

出國報告（出國類別：國際會議）

參與歐洲藥典
人用單株抗體製劑工作小組會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：巫博智技正

派赴國家：法國

出國期間：中華民國 113 年 9 月 15 日至 9 月 20 日

報告日期：中華民國 113 年 11 月 20 日

摘要

歐洲藥典為國際上具代表性之藥典，收錄許多藥品品質管制要求與檢驗技術規範，並作為歐盟國家藥品品質管制之依據。歐洲藥典之編修由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission, EPC)負責，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。食品藥物管理署(下簡稱食藥署)於 111 年 10 月推薦署內同仁參與歐洲藥典專家群組及工作小組之專家小組，職於第 174 次歐洲藥典大會中通過獲遴選為新任之人用單株抗體製劑工作小組專家，本次出國係參加第 31 次歐洲藥典單株抗體工作小組專家會議，與群組內專家共同討論單株抗體製劑之檢驗方法、共同標定研究及通則、新增與修訂檢驗規格等，內容包含通則「人用單株抗體製劑分子量大小分布層析法(size-exclusion chromatography)」及品目「阿達木馬注射劑(Adalimumab)」，且食藥署亦參與分子量大小分布層析之檢驗方法跨實驗室合作計畫，共同檢視試驗方法的適用性與準確度。本次會議的參與有助於即時掌握國際單株抗體製劑領域之藥典編修進展，並將習得經驗應用於中華藥典編修，以提升中華藥典實質內涵及品質，以利我國藥品檢驗規格與方法能與國際接軌。

目錄

壹、	前言與目的	4
貳、	行程及工作紀要	7
參、	會議內容重要摘錄	8
肆、	心得與建議	13
伍、	附錄	15

壹、 前言與目的

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(European Pharmacopeia Commission, 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 43 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。

生物製劑是一個快速發展的領域，對於生物製劑之品質管控與標準建立係為歐洲藥典之當務之急。目前歐洲藥典工作小組有多個重要項目正在進行中，包括新增訂通用文本(general texts)，例如：與人用基因治療藥物新方法相關內容，以及關於細胞治療製劑、噬菌體治療活性藥物、人用 mRNA 疫苗等。另外，對於生物製劑之檢驗方法通則概述(general chapter)，如單株抗體製劑功能性試驗、電荷異質性與分子大小異質性等檢驗方法，並對於新興檢驗技術，如高通量基因定序技術(high throughput sequencing)運用於生物製劑基因序列檢測或者外來病原等通用檢測通則建立，及其適用於疫苗與基因治療產品的病毒載體領域之檢測標準流程等，皆為歐洲藥典委員會近幾年高度關注的藥典編修事項。

職於第 174 次歐洲藥典大會中通過獲遴選為新任之人用單株抗體製劑工作小組專家，本次出國係參加第 31 次歐洲藥典單株抗體工作小組專家會議，與群組內專家共同討論單株抗體製劑品目與通則之增修訂，內容包含通則「人用單株抗體製劑分子量大小分布層析法」及品目「阿達木馬注射劑」，瞭解國際藥典編修趨勢，並積極投入歐洲藥典單株抗體製劑檢驗方法跨實驗室合作計畫，促進國際合作交流。

一、 歐洲藥典人用單株抗體工作小組(Monoclonal Antibody

Working Parties, MAB)

(一) 背景

隨著生物技術及精準醫療治療發展趨勢，生物製劑逐漸成為藥品市場新秀，近 5 年全球十大暢銷藥物的銷售排行榜中皆有單株抗體製劑。許多單株抗體製劑陸續過專利期，隨之生物相似藥成為各製造廠陸續發展之目標藥物，而近年來生物相似藥相繼通過各國衛生主管機關核准上市，舉例來說：阿達木馬注射劑(原廠藥商品名為 Humira)在歐盟市場截至目前為止，已核准 7 個生物相似藥，包括 Amgevita、Imraldi、Hulio、Hyrimoz/Hefiya、Idacio、Amsparity 及 Yuflyma，爰此，單株抗體製劑之品質標準與檢驗方法技術規範係為藥物品質控管之當務之急，而歐洲藥典委員會於 2014 年大會通過成立單株抗體工作小組，負責歐洲藥典單株抗體製劑相關內容編修，確保這類型藥品之品質標準與檢驗方法之技術規範。

(二) 工作任務

歐洲藥典單株抗體工作小組係由來自各國衛生主管機關、藥品管制實驗室、學研單位及單株抗體製劑製造廠等多位專家組成，組成成員持續增加。於新任一期之專家成員計有 45 名專家。工作任務為負責歐洲藥典單株抗體製劑個別產品檢驗規格及其檢驗方法內容之編修，包括新增單株抗體製劑個論及單株抗體製劑試驗方法通則，提升相關產品品質與檢驗技術規範，確保產品品質與安全。

(三) 編修策略

本工作小組編修策略採「Bottom-up」之策略。該策略係先進行產品個論之品目編修，並依品目為基礎就其通用的檢驗方法進行通則概述編修。個論編修內容包含個別產品製程、特性、放行檢驗與規格之編修，

而通則概述則針對一般通用性檢驗方法進行編修，目的係開發一套廣泛適用之檢驗分析方法，以滿足不同類別單株抗體製劑檢驗之需求。

(四) 編修進度

本工作小組自成立起已完成「英甫利嵌合單株抗體」品目及「抗腫瘤壞死因子製劑之功能性試驗方法(TNF- α antagonist cell-based potency assay)」，且該兩篇分別於第 159 次及第 172 次歐洲藥典大會中通過，收載於歐洲藥典。目前編修進度係進行 2 篇檢驗方法通則及 1 篇品目增修訂，通則包含「人用單株抗體製劑電荷異質性物化分析方法(capillary isoelectric focusing)」及「人用單株抗體製劑分子量大小分布層析法」，而品目為「阿達木馬注射劑」，其中通則「人用單株抗體製劑電荷異質性物化分析方法」已於今年度 6 月第 179 次歐洲藥典大會通過同意收載。

貳、 行程及工作紀要

職於 113 年 9 月 15 日啟程赴法國史特拉斯堡參與「歐洲藥典人用單株抗體製劑工作小組專家會議」，並於 113 年 9 月 20 日抵返國門，行程及工作紀要詳如下表：

日期	行程/工作紀要
113 年 9 月 15 日(日)~ 113 年 9 月 16 日(一)~	啟程(台北-法國巴黎-史特拉斯堡)
113 年 9 月 17 日(二)~ 113 年 9 月 18 日(三)~	參與「歐洲藥典人用單株抗體製劑 工作小組專家會議」
113 年 9 月 19 日(四)~ 113 年 9 月 20 日(伍)	返程(史特拉斯堡-法國巴黎-台北)

參、 會議內容重要摘錄

為持續完善及精進歐洲藥典內容，歐洲藥典委員會廣納各國專家學者、醫藥界代表等投入專家群組或工作小組之藥典編修工作，成員任期為 3 年 1 任，且各小組因應編修工作事項，每年定期召開 2 至 3 次會議，以討論編修藥品品目與檢驗方法通則增修訂等。

職於 111 年 11 月底第 174 次歐洲藥典大會中通過獲遴選為新任之人用單株抗體製劑工作小組專家，本次奉派赴法國參與該工作小組第 31 次之專家會議，討論議題摘錄如下：

一、 「人用單株抗體製劑分子量大小分布層析法」通則編修

分子量大小分布層析法係運用層析分離技術分離製劑中不同分子量之分析物，以將不同分子量大小的分子進行分離。一般來說，分子較小的分子因能通過分子篩孔徑，其流動路徑較長，所以相較於分子較大的分子會較晚被沖提出來。該檢驗方法常用來檢測人用單株抗體製劑中單體 (monomer)、多體或聚集體 (polymer or aggregates) 與片斷化 (fragments) 含量及其占比，作為產品出廠品質管控之重要檢驗之一，以確保符合規範。

有鑑於歐洲藥典通則仍尚未收載該檢驗方法，爰編修該檢驗方法通則為本工作小組工作目標之一。為建立該方法之檢驗通則，本工作小組先前蒐集各製造廠所使用之檢測方法條件，包括檢測使用儀器、層析管柱種類、檢驗標準作業程序 (SOP)、適用性規格與其訂定依據等，以瞭解各製造廠執行品質管控檢驗之實務情況，並加以比較分析各製造廠間方法差異性。經比較分析，各製造廠提供之檢驗方法、檢測條件及檢測系統適用性規範皆不盡相同，因此，為建立具有代表性之檢驗方法通則，本工作小組綜合整理各製造廠提供的檢驗方法，並加以調整部分檢測流程與分析條件，草擬出一套

候選檢驗方法進行共同標定研究，以確認候選方法之可行性。

共同標定研究計畫之目的係為評估所選定之候選檢測方法，包括 HPLC 及 UPLC 兩種方法對於單株抗體製劑單體定量，與高/低分子量比例測定之適用性評估，並決定其檢驗方法之系統適用性(system suitability)規範。該計畫分兩部分進行。第一部分係以國家官方藥品管制實驗室(National Control Laboratory, NRL)及 EDQM 實驗室進行，計有 8 家實驗室，本署亦為參與之一員。參與實驗室須按照 EDQM 提供之檢測流程與相關條件對受測對照品(包含 gel filtration standard 及英甫利嵌合單株抗體化學參考物質等)及 6 種 IgG 1 之單株抗體製劑(包含英甫利嵌合單株抗體及阿達木馬注射劑等)進行檢測，且須獨立進行 3 次試驗。第二部分則邀請製造廠進行，計有 9 家實驗室，參與之實驗室除就 EDQM 提供之候選檢測方法進行檢測外，亦須執行廠內自行檢測方法(in-house procedure)，並除 EDQM 提供之待驗檢品外，亦須包含自家產品檢測，以利比較兩者方法間對於其製造廠自家產品是否存有差異，並釐清確認其候選檢測方法對於不同類型單株抗體製劑檢測之適用性。本次共同標定計畫結果說明兩種候選檢測方法(HPLC 及 UPLC)之檢測專一性(selectivity)、靈敏度(sensitivity)、線性(linearity)、準確度(accuracy)及精密度(precision)皆符合預期，而檢測靈敏度以 UPLC 較 HPLC 敏感，其共標統計之各數值(包括解析度、理論板數、對稱因子等)提供方法通則之系統性能(system performance)、系統適用性(system suitability)與允收基準(acceptance criteria)撰寫之重要參據。

本工作小組已完成該篇通則之草擬，架構包含「introduction and scope」、「procedure A (HPLC)」、「procedure B (UPLC)」、「data analysis」

及「validation」等5大章節，本次會議中，專家們逐一就各章節內容進行討論，幾項討論事項摘錄如下：

- (1) 明確定義本通則適用範圍不包含融合蛋白(fusion protein)、複合體(conjugates)及抗原結合片段(Fab fragments)等製劑。
- (2) HPLC、UPLC 兩方法之系統性能(適用 gel filtration standard)規範標準討論，包括解析度、理論板數(theoretical number)、對稱因子、重複性(repeatability)。
- (3) HPLC、UPLC 兩方法之系統適用性(for monoclonal antibody for performance control CRS)規範標準討論，包括峰對稱性(peak symmetry)、理論板數、解析度、重複性等。
- (4) 樣品允收基準修正為：「樣品測試溶液獲得之色譜圖在主峰保留時間與總峰面積應與參考溶液獲得之色譜圖相當」。
- (5) 數據分析(data analysis)：對於「峰積分」與「範例色譜圖」文字內容修正。
- (6) 驗證(validation)部分，修訂內容：
 - 刪除「use of in-house methods」段落；
 - 刪除 decision tree (guidance on application of the SEC analytical performance to a new mAb product)；

會中決議將草案內容依本次會議討論事項酌修後預計公開於歐洲藥典論壇，以廣蒐各界專家建議及意見。

二、「阿達木馬注射劑」品目編修

阿達木馬注射劑(原廠藥商品名為 Humira)係為腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)之單株抗體製劑，用於治療患有中度或重度類風濕性關節炎之患者。目前原廠藥之專利已到期，且於歐盟市場相繼有生物相似藥陸續核准上市，截至目前為止，歐洲醫藥品管理局(EMA)已核准 7 個生物相似藥，包括 Amgevita、Imraldi、Hulio、Hyrimoz/Hefiya、Idacio、Amsparity 及 Yuflyma 等。有鑑於該藥物目前仍未收載於歐洲藥典，於第 166 次歐洲藥典委員會通過指定本工作小組撰擬該品目，以提供該藥物品質要求與檢驗技術規範。由於「阿達木馬注射劑」與「英甫利嵌合單株抗體」皆屬 TNF- α 之單株抗體製劑，其品目之章節架構與已收載之「Infliximab concentrated solution」相同，包括定義(definition)、生產(production)、鑑別(identification)、檢測(test)及試驗(assay)等章節。

考量各製造廠間品質管控及檢驗規範皆不盡相同，為使該品目具有代表性，本工作小組秘書收集各製造廠提供之檢驗方法資訊，包含醣類分析(glycan analysis)、電荷異質體(charged variants)、胜肽圖譜分析(peptide mapping)、分子量大小分布層析(SEC)、毛細管電泳純度分析(CE-SDS)、效價(potency)等，並指定本工作小組之特定專家負責檢驗方法之確認，後續擬進行候選方法方法進行試驗方法共同研究，待共同研究計畫執行後，再予以評估候選方法及其允收規範收載於藥典品目之適用性。

會中負責試驗方法確認的實驗室代表報告其執行進度，依續已完成 charged variants、SEC、CE-SDS、potency 之方法確認，並已完成候選檢驗方法的選定，而醣類分析與胜肽圖譜分析之實驗尚有部分檢驗條件仍待確認驗證，期於今年度第四季前可以完成方法確

認，以利後續檢驗方法共同標定研究進行。會中討論共同標定研究計畫預計於今年 12 月開始，所以秘書會再與參與研究計畫的實驗室確認準備步驟及工作分配，並期待能於 2025 年第一季前完成研究計畫試驗及草案內容，目標於 2025 年 4 月於歐洲藥典論壇公開草案內容，以廣蒐各界專家建議及意見。

肆、心得與建議

一、汲取國際藥典運作策略與編修趨勢，精進中華藥典編修規劃

歐洲藥典目前有 60 個專家群組與工作小組持續運作，每小組平均有 20 至 40 名專家及 EDQM 工作人員共同協助歐洲藥典品目之編修，然而 EDQM 藥典部門建立許多共通文件供專家參閱，例如藥典工作指南、藥典工作基本規格、藥典格式及通則品目編修範本等，此外，各專家小組之專家涵蓋來自官方、藥典、學界及業界相關人才，並每年定期舉辦 2 到 3 次會議，凝聚各方專家意見達成共識，而歐洲藥典委員會亦每年定期舉辦 3 次歐洲藥典大會，以掌握各小組之編修進度。近幾年來，歐洲藥典更是因應新興生物製劑(如 mRNA 疫苗)或新興生物技術(NGS)等增設成立工作小組，以滿足日益增加之藥品種類品質規範需求。歐洲藥典專家群組及工作小組之實務運作策略值得中華藥典小組借鏡學習，以提升中華藥典小組之實務運作與編修規劃。

二、持續投入國外藥典相關活動，促進國際合作交流，並提升我國於國際藥典之能見度

本次出國係參與第 31 次單株抗體工作小組專家會議，與群組內專家共同討論及意見交流，針對單株抗體製劑品目及其相關檢測方法通則編修進行詳細討論，除此之外，亦參與相關檢驗方法跨實驗室合作計畫，共同檢視試驗方法的適用性與準確度，促進國際合作交流，習得之經驗將應用於中華藥典之編修，有助於中華藥典朝現代化發展，以提升藥典實質內涵及品質，以利我國藥品檢驗規格與方法能與國際接軌。

三、學習國際藥典電子化系統架構模式，促進我國中華藥典數位化管理

為提升藥典編修工作相關資訊檢索之方便性，目前 EDQM 設計多個外網系統供各小組專家使用，包括 EDQM 知識資料庫、歐洲藥典在線版、EDQM 外網和歐洲藥典在線論壇等。在討論編修議題時，相關

影響範圍的調查會並行地進行，內容涵蓋涉及的品目、行業現狀、各國藥典實施情況、專家意見等。透過這些數位化系統的管理，使用者可以透過品目名稱、編號或關鍵字搜索相關資訊，獲取修訂歷史和編修進度，有助於藥典編修工作變得更加規模化、深入和系統化。該電子化系統架構運作模式值得我國中華藥典數位化系統建置精進參考，以促成專家即時編修之可及性，有效提升編修工作效率，強化國際競爭力。

伍、 附錄



職與單株抗體工作小組主席 Dr. Jaana VESTERINEN 合影