

出國報告(出國類別：其他-國際交流研習)

參加 2017 年歐洲藥典生物藥品訓練 研習

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：蔡濟謙技士、莊沛樺技士

赴派國家：法國

出國期間：106 年 2 月 6 日至 106 年 2 月 10 日

報告日期：106 年 5 月 5 日

摘要

歐洲藥典 (European Pharmacopeia) 目前發行到第 9 版，由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)負責編修，該委員會目前計有 37 個成員國與歐盟代表、30 個觀察國代表及 2 個觀察組織 (世界衛生組織及我國食品藥物管理署)代表，本署於 102 年起已正式成為歐洲藥典委員會觀察員，並持續獲邀參與相關委員會及小組研習。

歐洲理事會(Council of Europe)下設有歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, EDQM)，而其內部之歐洲藥典部門 (European Pharmacopeia Division) 負責辦理歐洲藥典委員會相關行政事務，每年均會辦理 3 次委員會及 2 次訓練，本次即是 2017 年第 1 次之歐洲藥典第九版教育訓練交流研習。本次交流研習主要分成 3 大主題，其中歐洲藥典編修、生物藥品相關內容之 workshop 及生物相似性藥品，歐洲藥典部分講述歐洲藥典第 9 版之編修與管理架構基本介紹，包含藥典導讀(General notice)、通則概述 (General chapter)、通則正文 (General monograph)、產品個論(Specific monograph)、建立與修訂產品個論之參與方式、歐洲藥典標準品之製備及生物共同標定計畫(BSP, Biological Standardisation Programme)等，而生物藥品相關內容

之 workshop 包含血液製劑及人用疫苗之相關通則、人用疫苗品質管控之 3R 原則應用，相關內容可應用於本署中華藥典未來之編纂及生物藥品之管理，獲益良多。

本次研習與會者包含台灣、新加坡、歐洲各國衛生主管機關等官方代表及少數製造廠代表，共計 98 人參加，研習期間並與各國代表進行意見交流，可強化國際合作關係，並藉由本次研習內容掌握歐洲藥典最新編修趨勢，其著重於生物藥品及生物相似性藥品之品質管控系統，亦為我國相關產品管理極為重視的部分，可供中華藥典編修參考，並提升中華藥典之編纂及修訂能力與精進內容，使其能持續國際協和化。

目次

壹、	目的	5
貳、	行程	6
參、	研習內容重點	7
肆、	心得及建議	42
伍、	附件	44

壹、目的

本署於 102 年起成為歐洲藥典委員會 (European Pharmacopoeia Commission) 觀察員，迄今參與數次歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare，以下簡稱 EDQM) 所舉辦之歐洲藥典委員會會議，以加強國際間之交流。本次「歐洲藥典第 9 版-2017 年生物藥品訓練交流研習」由 EDQM 所主辦，於 106 年 2 月 7~8 日在位於法國斯特拉斯堡之 EDQM 舉辦，課程內容包含歐洲藥典編修概況、標準品製備、生物共同標定計畫及生物相似性藥品之品質管控系統等，未來可將所學應用於中華藥典之編修、生物藥品之品質檢驗及藥品檢驗規格之審查等相關業務。

貳、行程

日期	行程/工作紀要
106年2月6日(一)~ 106年2月7日(二)	啟程(台北- -荷蘭-阿姆斯特丹-法國斯特 拉斯堡)
106年2月7日(二)	參加歐洲藥典第9版-2017年生物藥品訓 練交流研習第一天
106年2月8日(三)	參加歐洲藥典第9版-2017年生物藥品訓 練交流研習第二天
106年2月9日(四)~ 106年2月10日(五)	返程(法國斯特拉斯堡-荷蘭-阿姆斯特丹- 台北)

參、研習內容重點

一、 EDQM 及歐洲藥典在歐洲醫藥法規之任務

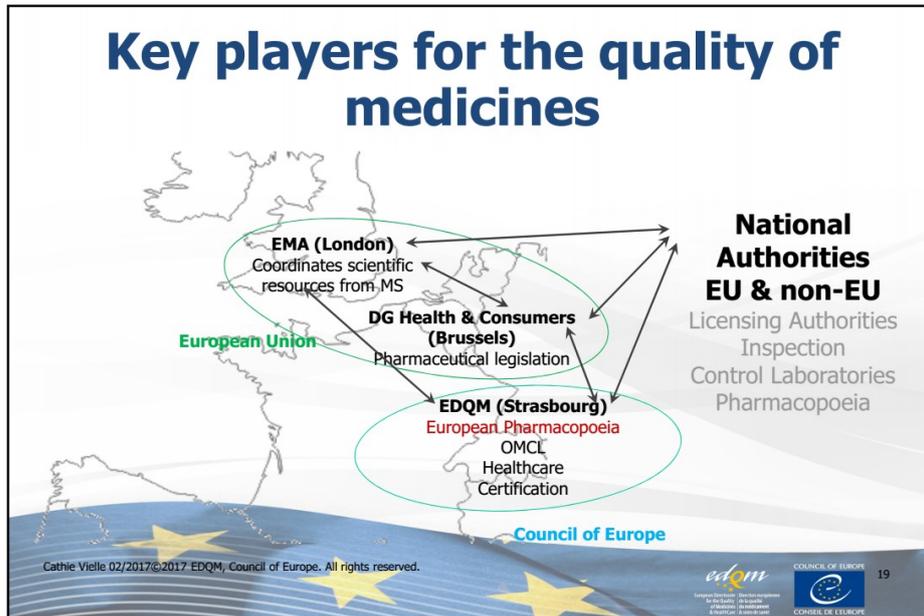
(一) 歐洲理事會(Council of European)與歐洲聯盟(European Union)

歐洲理事會為政府間的國際組織，與歐洲聯盟(以下簡稱歐盟)平行。歐洲理事會成立於 1949 年，現有 47 個會員國，涵蓋歐洲 8 億人口，設立宗旨在保護人權、多元民主及法制，並鼓勵歐洲文化多樣性之發展，主要功能在於訂定歐洲統合方針與定調歐盟的優先事項。歐盟則為經濟與政治組織，現有 28 個會員國，涵蓋歐洲 5 億人口。

(二) 歐洲醫藥品管理架構

由歐盟、歐洲理事會與歐洲各國國家醫藥衛生主管機關共同達成醫藥品管理之目的(如圖一)，歐盟下設有歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency,EMA)(總部設於英國倫敦)、健康與消費者管理處 (Directorate General for Health & Consumers, DG-SANCO)(設於比利時布魯塞爾)以及歐洲理事會下設有歐洲藥品品質與衛生保健局 (EDQM)，總部則在法國史特拉斯堡，其與上述單位均保持密切合作。各國醫藥衛生主管機關則以專家評估各藥品之上市許可程序，以各類藥品委員會及工作團體作為歐盟政策的回報者以促進藥物政策發展，同時進行各國之藥物安全監視(pharmacovigilance)，協助 EDQM 各項

品質管制活動推展。



圖一、歐洲醫藥品管理架構(資料來源:研習資料)

(三) 歐洲藥物管理局

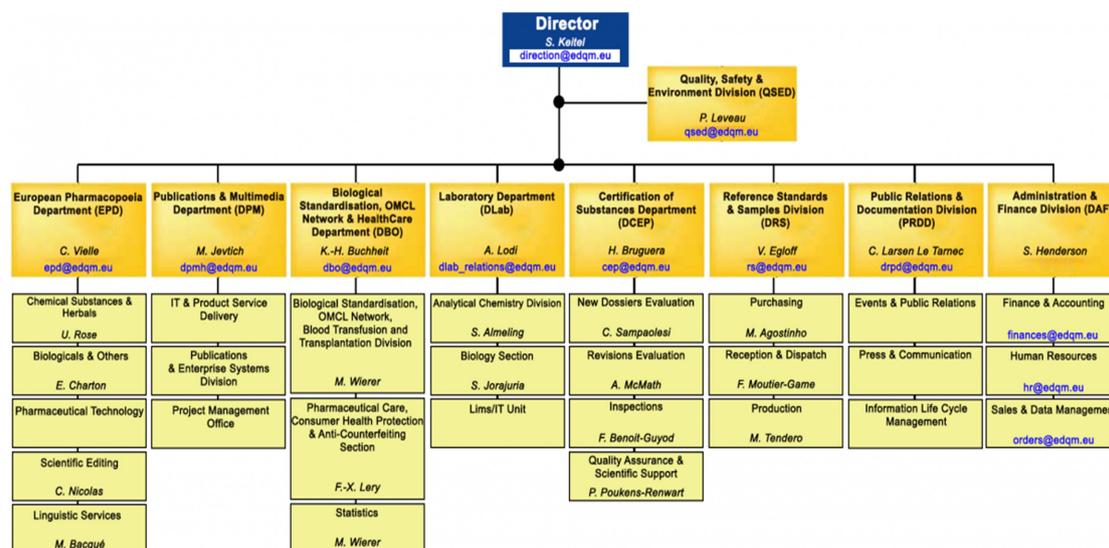
歐洲藥物管理局設立於 1995 年，負責評估及監督藥品，並執行藥物安全監視，也協調各歐盟會員國之科學資源。由 4500 位歐洲專家組成其工作網路，包含歐盟各會員國及其他歐洲經濟區國家共 44 個國家醫藥衛生主管機關，透過人類用藥品委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)及脊椎動物用藥品委員會(Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP)執行評估，完善歐洲藥品之品質控制。

(四) 歐洲藥品品質與衛生保健局

歐洲藥品品質與衛生保健局為歐洲理事會下設的一個機關，依據 1964

年通過之歐洲藥典公約成立，目標為確保醫療及健康照護產品之品質，保障基本人權。

EDQM 內有 9 個部門，見圖二，包括：歐洲藥典部門 (European Pharmacopoeia Department, EPD)、實驗室部門 (Laboratory Department, DLab)、原料藥品質認證組 (Certification of Substances Division, DCEP)、標準品與樣品製備與供應組 (Reference Standards and Samples Division, DRS)等，主要負責協和歐洲藥典編修工作、標準品製備與供應、CEP (Certification of Suitability)認證暨 GMP 查核。



圖二、EDQM 組織架構 (資料來源：EDQM 網站)

(三) 歐洲藥典(European Pharmacopoeia, 簡稱 Ph. Eur.)

歐洲藥典為歐盟內所有醫療產品之共同性標準，在歐洲理事會 37 個成員國及歐盟內具強制性，以確保市場上流通產品之品質，目前歐洲

國家採 3 種方式進行藥典之協和化，1. 直接採用歐洲藥典，不再發行本國藥典，如瑞典、芬蘭及荷蘭；2. 將歐洲藥典內容收載至該國藥典中，如英國藥典及西班牙藥典；3. 另發行該國藥典以補充歐洲藥典之不足，如法國、德國、瑞士及奧地利。

歐洲藥典之工作網由 57 個活動群組組成，包含以各國醫藥衛生主管機關、產業界及學界為主的 700 位以上專家學者，除歐洲藥典會員國外，也有來自國外(如 US FDA)的專家協助藥典的規劃及編修。

(四) 歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)

歐洲藥典之管理與決策單位為歐洲藥典委員會，其目的為發展管理架構與上市許可程序、促進國際協和化及草擬各項法律或指引文件、並建立共通之藥典給歐洲國家使用。而 EDQM 之歐洲藥典部門則負責整合與協調歐洲藥典編修工作，並召開相關常設專家組(Permanent group of experts)及特定工作小組(ad hoc specialized working parties)等研習。至目前為止，歐洲藥典委員會由 37 個成員國代表、歐盟(DG-SANCO 及 EMA)代表、30 個觀察國代表及 2 個觀察員(食品藥物管理署(TFDA)及世界衛生組織(WHO))代表所組成，一年舉辦三次歐洲藥典委員會會議(3 月、6 月及 11 月)，且每年 7 月及 12 月定期舉辦歐洲藥典訓練交流。

二、 歐洲藥典概述

(一) 藥典導讀(General notice)

本文係置於藥典第 1 頁，提供讀者閱讀藥典之基本概念，適用於所有收載之文章，並說明其撰寫規則¹，以利理解內文及藥典慣用之表達方式，若無特別註明，各篇正文適用於人用及動物用產品，其具有相同之品質與規範要求，而由於潛在之偽劣假藥(potential adulteration)之盛行，正文亦可能包含如何偵測假藥及其規格限量。

以下簡述藥典導讀之重點：

1. 試驗省略(waiving of tests)與使用替代方法(alternative methods)

歐洲藥典之檢驗方法係參考方法，可於爭議發生時使用。若使用替代方法，也必須合乎規定且與公訂書檢驗法得出相同結果。且通常需要經過主管機關(competent authority)核准。而規格內之試驗於特定情況下亦可被省略，但須具適當確效或證明資料，如具製程特異性之不純度檢驗，在未進行該特定製程之情況下即不會採用。

2. 符合歐洲藥典(compliance)

係指產品符合歐洲藥典產品正文中強制性(mandatory)之規範，但不包含非強制性規範(如外觀描述、第二鑑別法及儲存條件)，針對產品生命週期不同部份其符合與否之判斷基準亦不同，製備方式之適用性則須經主管機關審核通過。除非於產品正文有敘明，藥典規範均為強

制性要求。

3. 藥典方法之確效(validation)

使用與藥典相同之檢驗方法時，除非於產品正文有敘明，該分析方法不需再進行分析方法確效，但使用者實行方法須依據相關正文(monograph)、通則概述(General chapters)或品質系統評估該方法之適用性。

4. 鑑別試驗(identification)

藥典通常會收載第一鑑別法及第二鑑別法，第一鑑別法通常適用於所有相關之機構，且其為製造廠之強制性要求，若製造廠已提供其餘檢驗項目之證明書給相關醫院或藥局，第二鑑別法可適用於醫院或藥局確認該產品之可追溯(traceable)。

(二) 通則概述(General chapters)

通則概述係包含一般檢驗法，其為避免在多篇產品個論中重複制定相同方法，該一般檢驗法可供產品個論無詳述時使用，但須經適當確效，通則概述亦包含制定檢驗設備之標準，此標準則會成為正文的一部分；通則概述本身並非強制性要求，但在產品正文中提到時，視為標準的一部分，屬強制性規範。有些通則(如拉曼光譜法)雖沒被任何正文引用，但其可供作製造廠使用之指引。

以層析分離技術 <2.2.46> 「 Chromatographic separation

techniques」為例，除說明一般參數(如波峰、沖提時間等)之定義和計算方式，也包括了無須再確效的偏差範圍以校正層析條件(如管柱長度、移動相之組成)，並提供了產品正文(Individual monograph)未提到的系統適用性(system suitability)參數以證明層析系統的解析度和再現性足以作為分析使用。

(三) 通則正文(General monograph)

通則正文適用於所有定義範圍內的製劑及原物料，是強制性規範，為補充產品正文之一般規範，以為互補，除特別註明外兩者之適用無優先程度，並作為相關產品通用之標準。通則正文分 2 大類，即原料類及劑型類。

1. 原料類(classed of substances)

此類通則概述之內容通常是無法以產品正文(Individual monograph)處理的部分，可依製造方法、來源及風險因子細分不同標準，但收載於藥用原料通則正文<2034>「Substances for pharmaceutical use」之需求，不論是否被產品正文所涵蓋，皆適用於所有製藥過程中使用之原料，另，不同產品正文間之相同原料部分無法交叉引用(cross-reference)。

2. 劑型類(dosage forms)

此類包含錠劑、膠囊、無菌製劑等特定之劑型類別，可依給藥途徑

(route of administration)細分，本類別主要適用於上市前查驗登記審查，在檢驗規格方面，各劑型類正文會收載可接受之標準範圍，製造廠可加做額外之試驗，並經主管機關核准。以藥用製劑(<2619> pharmaceutical preparations)為例，歐洲藥典有供應主成分、賦形劑及成品之對照標準品，但不提供如何製備對照標準品及標準品品管檢驗之指引。本類正文原則上不適用於臨床試驗用藥品 (investigational medicinal products)，但主管機關可能會要求製造廠符合其標準。

三、 與生物藥品相關之通則概述

(一)無菌試驗<2.6.1>「Sterility」

本通則於開頭以導讀註明已經國際協和化，其方法是以兩種不同的液態培養基 (Fluid Thioglycollate medium 和 Soya-bean casein digest medium) 做為基底，以濾膜法 (Membrane filtration) 及直接法 (Direct inoculation) 培養 14 天後觀察結果。

試驗之環境須達到無菌，為達無菌環境所需之設備皆記於通則概述 <5.1.9>，本通則亦規定了方法適用性 (非確效)，以確定產品本身不會干擾實驗結果，如產品本身具有抑菌性，則需沖洗濾膜至少 3 次以中和抑菌性，但沖洗次數應不多於 5 次。

(二)熱原試驗<2.6.8>「Pyrogens」、細菌內毒素試驗<2.6.14>

「 Bacterial endotoxins 」 及單核球活化試驗 <2.6.30>

「 Monocyte-activation test 」

依據通則<5.1.10>，在充分評估及適當實驗方法確效下，細菌內毒素試驗及單核球活化試驗可作為熱原試驗之替代方法。細菌內毒素試驗使用 LAL 試劑(Limulus Amebocyte Lysate)檢測內毒素，其方法包括凝膠法(Gel-clot)、濁度法(Turbidimetric)及呈色法(Chromogenic)，依據新修改之通則<5.1.10>，欲使用細菌內毒素試驗作為熱原試驗之替代方法，需經過風險評估(risk assessment)，因非內毒素之熱原會成為試驗無法檢測的風險因子，若經評估仍無法去除風險因子時，則可採用單核球活化試驗。

單核球活化試驗可分定量、半定量及參考批號比較試驗，其單核球來源為全血(whole blood)、周邊血液單核細胞(PBMC)或持續性單核球細胞株等。相較於細菌內毒素試驗，其偵測範圍可包括非細菌內毒素之熱原，且可避免產品中某些內毒素試驗抑制因子(如 Deferoxamine mesilate)之影響。

(三)非無菌製劑之微生物品質檢測

非無菌製劑之微生物品質檢測之相關通則包括微生物總數<2.6.12>

「 Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests 」、特定微生物檢驗 <2.6.13>

「Microbiological examination of non-sterile products: test for specified micro-organisms」及藥用製劑及原料之微生物品質檢測 <5.1.4> 「Microbiological quality of pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use」，三者皆經過國際協和化，藥用製劑及原料之微生物品質檢測中規範了非無菌製劑應具備的微生物品質標準，然當產品正文有規範特有之標準時，應依據產品正文之規範，因微生物品質標準須針對產品用途、產品特性、方法適用性及抑菌性物質之有無進行風險評估，通則僅提供建議性的標準。另，抗微生物保藏劑之效力<5.1.3> 「Efficacy of antimicrobial preservation」規範了產品正文中之製程部份，檢測產品內含之保藏劑在不同製造時間區段抑制微生物之效力。控制微生物品質之替代方法<5.1.6> 「Alternative methods for control of microbiological quality」則提供其他以有效運用於品質管制系統之方法分離及鑑別微生物，以利製造者依產品特性選擇有效的控制方法提升其品質。

(四)細胞及基因治療藥品製程之生物來源原料<5.2.12> 「Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products」

依據歐盟第 2001/83/EC 號歐洲議會和理事會指令(Directive

2001/83/EC)，先進療法藥品(含細胞及基因治療藥品)屬生物藥品，任何用來製造或萃取藥品活性之物質，不論藥品活性是否由此直接衍生，皆視為原料。先進療法藥品之原料除須以受認證之品質管理系統控制原料之鑑別、效價、純度、微生物品質安全性及內毒素，並針對病毒安全性及可傳染性海綿狀腦病變進行評估，針對原料藥之規範並不適用於生物來源原料。

本通則希望將細胞及基因治療藥品製程之生物來源原料之品質管制措施協和化，確認關鍵品質目標，協助控管原料之批號間差異。本通則規範之原料為生物來源(如血清、血漿等)，不含化學來源，用於製程時需進行風險評估，確認對人體之衝擊及其風險因子，製造時要最小化其風險並建立最終成品到原料之追溯機制。對於某些組成較複雜的原料(如血漿替代品)，因其成分不易確定，需逐批確認其品質恆定性。

四、如何參與產品個論之建立與修訂

個論必須要將所有目前經核准之產品納入考量，經核准之規格為構成個論之主體，並有相關實驗數據支持，EDQM 網站提供之技術指引「 Technical Guide for the Elaboration of Monographs 」（7th Edition-2015），對於個論撰寫有很詳盡的說明。

(一) 建立或修訂歐洲藥典之程序

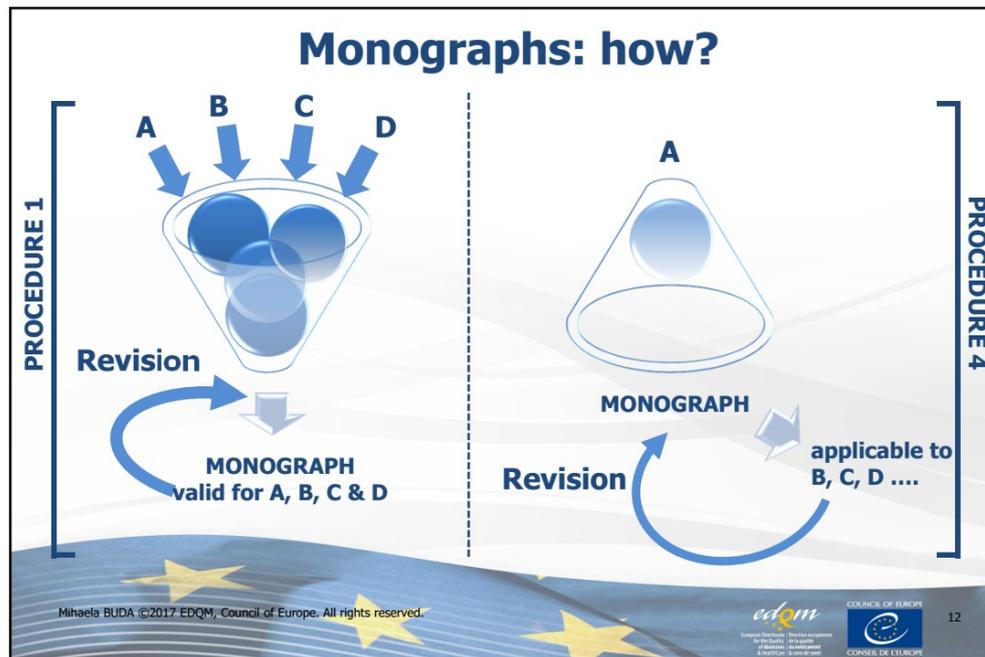
歐洲藥典委員會會員國之製造商或其他團體，若對於多供應源產品之個論新增，或目前正式版個論之修訂有所建議，應透過各國家藥典主管機關(National Pharmacopoeia Authority)提出請求。非屬歐洲藥典委員會會員國製造商或其他團體、國際組織和其他行業協會則應透過 EDQM 斯特拉斯堡秘書處提出。建議案經歐洲藥典委員會列入工作計畫後，相關資料將由專家團(不限定歐洲藥典會員國或觀察員)及工作小組評估，並有 3 個月於歐洲藥典論壇網站(Pharmeuropa)公開徵詢意見，各國家藥典主管機關整合公眾意見後回復至 EDQM 歐洲藥典部門(EPD)彙整編譯，提供專家團及工作小組審視並據以修正草案，再提至委員會審核，倘經採用，則公布 6 個月，並於核准日起 1 年後開始實施，此流程屬 Procedure 1(詳圖三)，完成整個流程約耗時 2 至 3 年，工作計畫之進度可於知識資料庫(Knowledge database)觀看。



圖三、歐洲藥典建立或修訂之 Procedure 1(資料來源:研習資料)

關於單一供應源之產品，通常為專利期內之產品(具專利到期尚有 2 年以上)，其個論建立之程序則有所不同(詳圖四)，採 Procedure 4 方式。工作計畫由 Procedure 4 專家團(Group of experts P4)進行，Procedure 4 專家團成員包括核發許可證之主管機關、國家藥典主管機關或官方藥品檢驗實驗室，以及 EDQM 負責人員，起草過程將與產品製造商討論，製造商提供相關資料及樣品，個論草案進一步由 EDQM 實驗室、國家藥典主管機關或官方藥品檢驗實驗室進行驗證，相關報告及問題將送至產品製造商，EDQM 歐洲藥典部門(EPD)與專家團評估製造者提出之回應後修正草案。經 Procedure 4 專家團同意，草案方公開於歐洲藥典論壇網站徵詢意見，為期 3 個月，之後流程則與

Procedure 1 相同。



圖四、Procedure 1 與 Procedure 4 之差異(資料來源：研習資料)

(二) 新增或修訂個論建議案之注意事項

1. 新增個論注意事項

有關新增個論之建議案，將評估其臨床重要性、臨床使用之普及性、已核准上市之國家數目及已知品質問題來訂定工作計畫之優先順序。向國家醫藥衛生主管機關(申請者國籍為歐洲國家)或歐洲藥品品質與衛生保健局(申請者國籍非歐洲國家)提出新增個論建議案，應檢附產品原核准上市之原始資料(initial data)，包括現行規格(current specifications)、確效報告(validation reports)、批次及安定性資料(batch and stability data)、產品及不純物之樣品(samples of substances and impurities)以及對所檢附資料之敘述(full

description of data package)。

2. 修訂個論注意事項

修訂個論通常是因應相關法規發展(如 Guidelines, ICH Q8/Q9/Q10/Q11, REACH)、製程改變、技術更新、分析方法改變、學名藥及生物相似性藥品來自新的供應源而有不同的不純物概況 (impurity profile)、新的公衛或品質議題產生或因應國際協和化 (PDG, ICH, VICH)。提出個論修訂建議時，應確實釐清需要修訂之內容，如可能最好是提出明確的提案，並依據充分資料，例如批次數據及樣品層析圖等，提供具體建議，並提供確效方法(最好與歐洲藥典方法交互驗證)及樣品，特別是分析方法改變時需提供所有該方法應控制的不純物資訊。

五、 歐洲藥典標準品

(一) 歐洲藥典對照標準品簡介

依據通則概述<5.12.4>，對照標準品包括原料、劑型及圖譜，用於品質管制、建立二級標準品、以及量測系統之評估、校正與驗證，歐洲藥典對照標準品由 EDQM 製備與供應。對照標準品應適當建立，並符合預期用途(intended use)，其品質及證明應被聲明並文件化。對照標準品中任何給定的量值只在做預期用途(個論敘述之目的)時有效，倘將其使用於尚未建立之用途，該標準品作此新用途之適用性

(suitability)應被充分驗證。

對照標準品主要可分為兩種，化學標準品(chemical reference substances, CRS)及生物標準品(biological reference preparations, BRP)(詳圖五)，化學標準品用於物理-化學試驗，通常作為一級標準品，生物標準品用於生物試驗，以 WHO 建立之國際標準品作為一級標準品訂定國際單位(International Units)，歐洲藥典以生物共同標定計畫(BSP, Biological Standardisation Programme)製作之生物標準品則作為二級標準品以計算國際單位。對照標準品依其類型則可再分為鑑別用(Identification, 占 45%)、含量測定用(Assay, 17%)、外部標準品(Ext. Std, 11%)、不純物(Impurity, 11%)及混合物(Mixture, 11%)。

Example: a CRS and a BRP for a coagulation factor (FIX) – (2)

	Human coagulation Factor IX concentrate BRP	Human coagulation Factor IX (rDNA) CRS
Catalogue code	H0920500	Y0001659
Unit quantity	ca. 30 mg	10 mg
Intended use	assay of coagulation factor IX (2.7.11.)	monograph 2522
Declared potency	10.5 IU/ampoule	"as is" content of 0.426 mg/vial
Other information in leaflet	Literature BSP study report publication	chromatograms
Batch Validity Statement	batch 3	batch 1

圖五、化學標準品(CRS)及生物標準品(BRP)之差異(資料來源:研習資料)

(二) 不同用途之對照標準品

1. 鑑別用對照標準品：

其關鍵品質因素為「識別」(identity)，其化學結構可被一系列技術資料闡明，如 2D NMR、MASS spectrometry 及 elemental analysis。一般而言，對照標準品的參考圖譜(reference spectra)以具有牢靠性(ruggedness)者為佳。多用於鑑別正文之主要物質及不純物，一般來說應說明以下兩種特性：(1)其中相關組成之識別；(2)對於試驗目的之適用性，若是用於不純度者，則須加上層析純度。

2. 層析峰鑑別與系統適用性使用之對照標準品：

其關鍵品質因素為「識別」以及「適用性」(fitness for use)，必須是可測量並具有足夠量的物質，以確認層析圖及電泳圖之位置，並能驗證選擇性、解析度，或其他方法確認的因素。以重組 DNA 蛋白質為例，其適用性即是可用於雜質較多之檢品，而解析度則是其層析圖可分別蛋白質的氧化、脫胺或聚合狀態，且在低量檢品中也能辨別不純度。

3. 含量測定使用之對照標準品：

其關鍵品質因素為「識別」以及「給定含量」(assigned content)，分成三個部分進行標準品建立：

(1) 物質之描述(Characterisation of the bulk material)：運用 NMR, qNMR, MS, elemental analysis 及 DSC 等技術驗證標準品之識別性、結構及與個論要求是否相符，以質量平衡(mass-balance)給定含量，並以 qNMR 決定其純度。

(2) 內容物之給定(Content assignment)：包括決定其同質性，實驗室間研究以給定含量，會參考多個實驗室測定之平均值及 SD，以給定標準品之含量值並以 qNMR 檢查，實驗室間研究之實驗室數量通常以 5 間為主。

(三) 標準品之監控-重複測試程序(retest-programme)

在標準品建立與採用後，應有標準化的測試程序，以確保標準品的適用性(fitness for use)。歐洲藥典標準品本身不會提供有效期限，而是提供現行批次有效性聲明(batch validity statement)。依標準品之使用程度及穩定性，標準品應每隔 12, 24, 36 或 60 個月進行重複測試。所有的屬性都可能在標準品的生命週期中發生改變，常見的重複測試項目包括水分測定、純度(以 LC, GC 或 TLC 進行)、IR 或 UV 等。

(四) 生物共同標定計畫

由於生物檢品皆為生物來源，且常具有遺傳差異性(異質性)，加上市場全球化、公衛議題爆發、存貨短缺等問題，具可信度的不同實驗室間互相比對結果成為很重要的需求。生物共同標定計畫是 1991 年由歐洲理事會及歐盟委員會共同簽署之協議，其目的是為了生物藥品之品質管制及國際協和化，針對歐洲藥典參考標準品及試劑之確立與標準化藥典方法之共同研究。生物共同標定計畫主要是給定參考標準品的含量及決定方法的可轉移性，其特色是具國際協助夥伴，並共用相同方法、表單及試劑，統一分析實驗資料並在審核後出版，作業流程如下：

1. 準備期：

包含準備標準品並評估其穩定性，由少數實驗室進行預試驗，針對實

驗方法進行評估修改，邀請欲參加的實驗室及準備運送事宜。

2. 共同研究：

遞送標準品及研究說明書，標準品包含第一級標準品、歐洲藥典參考標準品及重要試劑，研究說明書則包含方法、報告表單、期限及聯絡細節。

共同研究結束後，經統一分析實驗結果，會將研究報告寄給研究夥伴及歐洲藥典委員會，經歐洲藥典委員會審核完畢後，於歐洲藥品品質與衛生保健局網站上公開(Pharmeuropa Bio Scientific Notes)。目前生物共同標定計畫共有 149 案，其中 118 案已結束，24 案仍在進行中，計畫中有 118 案為生物參考標準品，43 案為方法確效，18 案為 3R 方法。

六、workshop-1(血液製劑及人用疫苗)

(一) 人用疫苗

通則概述<5.2.1>定義了人用疫苗會使用的名詞，如種批系統(Seed-lot system)、最終原液(Final Bulk)等。通則概述<5.2.3>則規定了種批系統及細胞庫系統(Cell Bank System)之試驗需求，包括鑑別、純度、外來物質(extraneous agents)及致癌性(tumorigenicity)等，近期也因應國際協同化進行修訂，放寬外來物質檢測彈性並刪除成鼠及天竺鼠之活體試驗，經風險評估後評估可減

輕風險才可採用小白鼠進行試驗，且依據評估結果可採用分子方法(如病毒檢測)，另外針對致癌性部分刪除了體外致癌性試驗。

疫苗之產品個論可分混合疫苗(Combined vaccine)及單一疫苗(Single type vaccine)，混合疫苗產品應亦滿足單一疫苗個論規定之需求，產品個論與通則正文原則上互補且不重複。近期修改及新增之部分如下：

1. 通則概述<2.7.14>：

為符合 3R 原則，於風險評估後可以 ELISA 法作為 A 型肝炎疫苗之體外效價試驗。

2. 通則概述<5.2.11>：

新增之通則概述，針對人用多醣接合疫苗之載體蛋白(Carrier proteins for the production of conjugated polysaccharide vaccines for human use)，協和化目前所有核可及使用中的載體蛋白之品質資料，包括需進行之試驗、各類型載體蛋白之特性(如 CM197、recombinant protein D 等)及相關製程資料。

3. 通則概述<5.2.14>：

新增之通則概述，主要是為符合 3R 原則而提供體外試驗方法以取代傳統在疫苗品質控制上所使用之體內試驗方法(如效價試驗、安全性試驗等)，亦於無法進行直接藥品比較(head-to-head

comparison)時提供替代方法。

(二) 人用疫苗之 3R 原則

3R 原則，最早由 W.·M.·S.·拉塞爾 (W. M. S. Russell) 和 R.·L.·伯奇 (R. L. Burch) 於 1959 年提出，其內容為：

1. 替代 (Replacement)：用其他可達到同樣實驗目的的方法代替動物實驗，或使用無知覺的實驗材料代替神志清醒的活脊椎動物進行實驗。
2. 減少 (Reduction)：在研究中，提倡不採用或儘量少的動物獲得同樣多的實驗數據，或使用同樣數目的動物能獲得更多實驗數據的實驗方法。
3. 優化 (Refinement)：通過改進、完善實驗程序，使實驗中動物所受的痛苦得到減輕或減少。

歐洲 3R 原則之法令依據為 EU Directive 2010/63/EU，其敘明應採用儘量少的實驗動物及盡可能減少實驗動物所受痛苦，且若有經認證之非動物試驗方法可使用時則不採用動物試驗方法。醫藥界為達成有效之品質控制，相當依賴大量之動物實驗(如不活化試驗、神經致病性等)，若再加上批次間比對，其消耗之動物數量將更為驚人。由於疫苗領域製程的提升、穩定性的進步及適當實驗工具的產生等，3R 原則的推行也非是夢想，目前符合 3R 原則的做法包括採用血清學方

法、設置人道實驗終點(Humane end-points)及採用單一稀釋法(Single dilution assay)等，歐洲藥典不論在導讀或正文中皆持續宣導，同時也編修通則概述及產品個論加入 3R 概念，並利用生物共同標定計畫產生新的生物標準品促進替代品質管制的比較試驗。

(三)血液製劑個論

歐洲藥典之血液製劑部分由歐洲藥典委員會之工作小組 6B 負責，包含 31 篇個論及 21 篇通則概述，血液製劑個論中具有法律強制力之項目如下：

1. 定義(DEFINITION)：

需符合人類血漿原料(Human plasma for fractionation (0853))之規範，並註明效價之規格及是否使用賦形劑(excipients)。

2. 製程(PRODUCTION)：

需註明是否使用抗微生物保藏劑 (Antibiotic/Microbial preservatives)，但若於定義項目已說明則無需重複。

3. 鑑別(IDENTIFICATION)：

需註明含量(assay)，但免疫球蛋白(Immunoglobulins)除外。

4. 試驗(TESTS)：

(1) pH 值：一般為 pH 6.5 - 7.5。

(2) 滲透壓(Osmolality)：最小為 240mosmol/kg (一般血清平均

滲透壓為 240-340mosmol/kg)。

(3) 蛋白質含量(Total protein)：依產品而有不同規格限制，不一定會由個論提供。

(4) 無菌性(Sterility)：需符合通則概述<2.6.1> 無菌試驗「the test for sterility」。

(5) 含濕度(Water)：由主管機關提供規格。

(6) 熱原試驗(Tests for pyrogenicity)：為符合 3R 原則，並遵守 EU Directive 2010/63/EU，可使用細菌內毒素試驗或單核球活化試驗替代傳統兔熱原試驗。

免疫球蛋白除上述之項目外，尚有其他注意事項，因其產品具多種劑型，歐洲藥典編撰了 3 篇 overarching monographs：肌肉注射劑型 (Intramuscular administration (0338))、皮下注射劑型 (Subcutaneous administration (2788)) 及靜脈注射劑型 (Intravenous administration (0918))，因應產品的不同除需符合產品個論外也要符合 overarching monographs 之規範(規格及方法)，為維護病患安全，製程中也需特別註明感染性物質(infectious agents)及凝血物質(Procoagulant agents)之去除，目前歐洲藥典也擬修訂可量化這些物質的方法。另外在凝血因子(Coagulation factors)的部分，其製程除需註明感染性物質之去除外，還要註明產

品的功能完整性(functional integrity)，並說明已最小化其他非屬該產品成分的凝血因子活性，並在效價試驗中列出其他凝血因子的不純度規格。

七、workshop-2(生物藥品)

本workshop由 Dr. Mihaela Buda主持，Dr. Mihaela Buda為藥物化學博士，致力於化學標準品與之研究，本workshop參與成員被分成若干5至6人小組，以Etanercept自體抗體藥物為例，分組討論如何進行藥典個論之精進，本workshop以三部分主題進行：

(一) Etanercept個論導讀：

1. Etanercept介紹：

Etanercept係由重組DNA技術所開發之蛋白，其具備以下特性：

- (1) 由兩個可溶性p75 TNFR(sTNFR)分子所組成之雙合(dimeric)蛋白，可與人類免疫球蛋白IgG之Fc片段融合。
- (2) 具備934個胺基酸；分子量大小約150kDA；
- (3) 具備雙流鍵；
- (4) 醣化(glycosylation)部分**含括整個分子三分之一之分子量**。

2. Etanercept 藥典個論(2895):此部分進行歐洲藥典對於

Etanercept 個論之介紹，Dr. Mihaela Buda 並未逐字導讀，僅標示出重點之部分予大家參考：

(1) 定義：需標示出N端與O端醮化之位置；N端之N149、N171及N317 必須完全被醮化；

(2) 內容物：每毫升所含蛋白質含量需符合主管機關所認定之規範；

(3) 效價：需介於 $1.0 \times 10^6 \sim 2.9 \times 10^6$ IU / 每毫克蛋白質含量。

(4) 鑑別(IDENTIFICATION):

A. 參考歐洲藥典通論(2.2.55)之胜肽鑑別(peptide mapping)；

B. 測試品之光譜圖譜與 Etanercept 參考溶液一致才視為可接受；

C. Dr. Mihaela Buda 在此強調此鑑別並不是要鑑定胜肽片段及其結構，而是要建立一致性並且提供序列之直接證據。

(5) 製程(PRODUCTION):

A. 方法規範於歐洲藥典通論(2.2.59)醮蛋白之醮基分析；

B. 需與參考溶液樣式一致，有九個清晰可見的波峰。

(6) 試驗(TESTS):

A. pH:需介於 7.2-7.6

B. Sialic acid:須符合通論 2.2.59(Glycan analysis of glycoproteins)規範，結果介於 8-19 moles sialic acid/mole of etanercept 之間；

C. 相關蛋白(Related protein):須符合通論 2.2.29 (Liquid chromatography)規範，波峰 1: $\leq 5\%$; 波峰 3: $\leq 28\%$; 除波峰二外之所有波峰總和: $\leq 30\%$ ；

D. 不純物分析：須符合通論 2.2.29 (Liquid chromatography)規範，所有沖提出之波峰總和不得大於 8%。

(7) 測定(ASSAY):

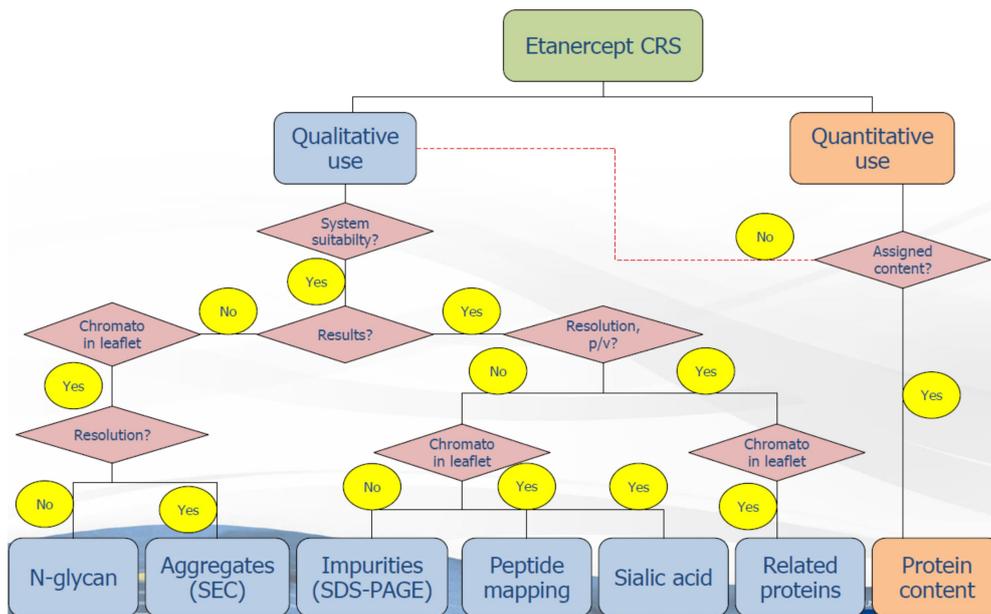
A. Protein(UV 測定法):須符合通論 2.5.33 method 1(Total protein)規範:結果須與參考溶液一致；

(二) 物化試驗之參考標準(以 Etanercept 為例)

本章節以歐洲藥典 Etanercept 個論為例，探討化學標準品 (chemical reference standard, CRS)之用途，總體來說，在 Etanercept 個論中，有七個試驗提及了 CRS 的使用，4 個章節提

及 CRS，以試驗目的來說，CRS 又可分為定性用法跟定量用法。其中定性之用法又可分為兩用途，其一為評估系統適用性，其二為測試檢品是否符合規範。本章節 Dr. Mihaela Buda 逐一分析探討 CRS 在 Etanercept 個論中不同試驗之用途與目的(詳圖六)。

Mapping of Etanercept CRS use



圖六、CRS之運用模式(資料來源:研習資料)

(三) 生物共同標定計畫(Biological Standardisation Programme, BSP)

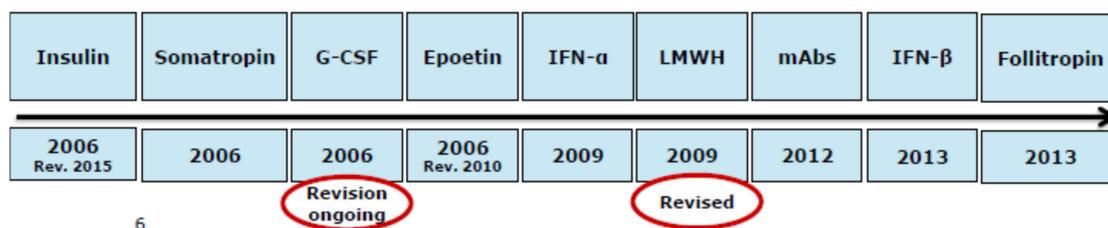
1994 年歐洲理事會下之 EDQM 及歐盟執委會 (EU Commission) 共同發起 BSP，以建立生物藥品品質管制為目標。BSP 工作項目包含建立歐洲藥典標準品 (BRPs) 及試劑 (BRRs)、方法標準化 (Standardisation) 及應用 3R 精神於藥典方法。BSP 由指導委

員會 (Steering Committee, SC) 決定啟動計畫並審核報告，EDQM DBO 負責協調及 BSP 項目管理。指導委員會由會員 14 位 (含 Biological groups 召集人)、觀察員 (WHO) 及利害關係人 (含 BWP, IWP 及 EMA 代表) 共同組成。BSP 目前預計執行 24 項計畫，屬於人用疫苗及血清 7 項，血液製劑 8 項，生物技術產品 4 項及獸醫用疫苗 5 項，有四項尚在籌備中。本章節以 Etanercept 生物標準品(biological reference preparations, BRP)BSP-138 為例，分享 WHO 與 EDQM 聯合建立 BSP 計畫之經驗。Dr. Mihaela Buda 在簡短的口頭報告後，即發下一篇案例討論，並提供 Etanercept 個論及三篇通則參考，由 EDQM 成員們引導，各小組分頭進行討論，分析案例是否符合個論或通則之規範，是否合理以及能否接受，期間德國與芬蘭代表踴躍發言並切中問題核心，TFDA 參訓代表也於主持人發問時適時回答問題獲主持人讚賞。

八、參加 2 月 8 日 EDQM/EMA 生物相似性藥品(Biosimilar)聯合研習
本研習為 2 月 8 日開放線上參加之研習，所有參與本次研習之成員皆可免費參加，本研習由歐洲藥物管理局代表 Dr. Peter Chardson 及 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 主持，過程中線上參加者可以隨時以 e-mail 提出問題，主持人並會在每一個章節結束前指定演講者回答，

本研習分為三個部分，分別介紹生物相似性藥品之發展、生物相似性藥品之評估以及歐洲藥典個論與生物相似性藥品之關聯性。

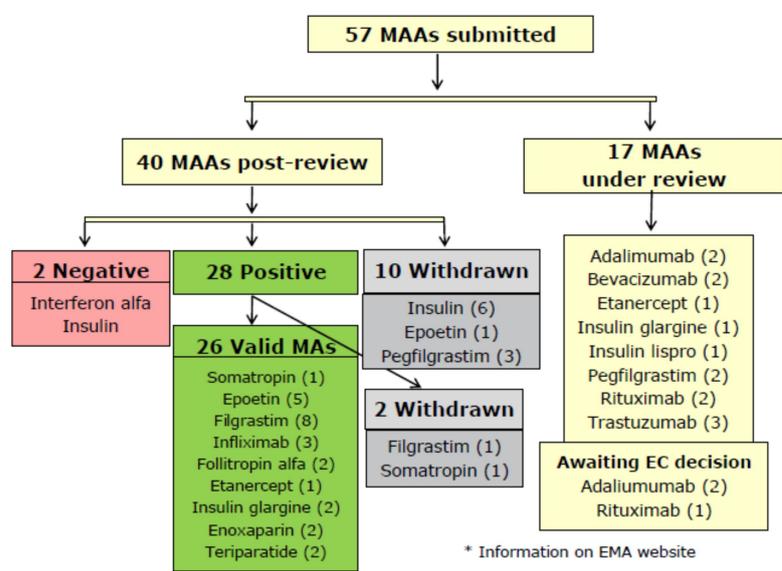
(一)、生物相似性藥品之發展:本章節由Dr. Peter主講，首先介紹生物相似性藥品之歷史，自1980年代，人類史上出現第一支重組胰島素起，意味著生物相似性藥品的崛起，1990年代美國FDA開始出現藥物比較性之指引，而2004年歐盟最早建立生物相似性藥品之規範及準則，直至現在，全球對生物相似信藥品展現高度關注。WHO對於相似生物藥品產品(similar biotherapeutic product, SBP)亦有相關的規範，美國FDA也在2015年核准了第一支生物相似性藥品: Zarxio，目前歐盟的生物相似性藥品指引規範，是以Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev.1)為生物相似性藥品之總論，另外也有針對臨床及非臨床試驗及品質之相關指引，並且持續修訂中(詳圖七)。



圖七、歐盟各類生物相似性藥品之臨床/非臨床試驗指引(資料來源:研習資料)

Dr. Peter強調了幾個重點，首先是生物相似性藥品不等於學名藥，

因此並沒有進行生體相等性(Bioequivalent, BE)試驗，其二是生物相似性藥品必須與參考藥品進行直接比較，其三是生物相似性藥品必須有明確的定義，不可以生物學名藥(bioenerics)模稜兩可，其四為生物相似性藥品之品質相當重要，視為基礎，品質為生物相似性藥品與參考藥品之關鍵連結，此話一出，引出下章節之主題重點。文末更公開了截至2017年1月止，共有57件生物相似性藥品於歐盟申請查驗登記，其中40件產品已審查完畢，其中2件不准登記，核准登記之28件產品中又有2件在核准後變更登記或撤銷，另外有10件產品於未核准前即自行撤銷申請，而共有17件產品尚在審查中，其產品分類及件數如下圖。



圖八、歐盟生物相似性藥品查驗登記之產品分類及件數(資料來源: 研習資料)

(二)生物相似性藥物之品質評估

本章節由 Dr. Niklas Ekman 主講，Dr. Niklas 為芬蘭藥物管理局之資深研究員，Dr. Niklas 首先就點出生物藥品於生產批次與批次間必然存在變異性，並強調製造過程中產品的改變是非常常見的。因此批次與批次間必須做比較性試驗，然而講者強調，沒有任何兩個批次特性是可以完全一致的。有關生物藥品製造前後之改變，必須利用比較性試驗進行評估，相關建議可在 ICH Q5E 之中找到，講者也提醒製造廠與當局必須評估批次間差異所造成的衝擊。製造廠能否成功的發展生物相似性藥品，完全仰賴是否具備以下能力：

1. 能夠持續且恆定的製造與參考藥品非常接近之產品；
2. 產品於比較性試驗中，無論是物化分析或體外分析皆能展現高度相似性；
3. 能夠了解任何被偵測到的改變所造成的衝擊；
4. 能夠確認藥物動力學、安全性與療效之相關性。

講者接下來分別介紹單株抗體相似性評估及常見的分析方法：

首先是介紹單株抗體相似性常見的特性評估重點，其中包含四大項

1. 可變區(variable region)之特性分析，其中又包含去胺基化分析、
氧化分析、醯化分析及結構改變等等；
2. 物化特性分析：其中包括初級結構分析、高層次結構分析、分子量

分析、純度及不純度分析、疏水性分析等等；

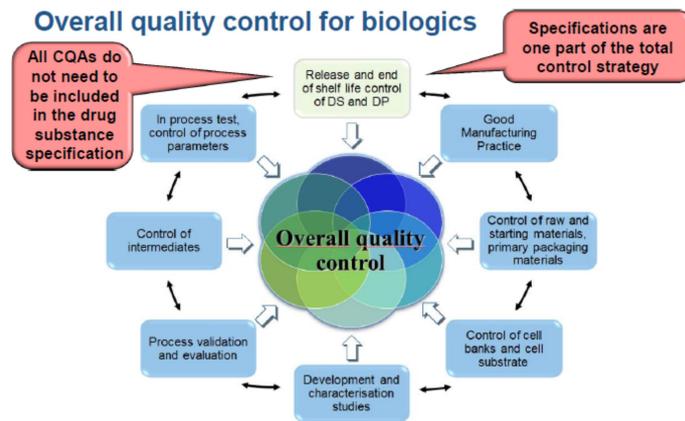
3. 固定區(constant region)特性分析:如去胺基化分析、氧化分析、雙硫鍵分析等等；
4. 生物學/功能性特性分析:如與受體(receptor)結合能力分析、抗原中和能力分析及 Fab 相關功能分析等等。

接下來講者介紹常被用來分析單株抗體相似性藥品特性之分析工具如下:

1. 胺基酸序列鑑定:如MS, LC-MS, peptide mapping, N- and C-terminal sequencing
2. 雙硫鍵結、蛋白質折疊結構分析:如:Peptide mapping, Ellman' s assay, CD, FTIR, HDX-MS, NMR, DSC, X-ray crystallography 等;
3. 醣基化及糖化分析:如Anion exchange, enzymatic digestion, peptide mapping, CE, MS, BAC等;
4. 片段異質性分析:如SEC, AUC, AF4, MALDI-TOF, CE-SDS, SDS-PAGE 等;
5. 功能性分析及生物測試:如Target and/or receptor binding; SPR, ELISA, cell-based assays, Bioassays; Signal transduction, ADCC, CDC, other cell-based assays等。

品質資料之要求，應有完整的品質文件另外還需要有與參考藥品之比較性試驗資料，而產品品質比較性試驗必須使用高靈敏度之正交(orthogonal)分析工具，藉由不同批次參考藥品之特性建立所謂品質標的產品檔案(Quality Target Product Profile, QTPP)，並選擇適當的系統及調整製程相關條件以符合QTPP之品質要求，另外，除非另經核准，否則對於品質管制項目規格範圍之訂定不可比參考藥品之範圍還寬。生物相似性藥品之規格標準，係用於確認藥物原料及藥品之品質，試驗的選擇必須參考ICH Q6B中所提及針對生物相似性藥品的規範。總結生物相似性藥品之評估，包括(圖九)：

1. 優良製造標準(GMP)；
2. 原物料及初級包裝材料之控管；
3. 細胞庫及細胞受質之控管；
4. 特性分析研究之發展；
5. 製造過程之驗證與評估；
6. 中間產物之控管；
7. 參數之控管；
8. 最後為批次放行之管控。



圖九、生物藥品品質之管制(資料來源:研習資料)

生物相似性藥品與歐洲藥典：

1. 歐洲藥典是一個公開的標準，提供所有歐洲使用者針對生物藥品之協和化品質要求；
2. 不管產品認定為原料藥或生物相似性藥品皆有建立各論；
3. 生物相似性藥品則是一類不需要經過複雜的臨床試驗之藥品，但可在適當的指引中找到其應該遵循之規範；
4. 生物相似性藥品由廠商開發，但必須經過官方的認證及評估，在歐洲，21種已被認可的生物相似性藥品中，有18種已於藥典中建立個論。

每一個單一的個論旨在確保藥品的品質及標準化以確保病人用藥安全，然而生物藥品非常複雜，在藥典編修的過程中面臨許多挑戰，藥典編修的下一個挑戰是，生物相似性藥品的複雜度遠高於參考藥品。

肆、心得及建議

1. 我國中華藥典中僅纂有一篇單株抗體製劑通論，尚無針對單株抗體藥物編纂個論，本次研習中學習到歐洲藥典針對單株抗體藥物(如etanercept)個論之編修原則、程序及實務經驗，可作為我國編纂單株抗體藥物個論之參考依據，使中華藥典持續更新與改進。
2. 藉由此次參與歐洲藥典編修研習，了解歐洲藥典最新編修趨勢與概況，並促進國際交流，本次研習席間亦與新加坡及烏克蘭代表心得分享，了解彼此國內對於生物藥品相關之概況，增進國際觀，國際上藥典除歐洲藥典、美國藥典，許多國家仍有其國家藥典，中華藥典除參考他國藥典外，中華藥典之編修應朝在地化方向努力，發展國家特色，除可實質提升藥典品質與內涵，更有機會帶動產業邁向國際市場，台灣食藥署已為歐洲藥典之觀察員，在如此艱困的國際政治局面，實屬難得，建議定期派員參加藥典編修研習，以了解國際潮流趨勢並增加國際能見度。
3. 本次交流中體會到 3R 原則對歐洲藥典編修之重要性，除通則概述以其為基礎進行編修外，更連帶影響廠商之品質管理系統。本署生物藥品之檢驗應落實 3R 原則並朝此方向持續精進，現有之動物試驗方法應盡可能以替代方法取代，如熱原試驗以細菌內毒素試

驗或單核球活化試驗代替，未來中華藥典之編修亦應將 3R 原則作為核心理念，協助工作目標之篩選以及編修機制程序化，使中華藥典持續進行系統化的更新與改進以達成價值的豎立，並透過核心理念之推廣以影響我國藥品品質管理與未來發展。

4. 歐洲藥典之編修與相關產業之溝通息息相關，產業界可藉由官方構築之窗口反應適用性問題，同時官方也能得知藥典內容與產業現況是否背離，本署應提供產業界一固定且便利之溝通管道，以利即時反應產業界現況，並收納不同領域之意見，以避免中華藥典之內容有過度偏離現實或產業窒礙難行之問題。

伍、附件



研習現場



各國代表陸續出席，主持人準備中



EDQM之入口