

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加歐洲醫藥品品質管理審查會  
（EDQM）引領醫藥品品質  
50 週年會議報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：楊依珍 科長

派赴國家：法國

出國期間：103.10.03-103.10.12

報告日期：103.12.31

## 摘 要

負責歐洲藥典編修之歐洲醫藥品品質管理審查會（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM）於 2014 年 10 月 6 日至 8 日舉辦國際會議慶祝歐洲藥典 50 週年暨官方藥物品質管制實驗室（Official Medicines Control Laboratories, OMCLs）網絡成立 20 週年，本署擬於會上發表論文提升國家能見度獲會議接受，遂派員與會發表並順道參訪 EDQM 實驗室，以掌握歐洲藥典編修及官方藥物品質管制實驗室網絡最新動態，並藉此建立與相關領域專家之交流管道，以利我國藥品檢驗規格方法與國際接軌及強化標準品國際標定合作。

本署於該會議上發表兩篇論文，展現 TFDA 在食品摻加西藥領域及生物性標準品領域之具體成果，有助於提升本署在相關領域之國際能見度，增加國際交流契機。並透過參訪 EDQM 實驗室進行技術交流與互動，建立雙方專業技術聯繫管道，進而爭取我國參與國際標準品共同標定及參與生物藥品標準化計畫之機會，對促進國際合作與技術交流有極大之助益，更有助於穩固雙方實質關係。

藥典調和化是國際主流趨勢，宜持續關注歐洲藥典、美國藥典與日本藥典網頁所提供之藥典討論小組（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）新訊息，本署辦理生物藥品檢驗基準及中華藥典編修時將可列為優先增修訂之品目，以利我國藥典與國際接軌。

# 目 次

摘要	-----	2
目次	-----	3
一、目的	-----	4
二、過程紀要	-----	5
三、內容	-----	6
四、心得及建議	-----	32

# 一、目的

負責歐洲藥典編修之歐洲醫藥品品質管理審查會（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM）於 2014 年 10 月 6 日至 8 日舉辦國際會議慶祝歐洲藥典 50 週年暨官方藥物品質管制實驗室（Official Medicines Control Laboratories, OMCLs）網絡成立 20 週年，本署擬於會上發表論文提升國家能見度獲會議接受，遂派員與會發表並順道參訪 EDQM 實驗室，以掌握歐洲藥典編修及官方藥物品質管制實驗室網絡最新動態，並藉此建立與相關領域專家之交流管道，以利我國藥品檢驗規格方法與國際接軌及強化標準品國際標定合作。

藥典是各國藥品之管理依據，提供了藥品查驗登記相關之原料藥、賦形劑、成品及包材等公定檢驗規格、方法與合格標準等技術規範。基於歐洲醫藥先進國家之藥品均需依照歐洲藥典之標準，我國已於 102 年 11 月以 TFDA 的名義正式成為歐洲藥典委員會之觀察員，以隨時更新藥品品質標準與檢驗技術，該會議係 EDQM 為慶祝歐洲藥典委員會成立 50 週年舉辦之會議，美國藥典與日本藥典等亦均派員與會報告，且藥典國際調和化為目前主流趨勢，可藉由參與該會議掌握相關重點進展，供我國中華藥典編修之參考，有助於我國藥典與國際接軌。

本次參加會議並於會議上發表「Trend in the Pharmaceutical Adulterants in Dietary Supplements in Taiwan」及「Reference Standards for Biologics and in Vitro Diagnostics in Taiwan」兩篇論文，展現 TFDA 在食品添加西藥領域及生物性標準品領域之具體成果，有助於提升本署在相關領域之國際能見度，增加國際交流契機。

## 二、過程紀要

<u>日期</u>	<u>工作紀要</u>
10月3日	啟程至法國
10月4-5日	抵達法國巴黎 自巴黎搭火車前往斯特拉斯堡
10月6-8日	參加歐洲醫藥品品質管理審查會（EDQM）引領醫藥品品質 50 週年會議並發表壁報論文
10月9日	參訪歐洲醫藥品品質管理審查會（EDQM）
10月10-11日	自斯特拉斯堡搭火車前往巴黎 自巴黎搭機返台
10月12日	抵台

## 三、內容

### (一) 參加歐洲醫藥品品質管理審查會 (EDQM) 引領醫藥品品質 50 週年會議

本次係歐洲醫藥品品質管理審查會 (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) 為慶祝編纂歐洲藥典公約，引領醫藥品品質管理 50 年所舉辦之會議，於 2014 年 10 月 6 至 8 日在法國斯特拉斯堡舉辦，計有約 300 位來自歐洲各國、美國、澳洲、加拿大、巴西、新加坡、日本、韓國、中國與台灣等 45 個國家之主管機關、藥廠、公私立研究機構與大學院校等專家與代表參與該會。會議除第一天及第三天的開幕全會與閉幕全會是全體參加外，第二天則有不同的主題同時進行，包含：(1) 歐洲藥典個論 (Monographs) 的經驗及對未來的期待、(2) 品質源於設計 (Quality by Design)、(3) 成品個論、(4) 不純物 (Impurities)、(5) 官方藥物品質管制實驗室網絡 (OMCL Network) 之角色、(6) 打擊不法藥品、(7) 藥典調和化 (Pharmacopoeial harmonisation)、(8) 生物藥品 (Biologicals)、(9) 驗證 (Certification)、(10) 草藥 (Herbals) 等 10 部份相關議題，表列如下，與會者可以選擇有興趣的主題聆聽並參與討論，相關內容重點如後所述。

<b>Time &amp; Meeting room</b>	<b>Palais de l'Europe Building Room 1</b>	<b>EDQM Building Room 100</b>	<b>EDQM Building Room 550</b>
8:30-10:00	<b>Experiences with Ph. Eur. Monographs</b>	<b>Role of the OMCL Network</b>	<b>Certification</b>
10:00-10:30	<i>Coffee Break</i>	<i>Coffee Break</i>	<i>Coffee Break</i>
10:30-10:45	<i>Transfer</i>	<i>Transfer</i>	<i>Transfer</i>
10:45-12:15	<b>Quality by Design (QbD)</b>	<b>Combatting Illegal Medicines</b>	<b>Impurities</b>
12:15-14:15	<i>Lunch Break</i>	<i>Lunch Break</i>	<i>Lunch Break</i>
14:15-15:45	<b>Finished Product Monographs</b>	<b>Pharmacopoeial Harmonisation</b>	<b>Certification</b>
15:45-16:15	<i>Coffee Break</i>	<i>Coffee Break</i>	<i>Coffee Break</i>
16:15-16:30	<i>Transfer</i>	<i>Transfer</i>	<i>Transfer</i>
16:30-18:00	<b>Impurities</b>	<b>Biologicals</b>	<b>Herbals</b>

(摘自會議議程)

## 1. 開幕全會

開幕全會在歐洲理事會 (Council of Europe) 副秘書長 Ms Gabriella Battaini Dragoni 及歐洲理事會議員大會 (Council of Europe Parliamentary Assembly) 主席 Ms Anne Brasseur 的致詞下揭開序幕，她們均代表所屬機構表達了對於歐洲藥典及 EDQM 的支持，感謝其對於保障公眾健康的貢獻；接著由來自世界各國的法規管理機關與主管機關，包含歐盟執行委員會 (European Commission)、歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA)、瑞士藥物管理局 (Swissmedic) 的代表跟大家介紹歐洲法規的全貌；後續由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopoeia Commission)、原料藥品質驗證指導委員會 (Certification Steering Committee) 及歐洲 OMCL 網絡 (General European OMCL Network, GEON) 諮詢小組 (Advisory Group) 等單位的主席分別進行報告，以下擇重點摘述之。

(1) 歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 之 Compliance and Inspections 部門主管 Ms Anabela de Lima Marçal 除簡介歐洲法規環境與 EMA 成立宗旨外，主要介紹 EMA 與 EDQM 的合作內容，包含下列三部份：

#### (i) 產品抽驗計畫

EMA 與 EDQM 雙方自 1997 年起簽訂合約，針對集中審查核准產品 (Centrally authorized products, CAP) 共同合作執行抽驗計畫 (Sampling and Testing programme)，以確認該類產品符合其所核准的品質規格。1998 年開始進行先導研究，並自 1999 年起每年訂定抽驗計畫執行之，於 1998-2013 年間總計抽驗約 550 種 CAP，包含人用及動物用藥。雙方的合作模式是由 EMA 負責提出每年預訂抽驗的產品或劑型清單，EDQM 負責協調官方藥物品質管制實驗室 (OMCL) 網絡資源及抽樣者，並出具抽驗結果報告。未來還會有新的協議反映新的需求與經驗並鞏固合作關係，同時將會著重於官方藥物品質管制實驗室 (OMCL) 網絡在生物藥品、氣體及放射性標記產品 (radio-labeled products) 等領域的能力與資源，並對「選擇產品之風險原則 (risk-based selection)」建立共識。

#### (ii) 與藥物品質相關的各個領域

EMA 與 EDQM 之間在與藥物品質相關的各個領域都有定期的互動，如 EDQM 是 EMA 的許多專家委員會，包含 Quality Working Party (QWP)、Biologics Working Party (BWP)、Committee for Advanced Therapies (CAT) 及 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 等委員會之觀察員；而 EMA 是 EDQM 歐洲藥典委員會常設委員及 6B, 7, 15, PAT 及成品個論等工作小組的觀察員。他們會參與對方的會議等活動提供或汲取建議，而 EMA 會請歐洲藥典委員會更新藥典中之產品個論 (Monographs) 或一般通則 (General chapters) 且 EMA 與 QWP 的活動也會定期在歐洲藥典委員會會議中更新。

#### (iii) GMP 相關議題

EDQM 是 EMA GMP/GDP inspectors working group (IWG) 的觀察員，且 EDQM 負責安排原料藥製造廠的查核，並參與 EMA 為增進資訊交流並

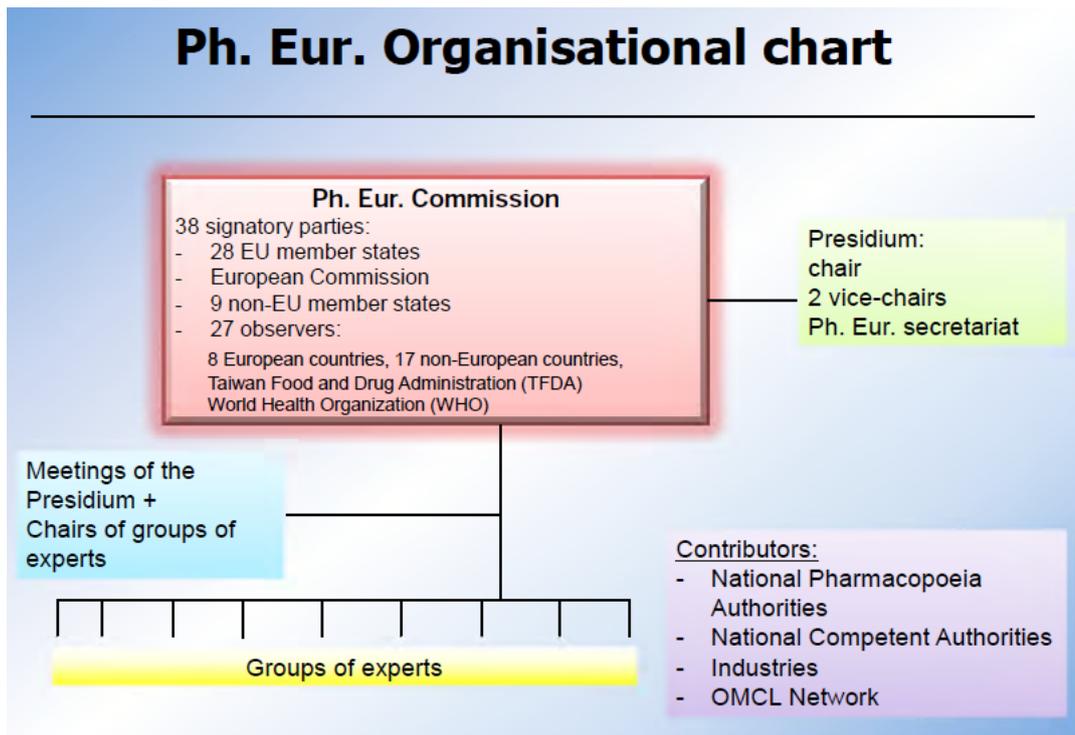
減少重複查核所執行的原料藥查核國際合作專案。EMA 與 EDQM 目前在 GMP 方面討論的議題有：啟動查核的一致性、確保資源有效運用、查核結果不佳的後續追蹤與接受及查核報告的格式等。

- (2) 歐洲藥典委員會主席 Dr. Jean-Louis Robert 報告歐洲藥典 50 年的成果及未來的挑戰。他首先說明藥典的角色，接著介紹歐洲藥典的組織架構、優勢、成果及未來的挑戰。

藥典的角色有：(1) 收集藥用物質 (Substances for pharmaceutical use) 的品質要求；(2) 統一這些品質要求並建立共同的標準；(3) 為醫藥品於法律/政治實體內自由流通的基本依據。歐洲藥典委員會於 1964 年成立，截至 2014 年已有 38 個會員及 27 個觀察員，歐洲藥典對於其委員會成員而言是具有法律約束的參考標準。

歐洲藥典委員會的 38 個會員包含 28 個歐盟成員、9 個非歐盟成員與歐洲執行委員會，27 個觀察員包含 8 個歐洲國家、17 個非歐洲國家、Taiwan FDA (TFDA) 與世界衛生組織 (WHO)。該委員會的主席團包含 1 位主席、2 位副主席及藥典委員會的秘書，該委員會下並設有許多專家小組，如 Group 6 (Biological substances)、Group 15 (Vaccines)。歐洲藥典委員會的組織架構如下表。

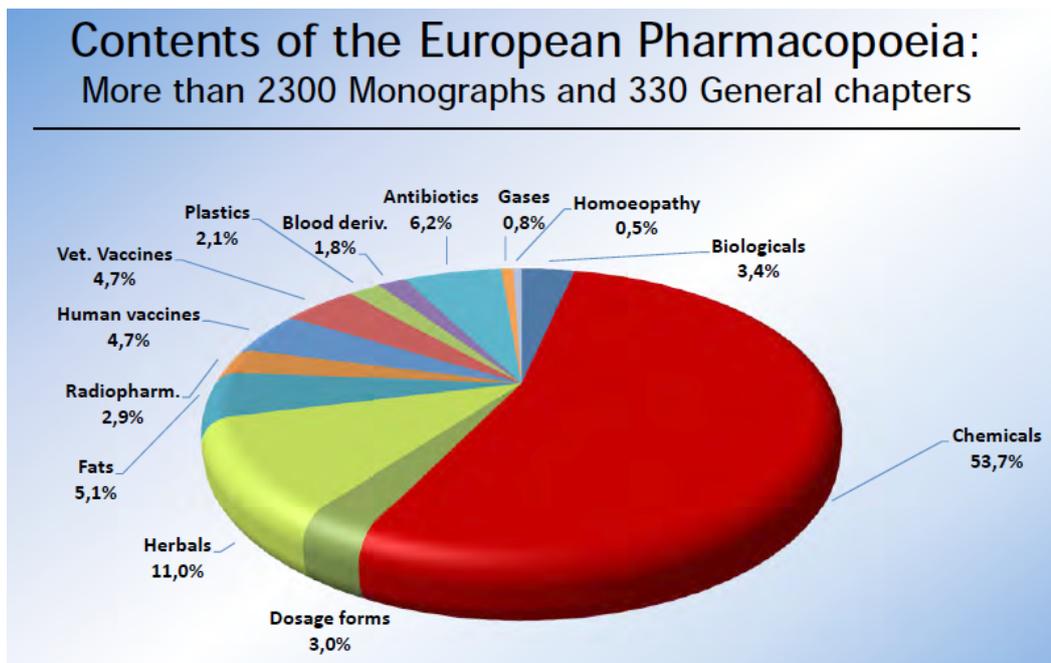
## Ph. Eur. Organisational chart



(摘自 Dr. Jean-Louis Robert 簡報)

歐洲藥典自 1969 年出版第 1 版時約有 120 篇內文，至 2014 年出版第 8 版時已超過 2,600 篇內文。包含了超過 2,300 篇個論與 330 篇一般通則，各類比例如下圖。

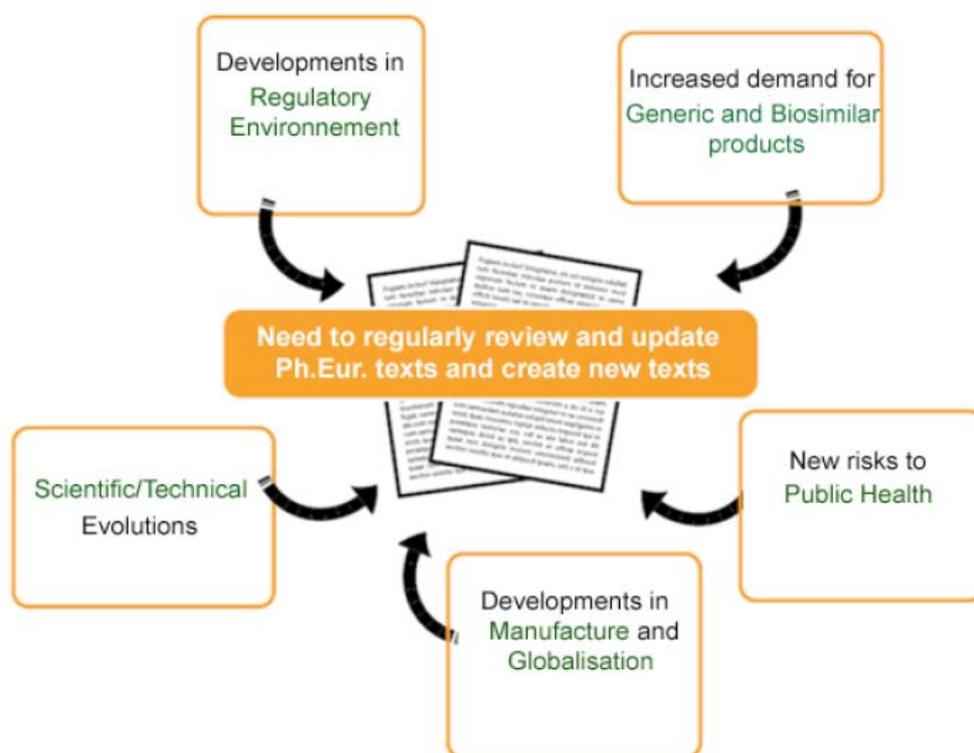
## Contents of the European Pharmacopoeia: More than 2300 Monographs and 330 General chapters



(摘自 Dr. Jean-Louis Robert 簡報)

歐洲藥典的優勢包含：(1) 委員會成員的組成可確保歐洲藥典個論的可接受度；(2) 委員會專家小組的組成包含了主管機關、大學院校及業界，可確保高科學標準；(3) 委員會與各國及歐洲藥品許可證核發單位密切合作，可確保藥典依法規發展持續更新與定期重新調整品質要求；(4) 國際合作；(5) CEP 驗證程序可持續重新評估個論；(6) 兼顧內容的彈性與確保品質。基於前述優勢，使歐洲藥典得以確保高標準的品質，對製藥界而言亦具有可預測性，同時也能確保用於官方藥物品質管制實驗室 (OMCLs) 之試驗方法的有效性，最終能達到確保病患用藥安全之目的。

歐洲藥典所達成的重要成果就是「成為製藥領域不可或缺的角色」，能夠適應法規和科學技術的發展，並考量藥品許可機關與廠商雙方的需求，例如分析方法由 TLC 改變成 HPLC、替代方法及品質源於設計 (Quality by Design) 的原則等。近來的發展方向著重於成品的個論與高科技分析方法的一般通則，以因應科學的進步和醫藥研發製造的新技術。未來的挑戰可以由下圖清楚地看出：



(摘自 Dr. Jean-Louis Robert 簡報)

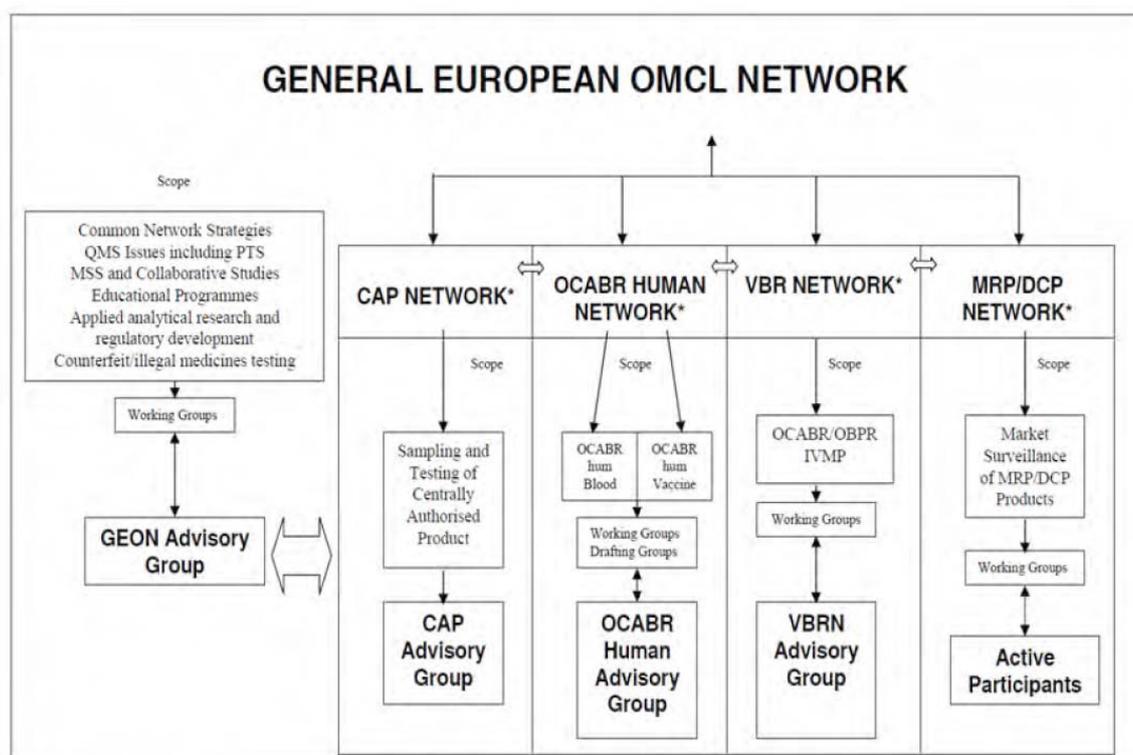
(3) 歐洲 OMCL 網絡諮詢小組 (General European OMCL Network (GEON) Advisory Group) 主席，來自德國 Paul-Ehrlich Institute (PEI) 的 Dr. Carmen Jungbäck 報告歐洲官方藥物品質管制實驗室 (OMCL) 網絡 20 年來對於確保公眾健康的貢獻。

他首先介紹 OMCL 網絡的背景，OMCL 網絡是歐盟執行委員會 (EU Commission) 和歐洲理事會 (Council of Europe) 在 1994 年決定成立的，他們決定對於上市之人用及動物用醫藥之品質管理採共同合作的方式，EDQM 於 1995 年被授權並賦予責任執行此項活動。官方藥物品質管制實驗室 (OMCL) 負責支援法規主管單位進行藥物品質管制工作，OMCL 必須是獨立於藥廠的公共機構，且在藥物品質管制領域被國家明確賦予責任，除了早期存在一個國家具有 2 個官方藥物品質管制實驗室的情形，目前僅同意一個國家存在 1 個官方藥物品質管制實驗室。EDQM 擔任 OMCL 網絡秘書處，負責協調網絡的活動與組織安排不同的聯合方案 (joint programmes)。

OMCL 網絡的任務有：(1) 相互認可檢驗結果；(2) 增進 OMCLs 間的溝通；(3) 促進知識和工作共享；(4) 對工作方案交換訊息；(5) 協調 OMCLs 間的活動；(6) 工作方法的調和化；(7) 舉辦共同研究進行分析方法確效；(8) 促進調和標準 (harmonized standards) 的開發；(9) 有助於建立參考物質和標準品；(10) 與相關夥伴的合作。

OMCL 網絡的共同合作有不同層次，包含：(1) 開放給所有成員的一般性活動，例如：品質保證方案 (Quality Assurance programme)、能力試驗計畫 (Proficiency Testing Scheme, PTS)、一般市售監測計畫 (General Market Surveillance Scheme, MSS)、教育訓練活動及應用分析研究和標準化發展；(2) 來自歐盟和歐洲經濟區的 OMCL 特別活動，例如：針對集中審查核准產品 (Centrally authorized products, CAP) 共同合作執行的抽驗計畫 (Sampling and Testing programme)、互認程序 (Mutual Recognition Procedure, MRP) 和分

散式審查程序 (Decentralized Procedure, DCP) 核准產品的上市後監測計畫、人用生物藥品的官方逐批放行 (Official Control Authority Batch Release, OCABR)、免疫類動物用藥的官方逐批放行 (Official Control Authority Batch Release, OCABR) 及官方逐批審查 (Official Batch Protocol Review, OBPR) 等。綜觀 OMCL 網絡架構如下：



\* EU specific activities restricted to EEA community members and Mutual Recognition Agreement (MRA) partners where relevant Indicate Interactions

(摘自 Dr. Carmen Jungbäck 簡報)

歐洲 OMCL 網絡 (General European OMCL Network, GEON) 諮詢小組 (Advisory Group) 是由 GEON 選出的 8 位代表、EDQM 的 Director 或其授權的代表、歐盟執行委員會代表及 EMA 代表 (觀察員) 所組成。諮詢小組的角色包含：在 OMCL 年會代表 GEON、協助 GEON 運作、為 GEON 討論主體、並對工作計畫提供建議。諮詢小組每年召開 2 次會議，必要時亦可召開。

OMCL 網絡目前（2014 年）有來自 40 個國家的成員，包括歐洲藥典委員會的會員和觀察員，總計有 57 個 Full members、9 個 Associated members（非歐洲理事會成員需為歐洲藥典委員會觀察員方有申請資格）及 3 個 Limited members（尚未符合 GEON reference）。每年在不同成員國家召開年會，2015 年將在比利時布魯塞爾舉辦。

品質保證方案（Quality Assurance Programme）的目的是為了調和 OMCLs 各實驗室間的品質管理政策，使用的工具有：實施 ISO/IEC 17025 的品質管理指引及額外的建議文件、相互聯合訪問（Mutual Joint Visits, MJVs）、相互聯合稽核（Mutual Joint Audits, MJAs）、稽核員訓練及 OMCLs 人員之品質管理系統教育訓練活動，1997 年至 2013 年間總計執行 50 次相互聯合訪問與 107 次相互聯合稽核。

能力試驗計畫（Proficiency Testing Scheme, PTS）研究自 1995 年開始執行，針對物理化學製品（Physico-chemical Products），每年執行 4-6 項研究，每項研究有 28-49 個 OMCLs 參與，2007 年起，每項研究有 27-40 個非 OMCLs 參與；自 1998 年開始執行生物藥品（Biological products）的 PTS 研究，每年執行 2-7 項研究，每項研究有 11-24 個 OMCLs 參與，2007 年起，每項研究有 10-13 個非 OMCLs 參與。

一般市售監測計畫（General Market Surveillance Scheme, MSS）自 1995 年開始執行，每年執行 2-6 項研究，每項研究有 12-20 個以上（或全部）OMCLs 參與，研究成果促使歐洲藥典中多篇產品個論進行修訂。

人用生物藥品的官方逐批放行（Official Control Authority Batch Release, OCABR）自 1994 年開始執行，是屬於來自歐盟和歐洲經濟區的特別活動，且有法源依據（Directive 2001/83/EC, 2004/27/EC），是現行有效的行政程序。如前所述，在 GEON 架構下有 OCABR-specific network，該網絡並由 6 個不同成員代表組成諮詢小

組，疫苗及血液製劑各佔 3 個。由於 OCABR 是屬於強制性互認，即該批次生物藥品如經過任一官方藥物品質管制實驗室檢驗放行後即可在歐盟和歐洲經濟區上市而不須再重複檢驗，因此必須有高度可信和應用的藥典方法供檢驗依循，且有產品特定的指引與 protocol templates 供用。

針對集中審查核准藥品 (Centrally authorized products, CAP) 共同合作執行的抽驗計畫 (Sampling and Testing programme) 於 1998 年開始進行先導研究，並自 1999 年起每年訂定抽驗計畫執行之。由 EMA 提供經費及選擇抽驗產品，EDQM 負責協調執行檢驗的官方藥物品質管制實驗室 (OMCL) 與出具結果報告，由 3 個不同國家的查核體系自市面上抽樣檢體，每年約抽驗 40 種 CAP 產品。CAP 網絡並由 6 個 OMCLs 代表及 1 位 EMA 代表組成諮詢小組。

針對互認程序 (Mutual Recognition Procedure, MRP) 和分散式審查程序 (Decentralized Procedure, DCP) 核准藥品的上市後監測計畫於 2000 年開始進行先導研究，並自 2006 年起每年定期執行監測計畫。MRP 與 DCP 核准藥品雖然不是在歐盟各國均有上市，但也不是只有在一個成員國上市，基於工作與檢驗結果共享的原則，OMCLs 可自由參加此項計畫，以避免重複檢驗。該網絡並無諮詢小組，而是由所有參與的 OMCLs 組成工作小組，每年約監測 700 種醫藥品。

OMCL 網絡使官方藥物品質管制實驗室的工作品質有所調整，促進實驗室間的資訊交流，亦增加實驗室間結果的可比對性與透明度，有助於試驗標準化與節省實驗室資源，促進實驗室間相互認可檢驗結果。透過 OMCL 網絡迅速傳遞檢驗結果可供相關單位立即識別不良產品，同時，透過 OMCL 資料庫亦可於緊急狀況時找到可執行特定試驗的實驗室，此外，監測計畫及共同研究結果有助於藥典的修訂，這些都是 OMCL 網絡對於確保公眾健康的貢獻。

(4) EDQM Director Dr. Susanne Keitel 報告 2010 年布拉格會議後的進展和成果。她首先說明 2010 年布拉格會議討論的重點，包含：生物藥品、不純物管制、動物試驗 3R 原則的應用等。

在生物藥品方面討論到新興生技藥品納入歐洲藥典及其整體策略：

- 目前 pegylated protein 和單株抗體已經納入歐洲藥典工作計畫中。
- 主管機關代表於 2011 年 2 月進行閉門會議討論執行的最佳策略，後續還有許多法規單位與歐洲藥典委員會生物相關組別 (Biologicals groups) 進行的小型會議。
- 體認到適當的平衡是非常重要的，以確保個論能有足夠的彈性來涵蓋種類繁多的產品，同時又足夠詳細到分析方法能成功地在管制實驗室執行。
- “biological monographs” 未來的格式目前仍持續討論中。
- 歐洲藥典委員會新成立兩個 working parties，其一為 Raw Materials for the production of cell-based and gene therapy products (RCG)，以因應該類製劑製備過程使用之原料的品質管理需求；其二為 Host-Cell protein (HCP)，提供與宿主細胞蛋白質檢測和定量用之自家方法或市售套組開發、確效和使用之相關建議。

在不純物管制方面討論到將新的分析技術納入歐洲藥典：

- 使用 Fast-LC 鑑定已經成為議題，並已吸引歐洲藥典委員會之 Chromatographic separation techniques (CST) working party 的注意。
- 使用 NMR 於不純物管制及更彈性地運用 LC-MS 技術，是進一步要跟進的主題。
- 潛在的基因毒性不純物 (Genotoxic impurities) 個論已納入或準備納入歐洲藥典，如：general monograph 2034 - Substances

for pharmaceutical use 依據 CHMP Guideline on the limits of genotoxic impurities 修訂。

- ICH Q3D “金屬或少量元素的不純物管制” 預計於今年 9 月達到 Step 4，一旦 CHMP 決定正式採用 ICH Q3D，將會取代 EMA 之“金屬催化劑和金屬試劑限量標準” guideline。歐洲藥典 5.20 “金屬催化劑和金屬試劑殘留” 通則也將隨之修訂，2.4.20 “金屬催化劑和金屬試劑殘留之檢測” 通則也將重新依據 ICH Q3D 進行審視，其他可能受影響的章節也正在重新評估。

在動物試驗 3R 原則的應用方面：

- 3R 原則的應用是歐洲執委會促進國際層次調和化的計畫。
- 鼓勵經由確效證明替代方法與動物試驗法一致後更換相關方法。
- EU directive 2010/63 規定在採用動物實驗研究前，需評估其他研究方式的可能性，如仍須採用動物實驗應儘可能減少被試驗動物之痛楚，該指令更進一步加強「取代(Replace)、減量(Reduce)及精緻化(Refine) 3R 原則」的落實。
- 3R 原則的應用在生物標準化計畫 (Biological Standardization Programme) 已有一些進展，如破傷風免疫球蛋白、非細胞型百日咳疫苗、A 型肝炎疫苗等，EDQM 網頁建置有 3R 研究專題的專區。

## 2. 官方藥物品質管制實驗室網絡 (OMCL Network) 之角色

該主題由官方藥物品質管制實驗室網絡成員介紹 OMCL Network 的一些活動，包含來自芬蘭的 Finnish Medicines Agency (FIMEA) 代表介紹上市後監測研究，來自德國的 Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 代表介紹人用及動物用生物藥品的官方逐批放行 (Official Control Authority Batch Release, OCABR)，及來自法國的 French Agency for Food, Environmental

and Occupational Health & Safety (Anses) 代表介紹 OMCL 品質管理系統的調和化，以下擇重點摘述之。

- (1) 來自芬蘭的 Finnish Medicines Agency (FIMEA) 的 Dr. Tom Wikberg 介紹上市後監測研究 (Post Market Surveillance Studies, PMS)。PMS 是大多數 OMCLs 最主要的活動，自市面上抽樣藥品經 OMCL 獨立檢驗，搭配上市申請評估及現場查核，以確保用藥品質與安全。由於市面上藥品數量太多，種類也太多，需要各式各樣的檢驗技術，沒有一個官方藥物品質管制實驗室有能力檢測市面上所有的藥品，因此官方藥物品質管制實驗室在上市後監測研究共同合作是有必要的。

市售監測計畫 (Market Surveillance Scheme, MSS) 是由一個 OMCL 的科技顧問建立並確效一個適合評估產品的方法，再由參與的 OMCL 各實驗室由各自國家的市面上抽樣，以所建立的方法連同 EDQM 寄送的共同試驗檢體 (Common testing sample, CTS) 一起檢驗，由 EDQM 與該科技顧問一起彙整結果與報告。另外還有非典型的市售監測計畫，如 2014 年針對 Heparin 及 low molecular mass heparin APIs，以及 Sexual potency enhancers (Food supplements)。

針對集中審查核准藥品 (Centrally authorized products, CAP)，由 EMA 提供經費及選擇抽驗產品，EDQM 負責協調執行檢驗的官方藥物品質管制實驗室 (OMCL) 與出具結果報告，每年約抽驗 40-45 種 CAP 產品，生物藥品由 2 個官方藥物品質管制實驗室檢驗，非生物藥品則由 1 個官方藥物品質管制實驗室檢驗。針對生物相似性藥品 (Biosimilars) 的相關抽驗程序則尚在非常初期的討論中。

針對互認程序 (Mutual Recognition Procedure, MRP) 和分散式審查程序 (Decentralized Procedure, DCP) 核准藥品的上市後監測計畫於 2000 年開始進行先導研究，OMCLs 藉由 IT share point database 進行工作與檢驗結果資訊共享，由 EDQM 負責維持該

database，每年約有 20-25 個官方藥物品質管制實驗室共同參與監測計畫，每年約監測 500-700 種醫藥品，至今已有約 6000 個專案記錄於 database，每個專案監測 1 或多個批次。MRP/DCP 監測計畫藉由 OMCLs 間工作與檢驗結果共享而避免重複檢驗，相當具有經濟效益。

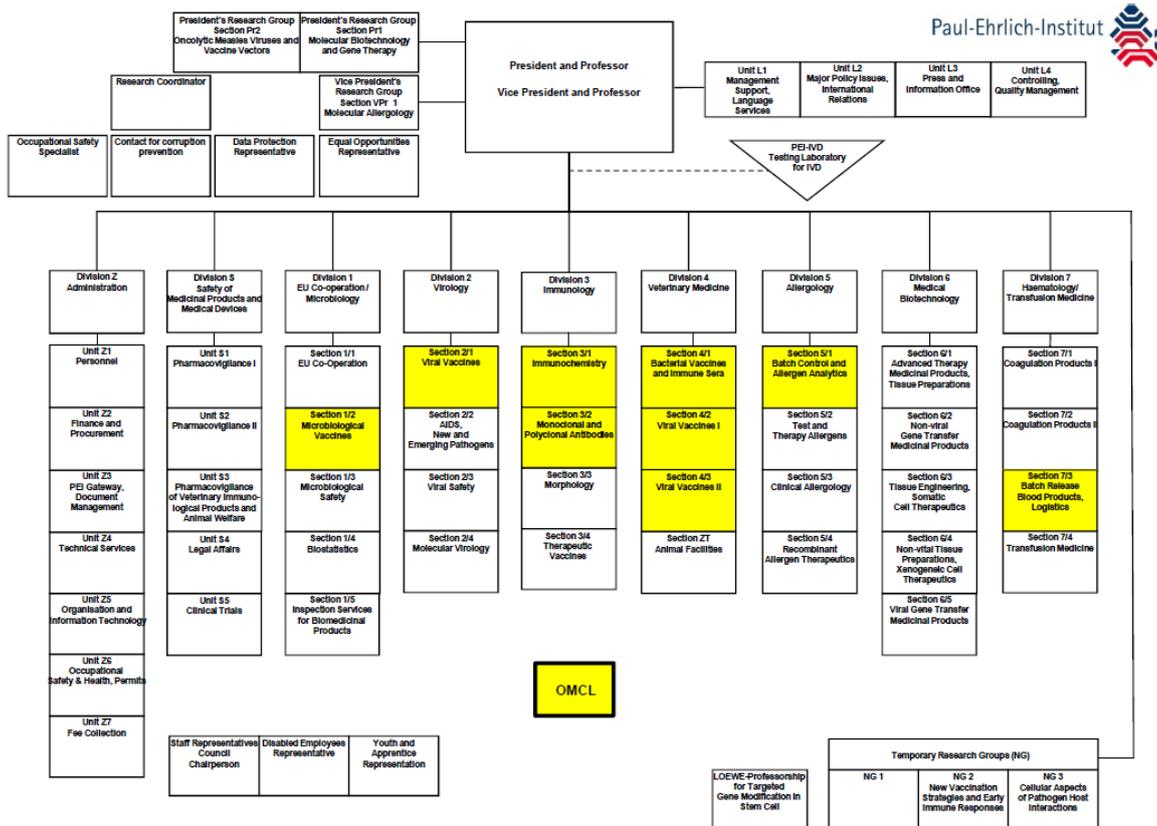
其他重要的活動包括：最近幾年 EDQM 與 OMCL 網絡開始關注於原料藥、庫存藥品 (Stock piled medicines)、醫療器材、化粧品及不法與假冒藥物等之品質監測。

OMCL 網絡之上市後監測活動成功地確保了合法上市藥品的品質符合藥典及核准之規格，亦促使合法供應管道鮮少查獲假冒藥物。

- (2) 來自德國 Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 的 Dr. Detlef Bartel 介紹人用及動物用生物藥品的官方逐批放行 (Official Control Authority Batch Release, OCABR)。基於生物藥品的特性，歐盟立法規定該類生物藥品需執行獨立之逐批放行檢驗，EU directive 2001/83/EC Article 114 明訂人用生物藥品的官方逐批放行規定，EU directive 2001/82/EC Article 82 則明訂動物用生物藥品的官方逐批放行規定。

2013 年人用生物藥品 OCABR 網絡有 15 個官方藥物品質管制實驗室共同參與血液製劑與疫苗的逐批放行作業，在互相認可的原則下，總計放行 3900 批疫苗、6609 批血液製劑，檢測了 10830 批 plasma pools。所有的資訊是 34 個 OMCL 網絡成員共享的，OCABR 網絡並與 Health Canada 簽署 MOU，交換批次資訊 (非互相承認檢驗結果)。

Dr. Detlef Bartel 並介紹 PEI 中執行生物藥品官方逐批放行的部門 (如下圖)。



(摘自 Dr. Detlef Bartel 簡報)

OCABR 網絡可互相交換生物藥品資訊，減少 OMCLs 工作量、動物試驗及重複抽樣，且各 OMCL 的放行證明在 EU 其他成員國內都是有效的，有助於藥品在歐盟各國的自由流動。

由於 OMCL 網絡成員必須互相承認各實驗室的放行結果，所以實驗室的品質系統是非常重要的。所遵循的相關規定優先順序為：歐洲藥典、EN ISO/IEC 17025:2005、DIN EN ISO Norms、機構內品質保證系統、依據 ICH Q2(R1) 進行分析方法確效、建立操作程序等 SOP、定期審視法規系統、實驗室認證、EDQM MJA (Mutual Joint Audit) 認證等。實驗室的品質系統除了一般實驗室之儀器定期維護校正、品管圖及人員訓練等外，EDQM 之 MJA 認證相當有用，因其稽核員都是來自 OMCL 有經驗的同儕。

OCABR 網絡藉由 OCABR database 及 OMCL annual report & annual meeting 相互交換資訊與相互聯繫。OCABR database 由執行批次放行

的 OMCL 輸入數據，該資料庫可供追溯與比較同產品不同批號間的檢驗結果，甚至與原廠品管數據進行比較，可及時發現與避免發生偏差。

下表是 PEI 執行逐批放行時曾發現的缺失及後續之矯正措施，雖然沒有呈現時間點，仍然可以提供我們作借鏡。

Product Group	Findings	Corrective Actions
<b>IVIGs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pyrogen content</li> <li>Potency decrease</li> <li>Solubility</li> <li>Protein content</li> <li>Stability OOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improved production process</li> <li>Revalidation protein determination</li> <li>Optimization of the lyophilization process</li> <li>Revalidation of the potency test</li> </ul>
<b>Clotting factors, Fibrin glue, PPSB, Albumins</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solubility problems</li> <li>Pyrogen content</li> <li>Sterility problems</li> <li>Protein content</li> <li>Factor IX or VIII OOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Optimization of the production process</li> <li>Optimization of the lyophilization process</li> </ul>
<b>Allergens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sterility problems</li> <li>Missing major allergen</li> <li>Phenol content</li> <li>Aluminium content</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Optimization of extraction</li> <li>Revalidation of analytical methods</li> </ul>
<b>IVMPs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigen content</li> <li>Stability problems</li> <li>Particles, Mislabelling</li> <li>Endotoxins</li> <li>Shelf life data missing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Optimization of the production process</li> <li>Revalidation of analytical methods</li> <li>Variation</li> <li>Titre adjustment</li> </ul>
<b>Vaccines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agglomeration</li> <li>Batch inhomogeneity</li> <li>Potency OOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improvement of the QC procedures</li> <li>Optimization of the production process</li> </ul>

(摘自 Dr. Detlef Bartel 簡報)

因應動物試驗 3R 原則，OMCL 網絡除了致力於進行動物試驗替代方法之研究外，OCABR 只對同一最終原液 (Final bulk) 的第一批次進行檢驗，並藉由資料庫共享而更瞭解產品之歷史紀錄，進而基於歷史紀錄規劃減少檢驗項目。

### 3. 打擊不法藥品 (Combatting Illegal Medicines)

該主題相關機構介紹打擊不法藥品的一些作為，包含來自波蘭的 National Medicines Institute (NIL) 代表介紹官方藥物品質管制實驗室

在打擊不法藥物領域的角色，來自 Minimising Public Health Risks posed by Counterfeiting of Medical Products and Similar Crimes 專家委員會代表介紹 EDQM 及歐洲理事會對於打擊不法藥物的策略，及來自荷蘭的 National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) 代表介紹打擊非法線上藥局 (Rogue Online Pharmacies)，以下擇重點摘述之。

波蘭 National Medicines Institute (NIL)的 Dr. Zbigniew Fijalek 介紹官方藥物品質管制實驗室在打擊不法藥物領域的角色。他首先舉法國海關於 2014 年 3 月查獲中國寄比利時的 10 噸假藥 (約 240 萬片錠劑) 來點出不法藥物的問題，繼而介紹歐洲 OMCL 網絡 (General European OMCL Network, GEON) 在對抗偽藥與不法藥物方面的活動，其實部份 OMCLs 早在多年前就已共同合作協助海關、檢警調及衛生主管機關等單位鑑定與定量有問題的假藥與不法藥物，為能更協調 OMCLs 各實驗室在假藥與不法藥物檢測之合作，GEON 於 2004 年決定所有成員間資訊共享，並在 EDQM 協助下建立共同計畫。相關活動包含：

- Falsified Medicines Documents for the GEON：建立共同的內部文件與公開文件。
- “Counterfeit Report” Data Pool – KnowX database：過去 OMCL 假藥與不法藥物檢測結果資訊收集與交換的標準格式 (如下圖上方)，自 2014 年 3 月起則採共同的 database – KnowX database (如下圖下方)，連結 OMCLs 與海關、檢警調及衛生主管機關等單位，相關單位皆可利用權限進入該系統。該系統並建置有檢體圖片，提供行政方面與技術方面的資訊，目前已包含 1500 筆報告。

## Information Exchange of Counterfeit/Illegal Medicines in the OMCL Network

## Part 1. Organization details

Competent Authority/OMCL	National Medicines Institute
Contact Person	Zbigniew E. FIJALEK
Telephone N° (Include National Code)	+48 22 851 43 69
E-Mail Address	z.fijalek@nil.gov.pl

## Part 2. Product Details

Laboratory Reference Number	NI 0193-14_33
Product Origin i.e. Internet, Legal/Illegal Market etc.	Seized by the Prosecutor (Legal Internet shop)
Product Name	G FEMALE ORAL TABLETS
Labelled Active Ingredient	Xiaoyao gene elements
Licensed/Unlicensed	Unlicensed
Product Type	Dietary Supplement
Dosage form (tablet, capsule, etc.)	Tablet
Strength per unit dose	2800mg x 6 tablets
Pack size	6 tablets
MA/Holder/Manufacturer (Where Appropriate)	M99 G Germany
Distributor (If Different)	-
Batch Number	A0501
Expiry Date	2015.05.31
Rapid alert reference number	N/A
Summary of Problem or Deficiency i.e. Provide details of analysis results. Include illegal actives identified. If reporting counterfeit products provide information on packaging livery and any visual identifiers and any results obtained on authentic comparators	Main ingredients were identified as: - Sildenafil (15mg/tabl) - Paracetamol (6mg/tabl) - Nicotinic acid - Tadalafil
Detail of Analytical Method Used i.e. HPLC, Column type, Mobile phase and Detection system. Info regarding availability of reference materials	<u>Mass Spectrometry/ESI-MS</u> Source: ESI Ion polarity: positive Scan: 90 - 1200 m/z Quantification: HPLC - UV

Further actions taken by the OMCL

Report to the Prosecutor and Sanitary Inspection



NI-0193-14\_33

KnowX

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

Authority name	<input type="text"/>	Active ingredients labelled	<input type="text"/>
Origin of sample	<input type="text"/>	Reporting date	from <input type="text"/> to <input type="text"/>
Product name labelled	<input type="text"/>	Laboratory reference number	<input type="text"/>
Product type	<input type="text"/>	Rapid alert system number	<input type="text"/>
Batch number	<input type="text"/>	Distribution path	<input type="text"/>
Marketing authorisation holder	<input type="text"/>	Criminal phenomenon	<input type="text"/>
Distributor	<input type="text"/>	PH risk criteria	<input type="text"/>
Licensing status	<input type="text"/>	PH risk assessment	<input type="text"/>
Main active ingredient	<input type="text"/>	Risk communication	<input type="text"/>

View 20 results ▼

Order by Default ▼

Clear Search

(摘自 Dr. Zbigniew Fijalek 簡報)

- Suspicious Unknown Products (SUP) programme : SUP 計畫是一種針對未知檢體的類似能力試驗的研究計畫，與典型能力試驗不同的是，實驗室可以使用自行選擇的方法來鑑定甚至於定量檢體中的活性藥物成分 (active pharmaceutical ingredient, API)。至今已執行 7 次研究，其中前 3 次與第 6 次研究都是提供市售合

法藥品檢體，第 4, 5, 7 次研究則是提供實際的不法藥物為檢體。  
每次研究計畫平均約有 23 個官方藥物品質管制實驗室參與。

- Counterfeit/Illegal Medicines Testing Training and Symposia：針對特定的分析技術進行實務操作訓練，至今已舉辦 5 次實務操作訓練，每次訓練約有 20 個官方藥物品質管制實驗室參與，更多的訓練課程尚在規劃中。此外，並分別於 2011 年及 2014 年舉辦不法藥物研討會。
- Market Surveillance Studies on Suspected Illegal Products (MSSIP)：針對疑似不法藥物的市售監測調查研究，於 2012 年針對減肥膳食補充劑 (MSSIP001)，有 23 個 OMCLs 參與，總計檢測 370 批來自合法與非合法供應管道抽取的檢體，有 173 批檢體(佔 47% ) 檢出未申報的 API，73 批來自合法供應管道的檢體中有 9 批檢體檢出未申報的 API；2013 年針對廣告宣稱增強性能力之膳食補充劑 (MSSIP002)，有 20 個 OMCLs 參與，總計檢測 520 批來自合法與非合法供應管道抽取的檢體，有 255 批檢體 (佔 49% ) 檢出未申報的 API，147 批來自合法供應管道的檢體中有 74 批檢體檢出未申報的 API。
- Counterfeit/Illegal Medicines Working Group：OMCL 網絡中負責假藥與不法藥物檢測相關事務的工作小組，自 2011 年起已召開 6 次會議，該工作小組的任務包含：與假藥檢測方法相關的科學討論與資訊交換、確認 OMCLs 在不法藥物檢測領域所需的教育訓練與建立共同的市售監測調查研究計畫 (MSSIP) 等。
- Counterfeit Testing Webpage：EDQM 自 2011 年 5 月起在其網頁下建置有網頁說明 OMCL 網絡對於不法藥物檢測領域之相關活動 ( <http://www.edqm.eu/en/Testing-counterfeit-medicines-1445.html> )，該網頁亦可連結到一些與不法藥物檢測相關的國家主管機關。

- API Testing Projects：OMCL 網絡在 2011 年成立 API 工作小組，促進 OMCLs 間在 API 檢測活動的資訊交換（API testing database）與支援“API fingerprint”專案。

#### 4. 藥典調和化（Pharmacopoeial harmonisation）

該主題由各國藥典代表介紹藥典調和化的一些活動，包含來自日本藥典的代表介紹藥典討論小組（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）的活動，來自美國藥典的代表介紹藥典討論小組衍生的活動-與 API 有關的先導研究和雙邊倡議，及來自 WHO 的代表介紹優良藥典規範（Good Pharmacopoeia Practices）的現況與未來，以下擇重點摘述之。

日本藥典專家委員會主席 Dr. Toru Kawanishi 介紹介紹藥典討論小組（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）的活動。PDG 是 EDQM、美國藥典及日本藥典的代表於 1989 年成立的，該小組每年召開兩次會議討論藥典調和化的議題，並於 2001 年 5 月邀請 WHO 成為觀察員。PDG 致力於藥典一般通則中重要方法的調和化，例如一般物理化學方法、劑型的試驗方法及生技產品的試驗方法等，以減少製造廠採用不同方法與不同接受標準執行分析的負擔，並統一賦形劑的規格。該小組的調和化程序可以是回溯已經存在藥典的品目，也可以針對新的品目，整個工作小組的討論程序包含：

- Stage 1：定義確認調和品目（Identification）
- Stage 2：調查 EP、JP、USP 內文與相關資料（Investigation）
- Stage 3：提出草案供專家委員會審查（Proposal for Expert Committee Review）
- Stage 4：官方正式調查（Official Inquiry）
- Stage 5：達成共識（Consensus）
  - a) Provisional
  - b) Draft sign-off

- Stage 6：各區的採納與實施 (Regional adoption and implementation)
  - a) Adoption and publication
  - b) Implementation
  - c) Indication of harmonization
- Stage 7：歐美日各區間藥政法規的接受 (Inter-regional acceptance)
- 此外尚有 Revision、Correction 與 Addition or revision of a local requirement 等程序。

截至 2014 年 6 月 26 日為止，36 個一般通則工作計畫中已有 29 個完成調和化，下列是與 ICH Q6A 有關的一般通則：

- Stage 6：
  - Dissolution (Rev. 3),
  - Disintegration (Rev. 1),
  - Uniformity of Content/Mass (Rev. 1),
  - Tests for Specified Microorganism (Rev. 1),
  - Microbial Enumeration (Rev. 1, Corr. 1),
  - Limits for Non-sterile Products,
  - Bacterial Endotoxins (Rev. 2),
  - Extractable Volume (Rev. 1),
  - Particulate Contamination (Rev. 1),
  - Residue on Ignition (Rev. 2),
  - Sterility Test (Rev. 1, Corr. 3)

與生技藥品有關的一般通則包含：

- Stage 6：
  - Amino Acid Determination
  - Capillary Electrophoresis (Corr. 2)
  - Isoelectric Focusing

## Polyacrylamide Gel Electrophoresis (Rev. 1)

- Under revision :

Protein determination (Rev. 1, Stage 3)

Peptide Mapping (Rev. 1, Stage 4 rev.1)

下表是 PDG 調和化之藥典品目實施時間表範例：

Item	Sign-off	Stage 6A			Stage 6B			Stage 6C		
		Adoption and Publication			Regional Implementation			Indication		
		EP	JP	USP	EP	JP	USP	EP	JP	USP
Dissolution	Jun. 22, 2004	2005/06	Mar. 31, 2006	2005.03.31	2006/01	Apr. 1, 2006	2006.04.01	2006/01	Apr. 1, 2006	2006.04.01
Rev. 1	Nov. 8, 2005	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rev. 2	Nov. 12, 2008	2009/06	Jul. 30, 2010	2010.04.01	2010/01	Jul. 30, 2010	2010.10.01	2010/01	Jul. 30, 2010	2010.10.01
Rev. 3	Jun. 10, 2010	2010/11	Sep. 27, 2012	2011.02.25	—	Oct. 1, 2012	2011.12.01	2012/01	Oct. 1, 2012	2011.12.01
Disintegration	Jun. 21, 2004	2005/06	Mar. 31, 2006	2005.03.31	2006/01	Apr. 1, 2006	2006.04.01	2006/01	Apr. 1, 2006	2006.04.01
Rev. 1	Oct. 30, 2007	2008/06	Mar. 2009	2008.06.06	2009/01	Mar. 2009	2008.08.01	2009/01	Mar. 2009	2008.08.01
Uniformity of Content/ Mass	Feb. 18, 2004	2004/12	Mar. 31, 2006	2010.04.01	2005/06	Apr. 1, 2006	2010.10.01	2005/06	Apr. 1, 2006	2010.10.01
Rev. 1	Nov. 9, 2010	2011/03	May 31, 2013	2011.02.25	2012/04	May 31, 2013	2011.12.01	2012/04	May 31, 2013	2011.12.01
Revision: Sign-off cover sheet	Jun. 15, 2011	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Revision: Sign-off cover sheet	Nov. 6, 2013	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tests for Specified Microorganisms	Nov. 8, 2005	2006/06	Sep. 28, 2007	2006.08.01	2007/01	Oct. 1, 2007	—	2007/01	Oct. 1, 2007	—
Rev. 1	Jun. 5, 2008	2008/12	Mar. 2009	2010.04.01	2009/07	Mar. 2009	2010.10.01	2009/07	Mar. 2009	2010.10.01
Microbiological Enumeration	Nov. 8, 2005	2006/06	Sep. 28, 2007	2006.08.01	2007/01	Oct. 1, 2007	—	2007/01	Oct. 1, 2007	—
Rev. 1	Jun. 5, 2008	2008/12	Mar. 2009	2010.04.01	2009/07	Mar. 2009	2010.10.01	2009/07	Mar. 2009	2010.10.01
Corr. 1	Jun. 10, 2009	2009/06	Mar. 24, 2011	2010.07.01	—	Apr. 1, 2011	—	2010/07	Apr. 1, 2011	—
Microbial Contamination Limits for Non-sterile Products	Nov. 8, 2005	2006/06	Sep. 28, 2007	2008.11.01	2007/01	Oct. 1, 2007	2009.05.01	2007/01	Oct. 1, 2007	2009.05.01
Rev. 1	Jun. 27, 2013	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bacterial Endotoxins	Jan. 3, 2000	2006/06	Mar. 30, 2001	2000.07.31	2001/01	Apr. 1, 2001	2002.01.01	2001/01	Apr. 1, 2006	2002.01.01
Rev. 1	Nov. 11, 2008	2009/06	Mar. 24, 2011	2010.04.01	2010/01	Apr. 1, 2011	2010.10.01	2010/01	Apr. 1, 2011	2010.10.01
Corr. 1	Oct. 27, 2009	2009/11	Mar. 24, 2011	2011.04.01	—	Apr. 1, 2011	2011.10.01	2011/01	Apr. 1, 2011	2011.10.01
Rev. 2	Jun. 15, 2011	—	Sep. 27, 2012	2011.11.23	—	Oct. 1, 2012	2012.12.01	—	Oct. 1, 2012	2012.12.01
Extractable Volume of Parenterals	Jul. 18, 2000	2001/06	—	2000.07.31	2002/01	—	2002.01.01	2002/01	—	2002.01.01
Rev. 1	Jun. 10, 2004	2005/06	Jul. 21, 2005	2006.11.14	—	Jul. 21, 2005	2006.11.14	—	Jul. 21, 2005	2006.11.14
Revision: Sign-off cover sheet	Nov. 9, 2010	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(摘自 Dr. Toru Kawanishi 簡報)

PDG 雖然沒有專用網頁，但歐洲藥典、日本藥典與美國藥典均會提供 PDG 相關訊息於其個別的網頁，相關網址如下：

- EDQM (EP):

<https://www.edqm.eu/en/international-harmonisation-614.html>

- PMDA (JP):

<http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/harmonization.html> (English)

- USP:

<http://www.usp.org/usp-nf/harmonization>

## 5. 生物藥品 (Biologicals)

該主題由官方委員會專家與業界代表介紹生物藥品相關的議題，包含來自 European Medicines Agency (EMA) 之新興醫療委員會 (Committee for Advanced Therapies, CAT) 主席介紹新興醫療與 RCG (Raw materials for the production of Cellular and Gene transfer products, RCG) working Party，來自歐洲藥典之 RCG 專家小組主席介紹生物藥品相關的品目，及來自美國 Pfizer 代表說明業界對於歐洲藥典中生物製藥發展的看法，以下擇重點摘述之。

European Medicines Agency (EMA) 之新興醫療委員會 (Committee for Advanced Therapies, CAT) 主席 Dr. Paula Salmikangas 介紹新興醫療與 RCG (Raw materials for the production of Cellular and Gene transfer products, RCG) working Party。針對新興生醫產品 (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) 特別的議題包含：新興生醫產品是複雜的醫藥品，以傳統的策略面對它是不可能的；操控細胞或使用重組核酸可能會帶來未知的風險，而這些都無法藉由標準化或品質管制來解決；需要特別針對製造/品質、安全性與有效性等挑戰的研究。

- 在製造方面的挑戰包含：製造過程的 GMP 要求、原料的品質與持續供應、尚未成熟的製造技術、變異性和製程確效及無菌性。
- 在品質方面的挑戰包含：特性分析和效價試驗。
- 與產品安全性相關的挑戰包含：劑量、致癌性、生物分佈及完整性。
- 與產品有效性相關的挑戰包含：個體間之差異性、投予方式。

針對新興生醫產品的原料議題包含：關鍵性之原料（生長因子、細胞激素或單株抗體等）屬於高風險之生物藥品；原料的品質會影響新興生醫產品的安全性、效價、純度與安定性；高品質原料來源

有限，許多情況下“僅供研究用”為唯一選擇，直到最近才較容易取得”GMP“等級的原料（價格是有差異的）。歐洲藥典委員會打算制訂新興生醫產品之生物性來源原料的一般通則，包含該類原料的檢驗與製造要求，但目前的階段還不是強制性的規定。

歐洲藥典之 RCG 專家小組主席 Dr. Jaana Vesterinen 介紹歐洲藥典中生物藥品相關的品目（不含疫苗）。生物藥品原料藥品目通常會包含下列各項：

<b>DEFINITION</b> (amino acid sequence, glycosylation site, assay limits)
<b>PRODUCTION:</b> instructions for manufacturers ( <i>different host expression systems, truncated/PEG forms not covered</i> )
<b>IDENTIFICATION</b> (peptide mapping, bioassay, glycan analysis...) <i>cross-reference to the test section</i>
<b>TESTS (purity)</b> (physico-chemical / chromatographic methods)
<b>ASSAY</b> (physico-chemical assay methods, bio/immuno-assays)

（摘自 Dr. Jaana Vesterinen 簡報）

一個理想的生物藥品原料藥品目應能足夠詳細到使任一實驗室均便於進行檢驗，但又能足夠彈性到容許更換和考慮到個案情況；同時應能足夠先進到使用現代技術方法，但又能足夠傳統到容許任一實驗室重複檢測；該類品目需能涵蓋尖端技術與傳統檢驗方法，使藥典能在“尖端技術”與“容易執行”之間找到平衡。此外，Bioassay 對於分子結構簡單且可仰賴物理化學方法檢驗之生物藥品而言不是絕對需要，如胰島素製劑。Bioassay 需要能追溯到 WHO 國際標準品或歐洲藥典標準品，而建立國際標準品需要共同標定研究，相當昂貴且費力。

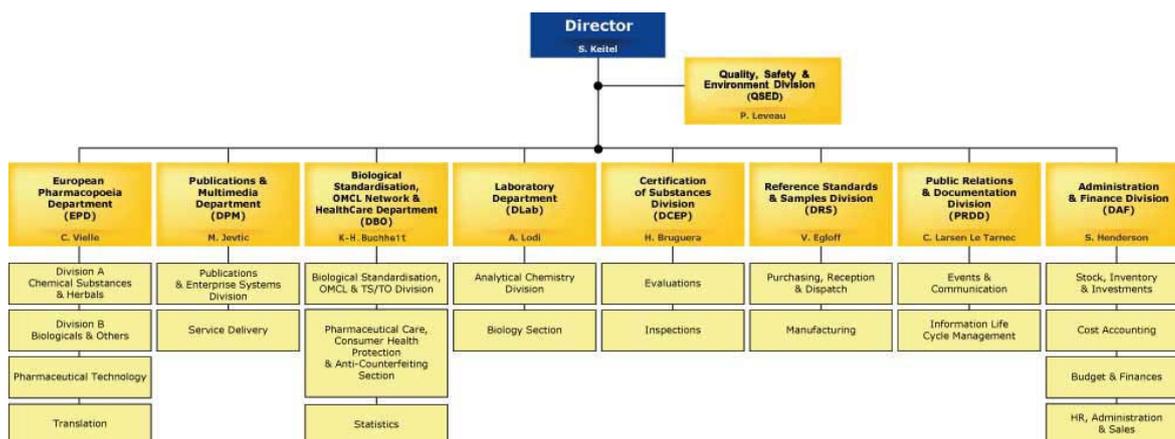
## 6. 閉幕全會

閉幕全會在歐洲藥典委員會兩位副主席 Mr. Erik Wolthers 與 Dr. Tobias Gosdschan 的主題摘要報告下揭開序幕；接著由來自世界各國的歐洲藥典觀察員（如澳洲、巴西、加拿大及新加坡）的代表，跟大家分享了他們對於 EDQM「全球化」的看法與雙方的合作成果。世界衛生組織、美國藥典、日本藥典及中國藥典等姊妹藥典委員會、與製藥界代表也都分享了他們的經驗與看法。主會場的講者都一致強調 EDQM 各項活動計畫的獨特角色與附加價值。最後由 EDQM 的 Director Dr. Susanne Keitel 總結，她認為公眾健康持續面臨新的威脅，因此提供安全、有效與優良品質的藥品是全球關注的議題。

## （二）參訪歐洲醫藥品品質管理審查會（EDQM）實驗室

醫藥品品質管理審查會（EDQM）為歐洲理事會下設機構，是由 1964 年成立之歐洲藥典委員會秘書處為基礎而衍生成立的機構，所以其主要角色除了負責歐洲藥典編修及藥典委員會相關事務外，並透過原料藥品質驗證(Certification of suitability, CEP)及協調 OMCL 網絡等工作來建立標準、製備標準品與監測市售藥品，進而確保醫藥品品質。

EDQM 的組織架構包含 4 部門：歐洲藥典部 (European Pharmacopoeia Department, EPD)、出版物和多媒體部 (Publications and Multimedia Department, DPM)、實驗室部(Laboratory Department, DLab)及生物標準暨 OMCL 網絡與衛生保健部 (Biological Standardisation, Network of OMCL and HealthCare Department, DBO)，及 5 組別：CEP 驗證組 (Certification of Substances Division, DCEP)、參考標準品與檢體製備供應組 (Reference Standards and Samples Division, DRS)、公共關係與文件組(Public Relations and Documentation Division PRDD)、行政與財務組 (Administration and Finance Division, DAF)及品質安全與環境組 (Quality, Safety & Environment Division, QSED)，詳如下圖。



(摘自 EDQM 官網)

本次係藉參與 EDQM 引領醫藥品品質 50 週年會議之機會順道參訪 EDQM 實驗室，因此僅針對與抗生素標準品共同標定研究及生物藥品逐批放行及生物標準化計畫相關之實驗室部 (DLab) 與生物標準暨 OMCL 網絡與衛生保健部 (DBO) 兩部門。由 Dr. Jorajuria 簡介 EDQM 執行生物性標準品標定與生物性相關試驗的實驗室，包含微生物實驗室、生物安全第二/第三等級實驗室及細胞培養試驗法相關實驗室，該實驗室並不進行例行檢驗，僅負責協助生物性標準品標定及協助驗證欲納入歐洲藥典之生物性試驗方法，偶而會協助 CAP 產品之檢驗；Dr. Wierer 則介紹 OMCL 網絡相關活動與申請成為 OMCL 的程序，並舉實例說明 DBO 部門協調 OMCL 網絡進行生物性標準品共同標定研究及生物藥品標準化計畫 (Biological Standardisation Programme, BSP) 的實際作為，Dr. Wierer 並請其同事實際操作 OCABR database 說明生物藥品只要送 OCABR 網絡任一實驗室檢驗放行或退回，其他 OMCLs 均可自 OCABR database 查詢到相關資料，達到資源共享與工作分擔的效益；此外並透過 Dr. Jorajuria 聯繫，與 DRS 組長 Dr. Egloff 會面，由 Dr. Egloff 簡介標準品的製備與儲存流程及場所。(其餘詳細內容因涉及需保密資訊，將不對外公開)

## 四、心得及建議

- (1) 歐洲藥典近來的發展方向著重於成品的個論、高科技分析方法之一般通則與動物試驗 3R 原則的應用，以因應科學的進步和醫藥研發製造的新技術。而藥典調和化是國際主流趨勢，宜持續關注歐洲藥典、美國藥典與日本藥典網頁所提供之藥典討論小組（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）新訊息，尤其是近來持續發展之不純物新興檢驗技術、生技藥品相關之檢驗方法及新興生醫產品生物性來源原料之品質要求等，本署辦理生物藥品檢驗基準及中華藥典編修時將可列為優先增修訂之品目，以利我國藥典與國際接軌。
- (2) 官方藥物品質管制實驗室（Official Medicines Control Laboratories, OMCLs）負責支援法規主管單位進行藥物品質管制工作，非歐洲理事會成員需為歐洲藥典委員會觀察員方具申請資格，我國已於 102 年 11 月以 TFDA 的名義正式成為歐洲藥典委員會之觀察員，未來亦可考慮研議爭取加入成為 OMCL Associated members，除更穩固雙方之實質關係，更有機會參與 OMCL 網絡相關活動，期使雙方在人用生物藥品官方逐批放行與疑似不法藥物之市售監測調查研究等方面之資源共享，除能減少重複檢驗，更有助於及時確保國人用藥安全，與國際同步。
- (3) 官方藥物品質管制實驗室在打擊不法藥物領域的各項活動均令人印象深刻，尤其是 2014 年 3 月起共同使用之 database - KnowX database，連結 OMCLs 與海關、檢警調及衛生主管機關等單位，相關單位皆可利用權限進入該系統，有助於資訊共享與減少重複抽樣檢驗，建議我國相關單位亦能善用資訊新科技，整合強化打擊不法藥物網絡，除能減少重複抽樣檢驗之工作重擔，亦有助於即時確保國人健康。

- (4) 該會議係 EDQM 為慶祝歐洲藥典委員會成立 50 週年及 CEP 驗證程序與 OMCL 網絡成立 20 週年而舉辦之會議，實屬難得，且該些任務均屬 EDQM 核心業務，討論議題涵蓋層面廣泛，本署仍需持續關注相關發展，隨時掌握相關重點進展，以利本署各項業務推展之規劃參考。
- (5) 本署於會議上發表「Trend in the Pharmaceutical Adulterants in Dietary Supplements in Taiwan」及「Reference Standards for Biologics and in Vitro Diagnostics in Taiwan」兩篇論文，展現 TFDA 在食品摻加西藥領域及生物性標準品領域之具體成果，有助於提升本署在相關領域之國際能見度，未來仍需持續掌握國際發表之機會，增加國際交流契機。
- (6) 透過參訪 EDQM 實驗室進行技術交流與互動，建立雙方專業技術聯繫管道，進而爭取我國參與國際標準品共同標定及參與生物藥品標準化計畫之機會，對促進國際合作與技術交流有極大之助益，更有助於穩固雙方實質關係，建議未來持續爭取藉由參與會議機會參訪相關單位實驗室，以利國際合作與技術交流。