

出國報告（出國類別：研究）

赴韓國仁川參加 PDA 「2023 生物製劑無
菌操作會議（2023 PDA Aseptic
Processing of Biopharmaceuticals
Conference）」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：黃昱裴技士、張家維技士

派赴國家/地區：韓國

出國期間：112年10月30日至11月2日

報告日期：113年1月22日

摘要

自從我國衛生福利部食品藥物管理署（Taiwan FDA）於102年1月1日正式加入 PIC/S 組織，成為第43個會員國後，戮力使我國藥品 GMP 標準及稽查品質與國際協和一致，面對製藥產業科技日新月異，透過積極參與國際性組織辦理之會議，汲取新知並了解未來產業技術的發展趨勢。

無菌製劑協會（Parenteral Drug Association, PDA）是一個非營利性組織，致力於制定無菌藥品相關實用技術文件的專業單位，透過定期舉辦不同主題的研討會和技術課程，促進技術和專業知識的交流。本次會議由該協會於112年10月31日至11月1日在韓國仁川舉辦，課程內容係從法規面與技術面，區分為八個不同的主題，會議邀請美國 FDA、韓國 MFDS 以及各大生物藥品設備廠商，分享他們在稽查經驗、無菌操作、以及因應新版無菌製劑 GMP 法規（PIC/S GMP Guide Annex 1）所發展的新技術等，以案例研究及小組討論方式進行。內容包括新版 PIC/S GMP Guide Annex 1及汙染管制策略的實施、無菌操作技術與更新、細胞與基因治療法規要求、減少人為錯誤與品質改進、以及藥品、器械與包裝等議題。

透過參與這次會議並與來自各國的與會者互動，學習關於生物製劑製程操作技術、製藥容器及包裝完整性等方面的專業知識。同時，也更深入了解其他國家的法規要求及最新的國際管理趨勢，強化生物藥品製藥技術方面的知識，並將習得資訊與知識內化為稽查員的專業知能，應用於國內藥品 GMP 稽查，並帶動製藥業者提升製藥產業技術與水準。

目次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
參、會議內容重點摘要.....	5
肆、心得及建議.....	18

壹、目的

隨著製藥產業科技日新月異，以及全生命週期管理概念的導入，需要強化稽查員的專業知識，以更深入瞭解無菌藥品和新興生醫藥品的生產製程與管制措施等；同時，建立我國與其他稽查員之間的直接溝通管道，透過參與藥品相關國際組織所舉辦的研習活動來實現上述目標。

本部食品藥物管理署派員參加由 PDA 主辦的「2023生物製劑無菌操作會議」，與來自各國的與會者進行交流，專注於學習生物製劑製程操作以及製藥容器與包裝完整性等專業新知。同時，汲取其他國家的法規要求和最新的國際管理趨勢，將有助於強化我國稽查員在無菌/新興生醫藥品製藥技術方面的知識，並將所獲資訊內化為我國稽查單位之知識與查核量能，同時，也有助於建立國際合作關係，交流各國 GMP 管理方式，精進我國的管理制度。

貳、過程

一、行程：

本次會議出國人員經奉派於112年10月30日啟程赴韓國仁川，於10月31日至11月1日參加「2023生物製劑無菌操作會議（2023 PDA Aseptic Processing of Biopharmaceuticals Conference）」，並於112年11月2日返抵國門，行程及工作紀要如下：

日期	行程/工作紀要
112年10月30日（星期一）	啟程至韓國仁川
112年10月31日（星期二）	2023生物製劑無菌操作會議 第一天課程
112年11月1日（星期三）	2023生物製劑無菌操作會議 第二天課程
112年11月2日（星期四）	返程

二、「2023生物製劑無菌操作會議（2023 PDA Aseptic Processing of Biopharmaceuticals Conference）」：

本次研討會由無菌製劑協會（Parenteral Drug Association, PDA）於112年10月31日至11月1日在韓國仁川舉辦，內容包含「新版無菌製劑 GMP 法規（PIC/S GMP Guide Annex 1）及汙染管制策略之實施」、「無菌操作技術與更新」、「細胞與基因治療法規要求」、「人為錯誤減少與品質改進」及「藥品、器械與包裝」等議題，與會人員包括美國 FDA 藥物評估與研究中心(CDER)、韓國食品藥物安全部(MFDS)、PDA 及各家廠商代表，分別來自 DATWYLER、SHL MEDICAL、STEVANATO GROUP、BAUSCH+STRÖBEL、BIOMÉRIEUX、BIO-LINK、ECOLAB LIFE SCIENCES、ELLAB、GMP PRO CO., LTD.、FRANZ ZIEL、NOVATEK INTERNATIONAL、OPTIMA、QUALITY EXECUTIVE PARTNERS, INC. (QXP[®])、QUASCENTA、SMARTSKIN TECHNOLOGIES、STERIS LIFE SCIENCES、APBN、BIOSPECTRUM ASIA、COLD CHAIN PLATFORM、PHARMA FOCUS ASIA，計19家廠商。研討會課程採講師授課方式進行，內容主要分為8大主題，詳如下表：

日期/地點	10月31日/仁川喜來登大飯店
時間	課程
8:30-8:35	SESSION I OPENING SESSION-REGULATORY AGENCY PERSPECTIVE

8:35-8:55	REGULATORY TRENDS IN ASEPTIC PROCESSING
8:55-9:15	FDA PERSPECTIVE ON PRE-APPROVAL INSPECTIONS, COMMON FINDINGS AND FACTORS LEADING TO SUCCESS
10:00-10:05	SESSION II ANNEX 1 AND CCS IMPLEMENTATION
10:05-10:35	IMPROVEMENTS AND IMPLEMENTATION OF A CONTINUOUS ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM
10:35-11:05	APPLICATION OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS FOR THE MONITORING AND CONTROL OF CELL CULTURE PROCESSES
11:05-11:35	CASE STUDY ANALYSIS ON ASEPTIC PROCESS CONTROL CONSIDERING EU GMP ANNEX 1
11:35-11:55	IMPLEMENTATION OF PUPSIT TO COMPLY WITH ANNEX 1
13:45-13:50	SESSION III ASEPTIC PROCESSING • TECHNIQUES, TECHNOLOGIES & UPDATES
13:50-14:20	PDA' S PROPOSED ANSI STANDARD QRM (TOOL) FOR ASEPTIC PROCESSING:AN OVERVIEW OF WHAT IS IN THE WORKS
14:20-14:40	AIRFLOW VISUALIZATION; SMOKE STUDIES
14:40-15:00	JANSSEN VACCINE: A CASE STUDY ON VISUAL INSPECTION IMPROVEMENT BASED ON FDA' S DRAFT GUIDANCE
16:00-16:05	SESSION IV CELL & GENE THERAPY
16:05-16:25	KOREA'S ATMP REGULATION' S REQUIREMENTS, SCOPE, AND CHARACTERISTICS: HOW ARE THEY DIFFERENT FROM THE EU AND US?
16:25-16:45	EVOLUTION OF ASEPTIC-CONTAINMENT IN BIOLOGICAL AND ATMP PRODUCT FILLING
16:45-17:05	OPTIMIZATION OF ASEPTIC MANUFACTURING RISK MITIGATION STRATEGIES FOR ATMPS

日期/地點	11月1日/仁川喜來登大飯店
時間	課程

9:00-9:05	SESSION V HUMAN ERROR REDUCTION AND QUALITY IMPROVEMENT IN ASEPTIC ENVIRONMENT, PART I
9:05-9:25	MFDS INSPECTION LESSONS LEARNED OR TREND/EXAMPLE
9:25-9:45	QUALITY MANAGEMENT MATURITY GUIDELINES
10:45-10:50	SESSION VI HUMAN ERROR REDUCTION AND QUALITY IMPROVEMENT, PART II
10:50-11:20	COMPETENCIES FOR STERILITY ASSURANCE PROFESSIONALS
11:20-11:50	A PATHWAY FOR COMPETENCY DEVELOPMENT FOR STERILIZATION AS A SUBJECT
11:50-12:20	HUMAN FACTOR CONTROL STRATEGY FOR ASEPTIC MANUFACTURING: SB & VIRTUOSI
13:50-13:55	SESSION VII DRUG, DEVICE AND PACKAGING, PART I
13:55-14:15	UPDATES ON TECHNICAL REPORT NO. 73-2: APPLICATION OF MEDICAL DEVICE REGULATIONS, ANNEX I REQUIREMENTS (GSPRS) FOR STAKED NEEDLE SYRINGES
14:15-14:35	BRINGING AN INNOVATIVE AUTO-INJECTOR TO MARKET THROUGH INDUSTRY COLLABORATION
14:35-14:55	CASE STUDY: AUTOINJECTOR ASSEMBLING AND CONTROL PROCESSES
15:55-16:00	SESSION VIII DRUG DEVICE AND PACKAGING, PART II
16:00-16:20	KEY STERILIZATION AND MANUFACTURING CONSIDERATIONS FOR CARTRIDGE-BASED AUTOINJECTOR SYSTEMS
16:20-16:40	A NOVEL APPROACH TO REACH EU GMP GUIDELINE ANNEX 1 REQUIREMENTS
16:40-17:00	VIRAL SAFETY OF CLEANED SURFACES
17:30-17:40	CLOSING REMARKS

參、會議內容重點摘要

一、美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）顧問與專家以監管單位的角度分享目前無菌加工的管理趨勢

- （一）為了確保用藥民眾的安全，無菌藥品的無菌性尤其重要，無菌保證須透過廠房設施建置維護、設備驗證、維修保養、無菌製程的設計、優良的作業程序、以及人員良好的無菌觀念和操作等面向來達成，在藥品製造過程中，人員常常是最大的汙染源，可能透過接觸或空氣中的微粒子對產品造成汙染，因此，需要定期評估人員的操作程序合規性及無菌操作，並由品質管理部門進行定期監控，以防止設計良好的系統因人員不當操作而遭到破壞。
- （二）在課程中，講師分享了美國 FDA 近期監管中發現的不良情況，包括以下方面：
 - 1. 無菌技術和行為不當：包括未適當消毒手部，破壞保護產品無菌性之第一手空氣，以及在物料進入潔淨度 ISO 5區域前消毒失敗等，並透過實際操作影片講述可能導致汙染之行為與動作。
 - 2. 潔淨室與生產線設計不佳：製程須要許多人為介入操作，通過 HEPA 過濾之空氣無法保護整條無菌生產線。
 - 3. 煙流測試：非採動態方式執行，未模擬關鍵介入行為，煙流測試結果顯示非單向氣流，氣流可視化程度不足。
- （三）對於無菌製程，FDA 會審閱空調系統驗證、環境監控數據、設備驗證、無菌製程模擬以及容器完整性、無菌性與去熱原的驗證作業等。
- （四）來自美國 FDA 的 Bernard S. Marasa 分享了美國 FDA 管理制度、歷年執行國內外製藥廠查核的次數，以及分析117份查核報告中的缺失事項，前三名分別為清潔作業、無菌操作及設備驗證。
- （五）透過講師們的介紹，我們了解到近年來 FDA 查核關注的重點，以及製藥廠常見的缺失態樣等，課程內容貼近實際稽查實務，所學內容可應用到未來查核中，讓我們能夠識別可能需要特別關注的議題。

二、PIC/S GMP Guide Annex 1與交叉汙染管制措施（Contamination Control Strategy, CCS）的實施

- （一）國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）於111年9月9日公布 Revised Annex 1（Manufacture of Sterile Medicinal Products）to Guide to Good Manufacturing

Practice for Medicinal Products (以下以新版 PIC/S GMP Guide Annex 1 簡稱)，相關規定除 8.123 點自 113 年 8 月 25 日生效外，其餘自 112 年 8 月 25 日生效。本堂課主要就前述改版 PIC/S GMP Guide Annex 1 內容進行分享。

(二) 課程包含了幾個重點：

1. 來自 NRCM 的 Marc Glogovsky, MS, S.M. 介紹在新版 PIC/S GMP Guide Annex 1 上路後，要如何去改善和執行連續性的環境監測，以確保符合指引之要求，內容從指引改版的原因，說明風險評估的重要性與執行方法，以及定期確認其有效性，後續對於環境監測兩大部分，微生物與微粒子監測分別進行講述，微生物監測部分，講述了取樣方法確效、培養基厚度與培養時間、浮游菌取樣量、注意事項、取樣器介紹，落下菌擺放位置評估以及擺放時間等；微粒子監測部分則提及取樣管路要如何設計，需要避免過長或有彎曲摺疊情形導致微粒子沉降，以及微粒子取樣器的介紹。
2. 來自安進 (Amgen) 的講師 Mohammad Rashedi 介紹了如何應用機器學習演算法 (machine learning algorithms) 去監測和控制細胞培養製程，以減少花費、增加成功機率、並改善產率和品質問題，透過不同粒子振動導致非彈性散射現象的拉曼效應，以及 Just-in-time learning (JITL) 與 Convolutional neural network (CNN) 技術，更能準確的執行預測，最後則介紹了 Model predictive controller (MPC) 實務應用結果。
3. 韓國當地藥廠 Hanmi Bio Plant 分享自身經驗，因應 PIC/S GMP Guide Annex 1 的改版，廠內如何執行與新版規定之間的差異分析，建立 CCS 進行評估，流程為審視法規要求，差異分析，擬定執行措施，並提供一些實際範例詳細介紹廠內如何執行。
4. 講師 Wayne Lee 介紹新版 PIC/S GMP Guide Annex 1 中，有關滅菌過濾器使用前、滅菌後完整性測試 (pre-use post sterilisation integrity test or PUPSIT) 進行介紹，說明如何執行以符合相關規範，由於滅菌過程有可能發生控制之外的事情，而且過濾器製造也並不可能每次都維持一致，因此執行 PUPSIT 有其必要性。課程內容也提及應該要對過濾器進行風險評估的項目，像是 SFQRM 研究的資訊 (掩蔽研究、過濾器故障調查)、過濾器和 SUT 供應商的完整性保證、過濾器和 SUT 組件製造、運送過程、交通、過濾器的滅菌、過濾器的儲存、拆包、安裝和使用，以及產品及過濾製程特性等。

(三) 第二部分的課程內容除了讓我們對於新版 PIC/S GMP Guide Annex 1的規範有更清楚的了解之外，更重要的是講師們分享了許多實務上如何去執行，能讓我們將法規規範與實務面進行結合，而不僅是進行條文說明，所學習到的內容未來也可以應用到實際稽查作業，檢視業者執行層面是否有不足夠之處，而一些新技術發展也讓我們了解到未來產業發產趨勢，會逐漸朝向自動化監測、培養的方向進行。

三、無菌製程與技術的更新

(一) 一開始，有多位講師們講述如何將品質風險管理(Quality Risk Manage,QRM)工具運用於無菌製程中，包括幾個關鍵面向，例如標準化方法、評估污染風險的一致性、注重評估控制的強度和有效性、將風險分級標準以、偏差最小化、推動組織制定污染控制策略，在風險發生前預測並降低風險，重點關注無菌製程中的污染風險、透過加強控制和優先考慮風險緩解措施的方法來確定流程改進的機會等。控制策略有效性依強度由弱到強分別為偵測、降低、預防及排除，為了要完全降低風險應盡可能採取較有效的控制策略。課程中講述內容為近年來的管理趨勢，逐漸強調預防而非檢測，而且除了初始執行風險評估與控制策略外，也注重持續的流程檢討與改善。

(二) 氣流可視化，是一種可以證明空氣不會從較低等級/較不潔淨的區域流到較高等級/潔淨等級較高的區域，也不會通過作業人員或設備，將污染轉移，是確保產品無菌性的重要研究方法。講師 Morgan Polen 的課程內容就是講述這部分的議題，內容包括：

1. 介紹氣流可視化之概念，其是一門科學，研究結果不僅僅只是通過或失敗，而是做為污染管制策略的一部分，氣流可視化研究後需要執行清潔作業等。
2. 空氣流動型態不良樣態介紹，如空氣流經人員或其他污染源再流到產品或關鍵表面，來自不受控制的污染源的空氣（冷卻風扇、熱源、冰箱或培養箱），氣流可視化研究沒有適當地呈現所測試的潔淨室中空氣模式的污染控制效果等。
3. 比較一般潔淨室、美國 FDA 的 GMP 要求以及 PIC/S GMP Guide Annex 1 的 GMP 要求差異，美國 FDA 和 PIC/S GMP Guide Annex 1 主要的差異在於美國要求的 GMP 法規沒有提及回復性測試（Recovery testing）和圍堵洩漏測試（Containment leak testing）。
4. 執行細節，包括相關標準（ISO 14644-3:2019）、氣流可視化所使用的追

蹤微粒（tracer particle）要使用安全、無毒易於清潔，且僅受氣流影響，透過在沒有氣流或非常微小氣流環境中追蹤微粒的流向以及消散時間評估設備是否適合用於執行氣流可視化等。

5. 無論測試使用何種材料，任何類型的煙霧研究都應作為主要污染事件進行清潔作業。

（三）新版 PIC/S GMP Guide Annex 1 規範所有已充填的注射用產品容器都應個別檢查外來污染或其他缺陷，在這部分的最後一堂課則由嬌生疫苗廠的 MinYoung Kwon 以案例研究方式分享如何改善廠內目視檢查的程序以符合法規要求，顆粒的來源可能是外來（Extrinsic）或內部（Intrinsic）產生，因此，一開始要先對顆粒來源進行釐清，從製程、可能導入的物質、顆粒種類等面向進行風險評估，之後發現到有缺陷時才能依照風險評估結果進行分類，將相關紀錄文件化後，持續監測可見顆粒並持續改進廠內評估方向，以達到生命週期的管理方式。

（四）這部分的課程除了提到新版 PIC/S GMP Guide Annex 1 的規範外，在很多部分都將風險評估的觀念導入管理，要做一個完整的風險評估作業，除了需要專業人才，還要有足夠的研究資料、充分的數據佐證、以及完備的紀錄，這部分在台灣製藥產業是較為缺乏的，業者需要改變過去既有的想法，才能跟上目前法規趨勢的演進。

四、細胞及基因治療產品管理現況及未來規劃

（一）本次會議於韓國仁川舉辦，主辦方邀請了當地業者分享了韓國新興醫療產品（Advanced therapy medicinal products, ATMPs）法規的要求，包括了廠房、設施、設備、人員、檢驗等，ATMP 產品包括新興再生醫學藥品（Advanced Regenerative Medicine）及新興生物藥品（Advanced Biological Product），新興再生醫學藥品則是利用人體細胞、動物細胞或遺傳物質提供的醫學治療，例如細胞療法、基因療法、組織工程療法等，而新興生物藥品可分為：

1. 細胞治療產品：透過物理、化學或生物操作（例如體外培養、增殖或選擇人類或動物的活細胞）生產的藥物。
2. 基因治療產品：含有遺傳物質的藥物。
3. 組織工程產品：將工程技術應用於人或動物的活細胞或組織所製造的藥物。
4. 新興生物組合產品：細胞治療產品、基因治療產品或組織工程產品與

醫療器材進行物理或化學組合而構成的藥物。

5. 其他含有細胞、組織、遺傳物質等的藥物。

(二) 最佳化 ATMPs 無菌製造風險降低策略，介紹了 PDA 對於商業製造 ATMPs 產品的 Points to Consider Document (PtC)文件，這位文件總共有16個主題，摘述幾個主題進行說明：

1. 主題1：對於製造 ATMPs 需要考慮的重點，採用密閉單次使用系統、Biosafety Cabinet (BSC)或是 isolator，因應使用不同的設備會決定後續的交叉汙染管制策略。
2. 主題2：潔淨等級與空氣流向的設計，因應不同的設備會有不同的設計邏輯，使用密閉系統可放置在相對潔淨等級較低的區域（如 Grade C），整體設計概念係以保護產品及避免汙染疑慮為主要考量。
3. 主題7：如何預防交叉汙染，採取的方式可能包括使用屏障系統，避免表面汙染，使用清潔與去活化方式等。
4. 主題14：充填與最終產品管理，使用方便且容易操作的填充技術可最大限度地降低汙染風險，同時確保產品容器的完整性。

(三) 對於幾個國家對於 ATMPs 的納管範圍，以下表簡單呈現：

When Cell processing are required	Korea	EU	US
Human Cells	A	A	A
Animal Cells	A	A	N/A
Blood or blood components	A	N/A	N/A

(四) ATMPs 是近年來藥物發展的趨勢，對於這方面的知識和經驗都較為不足，這部分的課程內容讓我們對於 ATMPs 有初步認識，並了解不同國家的管理制度差異，同時可透過一些技術文件，除了讓業者遵循以外，也能讓稽查員學習到需要關注的重點。

五、無菌環境下的人為錯誤減少與品質改善，第一部分

(一) 韓國食品藥物安全部（MFDS）執行生物製劑 GMP 查核

第2天第一場演講，由 MFDS 生物製劑品質管理組副組長 Ms. Yeonhae Han 分享，內容包含 MFDS 簡介、GMP 法規架構、稽查流程及經驗分享。

1. MFDS 簡介，其中與生物製劑相關部門：

- (1) Customer Risk Prevention Bureau：風險資訊部門，負責全球風險資訊監控。
- (2) Pharmaceutical Safety Bureau：臨床試驗政策部門，負責臨床試驗案

審核、GCP 查核。

(3) Biopharmaceuticals and Herbal Medicine Bureau :

甲、生物製劑政策部門：負責政策、法規及規範。

乙、生物製劑品質管理部門：負責 GMP、後市場監測。

2. MFDS 指引、稽查流程及經驗分享：

(1) 上市前查廠指引 (Pre-approval Inspection Guidance) 分為實地稽核、遠距查核 (因疫情或旅遊限制國家) 及書面審查。

(2) 遠距查核經驗分享：

甲、限制與挑戰：時差、有限的溝通管道、文件審閱 (共享) 的挑戰、安全政策 (MFDS)、保密政策 (廠商)、執行地點 (稽核員辦公室? 代理商辦公室?)。

乙、代理商或原廠的申訴：查核前或後要求資訊的增加。

丙、在下列情況下很有用：旅行受限 (如疫情、安全考量等)、需要緊急評估時……。

丁、雖然很有用，但無法取代實地查核。

(3) 例行性查核頻率：國內製造廠每3年一次；海外製造廠非定期 (依風險評估；300家生物製劑廠遍布30個國家)。

(二) 品質管理成熟度指南

1. 來自 BIOCON BIOLOGICS LIMITED 的首席品質主管 Mr. Michael Cutter，分析藥品短缺的根本原因之一為品質問題，而品質問題的根本原因是市場未能找出及獎勵具備成熟品質管理系統，專注於持續改進和及早發現供應鏈問題的製造廠。因此，建立開發評級系統，以激勵藥品製造廠投資，實現成熟的品質管理系統。美國 FDA 藥物評估和研究中心 (CDER) 正建立一個促進藥物製造機構品質管理成熟度 (QMM) 的計畫。QMM 計畫旨在促進強大的品質文化，表彰擁有優良品質管理規範的機構，並為可以加強品質管理規範的領域提供支持和建議。
2. CDER 正在開發的 QMM 原型評估方法將提供一種結構化、客觀的方法，以評估機構在五個實踐領域中的成熟度水平。包含：
 - (1) Management commitment to Quality：確立品質政策與目標，與商業目標一致，並傳遞給所有層級的員工；定期執行有效的管理審查。
 - (2) Advanced PQS：品質風險管理的方法、監控制程及產品品質、透過 CAPA、變更管制與來自製程及產品的資訊來改善作業流程。

- (3) Technical Excellence：積極提升產品、製程與服務的品質，並促進卓越營運（Operational excellence）、有效管理資訊與數據、綜合來自不同來源的資訊，確認提出的方案（如技術或設備或軟體升級）是否可解決問題。
 - (4) Employee engagement and Empowerment：員工願意提出可改善製造流程的建議、領導營造環境鼓勵員工分享想法、並理解他們的角色對於產品品質及病患安全的影響。
 - (5) Business continuity：建立第二供應商，以因應原料取得突然發生變化時仍可繼續運作；識別並減緩供應鏈固有的風險；預防性維護計畫的有效性-生產中斷的頻率。
3. 通過聚焦這些領域，原型評估方法將鼓勵機構重視對品質管理的整體方法。通過業界和 QMM 評估員之間的合作，原型評估方法將有助於支持對品質承諾的共同理解的發展，最終實現更可靠的藥品供應和積極的保障病患安全的目標。

六、人為錯誤減少和品質改進，第二部分

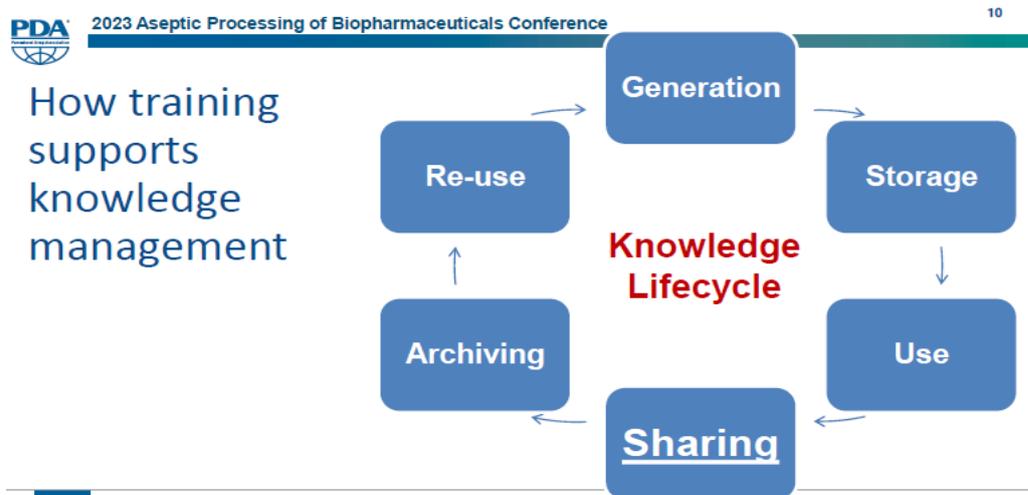
（一）無菌保證專業人員的能力

1. 隨著醫療製造部門展望未來，領導者們擔心在無菌保證領域將會出現技術專家的短缺。如果沒有足夠數量的人具有不同程度的技術知識、技能和專業知識，最直接受影響的將是患者。為了解決這種專業人才短缺的問題，IIA（國際內部稽核協會）、AAMI（醫療器械開發協會）、ASTM（美國測試與材料協會）和 PDA 共同發起非營利合作倡議，成立了無菌保證專業人員學會（Society for Sterility Assurance Professionals），旨在確定個人、製造廠、監管單位及教育訓練機構具備知識、技能和經驗，以確保有足夠的關鍵人才。
2. 由 SfSAP 的董事兼總經理 Mr. ARTHUR DUMBA 分享 SfSAP 的背景，以及致力於培養下一代無菌保證專業人員的過程。透過學習框架（Learning Framework）建立無菌操作相關特定主題的模板，而每一模板列有相對應必須具備的知識與技能清單、並有相對應的學習成果。
3. 學習框架是由來自不同無菌領域的國際專家團隊所開發，目的包含以「路線圖」呈現，成為無菌保證專業人員所需的知識、技能和經驗；引導組織招聘具備無菌保證知識、技能和經驗的專業人員；確認在無菌保證領域中，提供學習機會的教育或培訓組織所提供的培訓/教育模

組中應包含目標、學習目的、主題和參考來源等。可應用在教育訓練機構、製造商、個人等，並建立個人簡歷。經由設立訓練計畫、確認需參加的訓練課程、了解訓練後應具備的學習成果，記錄成為專家的過程。

(二) 滅菌作為主題的能力發展途徑

ValSource, Inc 的總監 Mr, James Vesper 探討如何定義從初學者到有能力到熟練到專家的過程。分享知識生命週期包含學習、記憶、使用、分享、永久記憶、重複使用。並以無菌操作技術，展示 SFSAP 網站上供所有人使用的範例。



(三) 無菌製造的人為因素控制策略：SB 與 VIRTUOSI

在無菌製造領域，人為因素控制係關鍵的管理策略，以減少人為錯誤的可能性、實施防護措施以偵測人為錯誤，以提高作業一致性及產品品質。SAMSUNG BIOEPIS 的品質總監 Mr. JINWOO KIM 分享人為因素導致偏差的根本原因分類，例如未進行教育訓練、操作步驟過於簡略、設備擺放位置不適當、疲勞、內部溝通問題等。而人為因素管控策略為調查及訓練：

1. 當關鍵偏差發生時，應適當的調查，包含確認根本原因（可能存在不止一個根本原因）、情境（未知的、意外的情況）、潛在因素（管理系統失靈、如不足的監督、角色和責任不明確、人員和資源不足等）、評估缺失或不足的管控措施（有效的替代方案）。透過根本原因的確認及有效的管控措施，所得到的經驗教訓，從經驗中學習，目的是積極地在未來應用這些知識。SAMSUNG BIOEPIS 已建立了書面程序，並利用電腦系統管理所得到的經驗教訓。
2. 人為錯誤通常與缺乏訓練或品質不佳的訓練相關聯。訓練不當可以被視為人為錯誤的主要根本原因之一，常見的錯誤：

- (1) 未評估訓練的有效性，因此必須建立有效的評估流程。SAMSUNG BIOEPIS 以 Kirkpatrick Model 建立訓練效果評估的書面程序。以確認訓練課程達到目的的有效性、確認是否繼續或停止訓練課程、獲取改善訓練課程的回饋。
- (2) 可能由於無訓練環境、無講師、無相關材料等，導致實際操作訓練不足，因此需要建立實際操作的重複訓練。Samsung Bioepis 已導入 VR 訓練計畫 (Virtuosi)，提供安全的訓練環境、可重複的實際操作、且可提高訓練參與度，提供高水平的員工參與及互動，並可保留紀錄作為參考。

七、藥物、器械和包裝，第一部分

(一) TR73-2的更新：醫療器材法規及 Annex 1的要求應用於注射器

在歐洲市場上，預充填藥品的注射器被視為醫療器械，因此必須符合《醫療器材法規》(歐盟2017/745號，Annex 1)中的「一般安全和性能要求」(GSPRs)。由於這些 GSPRs 已被擴展並適用於所有醫療器械，不論預期用途如何，在業界仍存在一些不明確的地方，即如何確切地將這些要求應用於預充填注射器。本技術報告提出了如何處理這個問題，哪些 GSPRs 是適用的，以及供應商需提供的佐證資料以證明合規性。

(二) 透過產業合作推出創新的自動注射器

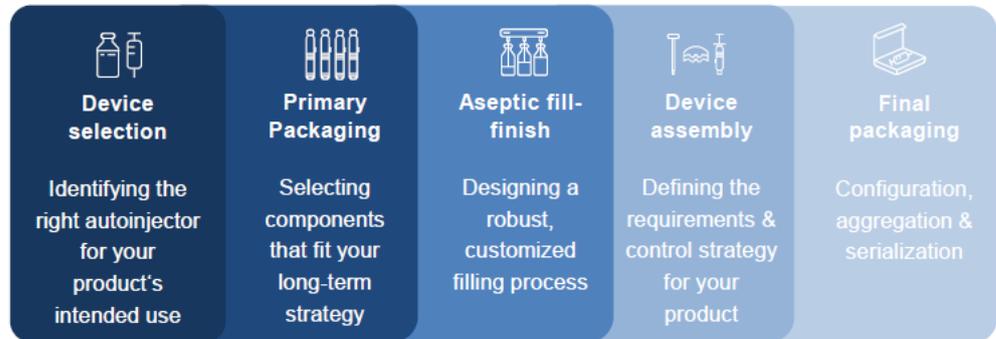
本課程講述2大自動注射器製造商 Owen Mumford 及 Stevanato Group 共同合作的項目中面臨的挑戰和解決方案的案例研究，將一款創新的自動注射器 (1毫升/2.25毫升) 推向市場。由於全球趨勢，早期臨床試驗階段 (無 vial) 即直接將藥品與最終呈現形式 (預裝針筒或自動注射器) 結合；且注射頻率減少，需推動對超過1毫升的針筒和裝置；在供應鏈部分，製藥業持續尋找增值供應鏈 (value-added supply chain) 方案，或透過在全球設置多個製造廠，降低供應鏈的風險。因應上述趨勢，與合作夥伴共同提出解決方案：

1. 雙重供應鏈：建立多個具備相同能力的製造廠；針對關鍵原料，建立多個供應鏈，並執行稽核，以降低風險。
2. 導入自動調整柱塞技術，以允許各種填充體積，包括1毫升/2.25毫升的 PFS：當藥品配方/體積變更，此醫療器材仍可繼續應用。

(三) 自動注射器組裝及管控程序

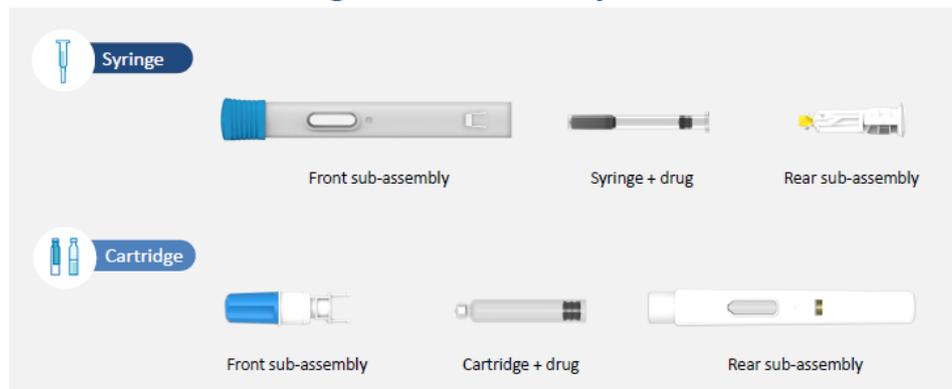
1. 本課程由開發及生產預充填注射器的 Vetter Pharma 總監 Ms. Susanne Hall 介紹自動注射器（Autoinjector）組裝及包裝的程序，重點內容包含尋找合適的自動注射器、深入了解裝置內部及其製造流程。

Snapshot: Assembly & packaging process for autoinjectors



2. 上圖為組裝及包裝步驟：
 - (1) 裝置的選擇：確認符合產品預定用途（藥物特性、製造要求、流體特性、法規考量、預算及時間等）的自動注射器。
 - (2) 一級包裝與無菌充填作業：確認與包裝相關可能影響製造過程的因素，如濃度、充填體積、黏度、封蓋組件、syringe finger flange 等。
 - (3) 裝置組裝：定義產品要求及管控策略，如針筒的形狀及強度（不同供應商提供的針筒可能強度不同）、使用照相設備作為管控方法之一；此外，針筒尺寸、塞子長度、填充體積和氣泡均可能影響組裝過程。

PFS- vs cartridge-based autoinjectors



Snapshot: Autoinjector release testing process

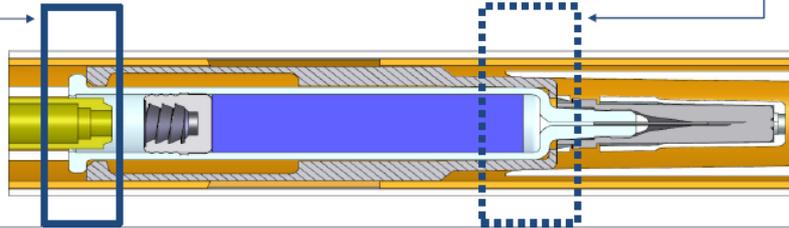
A range of parameters tested in approximately 4 minutes:

- Safety cap removal force
- Activation force
- Injection time
- Delivered volume (including last droplets)
- Effective needle lengths for injection
- Safety function of the needle guard (needle cover override force)
- Audible click confirmation
- Visual confirmation of plunger rod in viewing window



Will the syringe be fixed at the finger flange?

Will it (also) be fixed at the shoulder of the syringe?



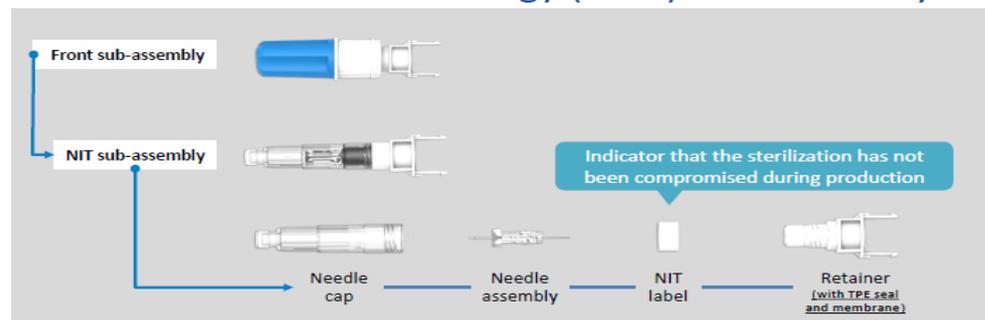
線上管控點	管控機制
100%力距控制	供應商提供資料、組裝線進行驗證
100%標籤正確性	ID、列印數據
100%組裝步驟和裂紋檢測	照相設備

八、藥物、器械和包裝，第二部分

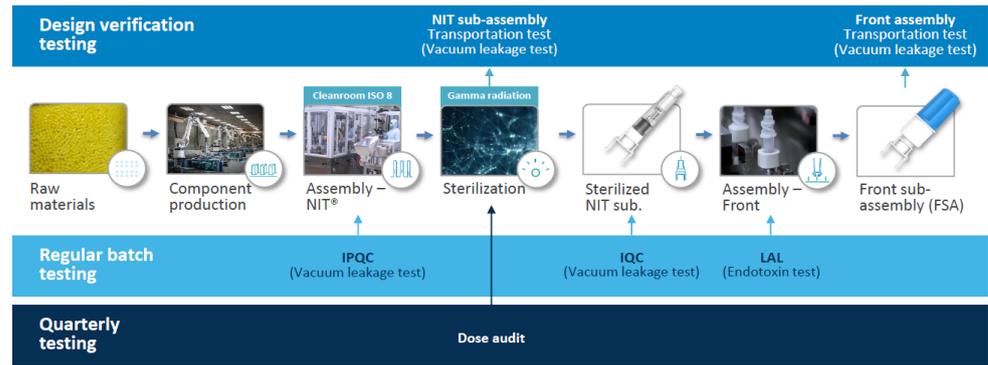
(一) Cartridge-based 自動注射器系統滅菌與製造的主要考量

1. Cartridge-based 自動注射器使用時，搭配獨立的針套，需進行單獨的滅菌與組裝。由於針套只在患者使用時插入藥筒，其製造關鍵考慮因素與更常見的 syringe-based 自動注射器不同。
2. 本課程以一個使用 Needle Isolation Technology (NIT[®])組裝的 Cartridge-based 自動注射器為例，概述針套的滅菌和處裝過程，並討論確保針套、Cartridge 和自動注射器組件之間，關鍵品質和製造流程的安全與管控。

Needle Isolation Technology (NIT[®]) sub-assembly



Gamma sterilization testing and control strategy

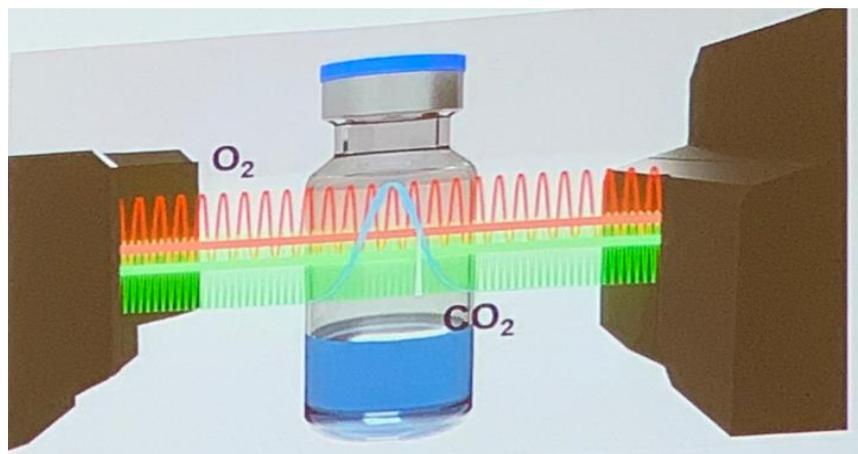


(二) 達到歐盟 GMP 指引 Annex 1 要求的新方法

1. PIC/S GMP Guide Annex 1 最新修訂版於 2023 年 8 月生效，是一次重大更新，更加強調風險管理和實施污染控制策略。
2. 容器密閉完整性測試 (CCIT) 和過程分析技術 (PAT) 可用於確認污染防治的有效性，因此是污染控制策略的一部分。
3. 本課程展示符合修訂 Annex 1 要求的無菌充填過程中，確認容器完整性和無菌性的新方法。呈現來自可行性研究的數據，包括內部研究和製藥公司的數據，以確認容器密閉完整性測試方法。

(1) Holistic CCIT :

甲、原理：樣品內部空氣中 CO_2 含量的檢測方法，使用技術如 Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy (TDLAS)，infrared Single-Line Absorption Spectroscopy，以評估容器內部氣體的組成和壓力。當容器密封破損時，可檢測到外部的空氣（包括 CO_2 ）可能進入頂部空間的變化。



乙、CCIT： CO_2 Bombing：將 CO_2 注入到樣品容器中，加壓，接著觀察 CO_2 濃度變化，以檢測任何可能的洩漏。當 CO_2 滲透超過預定標準時，可能表示容器存在洩漏。

丙、優點：非破壞性、非侵入性的檢測方法、提高靈敏度等。

(2) APS/Media-Fill：檢測容器頂部空間的 CO₂濃度

優點：可及早發現有微生物生長、提高準確度、可靠性及靈敏度、留有數據紀錄。

(三) 表面清潔的病毒安全性

1. 病毒污染的風險是所有生物製劑共同面臨的問題。病毒污染可能導致生產延誤、產品損失及規範問題，造成昂貴的後果。選擇適當的抗病毒劑，並執行病毒清除研究，以制定製程清潔程序，是緩解風險的方法之一。本課程回顧產品接觸和非產品表面的有效控制策略。著重於常見、有疑慮的領域，並分享已發表和未發表與病毒安全性相關的數據。
2. 病毒安全性的三個原則：
 - (1) 選擇並測試細胞、選擇無病毒的培養基成分和其他原材料。
 - (2) 評估生產過程清除感染性病毒的能力。
 - (3) 生產中對產品進行檢測，以確保不含有污染的感染性病毒。
3. 污染的潛在來源：細胞庫/病毒種子、原料（有活性和非活性成分）、環境/設施（空氣品質、房間表面）、人員（更衣、手部衛生）、水、壓縮氣體、包裝材料、設備表面等。
4. 透過製程設計找出產品風險，並建立控制措施： γ 照射、UV、鹽類、pH、溶劑/介面活性劑處理、熱處理、層析、過濾等。
5. 評估的關鍵參數包括：清潔劑、濃度、溫度、接觸時間、純水品質、髒污狀態、表面類型、病毒。
6. 根據風險的不同，可評估清潔和消毒程序以應對病毒安全性的問題，全面評估病毒污染風險，定期檢討共用設備之間的清潔程序；根據需求，進行病毒去活性研究、或使用鹼性和酸性清潔劑，以評估清潔程序的風險，降低病毒污染風險。共用設備方面，管控關鍵清潔參數，以確保病毒安全性。

肆、心得及建議

一、強化國內藥廠的品質管理體系，精進無菌製程的品質管控作業，同時導入風險評估之概念

新版「PIC/S GMP Guide Annex 1」納入 ICH Q9品質風險管理、ICH Q10製藥品質系統及創新製藥領域技術等概念，國內藥廠應建立一個全面的品質管理體系，以風險評估概念執行差異分析，根據評估結果訂定相應的風險控制策略，來降低風險及提高品質管控，以確保產品的安全性和品質。

二、持續編列預算指派人員參與國際會議或訓練課程，熟悉各國管理制度及產業技術發展趨勢，增進稽查員專業知能

近年來國際上開始開發 ATMPs，使用的技術、設備也與過去傳統小分子藥物不同，建議持續編列預算支持人員參與國際會議、研討會和專業訓練課程，幫助稽查員增進國際視野，並了解各國管理制度和最新的產業技術趨勢，提高稽查員專業知識和能力，確保稽查工作保持在國際先進水平中，並透過了解各關監管制度擬定相對應的規範。

三、建立專業知識及經驗分享平台，共同增進稽查能力

本署稽查員人才濟濟，在國內外藥廠皆有豐富的稽查經驗，持續透過內部分享方式將獲得的專業知識及各種不同的稽查經驗進行分享，有助於稽查標準一致化，亦可於會中進行討論交流，供下次遇到類似情形的稽查員一個解決方案的參考。

四、其他

建議在台灣舉辦相關的國際研討會時，可參考韓國，聘請中英即時翻譯，更加有助於專業知識的理解及學習。