量減少昂貴的主成分耗損
 - 充填量能更為精準
 - 減少投與劑量錯誤或誤用
 - 較少配製藥品或投與藥品的步驟
 - 對醫療人員造成傷害風險減低
 - 對使用者友善的系統可改善臨床試驗接受度
 - (2) 量產市場:
 - 改善病人使用方便性
 - 對競爭的產品產生產品差異化
 - 對於複雜化合物有精確的劑量
 - 減少充填過量以減少浪費昂貴的主成分
3. 以藥品臨床試驗不同階段，而有不同藥品充填容器型式，通常臨床試驗第一階段為 vials，第二階段或第三階段，可能選擇 vials 或 syringe 來發展上市產品，或是臨床試驗直到試驗的劑量確定後，上市產品可能為

vials 或syringe。

(二) Competitive advantage for Biosimilars through combination products and lifecycle management

本節講者從產品生命週期管理角度說明，以A產品從研發到新上市、市場銷售成長到衰退，較理想的公司產品發展策略是當A產品上市成熟後，應再導入另一新產品B，然後B產品上市成熟後再導入產品C。



以下舉一些產品發展例子，例1:如將凍乾產品轉換成穩定的液體劑型，其中好處與挑戰分別為好處:病人安全性及對使用者友善、因較少充填過量所以減少花費；但挑戰為容器、藥液之相容性須研究，病人使用方式需改變、液體劑型可能有研發失敗風險或是無法取得法規單位同意的風險等。如Lucentis(Ranibizumab injection)

例2:將凍乾產品vial 轉換成lyo prefilled solution，其中好處prefilled 型式較易使用；挑戰為容器、藥液之相容性須研究，容器與裝置及使用者習慣等亦須研究，如Bydureon。

整體而言，產品開發希望朝著這幾個方向，縮短研發時間盡快上市、減少製造成本、獲得病人與醫療人員喜愛、減少產品回收風險、產品有創新及差異化，以達到企業永續經營。

肆、心得及建議

一、 建立生物藥品訓練平台，豐富專業領域國外講師資料庫

生物相似藥發展快速，國內生物藥品講師人才貧乏，為提升生物藥品廠的稽查水平，以及生物藥品產業的發展，可以透過國外生物藥品廠講師經驗

的分享，及專業領域教育訓練平台的建立，增加稽查人員對生物藥品之熟悉度，使得稽查品質能與國際接軌。

二、持續宣導最新之 PIC/SGMP 觀念，鼓勵業者參與相關國際會議

隨著生物藥品製藥技術的更新與藥品品質管理概念的精進，GMP 的觀念早已跳脫過去的靜態死板，演變為今日之動態活水。同仁歷年所參與之各式國際會議，均攜回藥品品質管理之最新趨勢，並透過說明會、GMP 電子報及實地查廠時之溝通等形式傳達給業者，期待達到同步向上提升之效。

多數國內藥廠限於經營規模等因素，長期以來只專注於國內市場，GMP 觀念亦停滯不前，惟世界局勢已有劇烈變化，閉門造車對於產業發展極為不利，本次會議亦未見台灣製藥廠業者參加，因此，建議業者能多多參與相關之國際會議，或結合公協會之力量，以擴大視野，醞釀產業進步之動力。