

行政院所屬各機關出國報告

(出國類別：開會)

參加「歐洲藥典細胞治療製劑工作小組(CTP working party)第27次專家會議」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：王德原組長、林佳蓓技正

派赴國家：法國

出國期間：112年3月26日至3月31日

報告日期：112年6月6日

摘要

藥典 (Pharmacopeia) 為各國藥品品質管理之依據，而歐洲藥典 (European Pharmacopeia, 簡稱 Ph. Eur.) 涉及國家廣泛，為國際上具代表性之藥典，由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopeia Commission) 推動執行編修工作，該委員會除歐洲地區成員國外，其他非歐洲地區國家或組織亦可申請成為觀察員，迄今歐洲藥典委員會由 46 個會員 (包括 39 個國家與歐盟) 及 31 個觀察員組成，食品藥物管理署於 102 年已正式成為歐洲藥典委員會觀察員，且為歐洲藥典生物相關製劑專家小組及工作小組之專家成員，協助歐洲藥典各品目之審查、執行共同研究計畫，及早掌握國外藥典編修動態第一手消息，以同步精進中華藥典內容。

111 年歐洲藥典重新改選專家小組及工作小組名單，食品藥物管理署 111 年 10 月同步推薦署內同仁擔任歐洲藥典細胞治療製劑工作小組專家成員，同年獲歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) 通知加入工作小組之資格，本次奉派參加歐洲藥典細胞治療製劑工作小組 (Cell Therapy Products Working Party, CTP WP, 以下簡稱 CTP 工作小組) 於 112 年 3 月 28 至 29 日假法國斯特拉斯堡歐洲藥品品質與衛生保健局所召開之 CTP 工作小組第 27 次專家會議，為 CTP 工作小組於 112 年三次例行會議中之第一次。本次參與實體會議計有 10 位，線上參與有 10 位，另有 4 名 EDQM 專家及工作人員參與，藉由各專家學者交流討論，針對細胞治療產品之原料製備、微生物檢測方法、流式細胞儀應用及黴漿菌污染檢測等章節進行討論和修正。另外，與歐洲藥典微生物小組 (Group of Experts 1: Microbiology) 合作，對替代性微生物檢測法提出相關意見供該小組參考，由此可知在歐洲藥典各個工作小組之間亦有合作協同完成工作之推展；CTP 工作小組係較近年成立之小組，涉及領域亦為近來醫藥研發之創新領域，本次合作顯示整個歐洲藥典朝向醫藥研發創新領域邁進。

另外，本次會議亦請各界專家們腦力激盪標準規範及檢驗技術之如何起草編修，思考 CTP 工作小組未來將著手之細胞治療產品相關藥典規範，以及再次複閱血液

幹細胞產品之評估標準，期後續各細胞治療相關品目編撰順利進行，並跟上細胞治療產品現階段之研發創新。本次會議建立與此領域國際專家之交流管道，結識歐美各國藥品官方管制實驗室成員、藥典編修人員、主管機關審查專家、細胞治療產品製造商及相關業界人員，建立人脈，以掌握細胞治療產品法規管理最新動態與國際接軌，精進本署相關產品之管理，協助我國生技產業品質檢驗與精進中華藥典編修。

目次

壹、 前言與目的.....	1
貳、 行程及工作紀要.....	4
參、 會議內容重點摘要.....	5
肆、 心得及建議.....	20
伍、 附錄(照片)	22

壹、前言與目的

歐洲藥典涉及國家廣泛，為國際上具代表性之藥典，其收載各類藥品技術規範與檢驗規格，為歐洲各國家藥品管理及檢驗之重要參考依據。歐洲藥典係由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission, EPC)執行編修，並由歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM)下之藥典部門(European Pharmacopoeia Department, EPD)協助編修庶務工作。歐洲藥典委員會於 1964 年成立，成員多以歐洲國家為主體，同時亦開放非歐洲國家或組織申請成為觀察員，食品藥物管理署(以下簡稱本署)於 102 年正式成為歐洲藥典委員會觀察員，爰具參加委員會會議之資格。

歐盟執委會與歐洲理事會於民國 83 年，共同成立官方藥品管制實驗室網絡(General European Official Medicines Control Laboratory Network, GEON)，成員包括歐盟會員國及非歐盟國家的官方實驗室，藉由共享網絡內檢驗方法開發、檢驗能力試驗及市售產品後市場監測結果等資訊，持續提升成員國家對藥物品質管制的的能力。目前歐盟、加拿大、澳洲等先進國家官方實驗室均陸續加入。本署研究檢驗組「生物藥品實驗室」負責國內生物藥品的品質把關工作，加上國人使用的生物藥品多來自歐洲國家，不僅持續參與多次世界衛生組織生物性標準品共同標定與 EDQM 標準品共同標定研究及能力試驗活動，並於 107 年 3 月 2 日正式加入 GEON，成為其官方藥品管制實驗室(Official Medicines Control Laboratory, OMCL)成員之一，顯示本署國家實驗室水準，已與國際間的官方實驗室並駕齊驅。

2022 年歐洲藥典委員會第 174 次大會通過新一任期(2023~2025 年)各小組專家名單及其主席，臺灣共有 13 位專家獲選參加 6 個專家小組(GrE 6 Biological and Biotechnological products、GrE 6B Human Plasma and Plasma Products、GrE 10A Organic chemistry-synthetic and semi-synthetic substances、GrE 11 Organic chemistry-natural, semi-synthetic and synthetic substances、GrE 13B Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations 及

GrE 15 Human Vaccines and Sera)與 5 個工作小組(CST (Chromatographic separation techniques)、CTP (Cell Therapy Products)、MAB (Monoclonal Antibodies)、TCM (Traditional Chinese Medicines)及 mRNA VAC)，小組專家任期為 3 年。目前歐洲藥典委員會下設 17 個專家小組(Groups of Experts, GrE)及 41 個工作小組(Working Party, WP)，共同協助歐洲藥典各通則(general chapter)及個論(monograph)品目之編修，另有 18 個工作小組已完成任務，暫時沒有再運作(dormant)。

近年來全球受疫情影響，凸顯生醫產業的重要性，也印證生技醫療在國家安全的重要戰略定位。總統已於 2020 年將「臺灣精準健康產業」列為六大核心戰略產業，再生醫療即是推動的重點項目之一。隨著新興生醫科技發展迅速，再生醫療相關領域的技術與知能已逐漸成熟，我國擬將「再生醫療法」及「再生醫療製劑條例」立法，幫助建構臺灣整體再生醫療生技創新及推動方針、促進再生醫療領域發展，並加速再生醫療研發成果擴大應用至臨床醫學、強化再生醫療技術與製劑之管理與銜接，以確保再生醫療的品質、安全及有效性。同樣的生醫潮流更早亦席捲歐洲，因此歐洲藥典委員會早於 2003 年 9 月份成立基因治療暨細胞治療工作小組(文件編號 PA/PH/Exp. GTP/T (03) 1)，規範相關領域之產品定義、規格及檢驗方法。

本報告係參加細胞治療製劑工作小組(Cell Therapy Products Working Party, CTP WP，以下簡稱 CTP 工作小組)會議，為期 2 日，重點為議程第 5~7 部分之細胞治療產品的原料製備及流式細胞儀應用，各專家對前次會議完成之品目提供編修意見，並依序在會議中報告作補充說明或決定增減段落文字，同時由 EDQM 工作人員協助主席歸納需詳細研究之重點，接續進一步討論以總結。另外，EDQM 工作人員亦有提出幾項未來可能編修之方向或品目，請各領域專家腦力激盪(Brainstorming session)CTP 工作小組未來行動之方案，將尚未成熟或不適用之檢驗方法延後編修或剔除。

參加 EDQM 各個專家或小組會議，EDQM 會給予每位專家使用最新歐洲藥典線上版及外網(extranet)文件管理系統的資格，可以即時了解所參加之專家或工作小組更新狀態。另外，參與 CTP 工作小組各項會議，除可第一時間了解 EDQM 對於細胞治療產品規格與檢驗相關之編修規劃，藉由實際參與活動，可預先掌握國際脈動及編修重點趨勢。

在與各界專家討論中，了解目前各大國際公司產品研發方向、各國法規研擬、檢驗方法開發或精進，亦可汲取該編修系統、文件管理及新興替代方案之推展可能遇到之困難與克服方案等經驗，持續精進我國中華藥典之編修，或是在編纂生物藥品檢驗基準、建議檢驗方法時可供作參考或借鏡。

貳、行程及工作紀要

本次奉派於 112 年 3 月 26 日赴法國斯特拉斯堡(Strasbourg)參加歐洲藥典細胞治療製劑工作小組(CTP working party)第 27 次專家會議，於 112 年 3 月 31 日抵返國門，行程及工作紀要如下表：

日期	行程/工作紀要
112 年 3 月 26 日(日)~ 112 年 3 月 27 日(一)	啟程(臺北-法國斯特拉斯堡)
112 年 3 月 28 日(二)~ 112 年 3 月 29 日(三)	參加「歐洲藥典細胞治療製劑工作小組(CTP working party)第 27 次專家會議」
112 年 3 月 30 日(四)~ 112 年 3 月 31 日(五)	返程(法國斯特拉斯堡-臺北)

參、會議內容重點摘要

CTP 工作小組會議之專家有 35 位，本次參與實體會議有 10 位，線上參與有 10 位，另有 4 名 EDQM 專家與工作人員協助，成員來自歐美藥品官方管制實驗室成員(OMCLs)、國家藥典主管單位(national pharmacopoeia authorities, NPAs)、官方藥品審查專家(licensing authorities)、藥廠查核單位(inspection authorities)、細胞治療產品製造商、醫療院所之醫師及相關業界專家。目前小組主席為法國國家藥物管理局 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)之細胞與基因治療督導者 Violaine Closson Carella，具細胞治療產品領域 20 餘年相關工作經驗，在細胞治療產品業界 15 年經歷，亦於法國 ANSM 擔任過細胞治療產品領域之稽核員與法規主管，自 2015 年就是 Committee for Advanced Therapies (CAT) at the European Medicines Agency (EMA)之成員，業界與官方經驗完整且豐富。法國、瑞典、義大利、瑞士、丹麥、克羅埃西亞、捷克、芬蘭、德國、挪威、西班牙、英國等 12 個歐洲國家主管機關或業界各推派 1~3 人不等之專家代表出席，另有土耳其、澳洲及臺灣等非歐洲國家之官方推薦專家 4 人，CTP 工作小組囊括了歐洲、亞洲及澳洲各領域專家齊聚一堂。

本次 CTP 工作小組會議議程草案係於 112 年 2 月發布(PA/PH/Exp. CTP (23) 1) (圖一)，茲摘錄本次會議議程簡述、細胞產品之細胞原料製備、流式細胞儀的應用、黴漿菌污染之管控、CTP 工作小組未來方向之腦力激盪成果、替代性微生物檢測法之執行與困難(與歐洲藥典微生物小組(Group of Experts 1: Microbiology)合作)及新興治療產品(advanced therapy medicinal products, ATMP) 原物料鑑定認證系統價值之非正式調查結果等部分進行報告。

一、會議議程簡述

會議開場由主席簡單致詞歡迎與會專家及線上專家，依照議程草案，本次會議議程分成 8 部分，議程第 1~4 及 7~8 等 6 個部分亦為各專家小組或工作小組開會議

程的通用格式，值得說明的是，議程草案中若有看到文件編號(藍色連結)時，無論是否由 CTP 工作小組發布，於連接網路下開啟該議程草案，並點選其中文件編號，即直接進入 EDQM extranet 登入畫面，輸入郵件及密碼後，可開啟該文件，相當便利。

首先，本次會議議程第 1 部分是請專家同意採用 EDQM 工作人員草擬的會議議程，與會專家無意見則進入下一議程，議程第 2 部分是各專家需聲明有利益衝突，本次會前專家已事先填報 3 年內是否有利益衝突的文件予工作人員，會議中，所有任職工業界之專家，均於會議中再敘明利益衝突，而任職大學之專家若有與業界合作案，亦會有利益衝突聲明，至於各國主管機關推薦之專家一般均無此聲明。議程第 3 部分議程本小組前次(第 26 次)會議摘要報告，因前次會議 CTP 工作小組因會議時間不足，有部分未討論完成之議題將挪到本次會議繼續討論(如歐洲藥典通則編號第 5.32.及 2.6.7 章等，以下將省略為通則第 0.00.章)，其它前次會議紀錄事項 CTP 工作小組成員無異議。第 4 部分為由主席簡要報告前 1 次(第 174 次)歐洲藥典大會與 CTP 工作小組有關之決議或討論摘要。

議程第 5~7 部分為本次會議較重點的地方，因應前次(第 26 次)會議時間不足，本次會議議程第 5 部分重點討論通則第 5.32.章細胞原料製備要求之增修，與修正之通則第 2.7.24.章流式細胞儀之應用。第 6 部份其他議題將討論黴漿菌污染之檢測與 CTP 工作小組未來方向之腦力激盪。議程第 7 部分為工作項目，本次與 group 1 微生物小組合作之替代性微生物檢測法亦將額外納入本次會議討論(通則編號 5.1.6.)以及報告 ATMP 生產原物料鑑定認證系統價值之非正式調查結果，雖本次會議先前未納入此議程，但於本次第 2 日會議中花不少時間由 EDQM 秘書小組提出解決方案供 CTP 工作小組成員討論或進行調查結果報告。

議程第 8 部分為安排下次會議之時間，敲定於今(2023)年 6 月底以及 11 月中旬辦理第 28 次及第 29 次工作小組會議，此 2 次會議將開放線上與實體同步進行。

- 1 **ADOPTION OF THE AGENDA** PA/PH/EXP. CTP (23) 1
- 2 **DECLARATION OF INTEREST**
Experts to return completed forms prior to the meeting
- 3 **REPORT OF THE 26TH MEETING** [PA/PH/EXP. CTP \(22\) 10](#)
For adoption
- 4 **EXTRACT OF THE REPORT OF THE 174TH SESSION OF THE COMMISSION**
[PA/PH/EXP. CTP/T \(23\) 1](#)
- 5 **TEXTS UNDER STUDY**
- 5.1 **New text**
- 5.1.1 **Cell-based preparations (5.32)**
For discussion: status update on monographs elaboration [Rapporteurs/Co-Rapporteurs]:
- MSC section
 - HSC section
 - LSC section
 - Chondrocytes section
- [PA/PH/Exp. CTP/T \(22\) 11 R1](#)
- 5.2 **Revised texts**
- 5.2.1 **Flow cytometry (2.7.24)**
General update of the chapter to reflect the techniques currently in use
For information: status update and next steps
- [PA/PH/Exp. CTP/T \(21\) 13 R9](#)
- 6 **ANY OTHER BUSINESS**
- 6.1 **Mycoplasma (2.6.7)**
For information and discussion: impact of the revised chapter 2.6.7 on the CTP chapters
- 7 **WORK PROGRAMME**
- 8 **DATE OF NEXT MEETINGS**
- 27-28 June 2023
 - 14-15 November 2023

圖一、本次會議議程草案摘錄

二、本次會議議程第五部分

(一)細胞治療產品之細胞原料製備

細胞治療產品之原料包括幹細胞（例如胚胎、誘導多能體細胞，胎兒）和成熟體細胞（例如胰島，成肌細胞、角質形成細胞、肝細胞、樹突狀細胞、T 細胞、B 細胞、NK 細胞）。這些細胞在作為細胞治療產品的原料時都必須確認該種細胞的特定特徵。此外，在這些原料細胞的生產過程中必須仔細控制用於生成過程的一致性，以避免可能影響細胞治療產品安全性和有效性的變因。細胞治療產品之原料細胞也可由基因轉殖方式獲得。對細胞治療產品使用的基因轉殖細胞的具體要求已規範在歐洲藥典通則編號 3186 人用基因治療醫藥產品(Gene therapy medicinal products for human use)。

依據目前通則編號第 5.32.章細胞原料製備，將細胞原料分為四大類，包含人類間質細胞(Mesenchymal stromal cell, MSC)、角膜輪狀幹細胞(Limbal stem cell, LSC)、人類血液幹細胞(Human haematopoietic stem cell, HSC)以及軟骨細胞(Chondrocytes)。

1. MSC 部分：

經 CTP 工作小組成員討論後，MSC 生產原料以及最終批次產品的檢驗方法中的免疫調節分析方法之文字敘述做微調整。EDQM 秘書小組將本次修正後草案資料提供給 CTP 工作小組成員，擬下次會議將草案進行最後確認。

2. HSC 部分：

經 CTP 工作小組成員討論後，酌修 HSC 分離方法之敘述，將可使用之方法放寬，以因應近來生技產品快速發展，可供分離方法不再侷限於傳統之特異性單株抗體磁珠吸附法分離。另外，HSC 細胞原料之最終產品分析法也大幅刪減文字篇幅，不再指定檢驗方法，讓製造商可因應自己產品特性選擇合適的檢驗方法。EDQM 秘書小組將本次修正後草案資料提供給 CTP 工作小組成員，擬下次會議將草案進行最後確認。

3. LSC 及軟骨細胞部分：

由於會議時間不足，關於這些部分的討論推遲到下次會議。

(二) 流式細胞儀之應用

流式細胞術技術可用於定性或定量特性或定義細胞群或顆粒（例如病毒顆粒）的物理和化學屬性，流式細胞儀作為技術基礎的檢驗方法通常用於確定多種產品特性及品管，包括細胞治療產品的鑑別、純度和/或效價，並能夠確定例如感染力價（例如使用基於細胞的測定）或病毒顆粒濃度。在細胞治療產品的鑑別試驗中，需判別細胞類型及不同製程或操作程序的異同，因此不同之細胞表面標記常作為細胞治療產品鑑別之用，而應用流式細胞儀進行之免疫試驗為其中最常用來偵測與定量表面標記的方法。

雖然流式細胞技術廣泛用於鑑別細胞治療產品，但大多數測定方法尚未標準化，除了技術複雜性相關問題外，對於特殊產品或產品之異質性使流式細胞技術方法標準化也存在挑戰，因此 CTP 工作小組研擬歐洲藥典通則編號第 2.7.24.章流式細胞儀工作最低限度之規範或模板供業界參考。目前通則編號第 2.7.24.章初步草案已完成，本次會議主要討論通則中表 2.7.24-1 流式細胞儀常使用的螢光染劑列表，討論目前列表染劑的適用性，並請 EQDM 秘書小組與撰擬成員再次確認。另外針對電子信號處理與模數轉換(signal management and analogue to digital conversion)之評估敘述文字進行調整，本草案將通過電子郵件或在下一次會議期間進行最終確定。

三、本次會議議程第六部份

(一) 黴漿菌(Mycoplasma)檢測

黴漿菌為一群無細胞壁，能夠自我複製之最小原核微生物，包含 120 種以上之菌種，其大小與外形多變。它們通常是人體表面寄生菌，會在呼吸道與泌尿生殖道之表皮組織形成菌落，由於其普遍存在於環境中，因此很容易污染以細胞或組織培養方式製造之產品，細胞治療產品就是很容易受黴漿菌污染的例子。為確保產品與製造其過程不受黴漿菌污染，歐洲藥典通則第 2.6.7.章中有關黴漿菌檢測方法，其

闡述了黴漿菌培養的方法、培養基的成分與選擇、指示細胞培養法、核酸擴增技術檢測以及核酸擴增技術(NAT)方法確效規範等。

此次 EDQM 擬修改通則第 2.6.7.章黴漿菌檢測方法，修改重點如下：

1. 檢體要求(需包含細胞與上清液)。
2. 細胞培養的檢測方式需要結合指示細胞培養法。
3. 合適的檢測方式需要依據風險評估以及更多其他重要的因素(如培養基、菌種、抽樣程序等)。
4. 判斷可能污染菌種須依據產品種類與製造流程之風險評估。
5. 移除生產各階段建議執行的檢驗方法表格。
6. 核酸擴增技術中所使用之標準菌株應有 CFU/mL 及 GC/CFU-ratio 之標示。
7. 在核酸擴增技術確效中，GC/CFU-ratio 要小於 10 於實務上有困難，將修改為盡可能降低 GC/CFU-ratio。
8. 在核酸擴增技術確效中，參考菌種的選擇應依據產品的型態、產品生產流程的風險進行評估。

在前次會議中，GTP(Gene Therapy Product)及 CTP 工作小組成員有針對此次通則第 2.6.7.章之修改進行意見交流：

1. 通則第 2.6.7.章所載最小產品檢測所需量為 10 mL，對於細胞治療產品所需量仍太大，是否額外研擬類似第 2.6.7.章之通則來規範此類新興治療產品(ATMPs)。
2. 對於黴漿菌檢測方法對於產品適用行評估中，通則第 2.6.7.章要求需有 3 批次進行評估試驗，但此部分在新興治療產品中有執行上的困難，因新興治療產品大多為客製化少量產品。
3. 在細胞培養法與指示細胞培養法中，新興治療產品難以用稀釋的方法去評估產品中是否有干擾或抑制的物質，因為產品中的細胞數與密度無法被標準化。
4. 在核酸擴增檢測法(NAT)中，至少 3 次獨立的 10 倍稀釋用以評估 NAT 之最低偵測極限(LoD)，此部分應該在檢體測試中不需要執行。

本次會議中，經 CTP 小組成員討論後，認為通則第 2.6.7.章之修改對於通則第 2.6.39. 章沒有影響。另，考慮修改通則第 5.32 章草案或擬定一個專門的章節，用以描述在基於細胞的製劑中檢測之黴漿菌檢測的策略(例如，使用的體積和批次數)。

(二) CTP 工作小組未來方向之腦力激盪

本次會議前，EDQM 秘書小組已將本次 CTP 工作小組腦力激盪的方向聚焦在 6 個議題上，在會議中逐項討論並做出決議，整理如下表一：

表一、CTP 工作小組腦力激盪議題與意見彙整表

議題	意見或決議
1.歐洲藥典通則第 2.7.23.章 造血機能產品中 CD34/CD45 細胞之數量 計算 (Numeration of CD34/CD45 cells in haematopoietic products)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 因本次會議議程第 5 部分討論流式細胞儀分析方法章節之更新，因此 EDQM 秘書小組將 CTP 相關且使用流式細胞儀之章節第 2.7.23 章提出討論是否需要審查更新。 2. CTP 工作小組成員決議將審查通則第 2.7.23 章，並評估修訂之必要性。
2.歐洲藥典通則第 2.6.39.章 人類組織產品之微生物檢測 (Microbiological examination of human tissue)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本次會議討論本章節是否增加新的人類組織範例。 2. 討論是否將所有組織納入，不局限於規範 2004/23/EC 中所載之人類組織。
3.歐洲藥典通則第 2.6.27.章 細胞原料製備之微生物檢測 (Microbiological examination of cell-based preparations)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本次會議討論本章節是否增加其他已知微生物以及新的參考資料。 2. 協和化培養基協調試驗 (growth promotion test) 以及方法適用性 (method suitability)所使用之微生物種類。
4.歐洲藥典通則第 5.32.章 細胞原料之製備 (Cell-based preparations)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本次會議中討論在本章節中是否需要因應近年來細胞治療產品快速發展之新形態產品細胞原料，例如角質細胞 (Keratinocytes)、樹突細胞

	<p>(Dendritic cell)、自然殺手細胞(Natural killer)、淋巴細胞移植(Lymphocyte post graft)、肝臟細胞(Hepatocytes)等。</p> <p>2. 經 CTP 工作小組成員討論將在第 5.32.章中納入新的章節並詳細闡述其特定部分。</p>
5.制定冷凍保存細胞之章節 (The cryopreservation of cells)	本次會議討論後決議暫不新增此章節。
6.制定固相流式細胞儀之章節 (Solid phase cytometry)	<p>1. 目前歐洲藥典僅在通則第 5.1.6.章微生物品質管控替代分析方法(Alternative methods for control of microbiological quality)中有簡易描述固相流式細胞儀應用於切片上，用以分析細胞型態及抗原之呈現。</p> <p>2. 本次會議討論後決議暫不新增此章節</p>

本次會議之腦力激盪結果為審查歐洲藥典通則第 2.7.23 章及第 5.32 章將重新評估新增章節之必要性，並聚焦新的議題供 CTP 工作小組成員參考。

四、本次會議議程第七部份

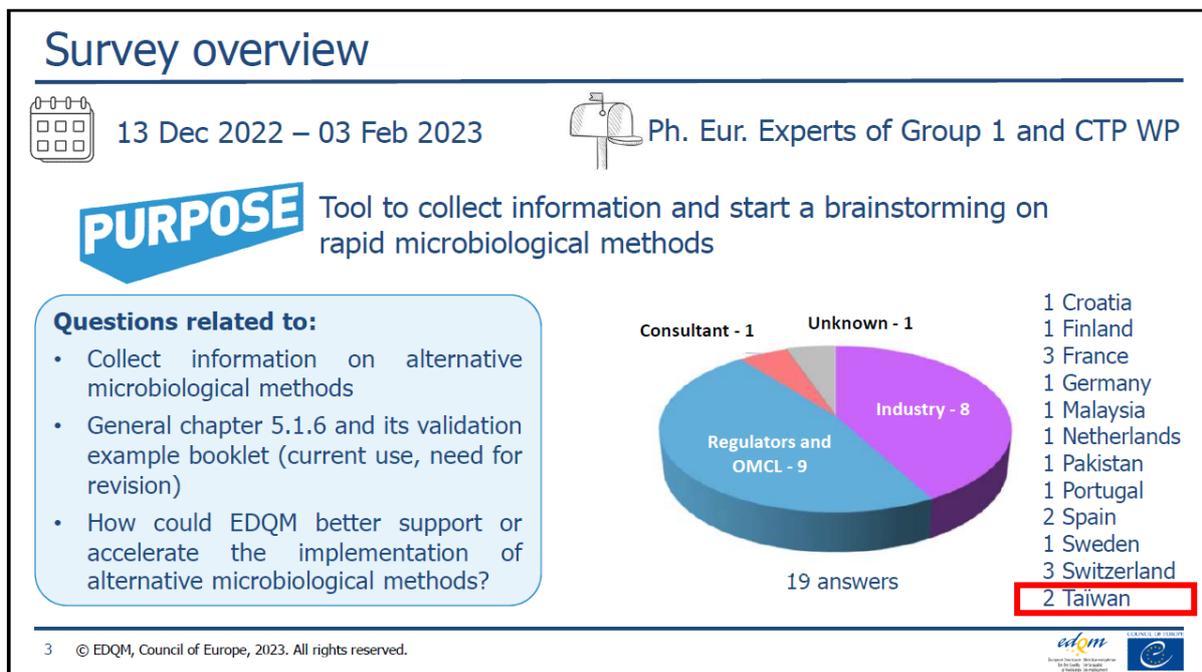
會議第七部分為工作項目(work program)，主要為報告 EDQM 近來進行之各項調查結果報告，本次會議之調查報告有兩大部分，一是微生物管控替代方法之執行與困難(與歐洲藥典微生物小組(Group of Experts 1: Microbiology)合作)調查報告，二是新興治療產品(advanced therapy medicinal products, ATMP) 原物料鑑定認證系統價值之非正式調查結果。

(一) 替代性微生物檢測

原先藥典中所描述的微生物檢測方法已使用超過一個世紀，而且這些檢測、計數及鑑定微生物之方法仍然適用於現在，這些方法在製造符合微生物安全之藥品

上極為重要。然而這些微生物法無法快速獲得結果，如無菌試驗法，需培養 14 日後才能得到結果，因此，微生物品質管制之替代法具有即時或接近即時得到結果之潛力，這些新方法若經確效且於常規使用，亦可顯著改善檢驗品質，尤其是細胞治療產品，這類產品效期極短、產品量極少，很難適用正規的無菌試驗法來進行產品品質管理，因此替代性微生物檢測法對於此類產品來說極為重要。歐洲藥典將替代性微生物檢測發收載在通則第 5.1.6.章中，我國中華藥典亦有收載在通則第 3224 章中。

在 2022 年 12 月 13 日至 2023 年 2 月 3 日止，EDQM 微生物小組與 CTP 工作小組秘書以電子郵件發出問卷，擬了解歐洲藥典通則第 5.1.6.章替代性微生物檢測在各會員與觀察員國家中施行的困難，回收有效問卷 19 份，本署兩位 CTP 專家有回復 2 份問卷供 EDQM 統計如圖二。



圖二、歐洲藥典通則第 5.1.6.章問卷調查回收統計

雖然歐洲藥典中早已收載替代性微生物檢測法及其確效要求，但目前仍未被廣泛採用，因此 EDQM 想了解替代性方法推展之困難點，讓各工作小組在編修藥典時能提出解決之道或是修改目前之規範，經過本次問卷調查各國施行之困難點，由下圖三之統計可知主要因素有 5 項：

1. 主管機關部分：

各國主管機關採認與否、採認過程耗時耗財、審查員或稽核員對於替代方法的認知不足等。

2. 花費部分：

儀器、耗材的花費、檢驗人員之教育訓練、後期向主管機關申請變更許可之花費等。

3. 確效部分：

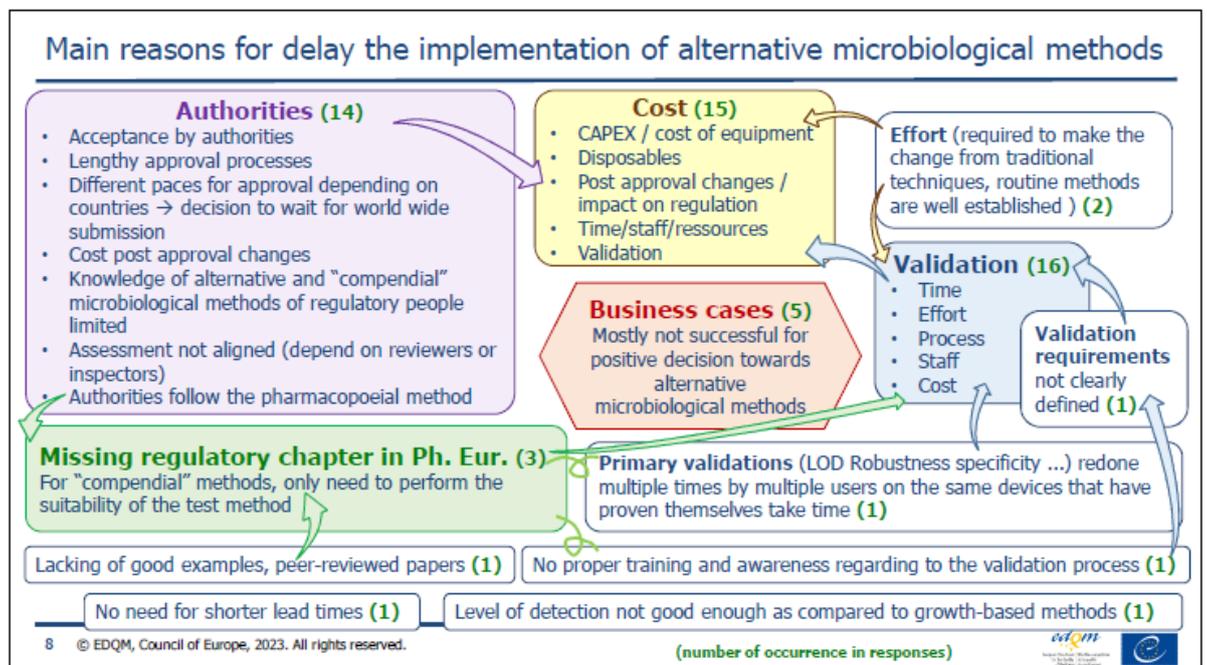
確效規範不明朗、需花費大量的時間和金錢重新執行方法確效、流程需要重新評估等。

4. 商業案例部分：

有很多使用替代性微生物檢測法不成功之案例。

5. 失去使用歐洲藥典方法之便利性：

使用傳統微生物檢測法是藥典行之有年的方法，因此檢驗端只需要執行方法適用性即可被採認，但使用替代性微生物檢測法需要執行全套的分析方法確效。



圖三、施行替代性微生物檢測法之主要困難點

雖然通則第 5.1.6.章在推展時遇到很多困難，但從問卷的統計中有幾項提問為

該章節是否有用？以及該章節強項為何？從問卷回復的統計上看來，超過一半的受訪者皆認為該章節有用，並且提供了不同替代性微生物檢測法之技術以及確效施行的方法資訊，因此如何找出該章節推展困難的解方，是 EDQM 很重要的課題。

在調查評估統計報告出來後，EDQM 提出其能解決各會員與觀察員國家加速採行替代性微生物檢測法之方法，可分為四個方面：

1. EDQM 辦理教育訓練：

EDQM 提出可以針對通則第 5.1.6.章辦理線上或實體之教育訓練，教育訓練對象擴及產品提供者、產品使用者甚至是稽查製造端的稽核員和評估人員。

2. 和主管機關辦理工作坊：

歐洲藥品局 (EMA) 為歐盟 (EU) 附屬機構，負責對歐盟新藥品進行科學評價、監督及安全監測，EDQM 提出可以與 EMA 辦理工作坊，縮短藥典與官方藥品管理機構之間的認知差異，推展通則第 5.1.6.章替代性微生物檢測法在官方之認可。

3. 擬定常見問題(FAQs)：

擬定常見問題及答案有助於解釋通則第 5.1.6.章之規範。

4. 調和其他文件協助通則第 5.1.6.章推行：

調和通則第 5.1.6.章和其他歐洲藥典相關的章節，在 CTP 相關的章節，如通則第 5.32.章中詳述細胞原料製備時適用的替代性微生物檢測法及確效需求等。另一方面也可以調和歐洲藥典和其他國家藥典的差異性，如台灣的中華藥典。

(二)新興治療產品(ATMPs)原材料鑑定認證系統價值之非正式調查結果

新興治療產品 (ATMPs) 領域近來發展迅速，正在進行的臨床試驗之產品不斷增加，未來可能會推出更多產品在歐洲市場上。使用的原料會對產品品質產生關鍵影響，尤其是 ATMPs 的安全性和有效性，因此使用高品質的原料至關重要。一個可提供可靠和完整訊息的生物來源原料鑑定認證系統對於原料製造商、ATMPs 製造商及官方或第三方管理機構而言非常有幫助，但是這個系統要評估 ATMPs 之原

料是一個具有挑戰性的話題，此篇報告評估 ATMPs 原料鑑定系統之所以難以推行的原因如下：

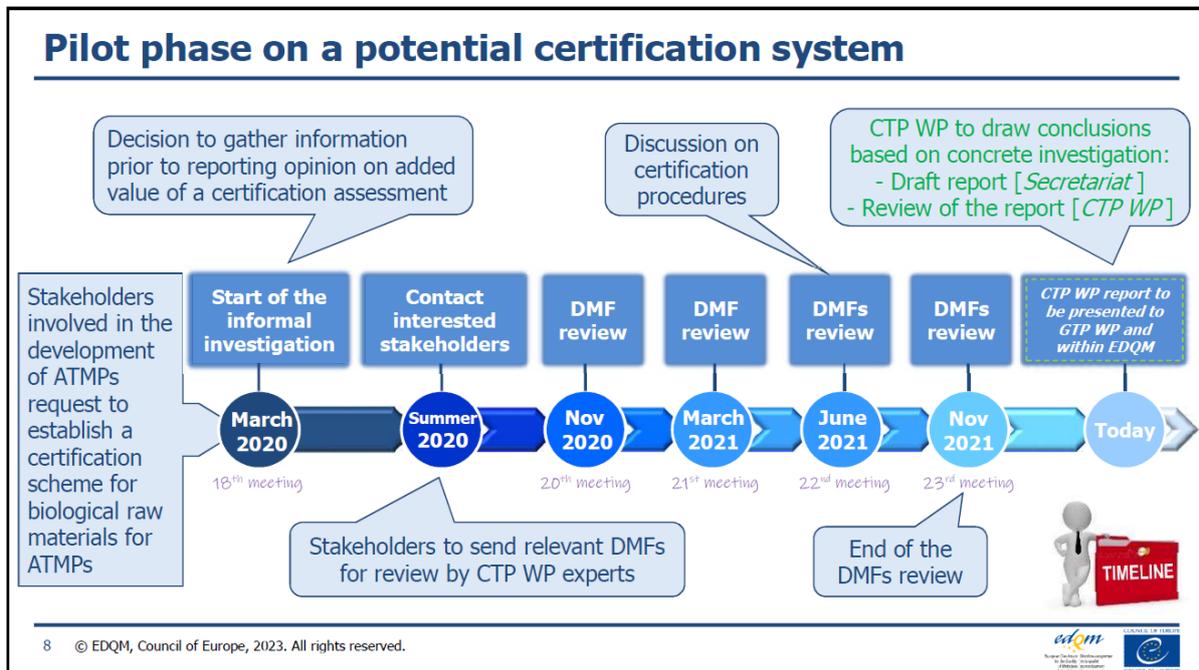
1. 由於 ATMPs 產品原料的適用性由 ATMPs 製造商負責，本應有足夠的資訊可供他們進行相關的風險評估，然而，許多原料資訊無法使用，因為它常被認為是機密文件。
2. ATMPs 產品原料由 ATMPs 製造商通過一系列審核、問卷調查以及有時測試/抽樣確定其預期用途。
3. 官方或第三方管理機構由 ATMPs 製造商處獲取原料資訊，但此資訊並不一定適用或容易取得。

這個原物料鑑定認證系統的需求已被多個行業提出多年。參與 ATMPs 開發的利益相關者要求建立 ATMPs 生物原料認證計劃。他們提出使用歐洲藥典通則第 5.2.12.章用於生產細胞治療與基因治療產品之生物原料作為參考(中華藥典第九版第 5040 章亦有收載)，並建議建立歐洲藥典(CEP)系統各論的適用性證書。他們還建議使用主文件(Master file, MF)系統，類似於活性物質主文件(Active Substance Master File, ASMF)或藥品主文件(Drug Master File, DMF)系統。此中心化系統優勢有：

1. 保證原物料的品質；
2. 評估一致性；
3. 保護原物料製造商的機密或“專有技術”；
4. 促進原物料的生命週期管理（變異 changes 或複雜化 variations）；
5. 避免重複此評估工作，浪費人力物力。

EDQM 在對該請求進行初步評估後，一致認為此類認證計劃可以促進和加速開發，從而提高 ATMPs 的適用性。但是，在參與該領域之前，需要進行技術可行性研究。因此，EDQM 啟動非正式的調查研究，並將結果提供給與 ATMPs 相關之 CTP 工作小組以及基因治療產品工作小組(Gene Therapy Products Working Party)進行審查評估，因此自 CTP 小組第 18 次會議開始，進行原物料鑑定認證系統的

初步架構建立和試辦如下圖四，直到本次會議 CTP 小組成員始彙整出此系統之非正式調查結果。



圖四、原材料鑑定認證系統的初步架構建立和試點大事記

經過 CTP 工作小組成員們評估，大部分成員認為這個原物料鑑定認證系統應該非常有用，但仍有諸多地方需要完善，成員們認為此系統建立後的優勢有：

1. 原料製造商、ATMPs 製造商及官方或第三方管理機構等各界對於此系統抱有很高的期待，未來此系統推展預期會較容易。
2. 未來此系統足以確認完善的品管控制體系，具可追溯性，認證流程設置，並使用合格的分析方法等。
3. 可應用通則第 5.2.12.章評估可能污染之微生物和病毒安全性。
4. 可適用於一些型態簡單但尚不清楚功效的原料(如緩衝液)以及複合式原料(可能是非人來源或非動物來源)。

另外，CTP 小組成員認為此系統建立後，儘管有人擔心如果原料的資訊只用證書或成績書代替，ATMPs 製造商和主管機關可以獲得的資訊範圍可能受到侷限，但此系統能讓所有利害關係人都獲得明顯的利益：

1. 對於原料(RM)製造商：可以保護他們的機密專利。

2. 對於 ATMPs 製造商：可以幫助確定合適的原料，並減輕獲得原料資訊資格的負擔；
3. 對於官方或第三方評估員：可以獲得非常高品質的資訊，並且只需要對這些原料進行一次集中評估即可，減少重複評估所消耗的人力和時間。

因此可知建立此系統是符合多方利益的提議，但依據現有規劃，CTP 成員提出建立系統後可能需要持續完善部分有：

1. 原料之評估一般與其預期用途相關，因此評估廣度可能不足。
2. 在不純物(impurities)的評估方面，原料不純物評估方向的設計上都和 ATMPs 一樣。
3. 可評估資料來源是否僅有 ATMPs 製造商和主管機關。
4. 歐洲藥典通則第 5.2.12.章所載內容過於普遍或簡單，因此難以評估。
5. 生物來源之原料評估參考僅有通則第 5.2.12.章，可供參考依據不多。
6. 目前提出建立此系統時機還太早，因為原料供應的來源還太少，應待更多產品、製造商及原料供應商投入此領域後再議。

此非正式調查成功地幫助 CTP 工作小組成員從技術角度質疑生物來源原物料潛在認證系統的可行性。本次的非正式調查確定了所有利益相關者(原料製造商、ATMPs 製造商、評估人員)的潛在關係。生物來源原料中重組蛋白類原料因為可以更頻繁的被使用在 ATMPs 產品，因此被認為是此系統試行的一個很好的標的物。本調查顯示，根據歐洲藥典通則第 5.2.12.章使用原物料製造商提供的檔案建立生物來源原物料的認證體系在技術上是可行的，雖然有部分專家認為對該章的使用的靈活度存疑，因為部分原料（例如雜質的評估）無法與 ATMPs 分開評估，但是此部分可以通過在原料和 ATMPs 的情境下設計一個新的認證系統來處理和解決這些問題，同時考慮到實際情況和需求。總而言之，在此評估結果認為認證或 MF 系統將非常受歡迎且有用的，雖然仍有部分專家認為由於市場上缺乏相關原料和 ATMPs 的來源，以及近來 ATMPs 領域快速發展，建置系統為時過早。所有 CTP 工作小組成員都認識到，為 ATMPs 建立原料認證系統將非常具有挑戰性，並且應

該更深入評估這種系統的影響力以及完善此系統的完整性。

本次會議針對此非正式調查評估表決，所有 CTP 工作小組成員同意此報告調查結果。EDQM 秘書小組將向 GTP(Gene Therapy Products)工作小組提交此份資料，另外將以利害關係人及提交意見成員匿名之方式對外公開此份調查結果。

肆、心得與建議

一、持續汲取歐洲藥典各小組合作方式和流程

歐洲藥典目前有 50 餘個專家小組及工作小組持續運作，每小組至少有 20~40 名專家及 EDQM 工作人員共同協助歐洲藥典品目之編修，整個藥典編修運作量非常龐大，各小組雖然是獨立作業，但藥典中有很多方法或品目使共用或彼此間有因果相關，因此，EDQM 的秘書小組在其中扮演很重要的牽線角色。相關需要討論的章節或問卷在會議前就寄發給工作小組各個成員，並在會議討論做出決議後提供給其他相關的專家小組或工作小組。例如本次藥典微生物小組(Group of Experts 1: Microbiology)在通則第 5.1.6.章替代性微生物法的推行上，廣發問券給相關的工作小組，另外，在 ATMPs 的原料認證系統上雖是 CTP 工作小組發起，但會將結果送交 GTP 工作小組審查評估。上述在本次會議兩項議題中間可以看到歐洲藥典編修小組間的橫向聯繫，能讓藥典所載更完善和全面，值得我們中華藥典在編修流程上學習。

二、學習 EDQM 如何解決新興方法推展的困難

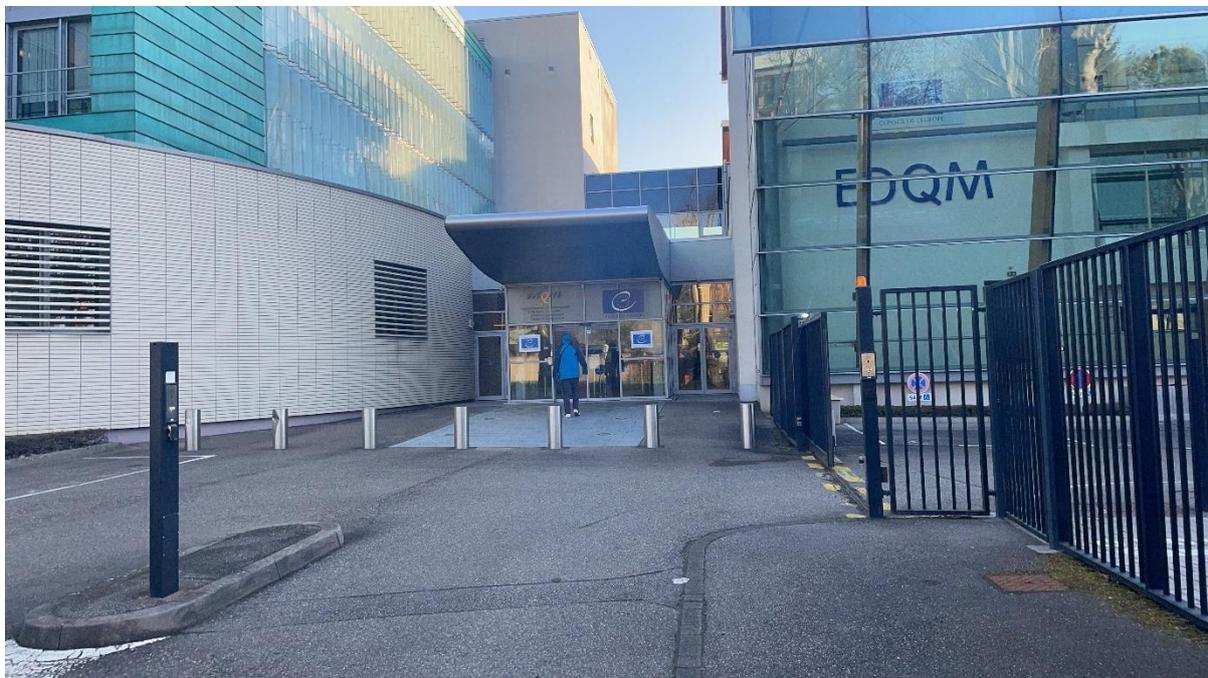
EDQM 發現在推展通則第 5.1.6.章替代性微生物法發現可能遇到了困難，因此廣發問卷詢問會員或觀察員國家，了解推廣的困難點，並找出可行的方案，如縱向的辦理教育訓練、橫向的與官方主管機關辦理工作坊、在文件上擬訂常見問答協助解決大家普遍會遇到的問題點，並直接從藥典著手，修改或調和其他相關章節的敘述。因此其解決問題的深度和廣度都值得作為本署中華藥典編修上與遇到困難時的借鏡。

三、持續與各國各領域專家交流學習

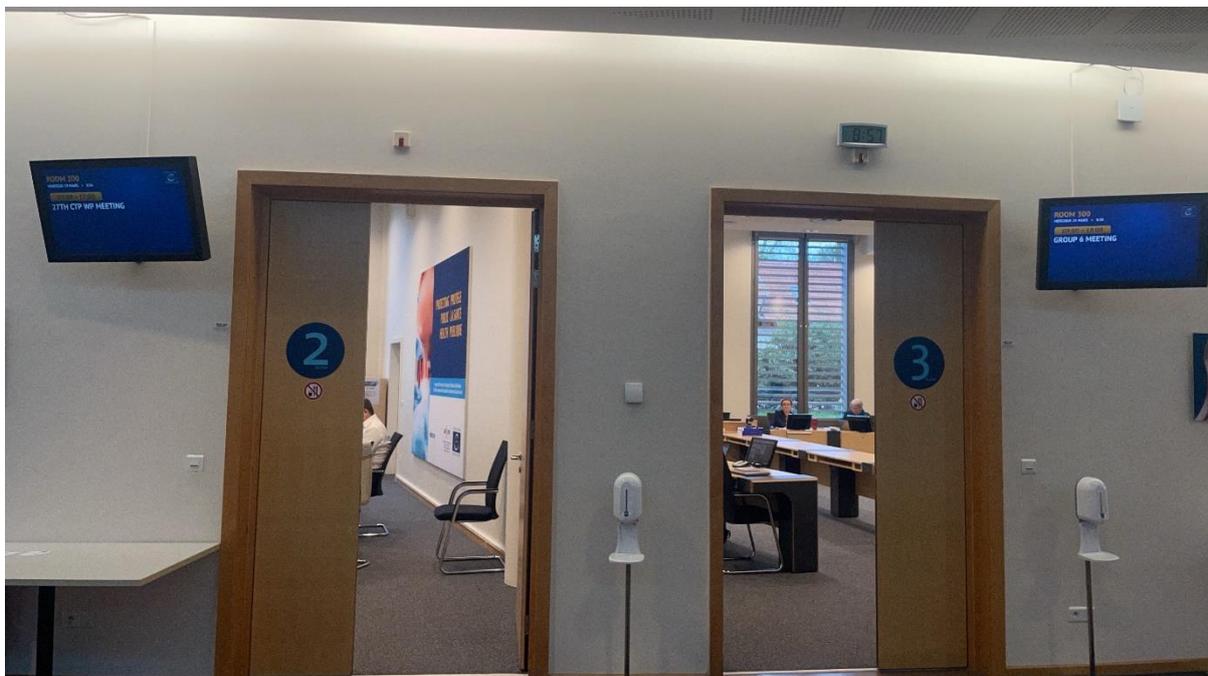
CTP 工作小組專家成員中，有各歐洲國家、亞洲國家及澳洲等官方代表，亦有 CTP 製造商及相關產業界之民間代表，可藉此建立與 CTP 相關領域國際專家之交流管道，建立人脈，以掌握 CTP 法規管理最新動態與國際接軌，持續精進本署

產品之管理及建立相關技術指引，未來如有辦理相關國際研討會時，亦可邀請該專家學者來臺交流，提升臺灣在相關領域之國際能見度。另外，整個 CTP 工作小組會議上的氛圍也在嚴肅不失輕鬆下進行，所有專家暢所欲言，沒有侷限性，雖然討論時花比較多時間，但是往往有其他的啟發或是找出不同的方向與解決之道，可以做為我們藥典會議時的參考。

伍、附錄



EDQM 大樓入口



左側為本次 CTP 工作小組第 27 次會議之會議室，同時間右側會議室亦召開 Group 6(疫苗專家小組)專家會議



本次 CTP 工作小組第 27 次會議之會議實況 1



本次 CTP 工作小組第 27 次會議之會議實況 2