



## 注射劑型在化學製造與管制之審查重點與考量

施宏興<sup>1</sup> 孫懿真<sup>1</sup>

### 前言

注射劑型藥品為一常見藥品劑型，經靜脈、皮下、或肌肉等給藥途徑直接進入體內，其品質要求遠高於其他劑型藥品。適逢衛生福利部食品藥物管理署為了提升我國藥品查驗登記文件品質與審查效能，推動新成分新藥查驗登記申請時，須依通用技術文件格式檢附審查所需之資料，並於 101 年公告相關要求，因此，依據通用技術文件格式有關成品部分，對注射劑型藥品在化學、製造與管制之審查重點與考量作一說明。

### 審查重點與考量

以下針對 ICH M4Q(R1) 模組三 (Module 3) 藥品成品部分之化學製造與管制逐項作一說明。

#### 3.2.P.1 成品性狀及配方組成

本節應描述欲上市成品之組成，包括成分及含量等相關資料。內容物組成成分相關資料應包括各成分之功能及品質參考標準等。如製程可能使用試劑調整成品之酸鹼值、成品經凍晶乾燥製程除去之溶劑，亦應說明。

#### 3.2.P.2 藥劑開發/起源發現經過

包括成品之配方研發經過、製程開發過程、選用之容器封裝系統、成品之物理、化學及微生物性質等，均須提供相關說明。

審查重點：配方研發部分，是否使用新賦形劑、賦形劑使用量是否超過上市產品或是否具安全疑慮、其與原料藥間之相容性等；須陳述配方起源發現經過，使用於臨床試驗之配方與欲上市者之異同，及更換原因，並應說明其合理性。此外，注射劑型藥品常使用抗氧化劑或防腐劑，以維持原料藥之安定性，對於案內選用之抗氧化劑或防腐劑種類及使用量，亦需說明其合理性。

由於注射劑型藥品屬無菌製劑，審查時，將著重其無菌製程開發經過及其他例行生產製程中減免管制項目之合理性。此外，若下料配方中任何組成過量，或製程中之過量充填，均須提供合理性說明。

成品所選用之容器封裝系統應注意使用上之安全性、與成品間之相容性等。例如，

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



玻璃容器製程經常加入三氧化二砷、三氧化二銻等做為澄清劑或脫色劑，塑膠容器製程則會加入塑化劑及抗氧化劑等維持容器之可塑性及安定性。因此，若成品屬於溶液形態，其使用之容器封裝系統應執行可溶出試驗 (Leachable testing)，有害物質溶出量應符合法規要求，或提出數據說明可免除執行相關試驗之合理性，以確保成品品質。

近年來因科學技術日新月異，多項新穎注射劑型藥品使用高分子聚合物賦形劑，如聚乳酸、聚乳酸甘醇酸 (Poly(lactide-co-glycolide)) 或脂質 (Lipid) 等包覆活性成分，以達到藥物控釋效果。然而，其衍生出來之成品物理化學性質，例如：在儲存期間，吸附或包覆後分子粒徑大小及其分布變化情形、包覆後之形態學研究、賦形劑相關之降解產物、包覆率、體外藥物釋放情況等，須探討哪些性質須於例行生產時管控，哪些可以免除常規管控，哪些試驗項目不適用於案內產品，及以引用之相關替代試驗方法，藉以管控成品品質。審查時，將著重說明之科學性及合理性。

### 3.2.P3 製造

本節包含製劑廠描述、量產規模批次的配方、製程及製程中管制、關鍵步驟管控、製程確效及評估等項目。

製程 (製造、包裝及滅菌) 涉及之工廠廠名及廠址，須清楚刊載於藥品查驗登記申請書及技術文件中；若製程中任何試驗項目委外執行，則應於技術文件中說明該廠之廠名及廠址。

審查重點：成品製程描述代表製劑廠對藥品生產之承諾，須提供充分資料陳述藥品製造流程及其製程中管制。例如：製造流程圖應清楚呈現成品製造步驟及原料下料順序，並標示製程中管制項目及其接受基準。製程描述應依製造步驟順序說明所使用設備、操作條件 (時間、溫度或酸鹼值)、環境條件，並指明關鍵步驟。如製程涉及重製或再製步驟，應有合理說明。用於量產規模之成品批次的配方應以適當之表格呈現各原料之使用量，若因製程損失而須增量，該批次配方應呈現實際下料情況或標示註明之。審查時，將評估其科學性及合理性。

注射劑型成品之無菌/滅菌製程屬於關鍵性製程，亦屬審查重點，除應提供申請廠成品兩年內之批次製造記錄 (或以製造管制標準書代替) 外，應以連續三批量產規模評估製程確效，其結果須呈現製程具一致性。滅菌法係指以適當方法消滅或除去藥品中之微生物或微生物芽孢。由於藥品與微生物等之性質不同，採用之滅菌方法亦各異。常見之滅菌/無菌製程有濕熱滅菌製程、放射線滅菌製程、無菌過濾製程、無菌充填製程等。

1. 濕熱滅菌製程或稱為蒸氣滅菌製程，為一常用之最終滅菌製程。主要應用於對熱不



敏感之藥品，其確效應依據成品之屬性與種類（如耐熱性）及影響滅菌的因素（如熱穿透性），與裝載方式等因子來設定滅菌的程序。確效結果須可呈現滅菌器在所設定滅菌條件下及在最大負載、最小負載藥品批量下，均可使不限定微生物種類之生存菌數成為  $10^{-12}$ ；而非過度滅菌法必須能證明其滅菌處理之溫度與加熱時間足以使滅菌後微生物（耐熱性之芽孢菌，例如 *Bacillus stearothermophilus* ATCC 7953）降低至一定程度，因此，負荷菌試驗結果是否符合接受基準（Acceptance criteria）將是審查重點。

2. 放射線滅菌製程為一最終滅菌製程。確效報告應呈現放射線源種類、照射劑量範圍、照射時間、以及滅菌結束後，負荷菌調查結果符合製程中管制要求。由於高分子聚合物對放射線敏感，若藥品使用高分子聚合物等做為賦形劑，該賦形劑經滅菌後至架儲期內之含量、降解情形及藥品原預期之控釋效果仍須符合規格要求；若使用塑膠容器封蓋系統，成品於架儲期內，其包裝之安定性及容器封蓋系統組合密合性亦需符合要求。上述諸項均為審查重點。
3. 無菌過濾製程係將溶液以適當之滅菌級過濾器過濾，並在無菌狀態下置於已滅菌之容器內封閉之。確效結果應含過濾器非破壞性物理完整性試驗及微生物挑戰試驗。其中，用於確認過濾器完整性試驗包括有起泡點、擴散性/前進性流動、以及壓力保持/消退等三種試驗方式。微生物挑戰試驗須以成品製程溶液為評估標的驗證過濾器之滯留能力，並建立與過濾器完整性之關聯，以及濾膜對成品配方之影響，如防腐劑或有效成分是否會被濾膜吸附或濾膜釋出物對成品之影響。滅菌濾膜通常用 *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 做為微生物挑戰試驗，其必須達到每平方公分之有效過濾表面積流入最低  $10^7$  cfu 之總挑戰水準。
4. 無菌充填製程係先將藥物、容器、及封蓋分別以適當之滅菌方法滅菌後，在極高品質環境（如 Class 100）下進行產品充填及密封。由於產品盛裝於最終容器後，並不再經滅菌過程處理，因此，最終成品之無菌性及細菌內毒素試驗結果將是考量的重點之一。

設備可能因不適當之清潔維護而造成污染。清潔確效之目標是確認清潔程序對產品殘留物、分解產物、防腐劑、賦形劑及/或清潔劑之有效移除，藉例行之分析監測使污染減至最少，以及不會藥品與其他有效成分交叉污染。因此，應檢附詳盡之清潔程序、清潔確效計畫書、經確效之化學與微生物學分析方法、變更管制計畫及最終報告供審查。

#### 3.2.P.4 賦形劑管制

目前賦形劑之審查重點主要區分為兩大類，其中一類針對曾使用於國內已核准上市藥品者，另一類則是尚無使用於國內或十大醫藥先進國已核准上市藥品之新賦形劑。

若該賦形劑曾使用於國內及十大醫藥先進國已核准上市藥品，且屬藥典規格，其審



查重點僅在廠內檢驗結果是否符合檢驗規格；若該賦形劑非屬藥典規格，則審查重點在於賦形劑檢驗規格之合理性，及其檢驗結果是否可支持該賦形劑之品質。若賦形劑為動物來源，例如萃取自蛋之磷脂醯膽鹼（Phosphatidylcholine），其製造方法是否足以清除病毒或其他感染源之任何污染。

若該賦形劑尚無使用於國內、外已核准上市藥品，其審查重點將視所提供之賦形劑製程、製程中管制、檢驗規格、方法、規格合理性說明及廠內檢驗結果，是否可呈現該賦形劑之品質。若屬動物來源，其製造方法是否足以清除病毒或其他感染源之任何污染。

### 3.2.P.5 成品管制

上市藥品必須依據衛生主管機關核准之成品檢驗規格來管制品之放行，乃至架儲期之品質一致性。因此，成品檢驗規格是否具科學合理性，是否符合國內法規或其他國際規範要求屬於審查之重點考量。因此，檢驗規格須包含可監控成品品質之試驗項目、其具科學性合理性之接受基準（Acceptance criteria）、以及合適之分析方法，最後依據廠內制訂之成品檢驗規格對最終成品進行之檢驗，其批次分析結果及檢驗成績書須符合規格，以呈現藥品品質之一致性。

注射劑型常見之試驗項目有外觀、活性成分鑑別、酸鹼值、滲透壓、單位劑量均一度、微粒物質（Particulate matters）、防腐劑或抗氧化劑含量（若適用）、不純物及活性成分含量、無菌性、細菌內毒素等。

上述各試驗項目均應訂定接受基準，並提供具科學性之合理說明。舉例說明，細菌內毒素接受基準之評估是否適當；不純物限量是否符合 ICH Q3B 規範之要求，如不純物之接受基準超過 Identification threshold，是否已鑑定出該不純物之結構，又如該接受基準超過 Qualification threshold 範圍時，是否提供毒理試驗資料或具科學性之合理說明，以支持該規格之安全性。

申請案內應描述成品試驗項目之分析方法，若可行，應提供參考依據。若屬藥典之定量分析方法，其系統適用性（System suitability）試驗結果是否符合藥典要求；若非屬藥典方法，其方法確效資料，是否符合衛生署公告之分析確效作業指導手冊或 ICH Q2 規範相關要求。

如成品係經聚合物吸附或以微脂體包覆之注射劑型，其審查重點著重於足以影響藥品特性之相關試驗項目或其他可評估藥品特性之替代試驗項目，諸如吸附或包覆後分子粒徑大小、粒徑分布、吸附或包服用之聚合物或脂質含量分析、包覆後之形態學研究、



包覆率、體外藥物釋放情形、聚合物或脂質等賦形劑所衍生之降解產物，是否已列入成品檢驗規格中控管藥品品質。此外，此類藥品常以凍晶乾粉形態封裝於無菌容器中，須於使用前以特定溶劑再配製（Reconstitution），因此，相關配製用溶劑及再配製後溶液之檢驗規格相關資料，亦屬審查重點。若成品製程經確效後，其在儲存期間，包覆後之形態學研究、體外藥物釋放情形或其他替代試驗方法等，若已於「3.2.P.2 藥劑開發/起源發現經過」證實該成品特性具一致性，可免列入規格中進行常規管控（Routine controls），但須說明相關試驗項目之檢測週期，以維持成品品質。

### 3.2.P.6 對照標準品或對照物質

標準品是以有別於案內原料藥製程合成，或是以案內原料藥製程生產，再進一步經純化程序所得之高純度物質。因此，其審查重點將視檢驗所需之標準品，是否依準則要求提供相關資料，例如：是否註明使用之標準品為參考標準品（Reference standard 或 Primary standard）或工作標準品（Working standard）。如係參考標準品者，須註明來源、批號及純度，若來源非屬公信單位，須檢附該標準品之結構鑑定資料；如係工作標準品者，須註明來源、批號及標示含量（或力價）、檢驗規格、檢驗成績書、標定程序。此外，成品檢驗規格所列之特定不純物（Specified impurity）亦應提供相關標準品資料。

### 3.2.P.7 容器封蓋系統

關於注射劑型之容器封蓋系統，其審查重點在於對容器封蓋系統是否有適當之描述，直接包裝（Primary packaging）組件之材質與規格，是否包含外觀、鑑別、無菌性等試驗項目，若成品內容物為溶液時，是否執行可溶出物試驗，其試驗結果是否符合國內法規要求。非功能性之間接包裝（Secondary packaging）組件，僅需提供簡要說明；對於具功能性之間接包裝組件，仍應提供其檢驗規格。

### 3.2.P.8 安定性

安定性試驗內容應包括藥品在儲存期間易受影響之特性及可能影響品質、安全及療效等性質之試驗。對一般藥品而言，藥品安定性審查重點在於安定性試驗計畫書、試驗結果與討論、長期及加速安定性試驗資料是否完整、試驗項目及取樣間隔是否合理、試驗結果是否符合檢驗規格等。注射劑型藥品在使用前常需再配製及/或以其他配伍溶液稀釋，因此，藥品配製後及/或配伍後之使用中安定性（In-use stability）亦為評估重點，須針對含量、純度及關鍵品質特性等，進行使用中安定性試驗，以支持臨床使用時，仍具有適當之品質。

查驗登記申請時應檢附在規定條件下所實施之六個月加速及六個月長期試驗的試驗資料，據此推算可暫時獲得最多兩年之架儲期。在核准領證時，則需補足十二個月之長期試驗資料。申請時若送審資料已包含達有效期間之長期試驗，可免除加速試驗，但



須檢附統計分析資料。

注射劑型於安定性試驗常見之評估標的包括外觀、酸鹼值、滲透壓、微粒物質、防腐劑或抗氧化劑含量（若適用）、降解產物、活性成分含量、無菌性、細菌內毒素等，其試驗結果是否符合規格為審查重點。其中無菌性及細菌內毒素在試驗第一年建議以每六個月為檢測週期，之後則建議以每年為檢測週期直至架儲期。若使用於試驗項目之定量分析方法不同於成品檢驗規格，必須提供該方法之確效資料。

如成品係經聚合物吸附或以微脂體包覆之注射劑型，儲存期間之藥品安定性審查著重於吸附或包覆後分子粒徑大小及粒徑分布、吸附或包覆用之聚合物或脂質之含量、包覆率、聚合物或脂質等賦形劑衍生之降解產物是否符合規格要求，包覆後之形態學研究、體外藥物釋放情形是否維持一致性，及其他足以影響藥品特性之試驗項目，或可評估藥品品質之替代試驗方法，及是否列入安定性試驗之評估標的等。

參考資料：

1. ICH M4Q(R1): The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality
2. ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products
3. ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
4. ICH Q3B(R2): Impurities in New Drug Products
5. ICH Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents
6. FDA Draft Guidance: Liposome Drug Products
7. FDA Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride
8. 行政院衛生福利部：藥品查驗登記審查準則
9. 行政院衛生福利部：原料藥主檔案技術資料查檢表
10. 行政院衛生福利部：滅菌過程確效指導手冊
11. 行政院衛生福利部：最終滅菌作業指導手冊
12. 行政院衛生福利部：分析確效作業指導手冊
13. 行政院衛生福利部：藥品安定性試驗基準
14. 行政院衛生福利部：中華藥典第七版