



## 《國際 GMP 標準專區》

### 「培養基充填」的新思維

#### 前言

2008 年 4 月，無菌製劑協會(PDA)愛爾蘭分會在都柏林舉行一個名為「無菌操作新趨勢－風險管理概念」的會議。內容豐富多元，包括隔離裝置、RABS、設備設計、驗證與確效策略、培養基充填與風險管理。前美國 FDA 官員、現為應用分子基因公司理事 Kris Evans 先生在該會議上發表「從前立法人員角度看新無菌製程模擬」的演說。其內容是許多關於製程模擬設計的新資訊，並且提示美國 GMP 法規在未來，將會日漸重視培養基充填試驗在無菌製程驗證的意義。

#### 確效與科學方法

在 Evans 的演說中有一部分提到「科學方法」，以及其在現今方法設計與驗證所扮演的角色。以下摘錄自他的演說：

「科學理論是可以被測試的，同時也是有可能被證明是錯的。實際操作／試驗是證明科學真理的唯一方法。科學跟非科學理論唯一的差別就在於，科學理論是經得起考驗的。科學試驗所得為歸納式的結果：我們可以根據手上的數據做出結論，但是在新的證據出現後，原有的結論很有可能被推翻。採用歸納式表示結果時，我們只能聲明我們的結論是近乎無誤，而非絕對正確。」

Evans 表示，過去在 FDA 工作累積的經驗，讓他有上述的體認，同時他也希望台下的聽眾能夠把這個概念充分融會到日常思考，並應用在設計上。

Evans 認為一個成功的科學方法能夠讓我們盡快地找到製程的錯誤，這也是改善製程的唯一方法。對無菌製程而言，培養基充填就是最好的科學挑戰。

大家總是相信自己的充填系統絕對可以製造無菌的產品，當然，如果一個生產線在從事生產數年後皆未發生任何污染，就是一條完全沒有問題的生產線。可是在生產過程中，我們仍必須藉由培養基充填來監控或是模擬，以證明生產方式的可行性。Evans 繼而提出五個在應用科學方法時的常見錯誤：科學家的偏見影響、既有常識的誤導、背景造成的干擾、科學造假、以及過時概念。這些同時也是設計培養基充填試驗時常發現的觀念問題。如果在模擬過程中發現污染，有時候並不是製程上出了什麼錯，反而是充填試驗設計上有瑕疵。

#### 確效與培養基充填

為什麼要進行培養基充填呢？PDA 發行之「無菌充填製劑製程模擬科技報

告第 22 篇」，其改版草案整合了許多各方不同意見，其中提到一個重點：培養基充填不只是一種驗證的方法，同時是對無菌操作製程的一種挑戰，也是進行確效的一個重要環節。但是，單一完整且成功的培養基充填操作，並不能夠證明無菌操作確效完成，尚需與其他因子配合。例如：清淨區的設計與操作、支援系統的驗證與確效、人員訓練與操作驗收、以及經實務證實可行的完善品質系統。

而完成上述種種作業的目的，是單純為了確認一個製程是否有效？抑或是透過模擬操作，找出製程中的缺失，著手進行改善？Evans 在其接下來的演講內容中，進行更深入的說明。

## 科學方法與培養基充填設計

他在參與一個培養基充填模擬試驗研討會時，發現「培養基充填」的進行時間漸受重視。大家普遍都有一個疑問：培養基充填試驗的時間長短該如何決定呢？

FDA 在其 2004 年出版的無菌製劑操作作業規範—cGMP 中提到：培養基充填時間長短，除了必須精確模擬完整的無菌製程操作外，還需要涵蓋實際製程操作上的所有可能發生的情形，包括考慮最常見的人為介入。

PDA 正在進行無菌充填製劑製程模擬科技報告第 22 篇的修定，在其草案內文中亦提到：製程模擬的進行時間必須足以讓所有容器都完成充填，如此計算得到的污染率才有代表性。此外，製程模擬的操作時間不僅必須模擬最差狀況，還必須將環境變化與人為操縱的風險納入考量。

他曾經從旁觀察一個良好的培養基充填實際操作，發現所有人員在機器旁邊以異常緩慢的速度進行動作，讓他感覺好像在觀看一部慢速播放的操作展示影片。操作人員一但意識到自己正在被觀察，雖然無菌操作的技術是平常熟悉的，卻不由自主表現出不自然、而且機械式的動作，與平日生產操作時的自然敏捷完全不同。若將 Evans 所提及之科學方法應用於製程模擬，則必須把在清淨區的人為操作活動納入考慮。在監控下所造成之不自然、異常緩慢的動作勢必會影響到模擬的可信度，關於這點是需要被克服的。

## 結論

製程模擬的意義是在於發現製程中的問題。在科學前提下，我們對製程進行挑戰，不僅是在進行驗證或是展現一個已知的事實，而是因為製程乃是一個被控制的狀態。我們必須透過挑戰，才知道製程的極限在哪裡；了解製程的極限在哪裡，方可知道哪裡才是可以改善的地方。發掘需要改善的地方、並且著手進行修改，才能夠提供更安全的產品，給使用者更高的保障。所以更嚴格的挑戰可以獲得更高品質的產品。當試驗失敗了也不需要灰心，因為這代表找到失敗原因後，對未來的挑戰有更多信心，提高成功率。

透過鑑定風險、評估風險以及管理風險，可以有效幫助我們徹底了解極限、修正製程，培養基充填即是一種最有效的模擬製程方式。正因我們都不想失敗，

所以會以最嚴格、最貼近實際操作的角度去設計試驗。Evans 在最終結論時表示：科學是一種以有組織系統的方法去探索知識的人類活動，重點不在經過分析組織出來得到的結果，而是**探索的過程**。

(曾瑋盈／摘自 PDA Letter July/August 2008)

## 《業者交流》

有關台灣區製藥工業同業公會 97 年 7 月 16 日區藥企字第 157 號函建請衛生署改採自願性而非強制性方式實施 PIC/S GMP，衛生署 97 年 9 月 17 日署授食字第 0971401259 號函復如下：

- 一、近年來國際藥品安全事件陸續發生，例如丙二醇被誤作甘油使用；抗癌藥發生交叉污染；肝納素藥品之大陸來源原料遭受污染，均造成嚴重不良反應甚至人員死亡，且需進行全球產品回收等。如何避免該等不幸事件重複發生，確保藥品品質與國民用藥安全，乃是業者與政府責無旁貸之責任。
- 二、隨著科技發展，國際間對於藥品品質之觀念不斷進步與更新，面對藥品市場全球化趨勢，國際 GMP 標準及法規亦趨於一致化，因此，各國政府持續建構有效且符合國際潮流之藥品 GMP 管理制度。本署於去年公告實施國際 GMP 標準（即 PIC/S GMP）時程表，其目的亦係為促使我國 GMP 標準與國際接軌，提昇國內製藥品質，維護國民用藥安全，進而增進製藥產業之國際競爭力。
- 三、於去年正式公告 PIC/S GMP 時程表之前，本署已對業者實施多年之輔導，並與相關公會協商達成共識，且經行政程序後完成公告，迄今執行已逾八個月。
- 四、貴會來函所提之新訴求，即採取自願性而非強制性方式實施 PIC/S GMP，將導致一國兩制之現象，違反 WHO 主張 GMP 在一個國家不宜有二套標準之原則。
- 五、盱衡貴會來函陳述之困難，本署可考慮酌予延長完成 PIC/S GMP 之實施時程。

GMP 電子報 第 8 期 中華民國 97 年 10 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局

電話：(02)26531318

11513 台北市南港區昆陽街 161-2 號 網址：<http://www.nlfd.gov.tw>

發行人：陳樹功

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉（依姓氏筆劃排序）

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 [gmp@nlfd.gov.tw](mailto:gmp@nlfd.gov.tw)