

出國報告（出國類別：開會）

參加歐洲藥典 Group of Expert No.6 (Biological and Biotechnological products) 與 Group of Expert No.15 (Human Vaccines and Sera) 專家小組會議及參訪歐洲藥典對照品製備中心

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：侯郁琦技正、鄧子華技正

派赴國家：法國

出國期間：112年10月7日至10月13日

報告日期：112年12月26日

摘要

藥典係藥品品質管制與檢驗方法之技術規範，為各國藥品品質管理之參考依據，其中，歐洲藥典(European Pharmacopeia, Ph. Eur.)因涉及國家最為廣泛，是國際上具代表性之藥典。該藥典之編修係由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission, EPC)負責，並由歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, the Council of European, EDQM)下之歐洲藥典部門(European Pharmacopoeia Department)擔任秘書處。

食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)於111年10月推薦署內同仁擔任歐洲藥典Group of Expert No.6 (Biological and Biotechnological products)與Group of Expert No.15 (Human Vaccines and Sera)專家小組成員，並均於該年度獲歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)通知取得該專家小組成員之資格，爰參與本次歐洲藥典Group of Expert No.6 (以下簡稱 Group 6)與Group of Expert No.15 (以下簡稱 Group 15)專家小組會議，分別與小組內專家共同探討Histamine (2.6.10)、Depressor substance (2.6.11)、Nadroparin calcium (1134)、Dalteparin sodium (1195)、Recombinant viral-vectored vaccines for human use (5.37)、Vaccines for human use (0153)、Smallpox vaccine (live) (0164)等通則與品目之編修。此外，為確保收載於歐洲藥典檢驗方法之分析品質，EDQM設有歐洲藥典對照品製備中心，負責製備並供應包含化學性、植物類及生物性等不同類型對照品，作為其對照或參照標準。食藥署肩負製備生物性國家標準品暨參考物質之任務，並對外供應前揭標準品暨參考物質，供製造廠做為其開發或製造醫藥品之品質管制對照，爰於本次出國另參訪歐洲藥典對照品製備中心交流對照品製備及供應經驗。

本次出國參加專家小組會議與參訪歐洲藥典對照品製備中心，有助於即時掌握國外先進國家藥典對於生物與生物技術產品、人用疫苗與血清領域之藥典編修進展，以及對照品製備及供應經驗，並可將習得經驗應用於中華藥典之編修，提升中華藥典之編修理論與實務結合。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	4
參、會議內容重點摘要	7
肆、心得及建議	29

壹、目的

歐洲藥典為國際上具代表性之藥典，收錄各類藥品品質技術規範與檢驗規格，並作為歐盟國家藥品品質管制之依據。歐洲藥典係由歐洲藥典委員會(EPC)負責編修，並由歐洲醫藥品品質與衛生保健局(EDQM)下之藥典部門協助編修庶務工作。目前歐洲藥典委員會下設 17 個專家群組(group of experts)及 41 個工作小組(working party)，協助歐洲藥典各藥品類型之品目與通則之編修，各小組每年定期召開 2 至 3 次會議，討論藥品品目與檢驗方法通則增修訂、檢驗規格訂定等。

為持續精進並完善歐洲藥典編修內容，歐洲藥典委員廣納各國專家學者、醫藥界代表等投入歐洲藥典專家小組或工作小組，相關成員任期為三年一任，近一次任期於 111 年屆期。食藥署為與歐洲藥典專家持續維繫良好溝通管道，爰於新一期推薦署內同仁擔任歐洲藥典專家成員。經 111 年底召開之第 174 次歐洲藥典委員會通過新任與續任之專家名單，我國計有 13 位專家分別獲遴選於 5 個歐洲藥典專家小組(Group 6、Group 6B、Group 10A、Group 11 及 Group 15)及 4 個工作小組(MAB WP、CTP WP、mRNA vaccine WP、CST WP)成員，顯示 EDQM 對我國之肯定。食藥署侯郁琦技正與鄧子華技正於 111 年分別獲遴選為 Group 6 (生物與生物技術產品) 與 Group 15 (人用疫苗與血清) 專家小組成員，因應食藥署為該專家小組之新成員，須持續參與國際相關事務會議，彰顯我國投入與積極態度，維護我國身為成員之權益，同時亦可掌握國際針對藥品品質管控要求及新興檢驗技術之最新動態，提升我國藥品管理策略及國家實驗室之能力，爰本次奉派赴法國歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)舉辦之歐洲藥典 Group 6 (生物與生物技術產品)第 124 次專家會議與歐洲藥典 Group 15 第 139 次專家會議。

此外，歐洲藥典為確保依據其收載之各項檢驗方法之品質，EDQM 另設有歐洲藥典對照品製備中心，負責製備並供應包含化學性、植物類及生物性等不同類型對照品，作為試驗分析之對照或參照標準。食品藥物管理署肩負製備生物性國家標準品暨參考物質之任務，並對外供應前揭標準品暨參考物質，供製造廠做為其開發或製造醫藥品之品質管制對照，為交流對照品製備及供應經驗，並應用於後續建立或開發各項檢驗方法，提升中華藥典之編修

理論與實務的結合，出國人員亦於此行參訪該中心。

貳、過程

出國人員經奉派於 112 年 10 月 7 日啟程赴法國斯特拉斯堡歐洲藥品品質與衛生保健局 (EDQM)參加歐洲藥典 Group 6 及 Group 15 專家小組會議，並參訪歐洲藥典對照品製備中心後，10 月 13 日返國。出國行程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要	
人員	侯郁琦技正	鄧子華技正
112 年 10 月 7~8 日	啟程 (台北-法國斯特拉斯堡)	
112 年 10 月 9 日	參訪歐洲藥典對照品製備中心 (上午)	
	辦理 Group 6 專家小組議題研討會前工作 (下午)	參加歐洲藥典 Group 15 專家小組會議 (下午)
112 年 10 月 10 日	參加歐洲藥典 Group 6 專家小組會議	參加歐洲藥典 Group 15 專家小組會議
112 年 10 月 11 日	參加歐洲藥典 Group 6 專家小組會議	參加歐洲藥典 Group 15 專家小組會議
112 年 10 月 12~13 日	返程 (法國斯特拉斯堡-台北)	

參、會議內容重點摘要

本次參加專家會議及參訪歐洲藥典對照品製備中心重點摘錄如下：

一、參加歐洲藥典 Group 6 專家小組會議

本小組計有 42 位專家，成員來自 21 國家(包含 15 個歐洲國家，英國、法國、德國、義大利、西班牙、荷蘭、比利時、丹麥、瑞士、瑞典、奧地利、匈牙利、愛爾蘭、波蘭、葡萄牙等；及其他國家為澳洲、加拿大、伊朗、北馬其頓、土耳其及台灣)，現任主席為 Peter MJM Jongen (荷蘭藥品評估委員會 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen / Medicines Evaluation Board, CBG - MEB)。本次會議為期 2 日，出席人員共 34 位(包含實體及線上各 17 位)，探討重點議題包含「是否刪除舊有不合時宜之 3R 品目(histamine 檢驗方法及相關涉及品目)」及「N-nitrosamine 不純物之管控策略」，經各專家意見一致通過，決議提送歐洲藥典大會。

(一) 「是否刪除舊有不合時宜之 3R 品目(histamine 檢驗方法及相關涉及品目)」-Test for histamine and requirements to minimise or eliminate substances lowering blood pressure :

因應國際動物減量、替代、精緻化趨勢(Replacement, Reduction, Refinement, 3Rs)，歐洲藥典近年持續盤點動物試驗相關通則/品目，尋求非活體動物替代方法，期能取代或刪除既有藥典涉及動物試驗之品目，本議題源自 2 篇執行動物試驗之通則 Histamine (2.6.10)及 Depressor substance (2.6.11)：

1. Histamine (2.6.10)：早於 1987 年建立之方法，使用豚鼠執行試驗，比較檢品與標準品造成豚鼠小腸收縮程度之差異。
2. Depressor substance (2.6.11)：早於 1987 年建立之方法，若 2.6.10 不適用時改用此方法，使用貓執行試驗，比較檢品與標準品造成貓血壓降低程度之差異。

EDQM 認為動物試驗可能是早期正規檢驗方法、體外試驗、物化特性試驗方法或 GMP 中純化技術尚未完善建立時，要求以動物直觀檢測潛在未預期污染物質之方法，然其具非專一性、變異性大、耗時、耗錢、牽涉人道議題等問題，本議題 2.6.10 及 2.6.11 於

2001 年已提案刪除，然迄今經歷 20 餘年仍無法順利通過提案，爰於本次會議再次提請討論。EDQM 盤點與調查歐洲藥典牽涉品目、產業施行現況、各國藥典收載相關品目情形、group 6 專家意見等：

1. 歐洲藥典牽涉品目：包含 2.6.10、2.6.11 及牽涉之相關品目總計 17 篇 (如表一)：
 - 1.1. 4 篇個論引用 2.6.10 (圖一)；未有品目引用 2.6.11。
 - 1.2. 10 篇個論述及「移除或減少降血壓物質」(圖二)，但未引用 2.6.10 及 2.6.11，其中有 6 篇品目為 group 7 (Antibiotics 專家小組)範疇，亦請該小組提請討論。
 - 1.3. 1 篇通則 Products of fermentation (1468)中述及如使用魚蛋白朊(fish peptone)發酵產品可能造成 histamine 生成(圖三)。
2. 產業界施行現況：於 10-20 餘年前，相關產品批次均通過 2.6.10 試驗，爰歐洲藥典已將該試驗自最終原料藥/製劑檢測轉為製程管控(非例行性檢驗項目)，迄今已無產業界執行，且未收到該國家主管機關要求執行試驗。
3. 各國藥典收載相關品目情形：
 - 3.1 美國藥典(USP)：
 - 1.1. Depressor Substances Test <101>及其引用相關個論之要求均已刪除(於 1999 年第 10 版補篇)。
 - 1.2. Histamine <426>已使用 LC-MS method (於 2022 年 5 月 1 日)。
 - 3.2 日本藥典(JP)：近 3 版(15th-18th)均無 histamine 或降血壓物質之要求。
 - 3.3 英國藥典(BP)：所牽涉品目如同歐洲藥典，並尚有 4 篇製劑個論於生產階段述及「降血壓物質」(Tinzaparin sodium injection、Enoxaparin sodium injection、Dalteparin sodium injection、Heparin injection)。
- 3.4 國際藥典(International pharmacopoeia)：
 - 移除 histamine-like substances (vasodepressor substances)試驗(於 2022 第 11 版)。
 - 7 篇個論於製程階段述及「移除或減少降血壓物質」：
其中 5 篇與歐洲藥典相同，尚有 2 篇個論(Bleomycin sulfate、Spectinomycin hydrochloride)述及該敘述。

4. group 6 專家意見：部分專家表示均未執行 2.6.10 及 2.6.11 試驗，而我國食藥署亦表態未執行相關試驗。本案議題決議一致通過。

綜上，EDQM 會後與 group 7 共同於 177 次歐洲藥典大會提案，並經大會決議採取下述策略：

1. 刪除 2.6.10 與 2.6.11。
2. 修訂引用 2.6.10 與 2.6.11 及內文涉及「移除或減少降血壓物質」之品目共計 14 篇。
3. 建立新通則 Histamine in active substances (2.5.47)以物化試驗或免疫學試驗檢測 histamine (如 HPLC, LCMS, ELISA 等)，並於未來納入 Products of fermentation (1468)管控發酵產品產生之組織胺。

基於上述 EDQM 決議事項，平行盤點中華藥典針對此議題之現況，以利作為中華藥典國際協和化作業規劃之考量。依據調查結果，中華藥典可考量：

1. 是否因應歐洲藥典決策，刪除(3005) 降血壓物質檢驗，及持續追蹤歐洲藥典未來修訂相關品目之方向，修訂 Aprotinin 個論中 histamine 管控之敘述。
2. 針對中華藥典尚有(3003) 昇血壓物質檢驗(使用貓或狗)，考量是否刪除。
3. 持續追蹤歐洲藥典發展以物化試驗或免疫學試驗檢測 histamine 之新通則。

Monograph	Text - Production section
Aprotinin (0580)	The method of manufacture is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the following test. Histamine (2.6.10): maximum 0.2 µg of histamine base per 3 Ph. Eur. U.
Aprotinin concentrated solution (0579)	The method of manufacture is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the following test. Histamine (2.6.10): maximum 0.2 µg of histamine base per 3 Ph. Eur. U.
Chymotrypsin (0476)	The method of manufacture is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the following test. Histamine (2.6.10): not more than 1 µg (calculated as histamine base) per 5 microkatal of chymotrypsin activity.
Trypsin (0694)	The method of manufacture is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the following test. Histamine (2.6.10): not more than 1 µg of histamine base per 0.2 microkatal of trypsin activity.

圖一、Histamine 檢驗方法議題-歐洲藥典牽涉品目：4 篇個論引用 2.6.10 (資料來源：歐洲藥典 group 6 專家小組會議)

Monograph	Text - Production section
Danaparoid sodium (2090)	It is produced by methods of manufacturing designed to minimise or eliminate endotoxins and hypotensive substances .
Heparin calcium (0332)	It is produced by methods of manufacturing designed to minimise or eliminate substances lowering blood pressure .
Heparin sodium (0333)	It is produced by methods of manufacturing designed to minimise or eliminate substances lowering blood pressure .
Urokinase (0695)	The method of preparation includes steps that have been shown to remove and/or inactivate extraneous agents. In addition, the process is designed to minimise microbial contamination and vasoactive substances .
Daunorubicin HCl (0662)	It is produced by methods of manufacture designed to eliminate or minimise the presence of histamine .
Kanamycin acid sulfate (0033)	It is produced by methods of manufacture designed to eliminate or minimise substances lowering blood pressure .
Kanamycin monosulfate (0032)	It is produced by methods of manufacture designed to eliminate or minimise substances lowering blood pressure .
Rifamycin sodium (0432)	It is produced by methods of manufacture designed to minimise or eliminate substances lowering blood pressure .
Streptomycin sulfate (0053)	It is produced by methods of manufacture designed to eliminate or minimise substances lowering blood pressure .
Tobramycin (0645)	It is produced by methods of manufacture designed to eliminate or minimise substances lowering blood pressure .

圖二、Histamine 檢驗方法議題-歐洲藥典牽涉品目：10 篇個論述及「移除或減少降血壓物質」（資料來源：歐洲藥典 group 6 專家小組會議）

Histamine and depressor substances in Ph. Eur. 11.3
<ul style="list-style-type: none"> • Histamine-related requirements of general monograph <i>Products of fermentation (1468)</i>: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Raw materials: special attention must be paid to the levels of free histidine in fish peptones as the presence of free histidine may lead to histamine formation in certain conditions. ✓ Down-stream processing: histamine and other biogenic amines from fish and fishery products used in raw materials are included on the list of substances that must be reduced to a minimum or removed by the process or processes used.

圖三、Histamine 檢驗方法議題-歐洲藥典牽涉品目：1 篇通則 Products of fermentation (1468) 述及可能造成 histamine 生成（資料來源：歐洲藥典 group 6 專家小組會議）

表一、Histamine 檢驗方法議題-歐洲藥典牽涉品目與中華藥典調查

類型 (篇數)		歐洲藥典及其他先進國家藥典 涉及之品目	中華藥典第九版及其補篇(一)	
			是否收載	引用情形或品目內容
1	歐洲藥典通則 (3)	Histamine (2.6.10)	未收載	-
2		Depressor substances (2.6.11)	(3005) 降血壓物質檢驗	均無相關品目引用
3		Products of fermentation (1468)	未收載	-
4	歐洲藥典引用 2.6.10 之品目(4)	Aprotinin	有收載	該品目有組織胺檢測項目(規格：不得超過 0.2 µg/3.0 U)，但未引述使用方法
5		Aprotinin concentrated solution	未收載	-
6		Chymotrypsin	有收載	該品目無 histamine 及降血壓物質敘述
7		Trypsin	有收載	該品目無 histamine 及降血壓物質敘述
8	歐洲藥典 述及「移除或減少降血壓物質」 之品目 (10)	Danaparoid sodium	未收載	-
9		Heparin calcium	未收載	-
10		Heparin sodium	有收載，亦收載其注射劑	該些品目均無 histamine 及降血壓物質敘述
11		Urokinase	有收載	該品目無 histamine 及降血壓物質敘述
12		Daunorubicin HCl	有收載，亦收載其注射劑	該些品目均無 histamine 及降血壓物質敘述
13		Kanamycin acid sulfate	有收載 Kanamycin sulfate， 亦收載其注射劑、膠囊劑型	該些品目均無 histamine 及降血壓物質敘述
14		Kanamycin monosulfate		
15		Rifamycin sodium	未收載 (我國相關許可證均已註銷)	-
16		Streptomycin sulfate	有收載，亦收載其注射用製劑	該些品目均無 histamine 及降血壓物質敘述

17		Tobramycin	有收載，亦收載其注射劑、 眼用製劑等劑型及 Tobramycin sulfate	該些品目均無 histamine 及降血壓物質敘述
其他藥典情形	英國藥典述及「降血壓物質」之品目 (4)	Tinzaparin sodium injection	未收載	只有原料藥個論(Tinzaparin sodium)，且該品目無降血壓物質敘述
		Enoxaparin sodium injection	有收載，亦收載原料藥個論 (Enoxaparin sodium)	該些品目均無 histamine 及降血壓物質敘述
		Dalteparin sodium injection	未收載	只有原料藥個論(Dalteparin sodium)，且品目無降血壓物質敘述
		Heparin injection	主要收載 Heparin sodium	該品目無 histamine 及降血壓物質敘述
	國際藥典述及「移除或減少降血壓物質」之品目(2)	Bleomycin sulfate	有收載，亦收載其注射用製劑	該品目無 histamine 及降血壓物質敘述
		Spectinomycin hydrochloride	有收載	該品目無 histamine 及降血壓物質敘述
補充	中華藥典 相關調查及補充 1. 使用貓或狗等大型動物之檢驗方法 2. 通篇搜尋含組織胺相關內容 3. 針對發酵產品	歐美日等藥典未收載 (歐洲藥典無，年代久遠不可考)	(3003) 昇血壓物質檢驗(使用貓或狗)	均無相關品目引用
		歐洲藥典未收載	組織胺磷酸鹽 (Histamine phosphate)	該些品目之含量測定使用滴定法均未使用動物試驗
		歐洲藥典未收載	組織胺磷酸鹽注射液 (Histamine phosphate injection)	
		歐洲藥典有收載，均未使用動物	組織胺二鹽酸鹽(Histamine	此為標準品，均未使用動物試驗

	中游離 histidine 可能 產生 histamine 搜尋	試驗	dihydrochloride)	
		歐洲藥典有收載，均未使用動物 試驗	Ranitidine、Cimetidine、及 相關鹽類原料藥與製劑	該些品目為組織胺 H ₂ 接受體致效劑，均使 用液相層析法，未使用動物試驗
		歐洲藥典有收載，未提及可能產 生 histamine 及其檢測法	組胺酸(Histidine)	該品目未提及可能產生 histamine 及其檢測法

(二) 「N-nitrosamine 不純物之管控策略」-N-nitrosamine impurities in Ph. Eur. monographs - impact on Group 6 monographs (Nadroparin calcium (1134) and Dalteparin sodium (1195)) 因應歐洲衛生主管機關對 N-nitrosamine 不純物管理，歐洲藥典已於 2021 年陸續建立相關品目(包含 5 篇 sartan 類原料藥之個論、2 篇通則正文(Substance for pharmaceutical use (2034) 及 Pharmaceutical preparation (2619))、1 篇通則 N-nitrosamines in active substance (2.5.42))，爰 176 次歐洲藥典大會決議通盤檢視相關原料藥及製劑個論中 N-nitrosamine 不純物之管理策略：

1. 於原料藥管理策略之建議：

1.1. 為了避免具 N-nitrosamine 不純物風險之原料藥個論中漏敘該不純物管理策略，致使誤以為該原料藥無須注意 N-nitrosamine 不純物風險，爰建議通盤刪除現行個論中「**製造階段(Production section)**」述及 N-nitrosamine 不純物內容，統一以通則正文 Substance for pharmaceutical use (2034)針對所有具 N-nitrosamine 風險之藥品成分給予一般要求，並建議不要在個論中述及可能導致 N-nitrosamine 不純物相關風險：

- 原料藥製造操作所產生之雜質(回收或再循環材料、交叉污染)。
- N-nitrosamine 原料藥相關雜質(N-nitrosamine drug substance-related impurity, NDSRI)，除非為製程相關不純物(如原料藥合成或降解)。
- 轉化為亞硝胺之潛在風險(如 secondary amines)。

1.2. 建議針對原料藥個論之「**檢測階段(Tests section)**」中加入 N-nitrosamine impurities 管控給予明確定義，如當 N-nitrosamine 為製程相關不純物時，及在多個來源中檢出，且當主管機關核准或非臨床工作組 (NcWP)提出建議限量時，應於個論中規定相關試驗及規格。

2. 於製劑管理策略之建議：

因為 N-nitrosamine 風險主要取決於藥品成分及其生產條件，且 Pharmaceutical preparation (2619)已有相關該類不純物一般管控原則，爰不建議在相關製劑個論

中納入該類不純物管理說明，除非特殊情形。

因應上述建議策略，所述及影響個論如圖四，其中 2 篇 Nadroparin calcium (1134) and Dalteparin sodium (1195) 為 group 6 範疇。Nadroparin calcium 於個論內文中無「Production section」內容，但於「Tests section」提及 N-nitrosamine 管控(規格：N-NO groups: maximum 0.25 ppm)；Dalteparin sodium 則是在「Production section」提及 N-nitrosamine 管控(圖五)。依據 176 次歐洲藥典大會決議於原料藥管理策略之建議，主要 Dalteparin sodium 於「Production section」所提及 N-nitrosamine 管控內容應刪除，因此提請尋求 group 6 各專家意見。本案議題 group 6 專家小組決議一致通過：刪除 Dalteparin sodium 個論中「Production section」提及 N-nitrosamine 管控內容，而 Nadroparin calcium 個論因符合歐洲藥典 176 次大會決議原則，內容不修改。

EDQM 會後回復歐洲藥典大會小組決議結果，並由歐洲藥典大會提案於 177 次大會針對個論中 N-nitrosamine 管控策略：刪除「Production section」提及 N-nitrosamine 管控內容，並適時於「Tests section」納入亞硝酸胺雜質之測試，爰修訂 2 篇個論 Clopamide 及 Dalteparin sodium，並經大會決議通過。爰此，平行盤點中華藥典針對此議題之現況，以利作為篇修藥典協和國際趨勢之優化策略(表二)。經調查，應於未來考量中華藥典是否依據歐洲藥典決議同步編修 Dalteparin sodium 個論，並依其針對 N-nitrosamine 管控策略之編修規則作為中華藥典未來編修方向。

Monographs	Reference	Place of statement	Revision
Cloпамide	01/2017:1747	Production	TECHNICAL
Gliclazide	07/2021:1524	Test	NO
Molsidomine	01/2017:1701	Test	NO
Indapamide	04/2022:1108	Test	NO
Trolamine	01/2017:1577	Test	NO
Dalteparin sodium	01/2008:1195	Production	TECHNICAL
Nadroparin calcium	01/2008:1134	Test	TECHNICAL
Valsartan	04/2021:2423	Production	MINOR
Candesartan cilexetil	04/2021:2573	Production	MINOR
Olmesartan medoxomil	04/2021:2600	Production	MINOR
Irbesartan	04/2021:2465	Production	MINOR
Losartan potassium	04/2021:2232	Production	MINOR

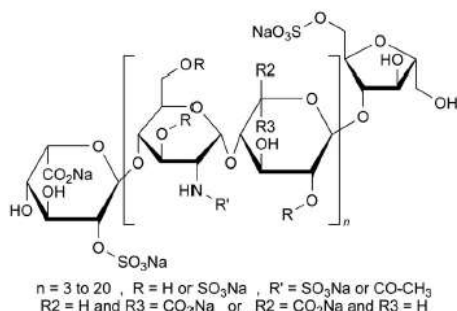
圖四、N-nitrosamine 管控策略議題-歐洲藥典牽涉品目 (資料來源：歐洲藥典 group 6 專家小組會議)

表二、N-nitrosamine 管控策略議題-歐洲藥典牽涉與 group 6 相關品目及中華藥典調查

	歐洲藥典	中華藥典第九版及其補篇(一)
1.	Nadroparin calcium	有收載，且與歐洲藥典情形相同
2.	Dalteparin sodium	有收載，且與歐洲藥典情形相同
3.	Cloпамide	未收載

DALTEPARIN SODIUM

Dalteparinum natricum



DEFINITION

Dalteparin sodium is the sodium salt of a low-molecular-mass heparin that is obtained by nitrous acid depolymerisation of heparin from porcine intestinal mucosa. The majority of the components have a 2-O-sulfo- α -L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-O-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol structure at the reducing end of their chain.

Dalteparin sodium complies with the monograph Low-molecular-mass heparins (0828) with the modifications and additional requirements below.

The mass-average relative molecular mass ranges between 5600 and 6400, with a characteristic value of about 6000.

The degree of sulfatation is 2.0 to 2.5 per disaccharide unit.

The potency is not less than 110 IU and not more than 210 IU of anti-factor Xa activity per milligram, calculated with reference to the dried substance. The anti-factor IIa activity is not less than 35 IU/mg and not more than 100 IU/mg, calculated with reference to the dried substance. The ratio of anti-factor Xa activity to anti-factor IIa activity is between 1.9 and 3.2.

PRODUCTION

Dalteparin sodium is produced by a validated manufacturing and purification procedure under conditions designed to minimise the presence of N-NO groups.

The manufacturing procedure must have been shown to reduce any contamination by N-NO groups to approved limits using an appropriate, validated quantification method.

圖五、N-nitrosamine 管控策略議題-歐洲藥典牽涉品目：Dalteparin sodium 個論 (資料來源：歐洲藥典 11.2 版)

二、參加歐洲藥典 Group 15 專家小組會議

- (一) 新增 Recombinant viral-vectored vaccines for human use (5.37)：新冠肺炎流行期間，考量疫苗製造及供應之急迫性，大多數國家主管機關均核定了新形態與製程新冠肺炎疫苗，如重組病毒載體疫苗、mRNA 疫苗等。隨著疫情緩解，歐洲藥典已將相關品目之增修訂列為重點工作，以落實該類型疫苗之品質管制。本次會議小組專家就欲納入歐洲藥典的新增品目 Recombinant viral-vectored vaccines for human use (5.37) 進行討論。由於先前疫情急迫且歐洲藥典尚無相關疫苗品質管制規範，EDQM 於官方網站上先行公告重組病毒載體疫苗品質規範供主管機關與製造廠參考，目前小組的工作即為將上述文件內容加以編修完妥後，正式納入歐洲藥典。該品目草案已經 4 次修訂，並於本次會議中由小組委員逐節完成第 5 次修訂。

(二) 修訂 Vaccines for human use (0153)：歐洲藥典的比利時成員代表針對該品目提出兩項修訂要求，其中一項為移除該品目中對於「無菌混合 (aseptic blending)」之文字，係因該品目既容許疫苗於製造過程中使用低微生物負荷 (low bioburden)之中間產物，嚴格來說即與「無菌混合」之文字敘述有所抵觸，因為非無菌 (如低微生物負荷)之中間產物實務上無法執行無菌混合。此外，歐盟刻正修訂之歐盟 GMP 指南附件一 (Annex 1 of EU GMP guidelines)中提及無菌製劑之配製步驟後續如未再執行無菌過濾，其配製過程應符合無菌配製要求。據此，為求該品目與歐盟 GMP 指南附件一內容一致，比利時成員代表提出如以無菌過濾進行最終充填之疫苗，其最終原液 (final bulk)可容許為低微生物負荷 (low bioburden)，例如非無菌 (non-sterile) 之最終原液之文字修訂。因為該修訂係反映疫苗製造實務上之需求，且以低微生物負荷方式配製疫苗最終原液後，再以無菌過濾方式充填，以製備出最終無菌之疫苗成品已行之有年，爰與會專家均認為歐洲藥典應依據實務加以修訂。前述修訂涉及該品目中之 Test for sterility of intermediates、Final bulk，以及 Final lot 小節，考量疫苗種類繁多，且並非所有的疫苗製程中都含有無菌過濾步驟，例如部分活病毒疫苗並無法執行無菌過濾，要求其製程符合無菌混合即為必要之要求，因此該品目的修訂尚需考慮不同疫苗，不同製程狀況，故本次會議中專家雖為此進行熱烈討論，研擬各種修訂文字，最終仍未能取得所有專家之認同而定稿，後續本小組將就該品目之修訂持續討論。

(三) 涉及 Mycoplasmas (2.6.7) 通則與品目之修訂：歐洲藥典 MYC Working Party (Mycoplasma Working Party, MYC WP)主席 Sven Deutschmann 博士先前於和本小組的共同討論會中說明，通則 Mycoplasmas (2.6.7)之修訂涉及可能污染檢測哺乳動物細胞株的 mollicutes，由於 mollicutes 可存在於細胞培養上清液、附著在細胞上，以及存在於細胞內，為確保哺乳動物細胞株未受 mollicutes 污染，檢測檢體須包含細胞與細胞培養上清液。另考量部分可自行增殖的 mollicutes 可以培養法 (culture method)檢測之，但多數 mollicutes 只能與細胞共培養生長，該通則亦要求 mollicutes 檢測方法須包含與指示細胞培養法 (indicator cell culture method)兩種方法，因為單獨使用其中一種方法進行檢測仍無法排除細胞株受 mollicutes 污染之風險。最終採取何種檢測法仍須依據風險評估，並考量製程中各項參數，如，培養基、菌株、取樣程序等，在特殊情況下，單獨執行採用培養法或指示細胞培養法或許是可被接受

的。然而，本次修訂並不會將上述特殊狀況納入通則 *Mycoplasmas* (2.6.7)，而傾向由產品品目自行規範。據此，經檢視本小組負責的通則於品目，確認尚不影響通則 *Extraneous agents* (2.6.16)，惟 12 篇人用病毒性疫苗相關品目須配合 *Mycoplasmas* (2.6.7)之修訂加以修訂，並分派小組部分專家就前述 12 篇疫苗品目撰擬修訂草案。在本次會議中，出席會議的小組專家對多數修訂草案均表同意，惟考量天花活病毒疫苗 (*Smallpox vaccine (live)* (0164))可有動物(皮膚)、蛋製程與細胞製程等不同方式，其規定也應個別考量，例如蛋製程將要求於 *pooled harvest* 階段執行 *mycoplasmas* 檢測，而目前要求 *single harvest* 階段執行 *mycoplasmas* 檢測的細胞製程天花活病毒疫苗是否要比照蛋製程於 *pooled harvest* 階段執行檢測，或是可於 *single harvest* 或 *pooled harvest* 擇一階段執行，仍須持續討論。

- (四) 推動歐洲藥典落實實驗動物 3R 原則:歐洲藥典為落實實驗動物替代 (*replacement*)、減量 (*reduction*)及精緻化 (*refinement*)之實驗動物 3R 原則，近年來持續推動藥典內涉及動物試驗的通則或品目修訂，以符合實驗動物 3R 原則，例如歐洲藥典於第 9 版刪除異常毒性試驗，並預計於 2026 年刪除兔熱原試驗等，另積極開發以非活體試驗方法取代原有之動物試驗，爰就會議中人用狂犬病疫苗效價替代試驗法之共同研究試驗 (BSP148)，與歐洲藥典擬刪除兔熱原試驗法相關前置準備事項重點摘要：

1.1. BSP148 - Collaborative study for the standardisation of an ELISA for Human Rabies vaccine potency testing 第 2 階段結案報告：BSP 148 的計畫主持人為法國衛生主管機關 (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM)代表 Sylvie Morgeaux 與歐洲動物試驗替代方法合作夥伴關係 (The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing, EPAA)代表 Jean-Michel Chapsal，Eriko Terao 博士則代表 EDQM 作為科學協調員，協調實驗中技術與行政事務，並於本次會議中進行 BSP148 第 2 階段結案報告。本計畫緣起係為建立非活體效價試驗法，以取代現行採動物攻毒方式執行之狂犬病疫苗效價小鼠試驗法，達到免除實驗動物使用，降低人員操作狂犬病活病毒之風險，以及減低藥廠需因應試驗而設立動物實驗室、生物安全實驗室等之額外人力與經費等目的。本計畫分成三階段進行，於西元 2015 年至 2021 年為第 1 階段 - 準備期，EDQM 完成了檢體收集、關鍵試劑供應確認、檢體分派規劃、建立 BSP148 共同研究試驗的標準作業程

序(SOP)以及邀集參與實驗室等事務。第 2 階段 – 試驗期，於西元 2020 年年底啟動，由 EDQM 派送檢體至各參與實驗室進行試驗，BSP 148 第 2 階段計有 25 個包含亞洲、北美洲、南美洲以及歐盟等各國主管機關或藥廠品管實驗室參加，我國食品藥物管理署國家實驗室亦參與本試驗。雖然 BSP 148 第 2 階段試驗期間正值新冠肺炎疫情肆虐，讓主辦單位與參與實驗室在檢體派送或關鍵試劑採購收受上多了許多不確定性，亦有部分實驗室因為疫情關係，導致檢驗人員無法至實驗室工作等突發狀況，儘管如此，各實驗室仍勉力克服困境，於西元 2023 年 2 月底前陸續將試驗結果送往 EDQM 進行統計分析。本次會議中，Eriko Terao 博士及與會專家都對 BSP148 第 2 階段的成果表達肯定，試驗結果顯示該替代試驗法所選用的抗體可有效偵測到不同廠牌、不同狂犬病病毒株之抗原並定量之，且試驗結果經統計分析均達到設立的準確度、精密度與可重複性等要求，確認可做為人用狂犬病疫苗效價替代試驗法。EDQM 目前已著手 BSP148 第 3 階段 (預計執行期間為西元 2023-2024 年)，請各國負責人用疫苗批次放行之官方實驗室以及人用狂犬病疫苗製造廠的品管實驗室，於執行放行試驗時另以 BSP148 共同研究試驗建立之標準作業程序 (SOP)執行效價試驗，並將試驗結果送往 EDQM，以利其收集更多真實世界的數據，完善該試驗法後將其納入歐洲藥典。

- 1.2. 兔熱原試驗法 (Rabbit Pyrogen Test)替代試驗法修訂進度報告：西元 2021 年 6 月第 170 次歐洲藥典委員會決議，於西元 2026 年擬將 Rabbit Pyrogen Test (2.6.8)自歐洲藥典刪除，改以體外試驗法，如 Monocyte-activation test (2.6.30)或其他與實驗動物福利相符的試驗法替代之。此項決議共影響 59 篇歐洲藥典通則與品目，本專家小組委員已陸續就主責或相關之通則與品目，進行修訂或提供建議。本次會議中，秘書處小組代表向小組報告與本小組相關的 4 篇通則，包含 Vaccines for human use (0153)、Immunosera for human use, animal (0084)、Carrier proteins for the production of conjugated polysaccharide vaccines for human use (5.2.11)、3-O-Desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (2537)，以及 13 篇疫苗品目，包含 Hepatitis B vaccine (rDNA) (1056)、Haemophilus type b conjugate vaccine (1219)、Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA)、poliomyelitis (inactivated) and haemophilus type b conjugate vaccine (adsorbed) (2067)等。已依規劃時程公開於第 35.1 次歐洲藥典論壇 (Pharmeuropa 35.1)，後續各界如有反饋意見，將彙整後進

行報告。

三、參訪歐洲藥典對照品製備中心

歐洲藥典作為歐盟藥品之品質管制標準依據，除了收載針對各項藥品的品質規範外，亦包含如何執行品管檢驗的與檢驗技術方法。為了確保製造廠、藥品研發單位或主管機關依據歐洲藥典收載方法執行檢驗時，試驗結果可符合預期之品質與效能，即需相應之標準品或對照品作為檢驗時的對照或參照標準。因此，EDQM設有歐洲藥典對照品製備中心，負責製備並供應包含化學性、植物類及生物性等不同類型對照品。食品藥物管理署執掌我國生物性國家標準品製備與供應，製備之生物性國家標準品除供作相關產品查驗登記與品質管理檢測參照標準外，另供應產業界以協助其產品研發及品質控管，減低國內業者取得相關標準品之時間與成本，有助提升我國醫療產業發展。此外，食品藥物管理署「生物性標準品之製備與供應」與「新型冠狀病毒標準品暨呼吸道病毒套組製備與供應」業已獲「SNQ國家品質標章」肯定，係為具客觀性與公信力之標準品。故為交流雙方對照品製備及供應經驗，出國人員另於本次出國參訪EDQM歐洲藥典對照品製備中心。本次參訪分為簡報討論交流與對照品製備中心製造部門實地參訪兩部分：

- (一) 簡報討論交流：由EDQM實驗室部門主管Stefan Almeling、對照品製備部門(Reference Standards & Logistics Department, DRSL)主管Pierre Leveau及對照品製備中心相關長官與同仁，就各自對照品製備供應流程進行簡報與討論交流。
1. EDQM分享：EDQM雖負責製備供應歐洲藥典所有對照品，然而其製備程序並非由原物料製造開始，而是由EDQM制定各種對照品規格，請製造廠依其該規格生產所需之產品作為候選對照品，因此EDQM對照品製備中心未涉及原液製造過程。EDQM依產品特性及使用需求，經內部實驗室或國際共同標定試驗確認品質及規格後，再於該中心將選定之對照品完成分裝充填、貼標與出貨。整體製備程序遵循ISO 17034精神及符合ISO 9001規範，惟無申請ISO 17034認證。
 2. 出國人員分享：食藥署製備標準品流程(符合WHO製備標準品之技術指引)、舉辦或參與國際共同標定試驗、食藥署迄今已建立標準品之類別與項數等概況，發揚

食藥署於國家標準品製備之投入與成果，同時藉由問答交流，進一步了解EDQM於標準品共同標定試驗之相關經驗：

- (1) 針對EDQM定期辦理國際共同標定試驗活動，因應所建立標準品目的係作為歐洲藥典相關產品品質管控所需檢驗方法對照使用，對於共同標定所使用之方法上，參與單位均須依循所指定之方法及有效性條件進行試驗，若參與單位使用其他方法測定，則不符合EDQM建立標準品之宗旨，不納入數據統計，若發現試驗結果偏差大之數據情形亦同。然而WHO舉辦標準品共同標定試驗之目的，係希望廣納試驗可能發生情形，對於參與單位使用不同檢驗方法或偏差大之數據，會進一步分析評估。
- (2) 因應EDQM建立標準品之目的，係考量歐洲藥典為「藥品」管理之文件，未包含體外診斷試劑等醫療器材之內容，不會針對體外診斷試劑建立標準品。此外，標準品之安定性試驗會依據風險評估持續監測，考量因素包含預期用途(如定性/定量)、物理化學特性與穩定性資訊、製備方式(如粉末填充、冷凍乾燥、蒸發等)及儲存條件。

(二) 歐洲藥典對照品製備中心製造部門實地參訪：

1. 該中心現有兩處廠區，分別是位於斯特拉斯堡EDQM的主要廠區與距斯特拉斯堡約2小時車程之梅斯(Metz)廠區。其中，斯特拉斯堡主要廠區負責歐洲藥典所有對照品之製備與供應，包含化學性對照品(Chemical Reference Substances, CRS)、植物類對照品(Herbal Reference Substances, HRS)及生物性對照品(Biological Reference Preparations, BRP)。該中心亦協助WHO製備抗生素標準品(WHO International Standards for Antibiotics, ISA)及化學性標準品(WHO International Chemical Reference Substances, ICRS)。為了確保主要廠區因突發事故無法出貨時，使用者仍可取得所需對照品，故EDQM綜合考量氣候、地質、公共運輸系統以及兩廠區間交通等因素，選擇梅斯設置上述對照品重要備援倉儲，惟梅斯廠區目前並未負責標準品製備業務。

2. 本次參訪人員於對照品製備中心前室著裝後進入製備中心，基於保密原則，參訪全程不可拍照攝影。該製備中心雖製備種類繁多的對照品，內部佔地面積最大的卻是儲存及出貨部門，而非製造部門。對照品製備中心前室入口與內部入口大門採互鎖機制，需確實關閉其中一扇門後，方可開啟另一扇門。該中心內部配置呈「回」字形，在走廊左右兩側設有不同功能的作業區，進、出為同一處，設置在最接近出入口處為對照品充填、清潔、貼標區，有利於產品完成後移出製造部門。其中，針對易氧化或對濕度敏感的物質會於內含氬氣(argon gas)之手套箱(或隔離箱)操作，此外，考量前述操作過程中對照品可能沾染到瓶身外部，為保護人員及環境安全，及因應EDQM製備之對照品種類繁多，為確保不會造成不同產品間污染，除於每批次對照品製備後均清潔相關設備外，對照品於貼標前均需再經過一道瓶身清洗程序，確保後續使用安全。沿著走廊到製造部門中心位置，設有凍乾室，如對照品需凍乾，分裝後即可送入凍乾設備進行凍乾。受限於時間安排，出國人員本次未能參訪儲存及出貨部門。

肆、心得及建議

一、善用先進國家藥典電子化系統，平行盤點中華藥典編修規劃

我國中華藥典為追趕國際腳步，持續積極進行國際協和化作業，每年均進行比對與納入歐美日等先進國家之檢驗方法與新興技術。而因應本次專家會議所執行之重要決議，如 group 6 討論包含牽涉動物 3R 議題之 histamine 檢驗方法與相關品目修訂、Nitrosamine 不純物管控策略之相關品目修訂等，均已通過 177 次藥典大會決議，相關資料都已發布於 EDQM News 及專家權限可使用之 EDQM 外網(Extranet)。有鑑於歐洲藥典係中華藥典篇修之重要參考文獻之一，歐洲藥典大會決議之相關議題均可能牽涉中華藥典內容，爰於協和化作業規劃中，建議納入大會決議之相關議題進行探討，並持續善用 Extranet、知識資料庫(knowledge database，歐洲藥典通則/品目查詢系統)等系統，平行盤

點中華藥典現況及影響程度。同時，亦考量我國產業發展狀態，切合產業界實務需求(如我國產品發展項目、刪除相關試驗所帶來之風險、是否有完善替代帶方法等)，審慎評估導入國際趨勢對我國國情之影響，以建構符合國際標準與我國國情需求之藥品品質管理/檢驗方法。

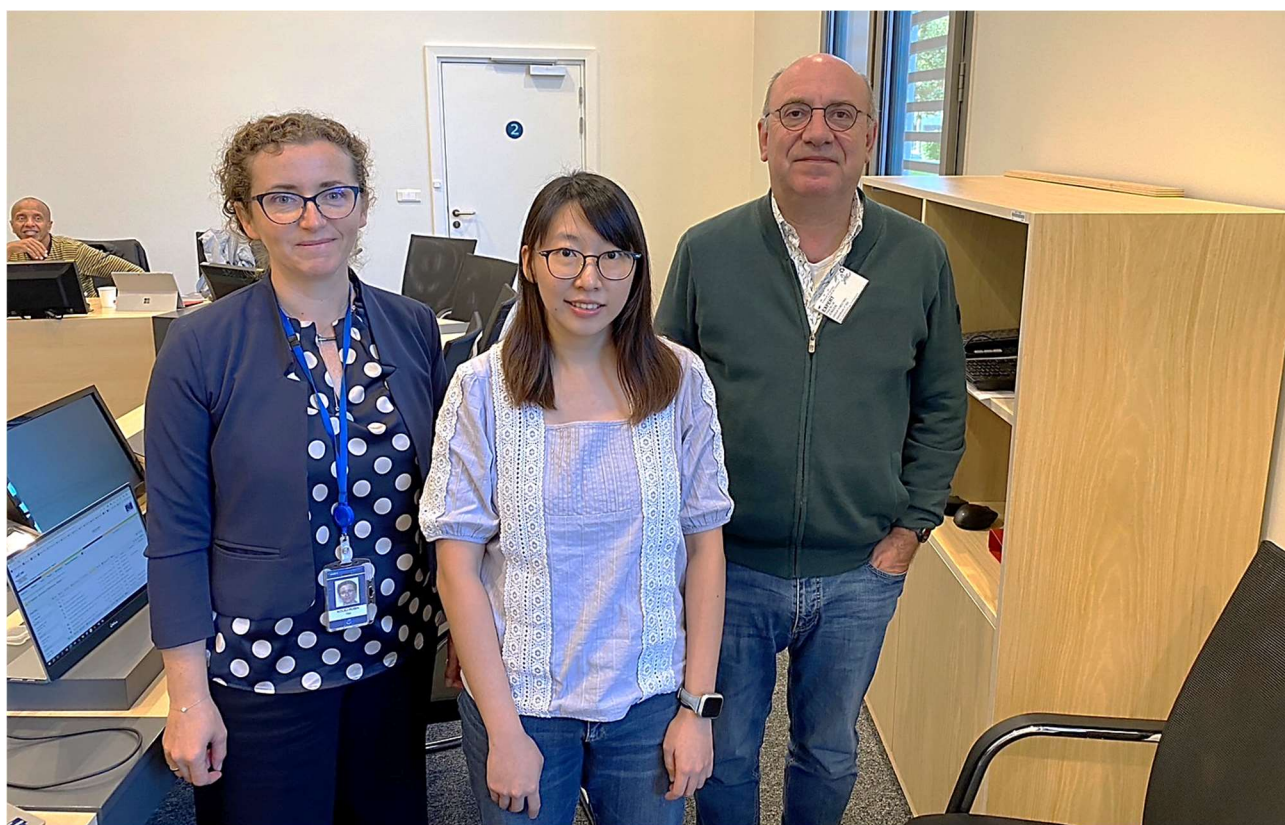
二、汲取國際數位化系統理架構模式，強化我國中華藥典數位化管理

EDQM 因應藥典相關品目之編修工作，目前設計至少 4 個外網系統，分別為 EDQM 知識資料庫(knowledge database)、歐洲藥典線上版(European Pharmacopoeia Online)、EDQM 外網(extranet)、歐洲藥典線上論壇(Pharmeuropa Online)等。在編修議題討論時，會平行拓展調查相關影響範圍，包含牽涉品目、產業界實行現況、各國藥典實行現況、專家意見等，藉由該些數位化系統，如 EDQM 知識資料庫可快速依品目名稱、品目編號或關鍵字等資訊可以快速搜尋相關品目，取得該些品目之修訂歷史、編修進度(分為 0~4 階段，各別為 0：已列入工作計畫，但尚未開始作業；1-草案撰擬中；2-該品目已授權可在論壇公開；3-COM 通過歐洲藥典大會決議；4 - DEF 品目已採行)、提供層析圖譜、連結 EDQM 販售之對照標準品等資訊；而藥典數位化的部分，歐美藥典均設有線上版，可以關鍵字搜尋所有含此關鍵字之品目，針對平行拓展調查議題牽涉品目上，可加速調查作業；EDQM 外網可以汲取最新編修動向，包含依取得專家小組資格可查詢該小組會議資料、會議決議、提交歐洲藥典大會提案單及與該小組相關議題與規劃等；歐洲藥典線上論壇則可收集非主管機關之外部廠商或學者專家之意見，作為品目滾動式精進之考量。前述相關系統整體協助歐洲藥典更具規模化、深入性且系統性完善編修作業運行，可作為食藥署學習方向。中華藥典國際協和化作業重點即比對與納入歐美日等先進國家之檢驗方法與新興技術、廣納探討範圍與各界意見等工作，食藥署目前亦積極發展數位化系統，應持續汲取先進國家系統性管理模式，全面掌握相關議題於先進國家作法、中華藥典受影響範圍與各界意見，有效增進藥典編修效率與國際同步。

三、持續參與國外藥典相關活動，促使中華藥典與國際協和化

歐洲藥典是歐盟藥品之品質標準與檢驗方法技術規範，也是歐盟主管機關藥品品質的管理依據。食藥署於 102 年成為歐洲藥典委員會觀察員，始參加歐洲藥典委員會會議及加入專家小組與工作小組，建議本署應持續參加各項國外藥典相關活動，以即時掌握歐洲藥典編修內容，促進我國藥品管理及檢驗技術經驗交流，並將其精髓納入中華藥典之編修。此外，也可藉由小組內專家間交流活動，瞭解各國對於相關藥品品質管制檢驗方法之更新，與管理模式之重點，讓中華藥典內容不段推陳出新，以達藥典的國際協和化。

伍、附錄



食藥署侯郁琦技正與 group 6 小組之主席 Peter MJM Jongen (右)及 Scientific Programme Manager - Olga KOLAJ-ROBIN(左)之合照