

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

2016年歐洲藥典解決未來藥物品質 管理挑戰會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：吳珍瑗技士、李蕙君技士、

張欣如技士

派赴國家：愛沙尼亞

出國期間：105年9月25日至30日

報告日期：105年12月15日

摘要

本次出國計畫於 105 年 9 月 25 日至 9 月 30 日赴愛沙尼亞塔林參加「2016 年歐洲藥典解決未來藥物品質管理挑戰會議」。歐洲藥典於今(105)年已發行第 9 版，由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)負責編修。該會成立於西元 1949 年，目前共計 47 會員國，本署自 102 年起正式成為該會觀察員，並持續獲邀參加相關會議及訓練活動。歐洲藥典部門(European Pharmacopeia Division)設立於歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicine & Healthcare, the Council of European,以下稱 EDQM)下，為歐洲藥典委員會之秘書處，負責歐洲藥典相關行政之執行，並每年辦理 3 次歐洲藥典委員會會議及 2 次訓練會議。

研討會的內容包括生物治療產品藥典標準的建立、元素不純物的管制及新興技術之發展等三大議題。「生物治療產品藥典標準的建立」內容包括歐洲藥典個論中生物治療產品的角色與意義、生物性標準、歐洲藥典中重組蛋白之物化標準品及歐洲藥典第 9 版中與生物製劑相關的修訂內容。「元素不純物之管制」內容包括 ICHQ3D 指引的內容、ICHQ3D 指引對藥廠的影響、ICHQ3D 指引對 CEP 之影響及歐洲藥典第 9 版中與元素不純物相關的修訂內容。「新興技術」內容則包括歐洲藥典通則之新增與修正、化學計量學及化學造影、現代技術用於不純物管控、高效薄層層析在植物藥與植物藥製劑上的應用及連續性製程的品質觀點。

本次會議有來自臺灣、美國、日本、韓國及歐洲各國官方代表及製造商等共計 223 人參加，期間並與各國代表進行意見交流。此次會議，除了解藥品(包括生物相似性藥品)最新管理趨勢及新興檢驗技術，同時也掌握最新的歐洲藥典編修趨勢，其亟待國際協和化之品項及方向，可為日後中華藥典編修之參考。

目次

壹、目的.....	4
貳、行程.....	5
參、會議內容重點.....	7
肆、心得及建議.....	29
伍、附件.....	30

壹、 目的

藥典係藥物之品質標準及分析技術規範，為國家管理藥品之重要依據，國際藥典中歐洲藥典之地位尤其重要，其為歐盟各國所採用。歐洲藥典由歐洲藥典委員會負責編修，本署自 102 年起正式成為該會觀察員，並獲邀推薦專家參與歐洲藥典之專家小組與工作小組，藉由實際參與了解其運作方式與編修模式。此外，近年我國亦積極參與歐洲藥品品質與衛生保健局（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM）所舉辦之相關訓練活動，以掌握國際間最新藥品管理趨勢。

本次派員參加「2016 年歐洲藥典解決未來藥物品質管理挑戰會議」會議，目的包括了解歐洲藥典對生物治療產品品質建立之規範，以及在 EU Directive 2010/63/EU 訂定的實驗動物保護規範下，如何尋求以適當之體外(in vitro)試驗來取代體內(in vivo)試驗。此外，由於國際醫藥法規協合會（International Conference on Harmonization, ICH)於 2014 年 12 月公布了「ICHQ3D—元素不純物(Elemental Impurities)」指引，針對高毒性之元素依給藥途徑的不同訂定製劑中的限量標準，故欲於本次研討會了解 ICH Q3D 的詳細內容，並更進一步探討該指引對藥廠、原料藥歐洲藥典品質認證制度(CEP)及歐洲藥典的影響。另一方面，針對藥典中增加有關新興技術的內容，特別是高效薄層層析(HPTLC)在植物藥與植物藥製劑上的應用，希望藉由此次會議的認識考慮該技術應用於本署與相關檢驗方法之可行性。

貳、行程

(一). 出國行程與工作紀:

日期	行程與工作紀要
9月25-26日	去程 (臺灣臺北-桃園-德國法蘭克福-愛沙尼亞塔林)
9月27-28日	出席「2016年歐洲藥典解決未來藥物品質管理挑戰會議」 (愛沙尼亞塔林)
9月29-30日	返程 (愛沙尼亞塔林-荷蘭阿姆斯特丹-香港-臺灣桃園-臺北)

(二). 會議議程

9月27日	
8:00-9:00	報到(Registration)
9:00-9:30	歡迎致詞(Welcome Addresses)
9:30-12:30	大會演講(The EDQM in the context of the European Regulatory Environment)
12:30-14:00	午餐(Lunch)
14:00-17:30	研討會主題 (四擇一) 1. 生物治療產品藥典標準的建立(Settting Pharmacopoeial Standards For Biotherapeutic Products) 2. 元素不純物的管制(Control Of Elemental Impurities) 3. 新興技術(New Technologies) 4. 國際協和化(International Harmonisation)
9月28日	
9:00-12:30	研討會主題 (四擇一) 1. 生物治療產品藥典標準的建立(Settting Pharmacopoeial Standards For Biotherapeutic Products) 2. 元素不純物的管制(Control Of Elemental Impurities) 3. 新興技術(New Technologies) 4. 國際協和化(International Harmonisation)

12:30-14:00	午餐(Lunch)
14:00-14:30	歐洲藥典中動物試驗之取代(Replacement of animal tests in the European Pharmacopoeia)
14:30-15:00	歐洲藥典第9版之成果與熱門議題(The 9th Edition of the European Pharmacopoeia: Achievements and hot topics)
15:30-16:30	本次研討會之總結報告(Reports from the Workshop Sessions)
16:30-16:45	討論(Discussion)
16:45-17:00	結論(Final Conclusions)
17:00-17:15	閉幕致詞(Closing Remarks)

參、會議內容重點

一、生物治療產品藥典標準的建立 (SETTING PHARMACOPOEIAL STANDARDS FOR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS)

(一)、歐洲藥典中個論對生物治療產品的角色與意義 (The Role of European Pharmacopeia Monographs in Setting Quality Standards for Biotherapeutic Products) :

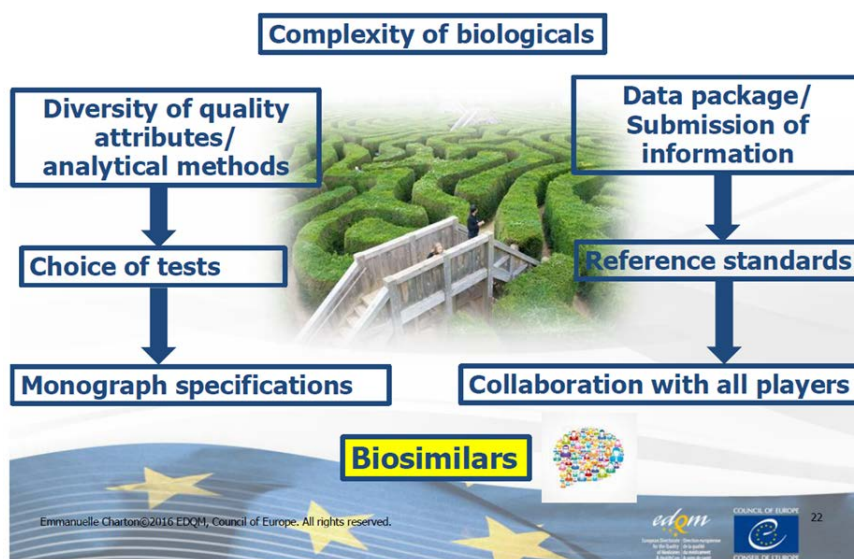
1. 歐洲藥典在歐盟扮演的角色為：建立全歐洲藥品適用之共同且具強制性的品質標準、具有法律性約束力並提供一個管理機制，並於許可證相關法規及衛生主管機關控制及檢查需求、製造廠方的推力及技術的進步下，持續發展。
2. 歐洲藥典的架構：
 - (1). 導讀 (general notices)：提供藥典之基本觀念及撰寫規則。
 - (2). 通則 (general chapters)：包含一般檢驗方法，提供尚無產品個論之方法、設備需求，通則本身無強制性，惟於個論中被提及時則屬強制性要求。
 - (3). 產品個論 (individual monographs)：奠基於核准的規格 (approved specifications) 及批次數據，其收載形式有原料藥及最終成品等，提供一套分析流程及允收標準，以確保達到品質標準。
 - (4). 通則正文 (general monographs)：為補充產品個論之一般規範，分為劑型類與原料類，對符合 (definition section) 之產品皆具約束力。
3. 對照標準品 (reference standards)：分為三大類，包含化學對照標準品 (chemical reference standards, CRSs)、中藥對照標準品 (herbal reference standards, HRSs) 及生物對照標準品 (biological reference standards, BRSs)。對照標準品由 EDQM 製備與供應，用於品質管制、標定、確效及量測系統之評估等。
4. 增修訂個論之程序：P1 procedure 係透過一間以上製造廠的合作，組成為專家團 (groups of experts)、官方主管機關 (regulatory

authorities)、OMCLs、歐洲藥典會員國製造商及學術代表等提出建議請求，建議案經由專家團及工作小組評估後於歐洲藥典論壇網站公開徵詢意見，由各國藥典主管機關整合意見後回復歐洲藥典部門 (EPD)，再經專家團及工作小組審視並修正草案，最後提至委員會審核；P4Bio procedure (pilot phase)通常適用專利期內之產品，透過與製造商合作及討論進行個論起草，專家團僅由國家藥典部門或官方主管機關代表組成。

5. 生物治療產品個論之挑戰(圖一)：

- (1). 生物製劑(biologicals)的組成本身包含許多結構類似的分子及異構物(variants)，加上製造過程繁複，些許改變(如醱化、化學修飾及電荷差異等)就能導致不同的活性表現。由於生物製劑本身具有高度複雜性，加上其製程相關性，生物製劑之品質及一致性僅能被製程及產品特異性控制策略來定義。規格(specifications)訂定，如何訂出一般標準(public standard)?所有個論起草都是由製造廠提供數據進行分析而得，然而該規格並不適合直接作為一般標準，事實上基於管制策略，許多產品特異性試驗已從例行的檢驗省去而無法納入前述數據中，且依據製造廠在去除不純物能力不同，純度試驗亦可能從例行的檢驗省去。綜上，一篇個論之規格無法涵蓋產品所有的品質特性。
- (2). 分析方法(analytical methods)的選擇，需考量耐變性(robustness)及可轉移性(transferability)、合時性及是否有其他輔助或替代方法。
- (3). 透過與製造商的密切合作與資訊交流，以找出最佳產產品質標準。對照標準品的製備與選用，生物標準品可經由現有WHO國際標準品作為基準進行歐洲藥典標準品之製備與標定，或於個論起草之時同步建立WHO國際標準品；化學標準品則可經由製造商提供候選對照原料製備而得。

Monographs for Biotherapeutic products: the challenges



圖一、 生物治療產品個論之挑戰(資料來源：會議資料)

(4). 隨著生物相似性藥品(biosimilars)規範的發展，歐洲藥典的角色逐漸受到挑戰。歐洲藥典係針對全歐洲藥品所建立的共同品質標準要求，已建立的個論不會因產品為學名藥(generics)或生物相似性藥(biosimilars)而動搖其在藥典中的地位。生物相似性藥是一類適度減免部份臨床前及臨床研究之藥品，惟須透過比較性研究證實與原藥品具相同特質，其監督管理流程係製造商製造後由許可證主管機關進行評估，無關是否有對應之藥典標準存在。藥典與生物相似性藥規範是互補性的存在，有著不同的目的，但目標皆為確保藥物之品質。

(5). 儘管無法符合個論之產品可能被市場排除在外，然而，許可證主管機關(licensing authority)在產品之品質、安全性及有效性經證實後仍可接受此類產品，該許可證主管機關亦可請求相關個論篇章之修訂。

6. 現已證實，隨著科學及技術發展已漸能克服分子複雜性之挑戰，惟伴隨著生物相似性藥的出現，未來可能須克服藥典個論在生物藥品註冊相關立法中的角色產生的誤解。

(二)、 生物性標準(Biological Standards)：

1. 為何需要執行生物測定法(bioassay)：

生物分子與化學分子最大的差異是前者結構較為複雜，且經常為高度摺疊結構，增加分析上的複雜度。當效價無法以物理或化學方法適當測得時，就需進行生物測定法，故一個生物測定法的要件，包含產品的複雜性以及足以明確描述產品特性的知識與技術。透過生物測定法我們期望能得到生物活性(biological activity)、以單位表示的效價(U/IU)及藥物動力學與臨床反應間的關聯性。依據ICH 9Q6B，一個確效過的效價試驗應納為生物藥品或藥品成分規格的一部分。對一個複雜的分子來說，物理化學資訊可能很大量，但無法證實其高度摺疊之結構，然而生物測定法卻能做到。

2. 生物測定法之分類與舉例：

- (1).Animal-based：可測得活體對產品的反應，如胰島素降低兔體內葡萄糖濃度之試驗。
- (2).Cell culture-based:測得細胞層級對產品的的生化及物理反應，如G-CSF誘發細胞增殖試驗。
- (3).Biochemical：如測酵素反應速率及免疫反應誘發之生物活性。
- (4).其他如ligand與receptor結合之試驗亦屬生物測定法。

生物測定法的基本設計架構須包含體內活體外生物性反應觀察、與對照標準品之比較且須在相同時間及環境下操作等。

3. 歐洲藥典個論中生物活性的內容(Biological activity in PhEur monograph)：

定義部分(definition section)中描述的效價及效價試驗：訂定特異性活性之下限(IU/mg)或範圍(如glucagon)，或符合主管機關另訂之規範(如somatropin及teriparatide)。在公定共識下，效價可以質量的形式呈現，如insulin glargine preparations 0.0364 mg相當於1 unit。值得注意的是效價試驗的角色可能隨產品發展之時間及進程而有所改變。

製程部分(production section)提及效價的內容包含訂定特異性活性之下限(IU/mg)，或不涉及生物測定法描述(bioassay)

discription)、或於批次品管中無訂定生物測定法相關要求。

4. 權衡是否需進行生物測定法(Balancing the need for a bioassay) 有以下考量：待測物的複雜度、方法適用性、期確認結構或量化反應、所有可能試驗的選擇性、精密度、臨床活性關聯、成本考量以及道德問題等，在確有執行之必要時才進行生物測定法。
5. 起草藥典之生物測定法須考慮(Considerations when describing compendial bioassays)：從總括或詳細的手法進行描述何者適宜，詳細描述可讓新使用者易於上手，同時降低檢驗過程任何可能的變因發生，缺點是可能造成不完全相同條件下無法適用。此外，須避免使用仍在專利其中的細胞株或單一來源之試劑，同時考量統計學上的意義。
6. 取代現有體內試驗法(Replacement established *in-vivo* assays)：EU Directive 2010/63/EU訂有實驗動物保護之規範，體內試驗法應逐步被體外試驗法所取代，而發展適合大多產品之檢驗法需要各界的合作及努力。製造廠內可同時研發in-house之替代性體外試驗檢驗方法，以符合藥典中對應之IU規範。
7. 歐洲藥典中用於生物治療產品生物試驗法之對照標準品(reference standards in PhEur bioassays for biotherapeutics)：包含國際標準品或可追溯至國際單位之生物標準品(biological reference preparations)，前者如促濾泡激素(FSH)、干擾素(IFNs)等，後者如紅血球生成素(EPO)等。或製造廠須建立適當且可標準化其生物活性之in-house對照標準品。
生物標準品之建立需通過生物標準品共同標訂計畫(biological standardisation programme)，藉由實驗室間或組織間的共同研究完成，研究結果報告須經參與機構、歐洲藥典專家團等認可，最後由歐洲藥典委員會採納。
8. 歐洲藥典所述之生物測定法並非古板如石板刻字，事實上，在導讀篇中已提到所有納入歐洲藥典的方法為官方建立的標準，惟在主管機關同意下仍可使用其他方法進行以達到品質管制目的，如有疑慮

發生時，藥典中的方法才是真正可信賴的。

(三)、歐洲藥典中重組蛋白之物化標準品(Physicochemical Ph. Eur. Reference Standards for recombinant Proteins)：

歐洲藥典中有近130種生物性對照標準品，佔所有藥典對照標準品約4%。統計顯示，重組DNA蛋白(rDNA proteins)的使用需求逐年增加，其發展由過去的凝血因子、胰島素逐步發展至自體免疫藥物(Etanercept)與anti-TNF單株抗體(Infliximab)等。

生物試驗法之重組DNA蛋白對照標準品包含WHO國際標準品及二級標準品，物化試驗法則為一級標準品(CRSs)，而這些標準品皆不宜應用為生物相似性藥之參照品。化學標準品可應用於系統適用性確效及定性及定量目的。

重組DNA蛋白化學標準品如何解決藥物品質之挑戰？

1. Heterogeneity：首先，重組DNA蛋白本生獲取自活細胞，其具有高度摺疊三級結構，同時製造過程中會產生許多相似分子量、帶電量之異構物、不純物及聚合體等，此時化學標準品可應用為系統適用性試驗，以人類第九凝血因子重組蛋白(human coagulation factor IX rDNA)為例，利用液相層析法製作glycan mapping，可將人類第九凝血因子重組蛋白化學標準品跑出之圖譜作為定性標準。如須執行前處理，對照標準品須同時與待測溶液同時執行，並留意待測物中主成分須與標準品相同。

2. Identification：質譜分析法(mass spectrometry)如LC-MS或Peptide mapping(LC-UV)常用以待測物之組成，利用重組蛋白化學標準品測得之圖譜，可用以確認系統適用性及作為待測產品之鑑別。

重組蛋白化學標準品須確保可符合適用檢驗目的、持續穩定之供應、避免不同批次間的浮動等。重組蛋白化學標準品製備成凍乾瓶裝，具較好均勻性、穩定性、免秤重易於使用。其不同種類皆具有確保試驗方法之穩定、可定性或定量及提供每次試驗之獨立性等共同特性。鑑於日漸增加之重組蛋白化學標準品使用需求，未來仍需

一套能與各論編修同步進行之重組蛋白化學標準品製備策略。

(四)、歐洲藥典第9版中與生物製劑相關的修訂內容：

1. 細胞製程及基因治療藥物原料通則(General chapter 5.2.12 Raw materials for the production of cell-based and gene therapy medicinal products)，將目前實務作法一致化，協助使用者鑑別原料關鍵品質特性、管理批次間變異及進行相關變更管控，並鼓勵原料製造商紀錄並提供原料品質及源頭之資訊。
2. 宿主細胞蛋白質測定法通則(General chapter 2.6.34 Host cell protein assays)提供重組DNA蛋白質產品之檢驗方法及其確效指引。
3. 微生物學通則(General chapters on microbiology)之議題及修訂：

通則名稱	新增/修訂議題	新增/修訂內容
5.1.1 無菌產品製備方法	在每個滅菌過程部分(sterilization process section)提供新的版面編排，包含 principle、equipment、sterilization cycle、cycle effectiveness、routine control等	1. 加入蒸氣確效的新概念 2. 擴充氣體滅菌、乾熱滅菌及滅菌相關耗材的部分(包含材料、儀器、條件等)
5.1.2 滅菌用生物指示劑(BI)	將原標題新訂為“Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products”	1. 不同類型BI之說明及品質要求 2. BI之選擇指引及其使用方法 3. 增加滅菌過濾法使用之微生物製劑
5.1.6 微生物檢測替代方法	配合生物技術發展進行修訂	1. 更新並加入新方法

		2. 提供微生物檢測替代方法之確效指引 3. 鑑別試驗及確效所需之資料庫建立要求
5.1.11 抗 菌藥用產品之滅菌力	新增用於管理直接接觸皮膚或黏膜層之藥用產品抗菌能力之章節	新增檢測抗菌活性、抗真菌活性及抗酵母菌活性之檢驗方法

4. 細胞治療產品方面，修訂章節2.6.27，並將標題訂為細胞製程中的微生物檢驗(microbiological examination of cell-based preparations)，係因應微生物學相關技術快速發展修訂，提供指引協助使用者依細胞製程選擇適當微生物檢驗方法，如選用自動化微生物生長檢測法或直接偵測之替代方法等。
5. 歐洲藥典針對製藥用原料之細菌內毒素訂定新策略：鑑於細菌內毒素是醫藥品中最常見之熱原污染，故所有腸胃外給藥須確保為無菌及符合歐洲藥典中的細菌內毒素檢驗規定。目前原料個論中規定細菌內毒素的方式欠缺統合性，原料的最終用途常無法掌握，且個論中訂定的細菌內毒素限值常與計算限量不一致，基於這些考量，未來在新編撰個論時，將不納入細菌內毒素規定，除非需特定方法描述(如樣品製備)或使用特定細菌內毒素檢測方法(如method E of 2.6.14)才會納入，惟仍不列出規定限值。針對既有之個論，不刪除現有之細菌內毒素要求，除非有特定需求，則可逐案進行討論。

二、元素不純物的管制(Control Of Elemental Impurities)

(一)、 ICH Q3D指引內容：

1. 內容摘要

對製劑中 24 種高毒性之元素不純物訂定全球協和化之安全限量標準。並說明管制元素之選擇、安全基礎限量之建立、特定元素每日准許

暴露量(PDE, permitted daily exposures)之建立及以風險為基礎之管制方法。

2. 依口服、注射及吸入式等三種不同給藥途徑，分別訂定元素不純物之 PDE 值，而依毒性(PDE 值)及其在製劑中存在之可能性，將元素不純物分為三個等級。

Class 1：有砷(As)、鎘(Cd)、汞(Hg)及鉛(Pb)等四種元素，其對人類有毒害，應限制使用或不可使用於藥品製造，一般來自賦形劑。

Class 2A：有鈷(Co)、鎳(Ni)及釩(V)等三種元素，其存在於藥品中之機率高，須依給藥途徑及可能之來源進行風險評估。

Class 2B：有銀(Ag)、金(Au)、銱(Ir)、銱(Os)、鈀(Pd)、鉑(Pt)、銻(Rh)、鈳(Ru)、硒(Se)及鉍(Tl)等元素，其存在於藥品中之機率低，可不進行風險評估，除非被蓄意添加。

Class 3：有鋇(Ba)、鉻(Cr)、銅(Cu)、鋰(Li)、鉬(Mo)、銻(Sb)及錫(Sn)等元素，此類元素之口服 PDE 值一般大於 500 µg/日，因此相對毒性較低。口服劑型除非蓄意添加，否則不須風險評估。對吸入及注射劑型則須進行風險評估，除非以該途徑給藥之 PDE 值大於 500 µg/日。

其他元素：如鋁(Al)、硼(B)、鈣(Ca)、鐵(Fe)、鉀(K)、錳(Mn)、鈉(Na)及鎢(W)等元素，在此指引未被建立 PDE 值，乃因其毒性較低，或其他法規條文另有訂定。因此製劑中若有這些元素不純物存在，必須依其他指引或相關之法規條文加以討論。

3. 安全評估：

- (1). 重要評估參數之定義：

- a. PDE(Permitted Daily Exposure，每日允許暴露量)：製劑中的元素不純物每日可接受的最大攝取量。
- b. MRL(Minimal Risk Level，最小風險等級，每日安全劑量)：人類每日暴露在危害物質，經過一定期間，身體健康所能接

受的最低危害值。

- c. MF(Modifying Factor, 修飾係數)：此一係數係經由毒理學家專業的判斷以及由人類安全的相關生物檢測數據而得。
- d. SF(Safety Factor, 安全係數)：此值與毒性之本質、評估之人口族群大小及型態以及相關之毒理學有關。

(2).PDE 值之建立

PDE 值之建立，係依據世界衛生組織之國際化學品安全計劃 (IPCS, International Programme for Chemical Safety)來評估該化學物對人類健康之危害。

PDE =

Tox End Point		x		Weight Adjustment				
F1	x	F2	x	F3	x	F4	x	F5
Inter species		Inter individual		Tox. EP vs Time exp		Severity Tox. Effect		NOEL not established

(50 kg) PDE apply for all patient populations

Modifying Factor	Value 1	Value 2	Value 3
F1	Human = 1	Rat = 5	Mouse = 12
F2	Individual variation between subjects – typically set = 10		
F3	Lifetime study = 1 (at least ½ lifetime)	6 month study in rodent = 2	3 month study in rodents = 5
F4 (fetal effects)	Fetal toxicity with maternal toxicity = 1	Fetal toxicity without maternal toxicity = 5	Teratogenic effect without maternal toxicity = 10
F5	NOEL = 1	NOAEL = 1-5	LOEL = 5-10

圖二、PDE 值計算公式(資料來源：會議資料)

其中 Tox End Point 為 NOEL(No-Observed-Effect Level, 無可見作用劑量水平)或 NOAEL(No-Observed-Adverse-Effect Level, 無可見不良作用劑量水平)值，若兩者均無，則可用 LOEL (Lowest-Observed-Adverse-Direct Level, 最低可見作用劑量水平)或 LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level, 最低可見不良作用劑量水平)值代替。表 A.2.1 為 24 種元素三種不同給藥途徑之 PDE 值：

Table A.2.1: Permitted Daily Exposures for Elemental Impurities¹

Element	Class ²	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

(資料來源：ICHQ3D 指引)

(3). 未列在 ICHQ 3D 指引的其他元素之 PDE 值建立步驟：

Step 1 由相關數據資料檢視是否有特定之危害存在。

Step 2 將關鍵性且具高毒性之元素鑑別出來。

Step 3 對上述元素建立 NOAEL 值。

Step 4 建立 1 個或多個校正因子來考量各種不確定性因素。

此類元素於製劑中之可接受量標準，則依相關衛生主管機關建議。

(4). 其他給藥途徑之元素不純物限量設定

可以考慮以 ICHQ3D 附錄 3 中口服給藥途徑之 PDE 值當起始量。

若經科學評估，以注射或吸入式給藥途徑之 PDE 值當起始量，比以口服給藥途徑之 PDE 值當起始量更適當，則亦可改代之。當以其他途徑給藥，若具有局部作用則應加以評估。若此局部作用為可預期的，則建立的 PDE 值應經適當修正。當此局部作用無法預期，則建立的 PDE 值不需調整修正。通常由已建立的 PDE 值轉換成可接受量 (Acceptable Level, AL) 時，由於不同給藥途徑之生體可用率不同，

因此，須有一校正係數(correction factor, CF)。以皮膚外用製劑為例，若某一元素之口服吸收生體可用率為 50%，皮膚外用之生體可用率為 10%，則皮膚外用之 CF=口服吸收之生體可用率/皮膚外用之生體可用率。而 AL=PDE × CF。當建立了可接受量，可再將其轉換成准許濃度(Permitted concentration)，進而用來進行產品之風險評估及元素不純物控管之評估。

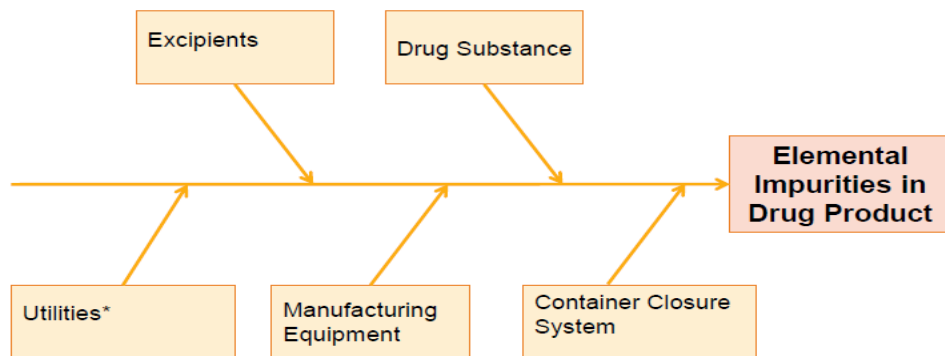
4. 製劑中元素不純物之風險評估：

(1). 風險評估步驟：

以風險為基礎來鑑別、評估及管控制劑中之元素不純物。下列步驟可同時進行，風險評估最後應讓可能之元素不純物含量不超過 PDE 值。

- 鑑別製劑中元素不純物已知或可能之來源。
- 評估製劑中元素不純物之量，並與建立之 PDE 值相比較。
- 若適當之管制已建立，應將風險評估摘錄並文件化。

(2). 元素不純物可能之來源：



* Water is the primary utility of potential concern

The product assessment should consider the potential of each of these categories to contribute elemental impurities to the drug product

圖三、製劑中元素不純物可能之來源 (資料來源：會議資料)

- Excipients：製程中於合成步驟所添加之催化劑，而來自於催化劑之殘留元素不純物。其他賦形劑所含之元素不純物。
- Drug Substance：來自原料藥之元素不純物。
- Utilities：來自製程中所用水源之元素不純物。

d. Manufacturing Equipment：來自製程所用製造設備之元素不純物。

e. Container Closure System：來自與製劑直接接觸之包裝容器之元素不純物滲入藥品中。

(3). 製劑中元素不純物含量之評估：

a. 彙整製劑中所有組成之元素不純物來源，包括公開訊息、申請商或供應商提供的資訊。

b. 計算製劑中每一組成之元素不純物量並將之加總而得到製劑中元素不純物之總量。其計算公式如下：

$$\text{Amount of Elemental Impurity in drug product} = \sum_{i=1}^n C_i \times M_i$$

C_i ：為 i 組成內所含元素不純物之限量濃度($\mu\text{g/g}$)。

M_i ：製劑每日最大攝取量中， i 組成所佔之量(g)。

c. 將計算獲得之每一元素不純物之每日攝取限量與已建立之 PDE 值比較。

(4). 元素不純物之每日攝取限量與 PDE 值之比較

通常將管制閾值定義為 30%PDE。當計算獲得之每一元素不純物之每日攝取限量值小於 30%PDE，不需要額外之管制；若經計算獲得之每一元素不純物之每日攝取限量值大於 30%PDE，但未超過 PDE 值，則須進一步測量，以確保其沒有超過 PDE 值；若經計算獲得之每一元素不純物之每日攝取限量值超過 PDE 值，則須進一步測量，以確保其沒有超過 PDE 值。

5. 管制措施：

管制策略主要在確保元素不純物不超過 PDE 值，當元素不純物超過設定之閾值時，則須進一步採取有效的管制措施，使其量不超過 PDE 值，可採用之方法如下：

(1). 從上游供應商或製程進行管制。

(2). 改變製程，經由特定或非特定之純化步驟使元素不純物之量低於閾值。

- (3). 建立賦形劑或合成中間產物的規格標準。
- (4). 建立原料藥之規格標準。
- (5). 建立製劑之規格限量。
- (6). 選擇適當之生產設備及包裝容器。

(二)、 ICHQ3D 對藥廠之影響：

ICHQ3D 指引終將成為藥劑開發的一部分，藥廠所面臨的挑戰是沒有經驗，不知如何開始。對已上市之藥品或尚未準備好之公司而言，時間上會覺得匆促。對新申請上市之藥品，已於 2016 年 6 月開始實施。已核准上市藥品，包括相互承認(Mutual-recognition)之藥品將於 2017 年 12 月開始實施。

1. 可依執行 ICHQ3C 殘餘溶劑之經驗當參考基礎來進行 ICHQ3D。
2. 對藥廠而言，困難之處不在生產符合 PDE 限量的產品，而在風險評估的執行及文件化。由於缺乏經驗，因此無風險評估之案例可依循。而從供應商所獲得的訊息常有不足。再者，要開發方法來進行元素不純物之檢測又是另一項挑戰。而如何從符合 GMP 之相關資料，來呈現風險評估之結果，廠商也常顯得生疏。
3. 已上市的藥品：應執行風險評估，且要文件化，而相關文件要保持隨時可取閱。
4. 仍在生命週期的藥品：若有合成路徑改變、原料藥或賦形劑供應商改變、製程改變、設備改變等，均應進行風險再評估，且要依循 ICHQ10(藥物品質系統)之規範。

(三)、 ICHQ3D 對原料藥歐洲藥典適用性證書(Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia, CEP)之影響：

CEP 認證由 EDQM 的 DCEP(Certification of Substances Division) 負責執行，採集中評估(Centralized assessment)以節省時間及經費

資源。CEP 認證適用於已收載於歐洲藥典之品項，其類別包括 Chemical CEP, Herbal CEP 及 TSE CEP 等，其中 Chemical CEP 係保證原料藥及賦形劑之品質持續符合歐洲藥典之規範。EDQM 鼓勵申請 CEP 時提供 ICHQ3D 元素不純物之風險管理摘要 (risk management summary, RMS)，該內容應包含以風險為基礎之管制策略。申請商在申請 CEP 時可選擇提供 RMS 或不提供 RMS。對新申請、申請變更及申請更新之 CEP 將從 2016 年 9 月 1 日開始實施。

1. 申請 CEP 時 RMS 之要求：

- (1). RMS 應檢附於 module 3 中(最好置於 CTD section 3.2.S.3.2 “Impurities”)，並以表格呈現。摘要內容應詳細說明研究的原理及經風險評估後施行管制策略之理由。
- (2). 所有元素不純物之可能來源包括水、設備、包裝材質等均應納入考量。
- (3). 應先確定給藥途徑，再依此進行風險管理的探討。
- (4). 評估的元素種類包括 ICHQ3D 中 class 1(As, Cd, Hg, Pb)及 class 2A(Co, V, Ni)，而 class 3 的元素若有可能添加亦應評估。
- (5). 管制策略：
 - a. 管制策略著重於最終產品(原料藥)是否殘留元素不純物。
 - b. 提供至少連續 3 批量產批次或連續 6 批先導批次之原料藥之檢測結果，其結果能持續低於 30%之該元素不純物限量濃度(如 ICHQ3D 表 A.2.2)，以證明該元素不純物能被清除。
 - c. 若元素不純物於合成最後步驟中加入，則應於最終產品訂定限量規格，除非有令人信服之證據顯示其檢測結果能持續低於 30%之限量濃度。
 - d. 上述檢測方法若用於篩選，應進行確效，且包括專一性及靈敏度(LOD/LOQ)。
 - e. 上述檢測方法若用於最終產品規格之控管，則於 CEP 文件中應提供詳細之分析方法，並依 ICHQ2 之規範進行確效。

2. 申請 CEP 時未提供 RMS 者應注意事項：

- (1). 須列出在原料藥製程中可能添加之任何元素不純物，並提供其在最終產品(原料藥)之量。
 - (2). 若元素不純物於合成最後步驟中加入，則應於最終產品訂定限量規格，除非有令人信服之證據顯示其檢測結果能持續低於 30%之限量濃度，以證明該元素不純物能被清除。(如 ICHQ3D 表 A.2.2)
 - (3). 最終產品(原料藥)之元素不純物限量可參考 ICHQ3D 所訂之 PDE 值。
 - (4). 用於檢測最終產品(原料藥)元素不純物量之方法應於 CEP 文件中詳細描述，並依 ICHQ2 之規範提供確效資料。
 - (5). 若在原料藥製程中無蓄意添加之元素不純物，則應於 CEP 文件中聲明。
3. 對已核准之 CEP 申請變更時應注意事項：
- (1). 因應 EP(歐洲藥典)2.4.8 重金屬檢測項目，從第 9 版開始將從原料藥個論中刪除，並於 2017 年 1 月開始生效，因此，該測試項目亦可從原料藥之規格中刪除，而已核准之 CEP 持有者不需因此提出申請修正。
 - (2). 若原料藥之製程中含有元素不純物存在的風險，當重金屬檢測項目移除將無風險管控，因此，須有適當之執行措施並更新認證文件。
 - (3). 依據 EP 第 8 版通則 5.20 之 2a 或 EMA 指引 EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 訂有殘餘金屬限量規格之 CEP，EDQM 將個別通知 CEP 持有者，而相關的 CEP 修正將自動從 2017 年 1 月開始。
 - (4). CEP 持有者因提交 RMS 而提出 CEP 修正，被視為次要(minor) 修正，此項申請於 CEP 有效期間內均可提出申請。當製程有改變且此改變會影響元素不純物，則 CEP 持有者應提交 RMS。若於 CEP 申請時已有 RMS，則須再次確認 RMS 之有效性，若須修正則須提供資料。
 - (5). 當原料藥之管制策略有改變(分析方法或規格有改變，製程未變)

若於 CEP 申請時已有 RMS，則須再次確認 RMS 之有效性，若須修正則須提供資料。

4. CEP 更新

CEP 持有者於申請 CEP 更新時可一併提交 RMS，EDQM 在審核時，將逐一檢視文件中對元素不純物之管制策略。

(四)、 ICHQ3D對歐洲藥典的影響：

歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 決定歐盟實施 ICHQ3D—元素不純物 (Elemental Impurities) 的日期，對新申請上市之藥品於 2016 年 6 月開始要求；對已核准上市之藥品，包括相互承認 (Mutual-recognition) 之藥品將於 2017 年 12 月開始實施。而配合此政策的施行，歐洲藥典中 5.20 (Metal catalyst or metal reagent residues)，2.4.20 (Determination of metal catalyst or metal reagent Residues)，2619 (Pharmaceutical preparation) 及 2034 (Substance for Pharmaceutical use) 均將配合一併修正。

三、 新興技術 (NEW TECHNOLOGIES)

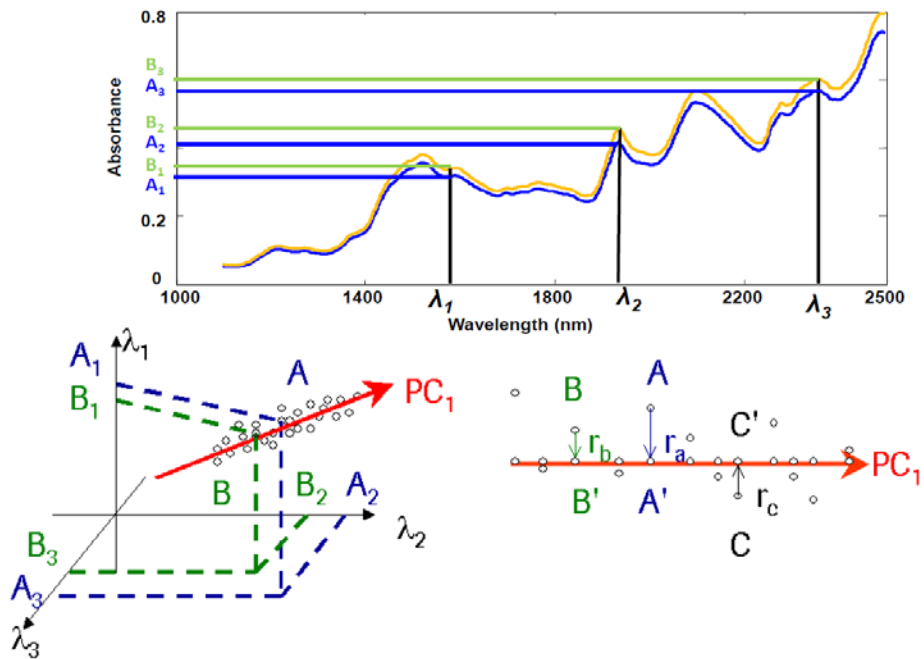
(一)、 歐洲藥典通則之新增與修正 (New and revised General Chapters in the Ph. Eur.)：

通則 (general chapters) 裡載有共同的分析方法以避免重複論述，也為儀器需求、校正規範與系統穩定性測試提供依循。在現代化計畫中，使用樣板來進行藥典之國際調和，納入新近技術方法 (如化學劑量學及影像化、IR 吸收光譜……章節)，優化既有分析技術，代換掉毒性物質與溶劑 (如含汞溫度計……等)，增加方法之使用者友善度與彈性，並提高方法之系統穩定性。

(二)、 化學計量學及化學造影 (Chemometrics and chemical imaging)

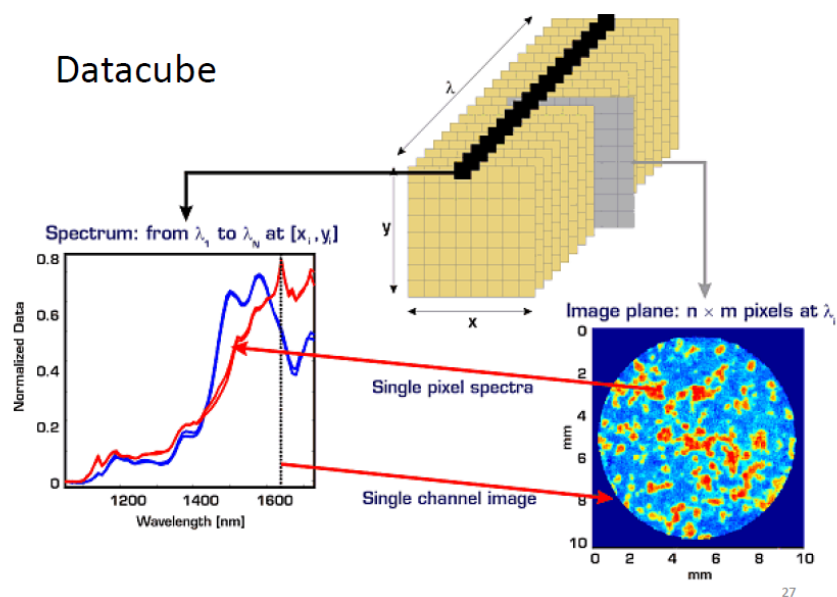
化學劑量學部分，以振動光譜如近紅外光譜 (NIR)、中紅外光譜 (MIR) 及拉曼光譜 (Raman) 為例，當訊號較差差異不明顯或在大量檢體分析結果處理時，必須運用到微分與統計方法進行電腦數據處理，以從大量數據中獲取趨勢結論或改良流程。目前主流的分析方法包含主成分分析

(PCA)及偏最小平方法(PLS)，PCA可將大量且多維度的資料轉換後，找出影響最大的幾個變數進行比較，而PLS則可針對比較兩群的差異部分。相關規範載於補充資料8.7並於2016年4月1日執行，而歐洲藥典是最早將化學劑量學部分納入的藥典，除了簡介原理外，亦提供實際運用指引。



圖四、PCA示意圖(資料來源：會議資料)

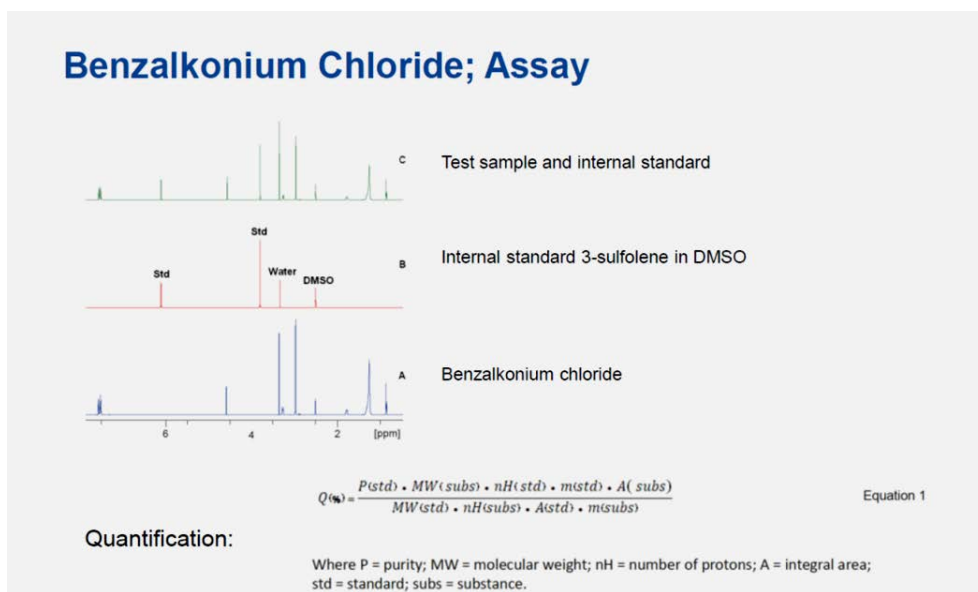
新興的2D化學造影技術源自IR偵測器越來越小，可以分別收集不同像素單元內的資料，並可顯示於空間分布上。此一新技術可運用於製程的偵錯、細顆粒的均質度判定、原料品質比較及偵測造假。化學造影的章節(5.24)有提供相關的概念，雖然在目前仍屬於非迫切必要的項目。



圖五、IR化學造影示意圖(資料來源：會議資料)

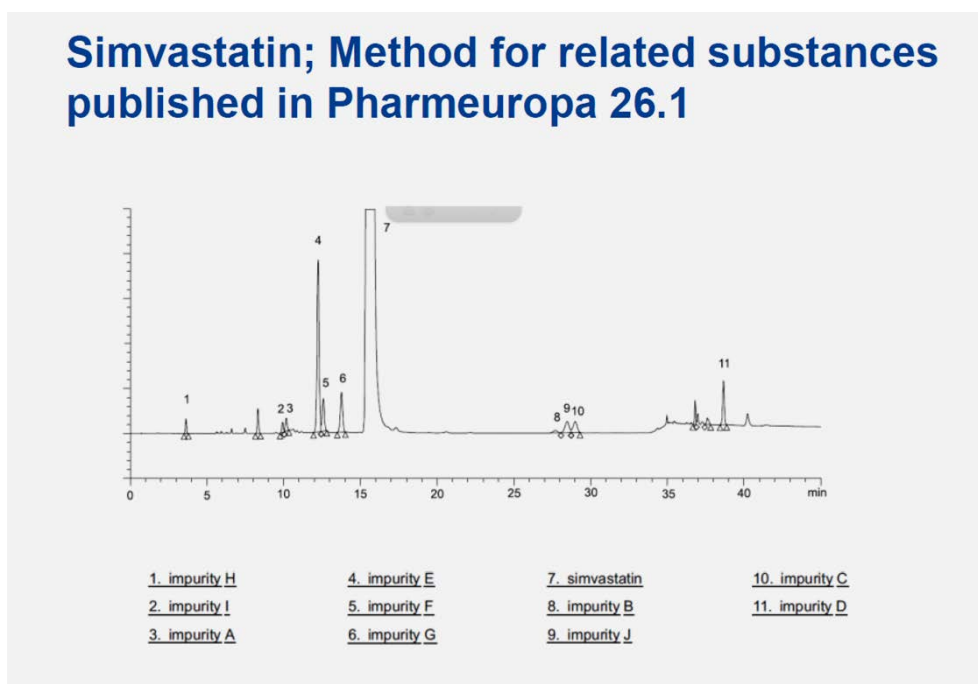
(三)、現代技術用於不純物管控(Modern hyphenated techniques in impurity control)：

核磁共振(NMR)與高解析質譜(LC-MS-QTOF)是常用於藥品研究開發的儀器技術。通常NMR用於鑑定成分，偵測殘留溶劑或水分或相關物質，亦用於胺基酸分析與金屬分析等，具有方便通用且迅速等好處，在歐洲藥典中有很多章節有相關記載，如2.2.64的胺基酸鑑定與5.16的結晶性判定。



圖六、使用NMR做純度計算的例子(資料來源：會議資料)

由於高解析質譜可用於鑑定每個波峰的結構，且有較UV吸收光譜高40倍的靈敏度，在不純物分析上，可以確認出更多不純物，並可利用PCA建立模式可套用在其他檢體上。在26.1有針對相關物質的方法(Simvastatin)。此外GC-MS的方法也列於藥典中Norflurane段與2.5.37~41節。

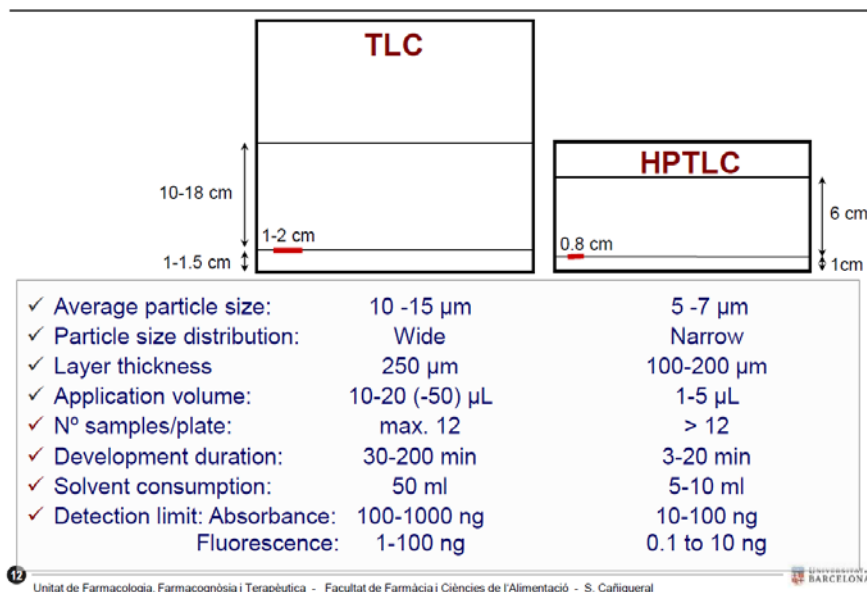


圖七、使用LC-Q-TOF做不純物鑑定(資料來源：會議資料)

(四)、 高效薄層層析在植物藥與植物藥製劑上的應用(HPTLC for herbal drugs and herbal drug preparations)：

植物藥的主要活性物質為植物抽出物等複雜組成混和物。由於薄層層析法(TLC)分析會受到靜相、移動相與氣相飽和度與濕度狀況不同而影響分析結果，為了控制TLC用於分析植物藥等複雜機質分析時的表現及重現性，新推出的高效薄層層析(HPTLC)技術使用更細更均勻的靜相顆粒，因而有更低的偵測極限，與更好的實驗室內或實驗室間再現性，同時也可以縮短展開的高度並節省溶媒使用量。

TLC versus HPTLC



圖八、傳統TLC與HPTLC的比較(資料來源：會議資料)

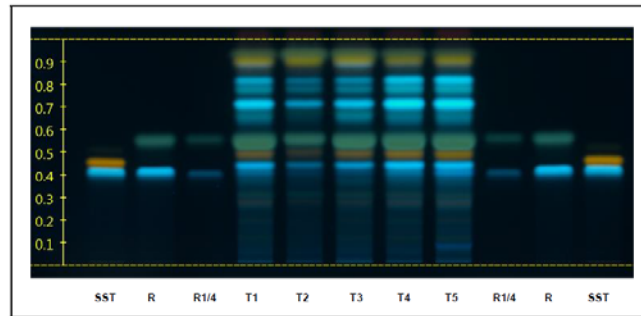
由於在植物藥的品質管制時，再現性是很重要的部分，因此需要確實的標準作業程序控管。在歐洲藥典2.8.25內有納入HPTLC用於鑑定植物的部分，包含HPTLC的介紹、方法標準化與系統專一之適應性測試 (System-specific suitability test, SST)。在每次TLC片上加入在此溶媒系下 R_f 相近的兩個標準品混和液為SST，並點上強度標記 (intensity marker, 含 R 與濃度稀釋4倍之 $R_{1/4}$)，並且提供統一的描述方式與範例，使得各TLC結果間足以互相比較與確認。至於植物產品的品質管制應該分析的目標物質，由於植物產品的活性成分通常尚未完全了解，故若有已知治療活性成分可針對治療活性做確認，若是活性成分部分可知則可針對活性標記，若是完全未知則使用分析標記。

HPTLC for identification of herbals

Ph. Eur. improvements (chapter 2.8.25)

Example chromatograms of different batches

Roman chamomile flower



SST: Reference solution (c).

R: Reference solution (a).

R_{1/4}: Reference solution (b): R diluted with factor 4

T1-T5: Test solutions Chamomillae romanae flos

HPTLC-plate has been dipped for derivatization

圖九、歐洲藥典中植物藥的HPTLC範例(資料來源：會議資料)

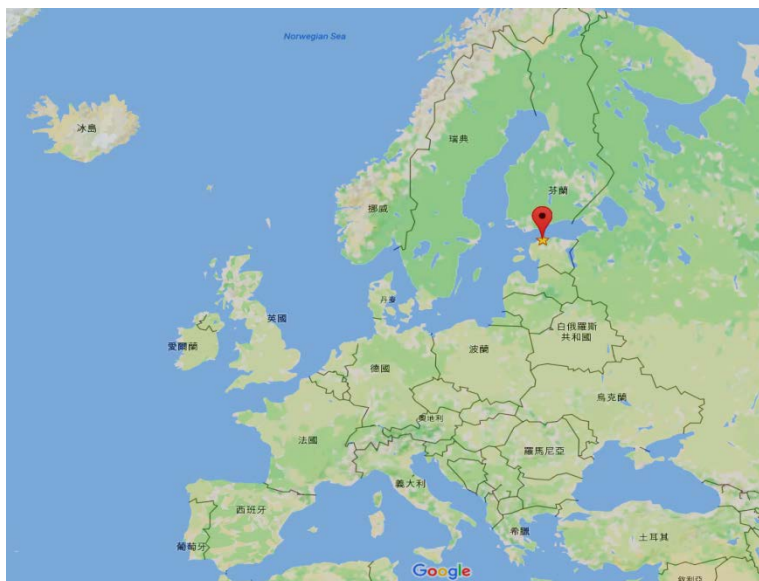
(五)、 連續性製程的品質觀點(Quality aspects in continuous manufacturing)：

連續性製程(continuous manufacturing, CM)為未來藥品製造的趨勢，隨著批次製造逐漸引入連續性製程的步驟直到全線整合為連續性生產，需要將品管步驟納入製程，如：在混和磨細後加入近紅外光分析步驟作為摻配均勻度測試(BU)、在乾燥步驟後加入乾燥減重(LOD)測試。相關資料可見ICH指引Q8~11、EU良好作業規範指引與附件15與17。在連續製程下批次的定義也修改為可保證品質的產品特定片段。

肆、心得及建議

- 一、 *In vitro* 試驗方法之發展為國際趨勢，考慮動物福祉及 3R 精神，建議本組持續開發體外檢驗方法，以逐步取代現有之 *in vivo* 之方法。
- 二、 我國在今(105)年底即將出版的中華藥典第八版通則中，參考歐洲藥典及美國藥典最新版本新增「元素不純物—限量」，彰顯我國對藥品品質的要求亟欲與先進國家同步的雄心。在藥典及相關法規的國際調和化已成主流趨勢，歐、美、日等先進國家相繼預告將實施 ICHQ3D 之際，我國亦應加緊腳步跟上國際趨勢，考慮在藥典第九版的編修時將之納入，使我國製藥業之藥品品質能與世界各國並駕齊驅，以提升國際競爭力，並使國人得以享受與先進國家相同的用藥品質。
- 三、 本次會議中針對植物藥的 TLC 分析提出了新的品質控管與系統穩定性的想法，替影響變數很多的 TLC 分析方法引進互相對照與比較的可能。本署有許多檢驗仍少不了 TLC 分析，經由此次交流後可以考慮納入新技術來調整現行方法的可行性，使本署檢驗技術持續保持與國際接軌。
- 四、 在藥品市場全球化，法規國際調和化趨勢下，建議應持續積極參與國際研討活動，以掌握最新的產業科技發展與國際法規動態。
- 五、 我國在 102 年以 TFDA 名義正式成為歐洲藥典委員會的觀察員，日後更應持續與 EDQM 保持來往，在經費有限下，亦可邀請對方專家學者來台進行座談，以提升同仁專業知能與國際觀。

伍、附件



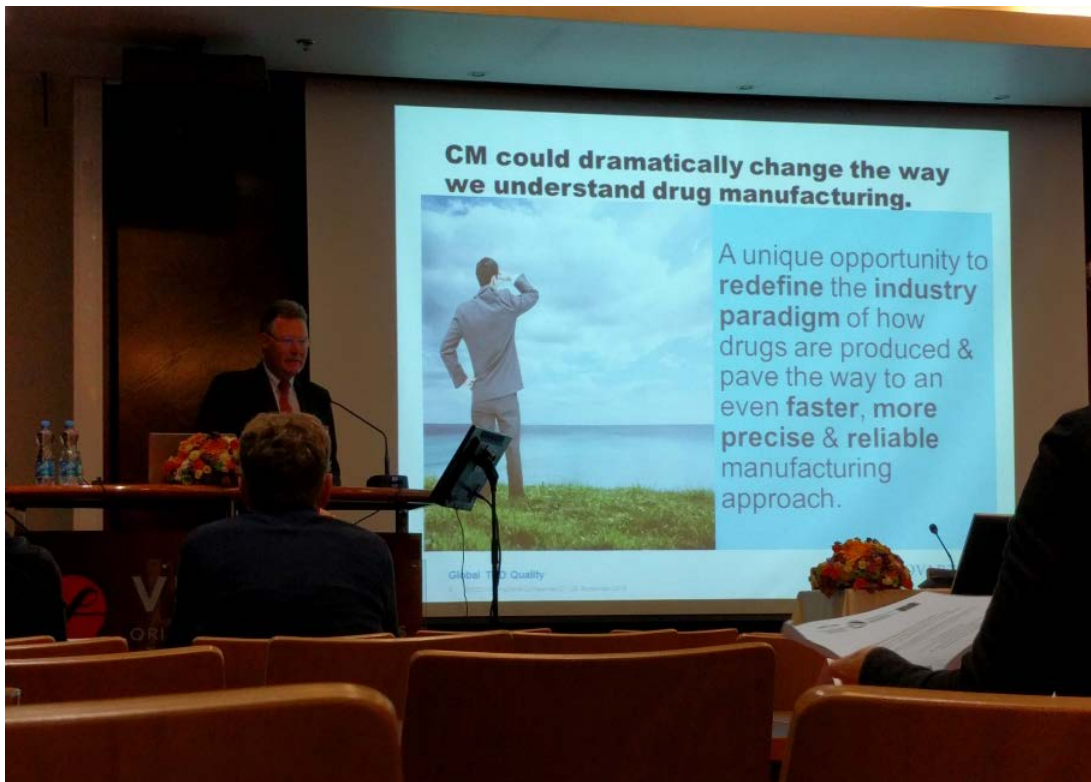
愛沙尼亞地理位置



研討會現場



研討會現場



研討會現場