

出國報告（出國類別：研究）

## 參加「第 12 屆藥品對照標準品國際研討會」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：美國

出國期間：105.11.2-105.11.6

報告日期：106.1.19

## 摘要

美國藥典委員會 (U.S. Pharmacopeial Convention, USP) 與歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) 於 105 年 11 月 3-4 日假美國馬里蘭州羅克維爾 USP 總部共同舉辦「第 12 屆藥品對照標準品國際研討會議 (12th Annual International Symposium on Pharmaceutical Reference Standards)」。

參與該研討會議除獲取藥典對照標準品之製備與特性分析、標準品之追溯性與標定、生物製劑對照標準品於品質評估之重要性等議題新知，其他如製造廠對於對照標準品之觀點與期許、不純物對照標準品，以及因應單株抗體藥等生物治療性藥品之研發趨勢所衍生之生物性標準品等議題亦值得我們密切關注。期能提升本署對於新興生技藥物之品質檢驗管理能力，以利因應產品上市前後之品質管理工作與國際接軌。參與該會可掌握國際間相關對照標準品發展趨勢，並藉機建立交流管道，促進標準品相關國際技術交流機會，有助於我國生物藥品對照標準品符合國際水準，對業務有實質助益。此外，並於會上發表壁報論文，提升我國生物性標準品之國際能見度。

# 目次

摘要	-----	2
目次	-----	3
一、目的	-----	4
二、行程紀要	-----	5
三、內容	-----	6
四、心得及建議	-----	32
五、附錄	-----	34

# 一、目的

為與國際接軌，了解國際相關趨勢，本次奉派參加第 12 屆藥品對照標準品國際研討會（12th Annual International Symposium on Pharmaceutical Reference Standards），該研討會係美國藥典委員會（U.S. Pharmacopeial Convention, USP）與歐洲藥品品質與衛生保健局（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM）於 105 年 11 月 3-4 日假美國馬里蘭州羅克維爾 USP 總部共同舉辦之國際性科學技術研討會議，會議內容涵蓋藥典對照標準品之特性分析、標準品之追溯性與標定、生物製劑對照標準品於品質評估之重要性等議題，美國藥典委員會與歐洲藥品品質與衛生保健局分別負責美國藥典與歐洲藥典，舉辦該研討會之主要目的係建立平台供產官學研各界針對藥典對照標準品議題進行交流討論，以利建立共識。參與該研討會議有助於獲取藥典對照標準品之製備與特性分析、標準品之追溯性與標定、生物製劑對照標準品重要性等議題新知，並藉此會議與各國相關領域專家建立交流管道。此外，因應單株抗體標靶藥物等新興生物治療藥品之研發趨勢所衍生之標準品議題，本署亦積極關注，期能藉此提升國家實驗室對於新興生物治療藥品之品質檢驗能力，以因應產品上市前後之品質管理工作。

本署負責生物藥品及捐輸血第三等級體外診斷試劑查驗登記檢驗業務，依業務需求亦製備有生物性標準品協助評估產品品質，為提升本署於相關領域標準品之應用與製備能力，參與該會可掌握國際間相關對照標準品發展趨勢，並藉機建立交流管道，促進標準品相關國際技術交流機會，有助於我國生物藥品對照標準品與國際接軌，對業務亦有實質助益。此外，並於會上發表壁報論文，提升我國生物性標準品之國際能見度。

## 二、行程紀要

<u>日期</u>	<u>工作紀要</u>
11月2日	啟程與抵達美國馬里蘭州羅克維爾
11月3日	參加第12屆藥品對照標準品國際研討會並發表壁報論文
11月4日	參加第12屆藥品對照標準品國際研討會
11月5日	返程
11月6日	抵台

### 三、內容

負責美國藥典與歐洲藥典之美國藥典委員會與歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) 於 2016 年 11 月 3 至 4 日假美國馬里蘭州羅克維爾 USP 總部共同舉辦第 12 屆藥品對照標準品國際研討會 (12th Annual International Symposium on Pharmaceutical Reference Standards)，會議內容涵蓋對照標準品之特性分析、標準品之追溯性與標定、生物製劑對照標準品於品質評估之重要性等議題。參與者包含美國 FDA、USP、EDQM、製藥廠與公私立研究機構等代表參與，計有約 130 餘位來自美國、歐洲各國、日本、韓國與台灣等國代表參與該會。

本次研討會亦包含壁報論文發表，本署亦於會上發表 “Establishment of Reference Standards for Blood-Borne Viruses for NAT-based assays in Taiwan” 壁報論文 (附錄)，介紹我國所建立之血液相關病毒核酸擴增技術分析用之對照標準品，提升國家能見度。

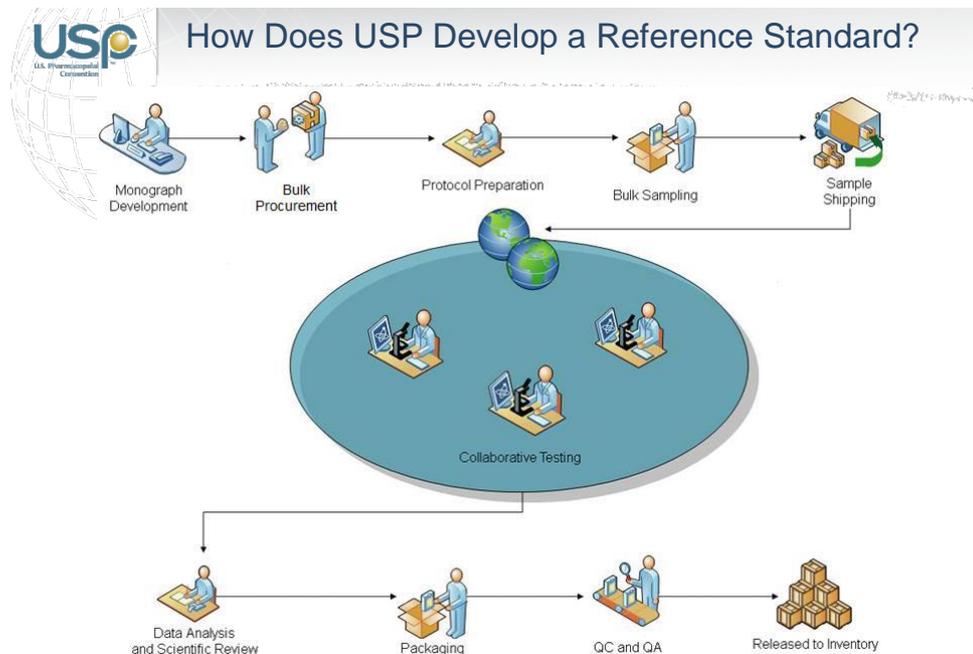
本次研討會包含六個主題：(一) 對照標準品之特性分析、(二) 標準品之追溯與標定、(三) 不純物之對照標準品、(四) 生物製劑對照標準品、(五) 對照標準品之優良管理、(六) 主管單位之期許等議題，相關內容重點摘錄如下。

## 主題（一）：對照標準品之特性分析

### 1. USP 對照標準品

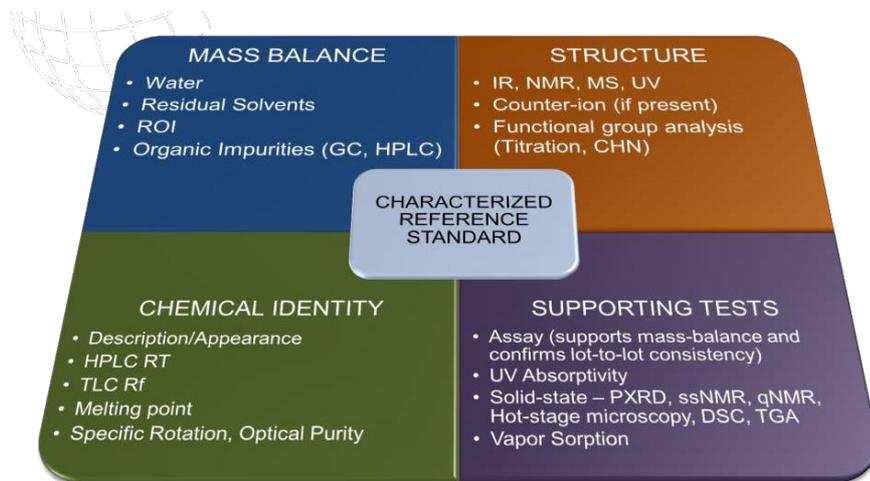
由 USP 之 Dr. Steve Rau 及 Dr. Fabian Jameison 代表報告，重點摘錄如下：

- (1) 美國藥典委員會已建立超過 3,500 種對照標準品，均經過完整之特性分析等程序，用於進行各種分析時供對照或方法驗證用，涵蓋原料藥、賦形劑、不純物、膳食補充劑等領域，協助分析藥品、生物製劑、膳食補充劑等成分的特性、效價及純度等。USP 對照標準品是使用美國藥典方法很重要的一部分，因其係用於證明操作符合藥典標準的重要關鍵。
- (2) USP 對照標準品主要分為兩類，一為定量用標準品，另一為定性用標準品。定量用標準品主要係供原料藥或藥品之含量測定與有限量規格之不純物含量測定，定性用標準品主要係供鑑別試驗（如 IR, HPLC RT）、Peak ID markers、系統適用性測試、Resolution probes 等。
- (3) 美國藥典委員會建立對照標準品之簡要流程圖如下，各程序概述如下：



( from Dr. Steve Rau and Dr. Fabian Jameison' s presentation )

- 個論/通則方法之建立：因應個論/通則方法之建立，需建立新的標準品，此階段有 2 種模式，一為由外部提交供應（External submission, Donor model），另一為由 USP 內部實驗室自行建立（Internal development, USP R&D laboratories）。
- 原液之準備：此階段有 3 種模式，一為製造廠捐贈，另一為採購，第三種模式為 USP 自行合成。材料規格會根據藥典用途來確定，通常需要進行結構確認，純度要儘可能高（不同用途有不同之純度規格，如供定量分析之標準品純度需 $\geq 99.5\%$ ；供限量分析之標準品純度需 $\geq 98\%$ ；供鑑別試驗或系統適用性用之定性分析標準品則視個案而定），此外，USP 會要求供應商提供材料之安定性數據、包裝、儲存和處理條件等基本訊息。
- 測試分析計畫與器材之準備：對照標準品之特性分析需考量類別及項目詳如下表。其中，質量平衡項目包含水分含量、殘餘溶劑、有機不純物等，結構鑑定項目包含 IR, NMR, MS, 官能基分析等，化學特性分析項目包含外觀, HPLC, TLC Rf, Melting point 等，其他支持性分析項目包含含量測定、批次間一致性等。此外，此階段並包含共同標定研究（Collaborative Study）之規劃，共同標定研究的目的是為確認候選材料的適用性，並確認其均質性。



(from Dr. Steve Rau and Dr. Fabian Jameison' s presentation )

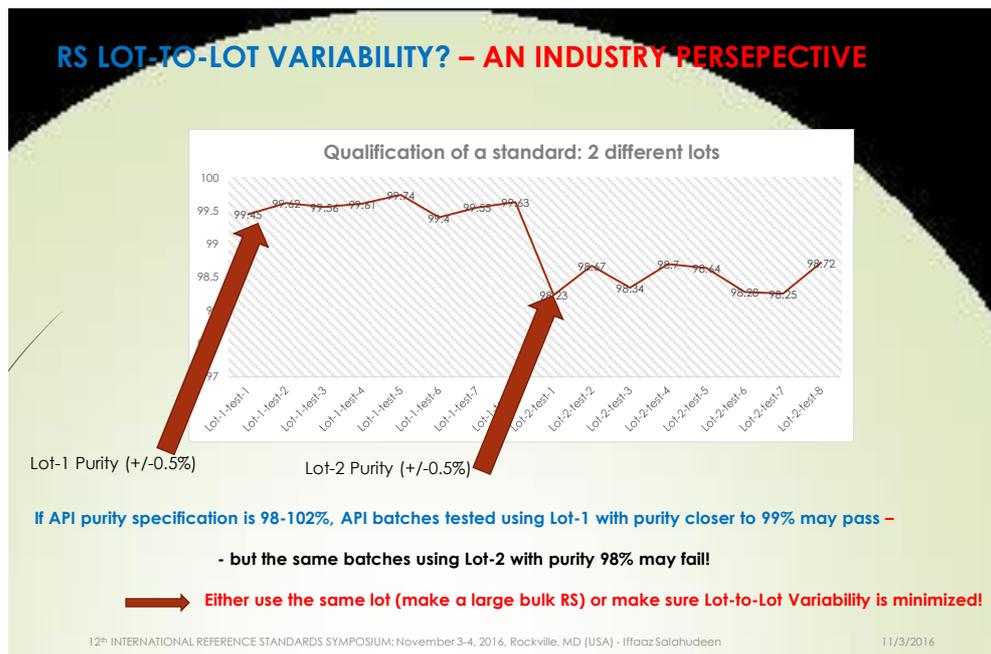
- 原液之抽樣：依相關程序進行。
- 檢體之運送：依相關程序進行。
- 共同標定研究：參與共同標定研究單位除 USP 分布在各地實驗室，尚包含其合約實驗室、官方實驗室（FDA, Health Canada 等）及製造廠（如個論提供單位等）。
- 數據分析與數值訂定：依相關程序進行。根據質量平衡原則，扣除有機不純物（製程衍生之不純物）、無機不純物（催化劑及鹽類等）及揮發性不純物（殘餘溶劑及水分含量等）等不純物總和（即 100%-% sum of all impurities (w/w)）。
- 包裝：依相關程序進行。
- 品質管制試驗與品保放行：依相關程序進行。
- 專家委員會核准：依相關程序進行。

## 2. 製造廠觀點

由 Bristol-Myers Squibb (BMS) 公司 Dr. Iffaaз Salahudeen 代表報告，重點

摘錄如下：

- (1) 對照標準品必須更嚴謹地確認批次間之一致性，因過去曾發生同一批號產品使用不同批次對照標準品進行分析，結果竟因不同批次對照標準品而產生不同結果，甚至於差點超出合格範圍（如下圖），因此建議儘可能使用同一批次對照標準品，或儘可能縮小不同批次間之差異。



(from Dr. Iffaaz Salahudeen's presentation)

## 主題（二）：標準品之追溯與標定

### 1. EP 對照標準品

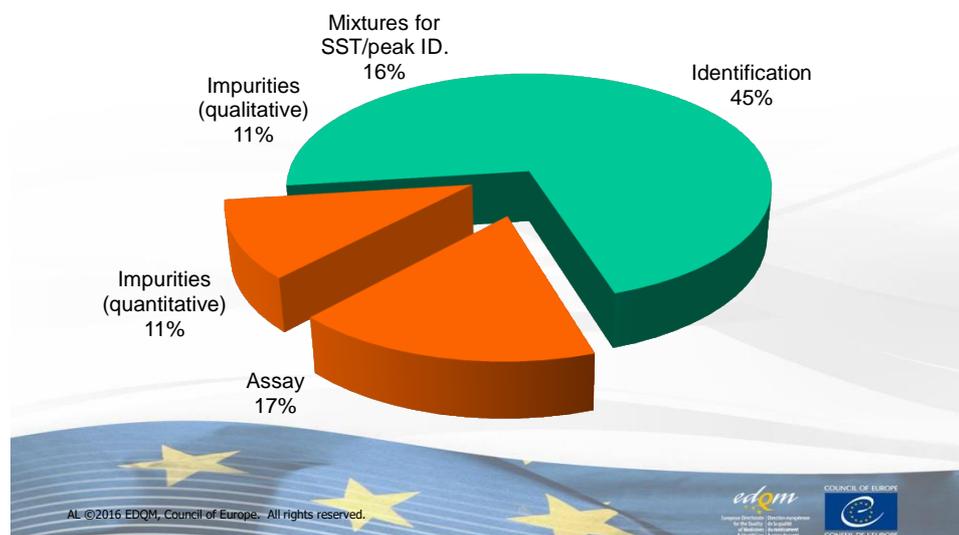
由 EDQM 之 Dr. Stefan Almeling 代表 Dr. Andrea Lodi 報告，重點摘錄如下：

- (1) 歐洲藥典在歐盟 37 個國家具有法律約束力，並被全球百餘個國家廣泛應用，而 EP 對照標準品是專為歐洲藥典中個論或通則所建立，也因此相當廣泛地被應用。歐洲藥典 5.12 定義對照標準品（Reference

standards, RS) 包含 Reference substances, Reference preparations 及 Reference spectra, 用於鑑別試驗、純度試驗及藥典中個論或通則之分析。須以各種分析技術證明所建立之標準品是適用的。歐洲藥典對照標準品有三類, 分別為化學性對照標準品 (Chemical reference substance, CRS)、生物性對照標準品 (Biological reference preparation, BRP) 及中草藥對照標準品 (Herbal reference substance, HRS)。其中 BRP 為二級標準品 (Secondary standards), 如某品項無 WHO 國際標準品, 則該品項之 BRP 為一級標準品 (Primary standards)。

- (2) CRS 大致可分為定性與定量用, 分別佔 72%與 28%, 再進一步依用途分類, 鑑別試驗用部分佔 45%, 系統適用性/波峰鑑定 (SST/peak ID) 用部分佔 16%, 不純物定性試驗用部分佔 11%, 含量測定用部分佔 17%, 不純物定量試驗用部分佔 11% (詳如下圖)。

### Ph. Eur. CRS : qualitative vs quantitative use



(from Dr. Andrea Lodi' s presentation)

- (3) 歐洲藥典 5.12 提及二級標準品 (Secondary Standards) 應展現與一級標準品相同或相似之特性, 利用已建立之測試方法建立與一級標準品之相關性。二級標準品是藉由與一級標準品之比較而建立的, 主要是證明其可追溯性, 建立二級標準品時應儘可能使用官方來源之一

級標準品。此外。使用者有責任提供文件證明二級標準品之適用性。

- (4) EU GMP Annex VI - 6.20 亦提及，有官方來源標準品時應儘可能使用其作為一級對照標準品，除非能充分證明所使用之二級標準品是可允許的，即，證明其與一級對照標準品之間的追溯性並文件化。
- (5) 關於量測不確定度，EDQM 認同 ISO GUIDE 34:2009-5.17 及 ISO GUIDE 31:2015-5.3.2，在某些特定之立法規範下（如多數藥典之含量測定用標準品），量測不確定度相較於該方法之規範限量值而言是微不足道時，該標準品訂定數值時可不載明量測不確定度。

## 2. 製造廠觀點

由 NovoNordisk 公司之 Dr. Anne Jespersen 代表報告，重點摘錄如下：

- (1) 對於製造廠而言，使用藥典標準品作為批次檢驗放行用，其優點為：(i) 毋需適法性相關討論；(ii) 毋需維持廠內對照標準品系統；(iii) 可以在沒有額外的廠內比較研究之情況下引進新的藥典標準品批號。但其缺點為：(i) 因藥典標準品短缺而導致藥品無法如期放行供應之風險；(ii) 由於對照標準品批量有限而導致頻繁更換；(iii) 因更換藥典對照標準品批號導致檢驗結果超出藥品規格而無法放行供應之風險；(iv) 如各大藥典均有供應標準品，該使用哪一支藥典標準品。
- (2) 認為建立廠內對照標準品系統是需要的，除能避免前述缺點外，尚能確保劑量的一致性（不隨時間或國別改變而影響）。穩定而一致的對照標準品系統通常有兩層系統：
  - 一級對照標準品系統：鮮少更換（20-50 年）
  - 二級對照標準品系統：因耗盡而更換頻繁（10-15 年）

- (3) 由於廠內對照標準品必需追溯至更高級之對照標準品，因此製造廠建議不同藥典間之分析方法能協和化。並建議將重點放在減少共標研究中的量測不確定度，且將之納入對照標準品的規範（如均質性和量測不確定度），使不同藥典或不同批次間之對照標準品差異縮小。
- (4) 如有 WHO 國際標準品，建議所有藥典的對照標準品都能追溯至 WHO 國際標準品，如以生物測定法決定每毫克生長激素之單位活性 IU。如缺乏 WHO 國際標準品，建議所有藥典使用相同的方法測量對照標準品含量（並註明量測不確定度），或藥典共用相同批次的標準品（統一標定值）。
- (5) 建議未來能加強國際間共同合作，包含個論與對照標準品之國際協和化，以確保儘可能減少不同藥典標準品間之差異，儘可能減少批次更換，並了解批次變化的量測不確定度與影響。

### 主題（三）：不純物之對照標準品

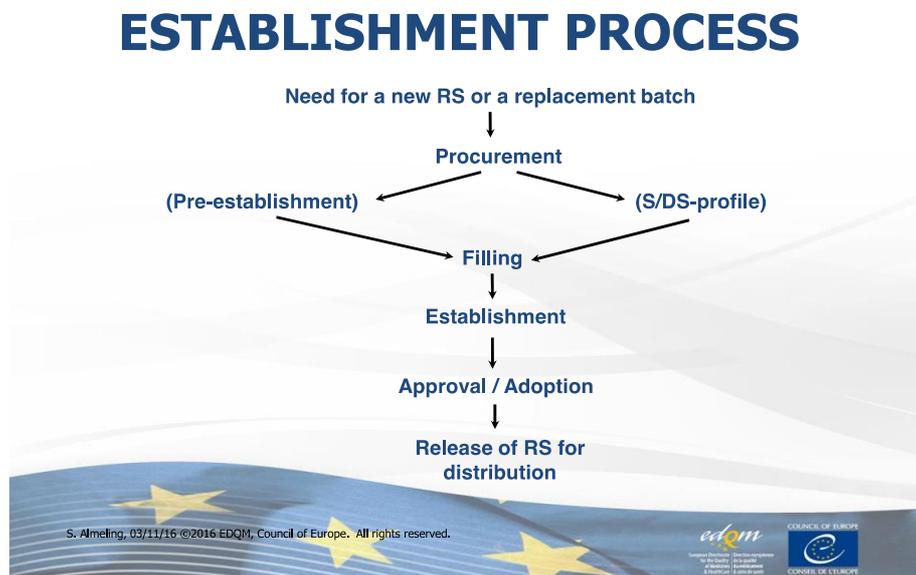
#### 1. EP 不純物對照標準品

由 EDQM 之 Dr. Stefan Almeling 代表報告，重點摘錄如下：

- (1) 不純物對照標準品依用途分類，可分為系統適用性評估用及批次檢驗用對照標準品，批次檢驗用對照標準品係供特定不純物之鑑別或定量用。
- (2) 如因不純物不足量而無法製造對照標準品，則採下列兩種方式解決：(i) 製備與主成份原料混合之對照標準品；(ii) 製備混合特定不純物之對照標準品。因此，不純物對照標準品如依組成物分類，可分為：(i) 單一不純物標準品（供定性與定量用）；(ii) 與主成份原料混合之不純物標準品（供定性用）；(iii) 未與主成份原料混合之不

純物標準品（供定性用）。

- (3) 建立不純物對照標準品需針對候選材料進行鑑別與純度之特性分析，供不純物定量用之標準品，該不純物含量最好是在 95.0%以上，如此則將其含量視為 100% 而不再訂定數值。供作外部標準品用之不純物對照標準品需針對候選材料進行鑑別、純度、乾燥減重/熱重分析（Thermal gravimetric analysis, TGA）或水分測定（殘餘溶劑）及均勻度，並以另一種方法確認其訂定之含量（assigned content, 通常只有在含量低於 95.0%時才會訂定數值）或純度。鑑別分析時，除確認結構外，尚需包含 counter ion 分析。此外，不同批次的不純物化學性對照標準品（CRS）其鹽類形式（Salt form）可能會不同，也可能與藥典所載不同，因此會在對照標準品所附之說明書上標註該標準品之化學計量轉換因子（Stoichiometric conversion factor）。EDQM 建立對照標準品之流程如下圖：

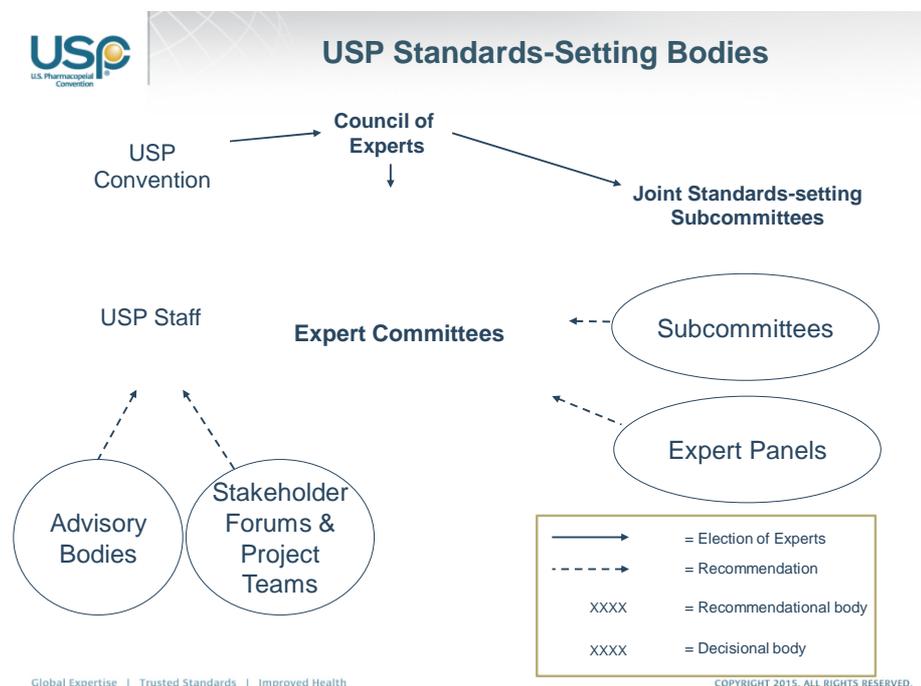


（from Dr. Stefan Almeling' s presentation）

## 2. USP 藥品個論更新情形

由 USP 之 Dr. Ren-Hwa Yeh 代表報告，重點摘錄如下：

- (1) 涉及 USP 標準制定之單位如下圖，目前總計有 876 位專家參與 USP 標準制定活動，包含 724 位志願專家、144 位來自 FDA 的政府代表及 8 位其他政府代表（含美國國內與國際上之政府代表）。724 位志願專家中，有 415 位參與 24 個專家委員會（Expert Committee），309 位參與 58 個專家小組（Expert Panel），這些志願專家約有 7 成是諮詢顧問或來自製造廠專家。另有 144 位來自 FDA 的政府代表，包含 CDER（Center for Drug Evaluation and Research）99 位、CVM（Center for Veterinary Medicine）20 位、CBER（Center for Biologics Evaluation and Research）9 位、CFSAN（Center for Food Safety and Applied Nutrition）8 位、ORA（Office of Regulatory Affairs）4 位、OC（Office of Compliance）/ONDQA（Office of New Drug Quality Assessment）3 位及 CDRH（Center for Devices and Radiological Health）1 位。



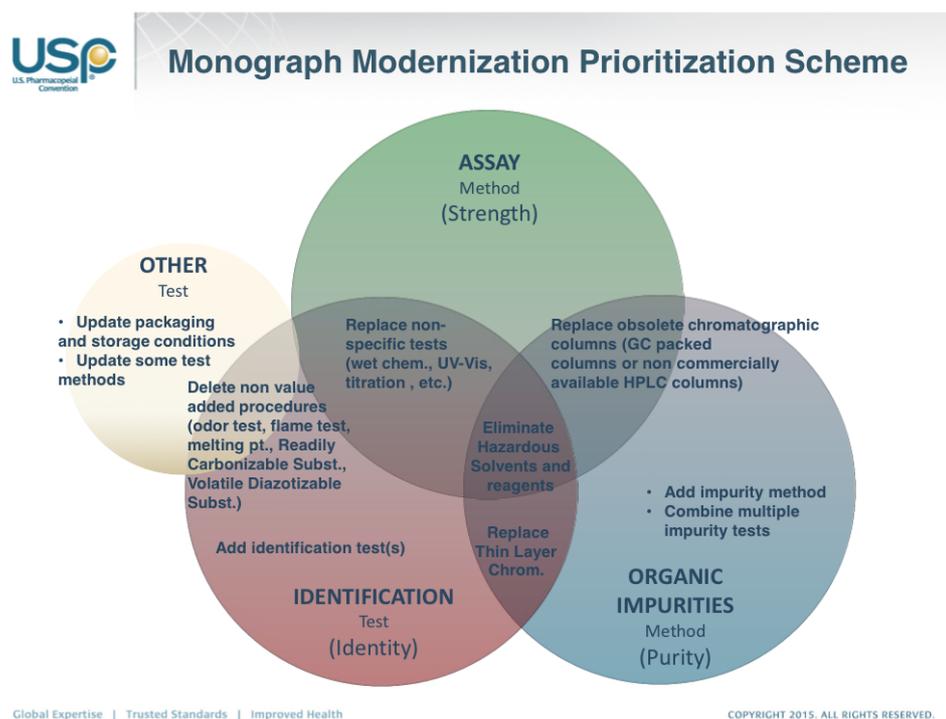
(from Dr. Ren-Hwa Yeh's presentation)

- (2) USP 個論現代化歷史：USP 於 2005 年初步評估在 USP-NF 中之規範標準，確定了約 700 篇過時的個論。對此，FDA 於 2010 年建立了一

個個論現代化任務小組（Monograph Modernization Task Group）與 USP 共同合作，以滿足個論現代化之需求。任務小組的目標是確定需要現代化的個論，特別是跟過時的分析方法有關的個論。2010-2015 年除了僅依廠商提交的方法外，多種方法已被用於開發現代化個論。

- (3) USP 將致力於消除現有積壓需現代化的個論，並主動評估和更新個論，以維持個論在科學進步和不斷發展的製造和監管方法間之相關性。USP 將與業者和 FDA 合作，探討能共享分析方法和規範的新策略，以便使個論現代化，滿足美國 FDA、業界和其他相關單位對於 USP-NF 中現代個論的需求。

- (4) 個論現代化優先排序方案如下圖：



(from Dr. Ren-Hwa Yeh' s presentation)

相關內容包含：

- 增加或更新鑑別試驗或提供替代程序，如<197K>或<197A>紅外線鑑別試驗。
- 更新主成份分析測試程序。

- 增加或更新有機不純物測試程序。
- 增加或更新無機不純物測試程序。
- 以 HPLC 或 UHPLC 取代 TLC 相關程序。
- 更換過時的設備（如市場已無供應之 GC 填充管柱與 HPLC 管柱）。
- 消除危險的程序和材料（如溶劑、試劑和其他化學品）。
- 替換非特異性試驗法。
- 刪除無加值效果之程序（例如熔點）。
- 更換感官測試法。
- 更新對照標準品。

(5) 個論之更新包含：

- 刪除長久未用之個論。
- 更新敘述和溶解度。
- 將試劑標記。
- 其他資訊（例如化學結構、化學名稱等）。
- 章節相關和一般聲明的更改。

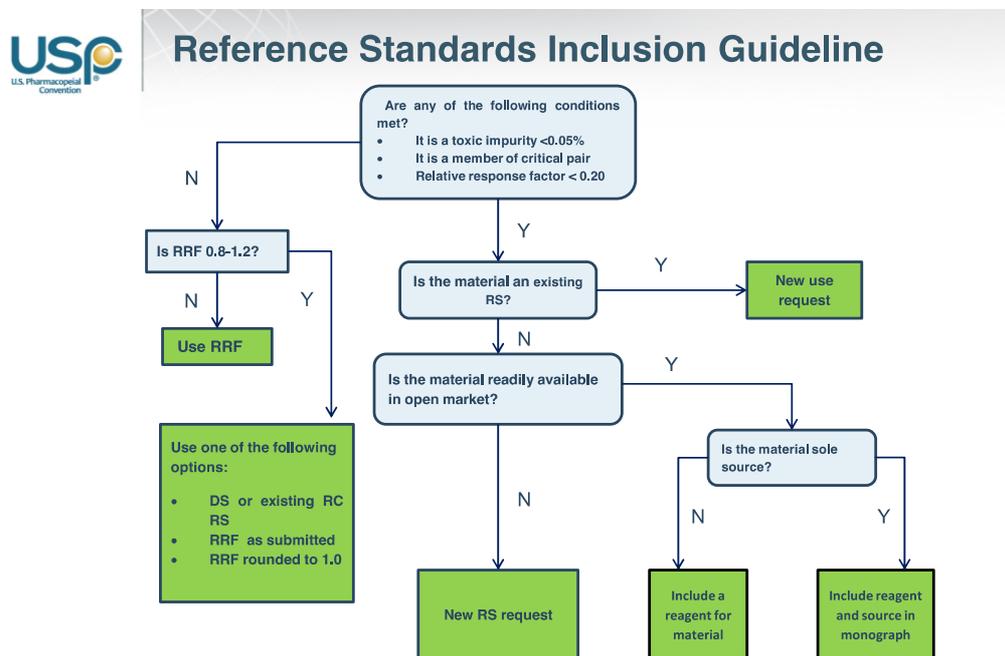
(6) USP 進行更新的策略包含：

- 傳統之業界提供模式：需要邀請提供者一起參與。
- 由 USP 實驗室自行研發相關程序：USP 目前在美國、印度、中國及巴西均有實驗室。
- 與 FDA ORA 實驗室簽訂合作研究和開發協議（Cooperative Research and Development Agreements, CRADAs）。
- 與貿易組織合作，如消費者保健產品協會（Consumer Healthcare

Products Association, CHPA )、賦形劑貿易協會 (Excipient Trade Association) 等。

- 利用專家小組延攬業界專長：儘早取得利益相關者的參與投入。
- 與其他藥典合作：確定替代來源程序（即，可使用其他藥典內容之程序）。

(7) USP 對於是否納入不純物對照標準品之判定程序如下：



(from Dr. Ren-Hwa Yeh' s presentation)

(8) USP 網頁可查詢到需要進行現代化之個論名稱及相關更新狀態等資料，網址如下：<http://www.usp.org/usp-nf/development-process/monograph-modernization/list>，下表為查詢結果畫面供參。

Name	Procedure	Monograph Status	Date of Last Change	Priority	Liaison
Acetylcysteine	ID, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Hillary Cai
Acetylcysteine Solution	ID, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Hillary Cai
Albuterol Sulfate	Assay, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Ravi Ravichandran
Alprostadil Injection	ID, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Mary Koleck
Amloride Hydrochloride	Assay, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Aspirin Capsules	ID, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Clydewyn Anthony
Atenolol And Chlorthalidone Tablets	Impurities Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Atenolol Injection	Impurities Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Atenolol Tablets	Impurities Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Azithromycin Tablets	ID Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Morgan Puderbaugh
Beclomethasone Dipropionate	ID, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Mary Koleck
Bendroflumethiazide Tablets	Impurities Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Benzyl Benzoate	ID, Assay, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Shankari Shivaprasad
Betaxolol Hydrochloride	Impurities Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Ramanujam Prasad
Bicalutamide Tablets	ID Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Feiwen Mao
Bisoprolol Fumarate And Hydrochlorothiazide Tablets	ID Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Bleomycin For Injection	ID, Assay, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Morgan Puderbaugh
Bleomycin Sulfate	ID, Assay, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Morgan Puderbaugh
Bretylum Tosylate	Assay Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Bretylum Tosylate In Dextrose Injection	ID, Impurities	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Sujatha Ramakrishna
Bupropion Hydrochloride Tablets	Impurities Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Heather Joyce
Caffeine	Impurities Only	Submission Needed	11 Aug 2016	High	Clydewyn Anthony

(from Dr. Ren-Hwa Yeh' s presentation)

## 主題（四）：生物製劑對照標準品

### 1. 標準品在生物製劑品質評估中之角色

在本主題開始前，由 USP 之 Dr. Tina Morris 代表大會報告，重點摘錄如下：

- (1) 第一支生物性國際標準品最早可追溯至 1925 年之胰島素標準品，將胰島素製備成乾燥穩定的型式是定義和穩定單位的最佳方式。標準品製備就像是一種便利的貨幣，通過這種貨幣，可以將單位（unit）傳送到所有有關的國家。WHO 生物性國際標準品是利用材料（materials）決定活性單位，被認為與程序無關。而藥典對照標準品是供直接使用與方法確效用。近年來，認證參考物質（Certified Reference Material, CRM）以 SI 單位和質量平衡的方式訂定數值，亦開始成為生物製劑標準品的常見做法。下圖是 WHO 生物性國際標準品與藥典對照標準品及認證參考物質 CRM 間之關係。



(from Dr. Tina Morris' s presentation)

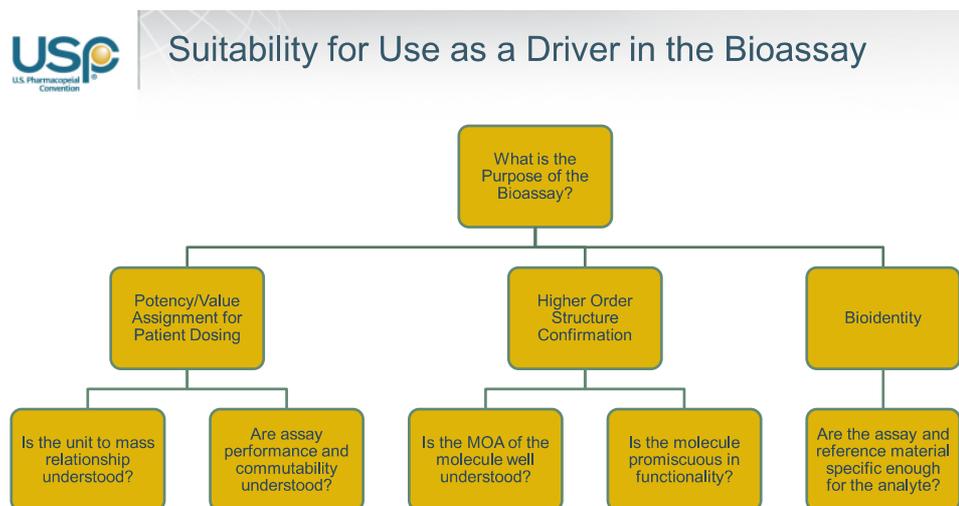
- (2) 生物相似藥之參考藥品與生物性對照標準品具有不同目的，簡單來說，生物相似藥之參考藥品通常是原開發廠的藥品，供生物相似藥比對確認品質與原開發廠藥之相似性用；而生物性對照標準品係供跨實驗室、材料、方法與時間之量測比較用工具。相關比較如下表：

Key Characteristic	Biosimilar Reference Product	Biological Reference Standard
Role	Defines quality attributes for similarity; clinical characteristics; comparability generally	Measurement tool across laboratories, materials, methods, and time
Presentation	Dosage form with defined shelf life representative of single manufacturer product	Formulated for long term fitness for use, as inclusive of as many relevant products as possible
Defined properties	Compliance with label claim is assumed	Potency/value is assigned and defined
Drift	Products can drift and evolve, even with the same manufacturer	Reference standards are designed not to drift
Availability/circulation	Depends on innovator/ supplier of original material	Is assured continuously by the responsible organization

(from Dr. Tina Morris' s presentation)

- (3) 相關參考物質的實用性應基於其對於使用目的之適用性，供生物分

析法（Bioassay）之適用性，需先確認該生物分析法之目的，如供效價試驗用、供高層次結構確認用、供生物特性鑑別用等目的，如供效價試驗用，需要進一步瞭解 unit to mass 是否已經清楚等，如供高層次結構確認用，需要進一步瞭解該分子之作用機制（Mechanism of action, MoA）是否已經清楚，分子是否在功能上混雜等，如供生物特性鑑別用，需要進一步瞭解分析方法和參考材料是否對分析物具足夠特異性等，詳如下圖：



Utility of an associated reference material should be based on **fitness for purpose**

(from Dr. Tina Morris' s presentation)

- (4) 隨著生物技術進展，部分生物製劑，尤其是基因工程製劑，其主成分之蛋白質含量即代表其有效能力，效價可以活性單位與質量比，即比活性（Specific activity）來表示，如 unit to mass 已經清楚明確者，包裝標示主成分之單白質含量即能推算其活性單位，詳如下表：



## Units and Mass, specific activity – When and why is it still important?

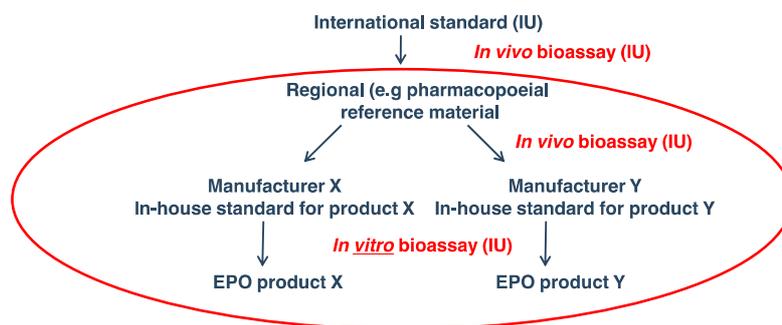
Substance	Potency	Compendia	International Standard	Source	Harmonized Tests?	Labeling
Insulin Human	28.82 IU/mg 28.82 USP U/mg	USP and EP, USP unit = IU	yes	Recombinant	Mostly, EP: no bioassay	Units
Somatropin	3 IU/mg 3 USP U/mg	USP and EP USP unit = IU	Yes	Recombinant, mass assigned	Mostly, EP: no bioassay	mg
Glucagon	1 IU/mg NLT 0.8 USP U/mg	USP and EP USP and IU are assumed equivalent	Yes	Porcine	Mostly, EP: no bioassay	mg and U, assuming 1U/mg
Filgrastim	NLT 0.9 x10 <sup>9</sup> IU/mg of protein	USP and EP, IU in both	Yes	Recombinant	Mostly	mg

(from Dr. Tina Morris' s presentation)

- (5) 確認標準品之互通性仍然是關鍵議題，下圖是以紅血球生成素 EPO 為例，區域標準品或藥典對照標準品藉由活體生物分析法 (*in vivo* bioassay) 追溯至 WHO 生物性國際標準品以取得國際單位 (IU)，製造廠亦藉由活體生物分析法追溯至區域標準品或藥典對照標準品以取得 IU 單位，製造廠內之產品則可藉由體外生物分析法 (*in vitro* bioassay) 來訂定各批次產品之 IU 單位：



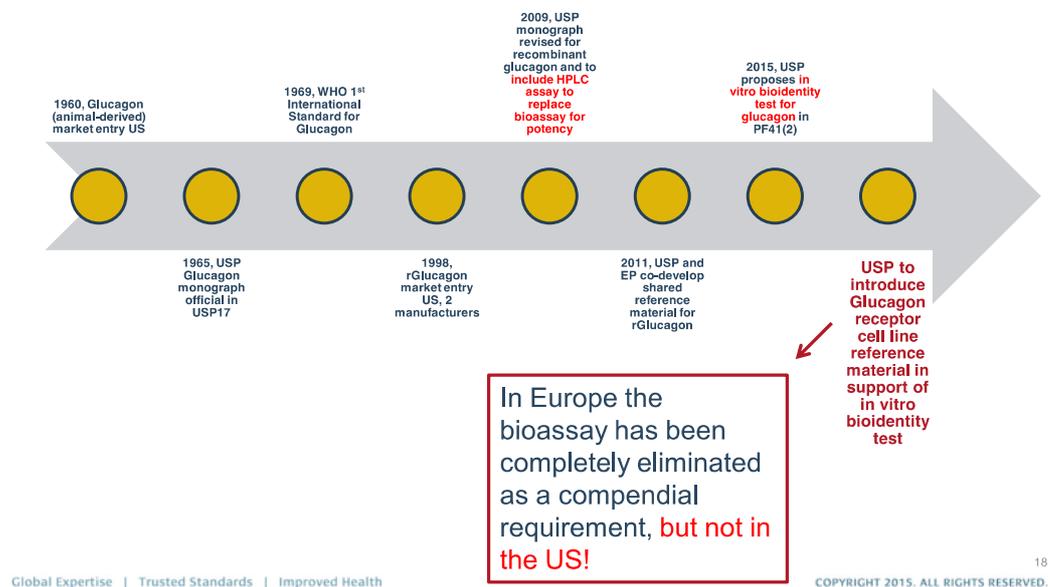
## Understanding Commutability Remains a Key Issue – EPO



(from Dr. Tina Morris' s presentation)

- (6) 以升糖素 (Glucagon) 為例進行回顧與前瞻：1960 年動物來源之升糖素於美國上市，1965 年 USP 第 17 版正式收載升糖素個論，1969 年

WHO 建立第一支升糖素國際標準品，1998 年基因重組升糖素在美國上市，2009 年 USP 修訂重組升糖素個論，包含效價試驗以 HPLC 分析法取代生物測定法，2011 年 USP 和 EP 共同建立並共用基因重組升糖素參考物質，2015 年 USP 提出升糖素之體外生物鑑定試驗，USP 並引進升糖素受體細胞株參考物質供體外生物鑑定試驗法用，而歐洲藥典並未要求生物分析法。此外，合成升糖素在 2015 年於美國上市，未來將會是合成肽市場，如 Octeotride 目前全球 API 供應商至少有 15 家以上，Desmopressin 目前全球 API 供應商至少有 10 家以上。



(from Dr. Tina Morris' s presentation)

- (7) 以升糖素（Glucagon）為例進行回顧與前瞻：1960 年動物來源之升糖素於美國上市，1965 年 USP 第 17 版正式收載升糖素個論，1969 年 WHO 建立第一支升糖素國際標準品，1998 年基因工程升糖素在美國上市，2009 年 USP 修訂升糖素個論，包含效價試驗以 HPLC 分析法取代生物測定法，2011 年 USP 和 EP 共同建立基因工程升糖素參考物質，並且共用該參考物質，2015 年 USP 提出升糖素之體外生物鑑別試驗法，並引進含升糖素受體之細胞株參考物質供體外生物鑑定試驗法用，而歐洲藥典並未要求生物分析法。此外，合成升糖素在

2015 年於美國上市，未來也將會是合成胜肽藥物的市場，如 Octreotide（藥理學上模擬天然 somatostatin 的八胜肽藥物）目前全球 API 供應商至少有 15 家以上，Desmopressin（合成之 vasopressin 同類物）目前全球 API 供應商至少有 10 家以上。

- (8) 近期 NIBSC 與 NIST 正分別建立單株抗體標準品。但其用途與方法均不同，NIBSC 擬建立之 WHO Rituximab 國際參考試劑（International Reference Reagent）係供效價試驗用，或供分析方法效能評估用；而 NIST 建立之單株抗體標準品係供深入之物化特性分析用。

## 2. 供 Rituximab 效價試驗標準化之 WHO 國際參考試劑

由 NIBSC 之 Dr. Sandra Prior 代表報告，重點摘錄如下：

- (1) 透過基因工程技術製造之單株抗體藥物，屬於成長最快速之創新生物治療藥物，已有多種藥物被核准，另有數百種正進行研發或臨床試驗。同時，許多單株抗體藥物的專利期滿預期將會導致所謂的“生物相似藥”的生產，因而擴大這些產品的市場並增加患者之可及性，然而單株抗體藥物結構複雜，且治療特性量化又困難，世界衛生組織已體認到確保生技藥品安全、品質與效能之適當管制措施標準化的全球需求，因此已開始著手於此領域之工作。
- (2) Rituximab 是作用於人類 B 淋巴球細胞表面 CD20 的人鼠嵌合單株抗體藥物。CD20 主要是表現於 pre-B 到分化完全的 B 淋巴球細胞，因此 Rituximab 可用來治療因 B 淋巴球過多所導致的疾病，如淋巴癌、白血病、移植排斥和某些自體免疫疾病，其在腫瘤學和風濕免疫學上的廣泛適應症亦反映出其廣大市場。此外，Rituximab 也是第一個失去市場獨佔性的治療性單株抗體藥（歐盟專利已於 2013 年 11 月到期），幾家製造廠已開始生產或研發其生物相似藥。
- (3) Rituximab 的靶標是針對 B 細胞上的 CD20，其清除 B 細胞的作用機

制涉及補體依賴型細胞毒性（Complement Dependent Cytotoxicity, CDC）活性、誘導凋亡（Apoptosis）和抗體依賴型細胞毒性（Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC）的組合。CDC 活性分析是評估 CD20 媒介的生物活性和 Rituximab 功效的主要方法。鑒於生物分析方法（bioassays）變異性極大，製備參考試劑以利 Rituximab 及其生物相似藥生物分析方法標準化是有必要的。

- (4) NIBSC 與 WHO 也開始關切生技藥品的品質與安全議題，包括單株抗體藥物。建立標準品可用於確保這類重要的單株抗體藥物與其當初被核准之臨床試驗所證實的安全性與功效性一致。此外還有許多市售的假冒和偽造單株抗體產品的實例，重要單株抗體藥的效價試驗確效用標準品應該有助於解決這些問題，因此 NIBSC 擬建立供 Rituximab 效價試驗標準化之 WHO 國際參考試劑。
- (5) 會上報告 Rituximab 效價試驗標準化之參考試劑共同標定結果，但因報告未能及時於 WHO 105 年度之生物標準化專家委員會（Expert Committee on Biological Standardization, ECBS）會議前送審，因此會後並未提供數據簡報。且該標準品必須等待下次會議審畢後才能供應，因此會上提問時即有聽眾建議 WHO 生物標準化專家委員會應增加開會頻率，以利標準品能及早供應。
- (6) NIBSC 完成 Rituximab 效價試驗標準化之參考試劑後，目前正進行 Infliximab 及 VEGF antagonist 效價試驗標準化之參考試劑準備工作。

### 3. 單株抗體參考物質

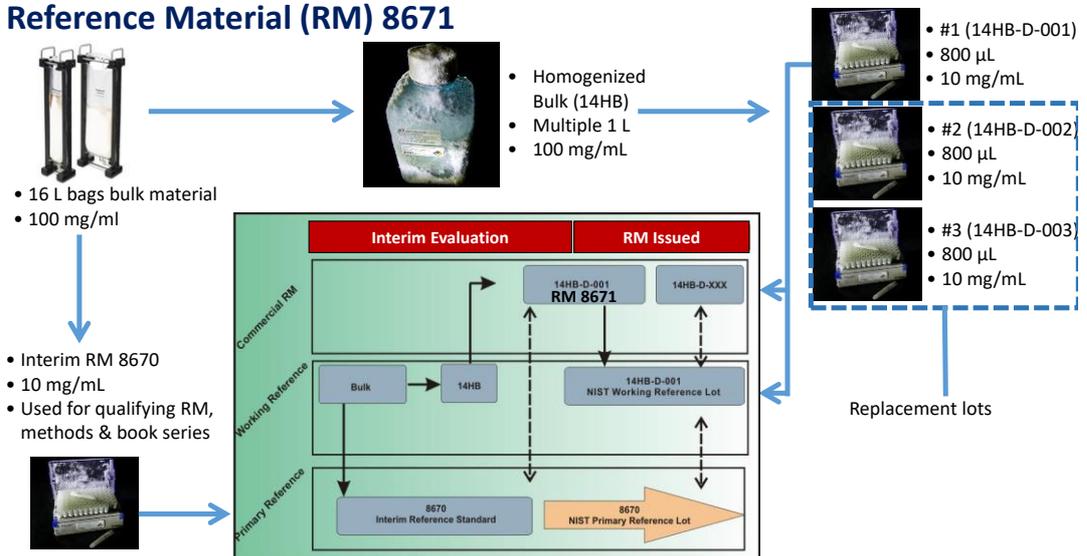
由 NIST（National Institute of Standards and Technology）之 Dr. Mike Tarlov 代表報告，重點摘錄如下：

- (1) 美國國家標準與技術研究所簡稱 NIST，是屬於非監管之公正第三方，致力於促進跨行業之共同合作與開放數據共享。NIST 與生技製

藥業、FDA 及設備供應商等利益相關者密切合作，確定關鍵的測量問題。

- (2) NIST 單株抗體參考物質 8671 是 2016 年 7 月 28 日公布之人源化單株抗體 (IgG1  $\kappa$ )，製備流程如下圖。每支為 800  $\mu$ L，濃度為 10mg / mL，溶於 histidine buffer，並提供包含鑑別、純度與 MS 質譜圖參考數據。其用途是提供：(i) 評估分析方法變異性（實驗室間量測比對）；(ii) 支持方法驗證和系統適用性（並非用於取代廠內標準品）；(iii) 評估新的分析技術。

### Development & Life-Cycle Management Plans of NISTmAb Reference Material (RM) 8671



(from Dr. Mike Tarlov's presentation)

- (3) NIST 單株抗體參考物質 8671 分析內容包含：濃度訂定及均一性、安定性評估、純度及鑑別（如下圖）：

#### Purity, Identity

- |  |   |                      |
|--|---|----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• CZE (Charge)</li> <li>• cSDS, SEC (Fragments, size)</li> </ul>                          | } | Reference Values     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• MFI, DLS (Particles)</li> <li>• LC-MS/MS peptide map</li> <li>• Glycoprofile</li> </ul> | } | Informational Values |

(from Dr. Mike Tarlov's presentation)

- (4) 使用 NIST 單株抗體參考物質 8671 進行之實驗室間量測比對情形如下圖，其目的是幫助：(i) 評估實驗室和分析技術之間的差異；(ii) 開發潛在的 NIST 參考物質；(iii) 促進全球生技製藥界的合作。

### Interlaboratory Measurement Comparisons Using NISTmAb

- Help assess variability between labs and analytical technologies
- Can help inform development of potential NIST reference materials
- Help foster collaboration across global biopharma community

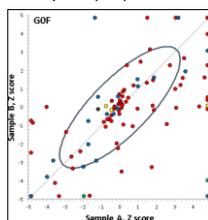
#### HDX-MS of NISTmAb Fab

- 22 participants, ~ 8 industrial
- Manuscript in preparation



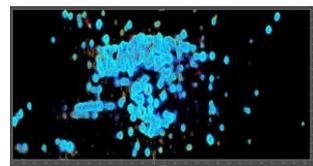
#### Glycoanalysis of NISTmAb

- 108 participants, ~ 50 industrial
- Manuscript in preparation



#### 2D-NMR of NISTmAb Fab

- 30 participants, ~ 11 industrial
- Samples sent out



(from Dr. Mike Tarlov's presentation)

- (5) 其他 NIST 正在開發建立或規劃建立的標準品包含：

- 蛋白質顆粒替代物 (2017 年中期版本)
- 單株抗體之聚糖代表 (開發中)
- NIST 單株抗體之胜肽、聚糖及糖肽 (glycopeptide) 資料庫 (開發中)
- 聚糖 (Glycan) MS 資料庫 (開發中)
- CHO 細胞胜肽及代謝物 MS 資料庫 (開發中)
- 線上水中負荷菌分析儀 (on-line water bioburden analyzers) 的螢光標準品
- 其他 IgG 類：IgG2, IgG4 參考物質
- 抗體藥物結合物 (Antibody Drug Conjugate) - 類似參考物質
- CHO 細胞蛋白萃取物參考物質

## 主題（五）：對照標準品之優良管理

### 1. 儲存與庫存管理-生產者之觀點

由 USP 之 Dr. Andrea Iwanik 代表報告，重點摘錄如下：

- (1) USP 有超過 3,600 種標準品，每年需生產約一百萬瓶/支（含粉末及液劑），由位於馬里蘭州的 2 座生產設備：Rockville（自 2007 年起）與 Frederick（自 2016 年起）負責。
- (2) 設施規劃前先確認下列需求，有助於定義區域的物理佈局，並確定所需的空間量：
  - 確認儲存的標準品材料類型：如原液、充填完成之標準品、一般生產用品等不同類型之區隔。
  - 確認儲存容器的配置：如箱子和托盤。
  - 確認要儲存之材料的數量。
  - 確認材料要如何隔離：依類型或依狀態。
  - 物理庫存系統：採定位控制方式或採貨架/擱架。
- (3) 設施規劃的考量如下：
  - 環境管制：溫度、相對濕度、照明、地板、牆壁等。
  - 確認設備：空調系統、溫控儲存設備（如冷藏、冷凍及超低溫冷凍設備）、備用發電機、確認設備放置位置、確認設備確效與校正之需要。
  - 確認監控系統：溫濕度監控系統及保全監控系統。
- (4) USP 標準品儲存設施照片如下：



(from Dr. Andrea Iwanik's presentation)

## 主題（六）：主管單位的期許

### 1. 查核員對於對照標準品之觀點

由 EDQM 之 Dr Sotirios Paraschos 以視訊方式代表報告，重點摘錄如下：

- (1) EU GMP 第 I 部分第 6 章 6.20 述及：應建立適合其預期用途的對照標準品，其資格和證明應明確說明並文件化。當官方認可來源的藥典對照標準品存在時，應優先選用作為一級對照標準品，除非二級標準品被充分評估且認為合理（如能證明其對一級對照標準品的追溯性且文件化，則允許使用二級標準品）。除非國家主管機關有其他授權，否則這些藥典對照標準品應該用於適當個論所描述的目的。
- (2) EU GMP 第二部分第 11 章 11.17 述及：原料藥製造時應適當取得一級對照標準品。每支一級對照標準品的來源都應文件化，並維持其根據供應商的建議儲存與使用之相關記錄。自官方認可來源取得之一級對照標準品，如其儲存條件與供應商建議的一致，通常毋需測試

即可使用。

- (3) EU GMP 第二部分第 11 章 11.18 述及：如果無法自官方認可的來源取得一級對照標準品，則應建立廠內一級對照標準品（In-house primary standard），應進行適當測試以充分確立該一級對照標準品的鑑別（Identity）與純度（Purity），並應維持該些測試之相關文件。
- (4) EU GMP 第二部分第 11 章 11.19 述及：二級對照標準品應適當地製備、識別、測試、核准與儲存。每批二級對照標準品應在首次使用前藉由與一級對照標準品之比對來確認其適用性，且每批二級對照標準品應依所寫計畫書定期進行再標定。
- (5) EDQM 對於原料藥廠 GMP 查核重點包含：
  - 是否使用現行之歐洲藥典 CRS 標準品。
  - 如一級對照標準品非供例行使用，是否使用適當之工作標準品。
  - 前述工作標準品是否具備適當資格且能追溯至 CRS 標準品的證據。
  - 工作標準品的效期及再標定情形。
  - 標準品的儲存情形。
- (6) EDQM 檢視自 2011 年至 2015 年的查核報告總計 66 份，發現有 29 項缺失跟對照標準品有關，其中有 4 項是列屬於主要缺失（Major deficiencies），擇二舉例如下：
  - 基於下述原因發現該廠用於 XYZ 的對照標準品管理不完善，違反 EU GMP 第二部分第 11 章 11.17：
    - i. (i) 不純物 A 歐洲藥典標準品（建議儲存溫度： $+ 5^{\circ}\text{C}$ ）的儲存冰箱沒有監測或記錄最高/最低溫度。
    - ii. (ii) XYZ 歐洲藥典對照標準品儲存於室溫下（建議儲存

溫度：+ 5°C)。

- iii. (iii) 不純物 A 使用化學級工作標準品。
  - 基於下述觀察，證明該廠對 GMP 所要求之對照標準品建立與使用相關內容沒有明確理解，違反 EU GMP 第二部分第 11 章 11.17 與 11.19：
    - i. (i) 二級標準品未能追溯至官方來源之一級標準品，如 SST 標準品由公司的客戶 ABC (大型製藥公司) 提供。
    - ii. (ii) 用於分析相關物質 (Related substances) 的方法與執行分析方法確效時之方法不一致，至於當時不純物混合物是由該公司自行製備，而目前則是使用 ABC 公司供應的混合物。
    - iii. (iii) 不純物 E 之二級對照標準品由供應商 ABC 重新標定時缺乏可追溯性。

## 四、心得及建議

1. 美國藥典與歐洲藥典是國際間最廣泛使用之藥典，對某些國家並具有法律約束力，而藥典標準品是專為使用藥典中個論或通則所建立，也因此相當廣泛地被應用。該些藥典對照標準品均經過完整之特性分析等程序而建立，用於依藥典分析時對照用或方法驗證用，是使用藥典方法很重要的一部分，因其係證明操作符合藥典標準的重要關鍵。本署負責中華藥典編修工作，持續了解美國藥典與歐洲藥典編修與對照標準品之進展與趨勢將有助於中華藥典與國際協和化。
2. 製造廠僅使用藥典標準品供批次放行用之缺點有：(i) 因藥典標準品短缺而導致藥品無法如期放行供應之風險；(ii) 由於藥典標準品批量有限而導致需頻繁更換；(iii) 因更換藥典標準品批號導致檢驗結果超出藥品規格而無法放行供應之風險；(iv) 藥典標準品之選擇問題。因此建議製造廠建立廠內對照標準品系統是有需要的，除能避免前述缺點外，尚能確保分析結果之一致性。
3. 由於廠內對照標準品必需追溯至更高級之對照標準品，因此製造廠殷切期許未來各藥典間能加強國際共同合作，包含個論、分析方法與對照標準品之國際協和化，以確保儘可能減少不同藥典標準品間之差異，並儘可能減少批次更換，且建議將重點放在減少共標研究中的量測不確定度，並於標準品成績書納入量測不確定度，使不同藥典或不同批次間之對照標準品差異能縮小。
4. 關於量測不確定度，EDQM 認同 ISO GUIDE 34:2009-5.17 及 ISO GUIDE 31:2015-5.3.2，在某些特定之立法規範下（如多數藥典之含量測定用標準品），量測不確定度相較於該方法之規範限量值而言是微不足道時，該標準品訂定數值時可不載明量測不確定度。

5. 單株抗體標靶藥物屬於成長最快速之創新生物治療藥物，許多單株抗體藥物的專利期滿預期將會導致所謂的“生物相似藥”陸續上市，因而擴大這些產品的市場並增加患者之可及性，然而單株抗體藥物結構複雜，且治療特性量化又困難，WHO 已體認到確保生技藥品安全、品質與效能之適當管制措施標準化的全球需求，因此已開始著手於此領域之工作。本署亦有必要持續關注了解，提升國家實驗室對於此類新興藥品之品質檢驗能力，以利因應相關產品上市後之品質管理工作與國際接軌。
6. 生物相似藥之參考藥品與生物性對照標準品具有不同目的，簡單來說，生物相似藥之參考藥品通常是原開發廠的藥品，供生物相似藥比對確認品質與原開發廠藥之相似性用；而生物性對照標準品係供跨實驗室、材料、方法與時間之量測比較用工具。
7. 近期 NIBSC 與 NIST 正分別建立單株抗體標準品。但其用途與方法均不同，NIBSC 擬建立之 WHO Rituximab 國際參考試劑（International Reference Reagent）係供效價試驗用，或供分析方法效能評估用；而 NIST 建立之單株抗體標準品係供物化特性分析用。
8. 參與該研討會議除能掌握國際間相關對照標準品發展趨勢，並藉機建立交流管道，促進標準品相關國際技術交流機會，有助於我國生物藥品對照標準品與國際接軌，對業務亦有實質助益。此外，並於會上發表壁報論文，提升我國生物性標準品之國際能見度。因應新興生技藥品持續研發及相關對照標準品建立進展，建議持續編列經費參與相關國際研討會議，有助於我國新興生技藥物之品質檢驗管理與國際接軌。

