

出國報告（出國類別：其他－進修）

參加國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S) 舉辦之「第 8 屆原料藥（API）專家 圈會議」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：夏蓉蓉技正

派赴國家：澳洲

出國期間：106 年 4 月 3 日至 4 月 8 日

摘要

國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S）」，為國際官方藥品優良製造（Good Manufacturing Practice, GMP）稽查而設之協約合作組織，其任務為「推動、領導並維持稽查組織品質系統及 GMP 標準之發展與協合化」；故，該組織除持續提供會員國家更新之相關 GMP 法規標準與技術指引，另持續以為促進國際間之 GMP 稽查組織之相互合作與資源稽查，並提供稽查員教育訓練平台，將各國稽查程序與標準協和化為目標。本署之西藥 GMP 稽查團隊，業經過 PIC/S 組織評鑑通過於 102 年 1 月 1 日起成為第 43 個正式官方會員，係經過該組織嚴格評鑑認定我國 GMP 標準及 GMP 稽查能力已達組織之一致標準，為本署及國內業者一起努力之成果。

本次「第 8 屆原料藥（API）專家圈會議（8th Expert Circle Meeting on Active Pharmaceutical Ingredients）」於 106 年 4 月 5-7 日在澳洲墨爾本舉行，由澳洲醫藥品管理局（Therapeutic Goods Administration, 簡稱 TGA）承辦。參與人員為來自英國、美國、澳洲、瑞士、德國、法國等 24 國之官方 GMP 稽查員。會議主軸針對「小分子原料藥與大分子原料藥製程」及「非典型原料藥」2 大議題探討。

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

PIC/S 在全球各地擁有來自 5 大洲共 49 個稽查組織會員，其任務為「推動、領導並維持稽查組織品質系統及 GMP 標準之發展與協合化」。

PIC/S 組織內成立各領域之專家圈，其目的為透過與各專門技術之專家研討及資訊交流，以制定與修訂相關法規及指引，並達法規解讀及稽查標準一致化之目的及稽查員之持續訓練。PIC/S 目前已成立下列 5 個專家圈：「品質風險管理（Quality Risk Management）專家圈」、「原料藥（Active Pharmaceutical Ingredients）專家圈」、「人體血液、組織、細胞及新興生醫產品（Human Blood, Tissues, Cells and Advance Therapy Medicinal Products）專家圈」、「優良藥品運銷（Good Distribution Practice）專家圈」及「電腦化系統專家圈（Computerized Systems）」。

參與 PIC/S 專家圈能將本署稽查之專業貢獻交流，除與各國稽查單位建立友好關係，並提升我國能見度，並能將國際會議及訓練中獲取之知識觀念能運用於帶動業者水準提升，提高國人用藥品質。

貳、過程

出國人員經奉派 106 年 4 月 3 日起程赴澳洲墨爾本，參加國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）舉辦「第 8 屆原料藥（API）專家圈會議」，於 106 年 4 月 8 日返抵國門。

一、主辦與承辦單位：PIC/S 主辦；澳洲醫藥品管理局（Therapeutic Goods Administration，TGA）承辦。

二、時間：106 年 4 月 3 日至 106 年 4 月 8 日。

三、地點：澳洲墨爾本。

四、出席人員：

與會國家包括台灣、英國、德國、法國、瑞士、匈牙利、愛爾蘭、義大利、波蘭、美國、加拿大、澳洲、紐西蘭、日本、韓國、香港、大陸、新加坡、馬來西亞、印尼、泰國、蘇俄、斯里蘭卡、克羅埃西亞等 24 國，與會者共 71 名，均為各國官方 GMP 稽查組織之稽查員。

五、出國人員行程及工作紀要：

4 月 3-4 日	起程（台北－澳洲墨爾本）
4 月 5-7 日	出席第 8 屆原料藥（API）專家圈會議
4 月 8 日	返程（澳洲墨爾本－台北）

參、會議內容重點摘要

一、會議議程

會議共舉辦三天，舉辦方式包括一般與主題式演講及小組討論，演講係所有與會者共同參與，而小組討論共有 2 組主持人，引導與會人員輪流討論原料藥稽查重點及對 PIC/S aide memoire 之需求與建議。此外，有半日為赴當地生物製劑藥廠【依 PIC/S 規定，參與本會議須簽署保密聲明書，故業者名稱及參訪內容不對外公開】參訪其設施設備及品管實驗室之行程。

會議日程表及內容如下：

第 1 天 (106 年 4 月 5 日)	
09:00-09:30	Welcome and opening remarks
09:30-10:15	Overview of the small versus large molecule manufacture. Regulatory implications
10:45-11:30	Biotech bulk drug substances/APIs-what can go wrong?
11:30-12:15	Cross Contamination
13:15-14:00	Validation
14:00-14:45	Finding deficiencies during inspection - An FDA perspective
15:15-16:15	Regulatory findings and differences between small versus large molecule facilities.
16:15-17:00	Laboratory controls and testing of small and large molecules.

第 2 天 (106 年 4 月 6 日) (業者經驗分享及藥廠參訪) 【依 PIC/S 規定，參與本會議須簽署保密聲明書，故業者名稱不對外公開】	
08:30-09:00	Critical process steps in small and large molecule manufacturing
09:00-09:30	Cross contamination controls for small and large molecule manufacturing
09:30-10:00	Technology Transfer Insights
10:30-11:00	GMPs for IMP - A company approach
11:00-11:30	Manufacturing of biologics
13:00-17:30	Tour to biotech manufacturing facility and quality control laboratories

第 3 天 (106 年 4 月 7 日)		
8:00-09:00	Regulatory approaches on atypical APIs	
9:00-9:30	Survey results from questionnaire on Atypical APIs	
10:00-11:30	Case study 1: An atypical API	Case studies 2: PIC/S aide memoire discussion
11:30-12:00	Continuous processing of an API	
12:00-12:15	Workshop feedback	
12:15-12:45	The EU Guidelines on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use.	
12.15-12.45	Closing Session and announce next meeting	

二、會議內容重點摘要

(一) 小分子原料藥與大分子原料藥之製程管制與設備清潔

小分子原料藥約佔所有製劑原料藥之 90%。小分子原料藥之分子量小於 900 道爾頓 (dalton)，來源大多為合成或傳統發酵製成，一般而言製程步驟較少 (例如 6~10 步驟)，仍需具適當製程管制，原料藥成品具良好安定性。

小分子原料藥之化學反應，通常每個步驟之產物及為下一個步驟之起始物，因此產率控管影響最終成品之產量，原料藥廠會在時間成本及成品產率之間尋找一個最佳效益之製程控管。小分子原料藥之製程步驟失敗時，通常允許運用再製或重製來矯正，惟需經過品保核定及確效。

大分子原料藥分子量大於 900 道爾頓，其製程有涉及生物體如：微生物或動物細胞且由上游發酵製下由純化之步驟繁複 (例如 15~20 步驟)，需高度依賴製程管制，且原料藥成品較不安定。

大分子單株抗體原料藥最重要需移除來源生物所帶之汙染，哺乳動物細胞為宿主者需於上游製程具至少 1 個病毒移除步驟，全程需至少 2 個病毒減少或移除步驟；細菌為宿主者，則應注意是否有致病菌 (大腸桿菌、枯草桿菌、金黃色葡萄球菌) 等。下游製程之主要控管則需依產品之特性，利用各種層析方法進行純化，層析管柱之使用 (樹脂充填、壓力、流速、清洗等) 與管理 (中間物產率、不純物去除能力、使用次數上限、平衡再生、保存方法、專用/共用、清潔/消毒)。另外主細胞庫及工作細胞庫之安全性、儲存條件、檢驗規格及活性均需管制內。製程參數需控管下列項目避免影響蛋白質特性，如：溫度、酸鹼值、攪拌速率、光線、解凍條件、金屬離子、氧化物、壓力、介面活性劑之使用等。

PIC/S GMP 第二部 12.74 條規定，對原料藥設備清潔殘留物限量應為實用的、可達成的、可確認的，而且應以最有害的殘留物為基礎。允收限量得以該原料藥之已知最低的藥理、毒理、生理活性或其最有害成分為基礎建立之。本次會議，針對清潔殘留限量之討論，製藥業常利用 Permitted Daily Exposure 或歐盟 Health Based Exposure Limits (HBEL) 規則制定；而 LD₅₀ 通常不適合做為原料藥廠計算方法。各原料藥廠應稽於風險評估來建立清潔殘留限量，不論是大分子或小分子原

料藥，生產後設備清潔之共通要求均為需識別汙染之風險，並施予經確效之清潔方法來管控，還需要持續確認清潔之有效性。對於風險高之成分，應考慮採取時段切換連續生產、使用密閉系統、專用設備或拋棄式容器及組件來避免交叉汙染。此外，clean hold time、dirty hold time 及 sterilization hold time 均需加以確效。清潔方法之設計，可以利用透視圖增加對設備設計即難清潔死角之了解。此外，對人員應有持續教育訓練並明訂書面程序及紀錄表單以供遵循避免錯誤。

(二) 小分子原料藥與大分子原料藥之稽查重點及缺失類型

原料藥最常見之缺失類別出現在標準作業程序、廠房設施設備、事件調查、製程確效、清潔確效、清潔作業及產品年度品質評估報告。稽查員巡廠查核應保持敏銳觀察，並且注意之處；詢問問題務先預做假設，並基於專業技術知識已有邏輯之方式依序詢問並與廠方提供之書面資料合併評估。遇到缺失時則應蒐集足夠資訊了解是單一事件或系統性問題。

小分子原料藥之查核主要為循著製程步驟查核相關設備、反應槽與管路之使用、維護保養與校正、清潔程序與確效、製程確效、批次紀錄查核、溶劑之接收、儲槽與溶劑品質管理、溶劑回收確效及回收溶劑管理、母液回收及使用管理等。另，小分子原料藥之交叉汙染較有可能發生於製程末段，其相關生產設備清潔維護及環境管控需給予較大之關注。講者建議稽查員可以注意下列常見之缺失：計算清潔殘留未納入所有設備、連續生產（campaign）之批數過多完整清潔頻率不足、未適當評估 clean hold time 及 dirty hold time、未適當監控關鍵製程參數、批次紀錄不完整、製程/重處理之確效不完整，未監控及檢驗成品溶劑殘留量。

大分子原料藥之查核重點：應注意工作細胞庫一但發料及不得退庫，製程應採取避免微生物及內毒素汙染措施，因此人員作業、環境監控、層析管柱之清潔及設備清潔與滅菌及均為重要管制項目。上游製程由細胞接種擴增、回收離心及過濾、病毒去活化及細胞庫管理與解凍操作及環境條件控管，應有明訂之書面文件。下游製程有各式層析程序，稽查員可對照批次製造紀錄是否遵循相關操作參數，如：流速、緩衝液之組成、壓力等。此外層析管柱使用樹脂之接收、取樣及

檢驗放行紀錄、保存、充填及使用；亦應關注產生較高不純物之偏差調查報告。巡廠之重點包括：管路之清潔及是否洩漏，是否有鹽類於接管處沉積，樹脂是否有變色或空洞、液流是否不均勻等異常情形；又，因大分子原料藥多為無菌製備之注射劑，稽查時需分配適當時間查核環境監控管制、設備及環境之清潔、滅菌及消毒等。

大分子原料藥之交叉污染較有可能貫穿整體製程，且因大分子原料藥製程步驟多並且使用大量大型統槽設備，廠房面積廣闊，需特別注意人物流動線及人員跨越不同清淨級區或生產線之管制。通常每批生產完均應執行完整設備清潔，去汙染方法常見使用酸或鹼，因此最後潤洗液之總有機碳、導電度及酸鹼值應予監控。講者說明下列均為常見之缺失：清潔確效未涵蓋所有接觸產品之設備材質、清潔器具表面有金屬凸出物、消毒劑之輪替未考慮使用殺孢子劑。

（三）非典型原料藥之美、義、瑞及 EDQM 觀點分享

「非典型原料藥」的通性為主要供其他產業使用，雖可供藥用但並非依循藥品 GMP 規範生產。目前有討論過「非典型原料藥」名詞之各國，對非典型原料藥並無明確定義，但大致上有下列共同認知：一種主要使用於非藥品，例如：食品、營養補充品、化粧品、身體保養品等之化學物質，該化學物質有時少量供應製藥使用，大多為藥品之賦形劑，但亦有做為藥品主成分之情形。雖有前述共識，非典型原料藥並未在法規面正式被列入或具有正面表列名單，美國亦同。但講者們仍列舉多項有非典型原料藥屬性之成分類別，例如胺基酸、維生素、魚油、糖及無機鹽類（如：氯化鈉）。

製劑廠使用非典型原料藥之問題，因其大多供應食品化粧品業者使用，因而僅依循食品化粧品法規生產，無機鹽類則是於化工廠中合成或直接由礦物中提煉而得，因此不論其製造環境、衛生條件、設備、生產管制或品質系統管理均不如藥品 GMP 嚴謹。再者，其製造廠甚或不願被藥品 GMP 製藥廠執行供應商查核，品質難以確保。

結論為，用於無菌製劑之原料藥，應使用 GMP 原料藥。一般製劑即使有非典型原料藥名詞，因所製成之藥品是一樣來供應病人使用，仍需要符合製藥之標準。於查驗登記時，亦須提供原料藥製程、確效、安定性等相關必要資訊，且當製程變更時需依法規提報相關變更。製

藥廠並應竭盡所能尋找能符合 GMP 標準之原料藥供應商，並且妥善與供應商溝通其供應成分出售於製劑之用途，並應對供應商之製程、規格、分析檢驗及品質管理等，負責確保符合 GMP 標準。

我國藥事法未對原料藥作不同類別之區隔，本署前已參考跟進歐、美、日等先進國家製劑使用之原料藥品質管理規範，並經衛生福利以下列公告實施原料藥 GMP。原料藥製造工廠部分：於 102 年 9 月 25 日以部授食字第 1021150475 號公告「西藥原料藥製造工廠實施藥品優良製造規範」之方法及時程：自 103 年 7 月 1 日起，凡申請新設、遷移或新查驗登記案之西藥原料藥製造工廠，應符 GMP；已領有藥品許可證之原料藥品項，應於 103 年 12 月 31 日前申請 GMP 檢查，並於 104 年 12 月 31 日前全面符合 GMP。藥品許可證方面，於 104 年 7 月 31 日以部授食字第 1041401254 號公告「製劑使用之原料藥符合藥品優良製造規範」之實施方法及時程：自 105 年 1 月 1 日前，既有之製劑許可證應檢附原料藥符合 GMP 之相關證明文件，並登錄原料藥來源(含廠名、廠址及國別)，不生產或不輸入之許可證倘擬暫不登錄原料藥來源，應檢附相關資料至署辦理切結不生產或不輸入。

(四) 非典型原料藥之 PIC/S 會員問卷調查

EDQM 於 2008 年注意到非典型原料藥之使用情形，主要關注原因為其來源非依循 GMP 規範製造，且其主要用途不是製藥業者；但世界各國至目前並未有統一之管理方式。

本次會議前，PIC/S 組織對外發出問卷，調查各國對「非典型原料藥」名詞使用、類別及管理情形。問卷調查結果，於藥品許可證中或 GMP 稽查程序中，未正式認列非典型原料藥者均為多數，目前亦尚未有國家正式公告相關正面表列名單。

【依 PIC/S 規定，參與本會議須簽署保密聲明書，故詳細內容不對外公開】

(五) 藥廠參訪重點

【依 PIC/S 規定，參與本會議須簽署保密聲明書，故詳細內容不對外公開】

肆、心得及建議

一、善用民間資源與業界保持良好互動及技術交流

以往 PIC/S 組織辦理之原料藥專家圈會議，均以各國稽查員為講師；本次邀請 5 家跨製劑廠（含生物製劑）業者前來分享相關之製程經驗，並於當地一家生物製劑廠實地參訪，為一創舉。而業者開放之分享，能提供官方稽查員對廠房設施設備及 GMP 製程技術之實務更深入了解。

本署辦理相關教育訓練或未來辦理國際會議，亦可多與業界合作，吸取業界實務經驗，並能多方了解業者關切之相關議題，增加相互之了解保持順暢溝通平台。

二、持續編列足夠預算參與 PIC/S 相關專家圈或國際訓練課程

PIC/S 組織目前 5 個專家圈（品質風險管理；原料藥；人體血液、組織、細胞及新興生醫產品；優良藥品運銷；電腦化系統），均與本署風險管理組稽查之範圍相合。本署身為該組織會員，應持續參與其舉辦之各領域相關專家圈會議及或國際訓練課程，透過此類稽查員交流園地，除每次會議之稽查案例討論，藉由腦力激盪增進稽查技巧及交換對法規標準之看法增進國際稽查一致性之外，還能與各國稽查單位建立友好關係及長遠之合作關係。對於 GMP 專業方面，亦將本署稽查之專業向組織貢獻交流，並能將國際會議及訓練中獲取之知識觀念，運用於帶動業者水準提升，提高國人用藥品質。