

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加歐洲藥典委員會暨專家交流活動

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳惠芳組長

派赴國家：法國

出國期間：103年3月23日至3月29日

摘要

歐洲理事會(Council of European)下設之「歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, the Council of Europe, 簡稱 EDQM)」成立於 1964 年，對於藥品品質監控與保護公眾健康議題，在歐盟與國際間之相關領域扮演關鍵角色。

EDQM 負責協調與整合歐洲藥典(European Pharmacopoeia, 簡稱 Ph. Eur.)編修，我國於 102 年 11 月 27 日經歐洲藥典委員會(European Pharmacopoeia Commission)通過我國以「衛生福利部食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) of the Ministry of Health and Welfare)」名義，正式成為歐洲藥典委員會之觀察員。

本次出國乃係奉派擔任 Ph. Eur.觀察員代表，參加 EDQM 所召開之第 148 屆歐洲藥典委員會會議，並於會後參加專家訓練與資訊交換活動，此乃我國成為歐洲藥典觀察員後第一次派員出席該委員會會議，參與會議不但掌握歐洲藥典編修最新動態，並藉此活絡與各國代表之交流管道，以利推動我國藥品檢驗規格與方法能與國際接軌，並進行跨國合作事宜。

目次

壹、目的	1
貳、過程	1
參、會議內容重點摘要	2
肆、心得及建議.....	20

壹、目的

歐洲理事會下之歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality Medicine & HealthCare of the Council of Europe, EDQM)成立於 1964 年，為歐洲理事會(Council of European)下設機構，EDQM 負責協調與整合歐洲藥典(European Pharmacopoeia, 簡稱 Ph. Eur.)編修工作，對於藥品品質監控與保護公眾健康議題，在歐盟與國際間之相關領域扮演關鍵角色，EDQM 亦為國際稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Cooperation Scheme, PIC/S)的合作夥伴。102 年衛生福利部食品藥物管理署(簡稱食藥署) 成為 PIC/S 正式會員後，食藥署便派員拜訪 EDQM，積極尋求 EDQM 支持我方成為 Ph. Eur. 觀察員，並在多項合作議題上達成共識。

食藥署於 102 年 9 月向歐洲理事會申請為其 Ph. Eur.之觀察員，於 102 年 11 月 27 日歐洲藥典委員會(European Pharmacopoeia Commission)第 147 屆會議中，通過我國以「Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) of the Ministry of Health and Welfare」名義，正式成為歐洲藥典委員會之觀察員。食藥署於 102 年 12 月接獲 EDQM 正式通知，邀請我方指派代表出席其歐洲藥典委員會會議、推薦專家參與歐洲藥典之專家小組(groups of expert)與工作小組(working parties)及參與 EDQM 其他活動 (如藥品官方品質監控實驗室、化妝品官方品質監控實驗室等領域)。

本次出國乃係奉派擔任食藥署之 Ph. Eur.觀察員代表，參加 EDQM 所召開之第 148 屆歐洲藥典委員會會議，並於會後參加專家訓練與資訊交換活動，此乃我國成為歐洲藥典觀察員後第一次派員出席該委員會會議，以掌握歐洲藥典編修最新動態，並藉此活絡與各國代表之交流管道，以利推動我國藥品檢驗規格與方法能與國際接軌，並進行跨國合作事宜。

貳、過程

一、行程

出國人員經奉派於 103 年 3 月 23 日起程赴法國史特拉斯堡(Strasbourg,France)參加歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)所召開之第 148 屆歐洲藥典委員會會議暨專家交流活動，並於 3 月 29 日返抵國門。行

程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要
3 月 23-24 日 (日~一)	起程 (台北—法國史特拉斯堡)
3 月 25 日-26 日上午(二~三)	出席第 148 屆歐洲藥典委員會會議 (148th SESSION OF THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION)
3 月 26 日下午-27 日上午(三 ~四)	參加專家訓練與資訊交換活動
3 月 28-29 日 (五~六)	返程 (法國史特拉斯堡—台北)

參、會議內容重點摘要

一、第 148 屆歐洲藥典委員會(Ph. Eur. Commission)會議 (3 月 25 日-26 日上午)

歐洲藥典委員會(Ph. Eur. Commission)現有 38 個會員，涵蓋歐洲國家、波斯尼亞和黑塞哥維那、馬其頓、土耳其、烏克蘭、前南斯拉夫共和國等計 37 個歐洲國家。會議一開始係由主辦單位 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 進行開場致詞並介紹與會之各會員國代表、觀察員(有來自台灣、新加坡與以色列的代表)及四位專家小組的主席，同時亦介紹 EDQM 之新進人員與說明該機構之人員異動情況等。其後由歐洲藥典委員會的主席來自盧森堡的 Dr. Jean-Louis Robert 進行主持委員會會議，會議議程主要包括：

- (一) 秘書 Mrs. Cathie Vielle 介紹 Ph. Eur. 編修 database 之最新版本
- (二) 由委員會審查及通過來自各會員國所推薦參與專家小組與工作小組的名單。
- (三) 歐盟 EMA 與 CHMP/CVHP Quality Working Party 報告相關活動，包括：完成修訂之 guidelines (如 Guideline on process validation for finished product-revision)，並已置於 EMA 網頁上，相關修訂中 guidelines 之進度報告(如 Guideline on the selection of sterilization process for Drug Product、Guideline on Quality of bio-equivalence of topical products、Definition of starting materials for the syntheses of the active substance 等)。

(四) Ph. Eur.專家小組(Groups of Experts)與工作小組(Working Parties)報告，並由委員會進行討論與表決：

1. 目前運作中並於會上報告的專家小組包括：Group 1, Group 6 (Biological Substances), Group 6B, Group 7 (Antibiotics), Group 9, Group 9G (Medical gases), Group 10A (Organic Chemistry-synthetic products), Group 10B (Organic Chemistry-synthetic products), Group 10C (Organic Chemistry-synthetic products), Group 10D, Group 11, Group 12, Group 13A (Phytochemistry), Group 13B, Group 13H, Group 14, Group 15, Group 15V, Group 16, Group P4 (Procedure)。
2. 工作小組(Working Parties) 係針對特定議題而成立，目前運作中並於會上報告的工作小組包括：ALG、Bacterial endotoxins test (BET)、CE、CEL、CLAR、CND、COL、Carbohydrate Production and Compounding of (CRB)、CRP、Chromatographic separation techniques (CST)、Gene Therapy Products (GTP)、Dialysis solution (DIA)、EXT、FPM、FRC、GLS、HCP、HM (Heavy Metals)、HMM、Homoeopathic raw materials and stocks (HOM)、ICP、Inhalanda (INH)、MAB、MQH、MSL、Non-biological complexes (NBC)、Procedure 4 BIO (P4Bio)、Process Analytical Technology (PAT)、POW、PRP、PST、RCG (Raw Materials for the production of cellular and Gene transfer products)、ROP、SIT、SRP、Standard Terms (ST)、Statistics、Sutures (SUT)、Traditional Chinese Medicine (TCM)、VSADM、WAT、Propellants (HFA)、Live Biotherapeutic Products (LBP)、Pharmaceutical preparations (PHP)、Vitamins (VIT) 等。

(五) 審查及通過與通過的 Ph. Eur. 新增案文 (New text) 及修訂案文 (REVISED TEXTS)，新增及經修訂的案文將刊登在 Ph. Eur. 的補篇 8.4，並自 2015 年 4 月 1 日起在 37 個歐洲國家生效。

1. 通過的新增案文 (New text)
 - 通則 (GENERAL CHAPTERS)
2.5.40. Methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonate in active substances 活性物質中之甲基，乙基和異丙基苯磺酸
 - 個論 (MONOGRAPHS)

中草藥(Herbal drugs and herbal drug preparations)：Barbary wolfberry fruit 枸杞子 (2612), Eplerenone (2765), Imatinib mesilate (2736), Polyoxypropylene stearyl ethe (2602), Rosuvastatin calcium (2631), Tizanidine hydrochloride (2578), Tolterodine tartrate (2781), Zanamivir hydrated (2611)。

本次會議委員會共通過了 8 項新的 monograph，其中有 2736 及 2631 兩種活性物質，仍在專利保護，係與研發公司經 P4 程序之合作案。主席 Dr. Louis Robert 表示「由於採用這兩種新的 monograph，P4 的程序再次證明其功能，以確保 Ph. Eur.能緊貼著醫療實務發展，並涵蓋了創新產品的品質。

2. 通過的修訂案文(REVISED TEXTS)

經修訂的個論名單和更新後通過的工作方案版本都將在 EDQM 網站上公佈，以告知藥典使用者他們需要知道的未來歐洲藥典變化；所有修訂的 Ph. Eur. monograph 草案，應公開徵詢意見，以確保他們的適用性與充足性。

● 通則 (GENERAL CHAPTERS)

2.4.25. Ethylene oxide and dioxin;

2.6.25. Avian live virus vaccines: tests for extraneous agents in batches of finished product 禽流感活病毒疫苗：試驗在成品的批次外源因子;

3.1.1.1. Materials based on plasticised poly(vinyl chloride) for containers for human blood and blood components 基於增塑聚(氯乙烯)集裝箱人體血液及血液成分的材料;

3.1.1.2. Materials based on plasticised poly(vinyl chloride) for tubing used in sets for the transfusion of blood and blood components 基於增塑聚(氯乙烯)用於在套用於血液和血液成分的輸液管的材料;

3.1.10. Materials based on non-plasticised poly(vinyl chloride) for containers for non- injectable, aqueous solutions 基於非增塑的聚(氯乙烯)，用於容器的非注射的水溶液原料；

3.1.11. Materials based on non-plasticised poly(vinyl chloride) for containers for dry dosage forms for oral administration 基於非增塑的聚(氯乙烯)，用於容器的乾燥劑量形式用於口服給藥的材料；

3.1.14. Materials based on plasticised poly(vinyl chloride) for containers for aqueous solutions for intravenous infusion 基於增塑聚(氯乙烯), 用於容器的用於靜脈內輸注的水溶液原料;

3.2.1. Glass containers for pharmaceutical use 玻璃容器藥物用;

3.2.2. Plastic containers and closures for pharmaceutical use 塑料容器和密封件用於藥物用途;

5.8. Pharmacopoeial harmonisation 藥典協和;

5.12. Reference standards 參考標準。

● 個論(MONOGRAPHS)

Dosage forms: Parenteral preparations 注射劑(0520), Vaccines for veterinary use – Brucellosis vaccine (live) (*Brucella melitensis* Rev. 1 strain) 動物用疫苗 – 布氏桿菌病疫苗(活)(布氏桿菌致 1 株) (0793), Radiopharmaceutical preparations and starting materials for radiopharmaceutical preparations-Techneium (99mTc) etifenin injection 放射性製備及原料的放射性藥物製劑 – 鐳(etifenin)注射液 (0585), Homoeopathic preparations – Methods of preparation of homoeopathic stocks and potentisation 順勢療法製劑 – 儲備溶液製備(2371), Alprostadil (1488), Ammonium bromide (1389), Arachis oil, refined (0263), Carbidopa (0755), Carisoprodol (1689), Carrageenan (2138), Cetostearyl isononanoate (1085), Chlorhexidine dihydrochloride (0659), Ciprofloxacin (1089), Ciprofloxacin hydrochloride (0888), Cocoyl caprylocaprate caprylocaprate (1411), Colistin sulfate (0320), Demeclocycline hydrochloride (0176), Detomidine hydrochloride for veterinary use (1414), Doxycycline hyclate (0272), Doxycycline monohydrate (0820), Drospirenone (2404), Fluocinolone acetonide (0494), Haemodialysis, solutions for (0128), Hydralazine hydrochloride (0829), Levamisole for veterinary use (1728), Levamisole hydrochloride (0726), Lisinopril dehydrate (1120), Marbofloxacin for veterinary use (2233), Oxaliplatin (2017), Potassium bromide (0184), Rice starch (0349), Sodium bromide (0190), Sodium chloride (0193), Sodium citrate (0412), Sorbitol, liquid (crystallising) (0436), Sorbitol, liquid (non-crystallising) (0437),

Squalane (1630), Stearic acid (1474)

- (六) 會中亦一致決定通過阿塞拜疆(Azerbaijan)觀察員之申請案，這使得觀察員的數目增為 27 個。目前歐洲藥典之 27 觀察員遍佈全球六大洲，包括：阿爾巴尼亞、阿爾及利亞、阿根廷、亞美尼亞、澳大利亞、阿塞拜疆、巴西、加拿大、中國、格魯吉亞、以色列、馬達加斯加、馬來西亞、摩爾多瓦、摩洛哥、白俄羅斯共和國、幾內亞共和國、哈薩克斯坦共和國、新加坡、俄羅斯聯邦、塞內加爾、南非、敘利亞、突尼斯、美國、台灣(TFDA)及世界衛生組織 (WHO)。
- (七) EDQM 報告其原料品質認證(Certification of Suitability)相關活動、生物標準化計畫(Biological Standardisation programme)之進度；委員會並同意通過採納 EDQM 製備的對照標準品(reference standards)。
- (八) 歐洲藥典委員會下屆會議將訂於 2014 年 6 月 17-18 日。2014 年 10 月亦將慶祝 50 週年紀念。

二、專家交流活動 Meeting with all chairs of the Ph. Eur. Groups

(3 月 26 日下午-27 日上午)

本次專家交流活動由 EDQM 首長 Dr. Susanne Keitel 親自主持，並率領相關部門主管參與，EDQM 出席人員主要包括：

- Ms Cathie VIELLE, Head of the European Pharmacopoeia Department
- Dr. Emmanuelle Charton, Head of Division B, European Pharmacopoeia Department
- Dr. Ulrich Rose, Head of Division A, European Pharmacopoeia Dept.
- Dr. Hans-Joachim Bigalke, Head, Division of Publications and Enterprise Systems (DPM)
- Dr Andrea Lodi, Head of Laboratory Department (DLab)
- Dr. Karl-Heinz Buchheit, Head, Department of Biological Standardization, OMCLs Network & HealthCare (DBO)
- Mrs Helene Bruguera, Head, Division of Certification of Substances (DCEP)
- Mr Vincent Egloff, Head, Division of Reference Standards and Samples (DRS)
- Mr. Pierre Leveau, Head of the Quality, Safety & Environment Division

(QSED)

26 日下午就以下議題進行專題解說：歐洲理事會(European Pharmacopoeia Department) 與歐洲藥品品質與衛生保健局 (EDQM) 之介紹、歐洲藥典委員會與主席團(presidium)之角色組成責任與工作方式、專家群與工作小組-主席與秘書處之角色、歐洲藥典之導讀(General Notices, General chapters and monographs)、產品專論(Specific monographs)。27 日上午就以下議題進行專題解說：EDQM 之 DPM, DLab, DBO, DCEP, DRS, QSED 等不同部門在歐洲藥典正文發展之角色以及他們與專家群及工作小組的合作、產品專論闡述及 CRS/HRS 標準品建立之聯結、國際調合及其對於歐洲藥典正文之闡述過程的影響、介紹 EDQM 網頁及 Pharmeuropa 網頁, Extranet, 知識庫(knowledge database)等。

(一) **歐洲理事會(the Council of Europe)及歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM)**

1. 歐洲理事會(the Council of Europe)

a. 成立：由愛爾蘭、比利時、丹麥、法國、荷蘭、盧森堡、挪威、瑞典、義大利和英國等 10 個國家共同發起，並於 1949 年 5 月 5 日成立於法國斯特拉斯堡之國際組織，目前組織內總計有 47 個成員國。



b. 成立宗旨及目標：歐洲委員會宗旨為建立歐洲大陸成為一個共同民主和法律領域，確保並尊重其人權、民主和法治之基本價值，其主要目標：

- (1)保護人權，多元民主及法制。
- (2)增進認知並鼓勵發展具特異性及多樣性之歐洲文化。
- (3)尋找歐洲社會所面臨挑戰之解決方案
- (4)藉由政治支持，立法和憲法改革鞏固歐洲之民主穩定

c. 歐洲理事會任務

- (1)提供各會員國間相互合作之法律基礎。
- (2)成立秘書處辦理協調事務及增進成員國間之活動。
- (3)作為活化歐洲國家間交流計畫之協助組織。

d. 現任秘書長為挪威代表 Mr. Thorbjorn Jagland，任期自 2009 年 10 月 1 日至 2014 年為止，故本年度 6 月份將進行下任秘書長改選。

2. 歐洲藥典(European Pharmacopoeia)發展史

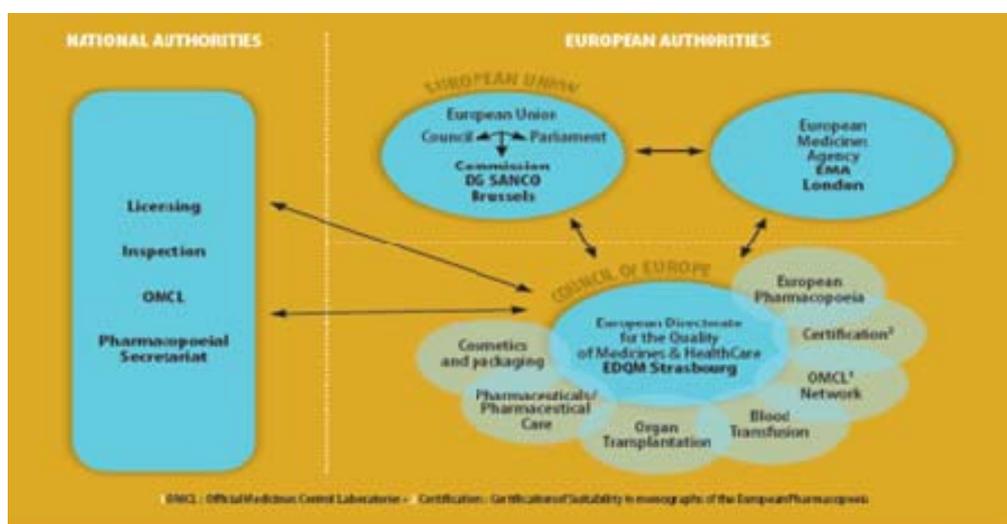
- 西元 1963 年歐洲委員會各成員國開始討論並策劃建立對藥品共同市場應設置統一標準(common standards)以控管品質(quality)。
- 西元 1964 年由比利時、荷蘭、盧森堡、德國、法國、義大利、瑞士及英國共 8 國完成歐洲藥典之編纂。歐洲委員會並於當年將歐洲藥典定為開放公約，以促進歐洲的藥品自由流通。
- 西元 1975 歐洲藥典正式納入歐盟藥品法規(EU pharmaceutical legislation)與歐洲經濟區(European Economic Area, EEA)
- 西元 1994 歐洲聯盟(European Union, EU)簽署歐洲藥典公約(EP convention)，並成立官方藥品品質管制實驗室，並對有效物質(active substance)設立認證程序。
- 西元 2007 年針對輸血醫學及器官移植進行管理。
- 西元 2008 年強化打擊偽劣醫療藥品之管理。
- 西元 2009 年針對化妝品及食物包材進行管理。
- 西元 2014 年出版第 8 版歐洲藥典
- 至 2014 年歐洲藥典現今總計有 37 個會員國及 27 個觀察

3. 歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM)

- EDQM 為歐洲理事會下轄的一個理事會，並依據 1964 年通過之歐洲藥典公約成立。EDQM 員工數約 300 名，設有 9 個部門，並由會員國提供約 1,200 名科學或技術專家，主要目標為藉確保醫療及健康照護

器材之品質，維持基本人權可獲保障。

- EDQM 係為國際間公共衛生學領域之領先機構，藉由增進醫療產品及健康照護器材研究發展、協助上市前審查作業及後市場監測等作為，確保公眾衛生。同時對於對於產品所訂定之品質標準、用藥安全及其安全使用程序等，被公認為世界的科學標干，此外 EDQM 亦建立對於輸血醫療、器官移植及消費者的健康問題訂定區域性指南與標準。
- EDQM 主要業務如下：確保藥品及醫藥相關產品之品質(編纂歐洲藥典與適性認證)、醫藥產品後市場品質監測、打擊偽劣醫藥品、輸血及器官、組織與細胞移植管理、製藥及醫藥保健管理、消費者健康安全保護。
- EDQM 在歐洲管理網絡係與歐洲聯盟(European Union)下的歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA)、健康與消費者管理處 (Directorate General for Health & Consumers)及歐洲各國家醫藥衛生主管機關保持密切之合作。



圖、EDQM 與歐洲夥伴之合作關係

- EDQM 負責協調與整合歐洲藥典(European Pharmacopoeia, EP)編修。

(二) 歐洲藥典委員會介紹(European Pharmacopoeia Commission)

1. 「歐洲藥典委員會」為歐洲藥典(Ph. Eur.) 之管理與決策單位，由 37 個成員國代表(每個會員之代表團最多 3 位) 與歐盟(DG-SANCO 代表

及 EMA 代表)所組成，一年有三次的歐洲藥典委員會會議(3 月、6 月及 11 月)，並開放給觀察員參加(如：WHO，巴西、俄羅斯等也是)，而專家群之主席(Chairs of Groups)也歡迎參加該委員會會議，一年至少參與一次。

2. 委員會之領導階層(每屆任期為 3 年)，包括：

- (1) 1 位主席：由代表團三分之二之多數票選出(每代表團只有一票)，為保持主席之中立，當選主席者則不能再擔任是原代表團的一員。
- (2) 2 位副主席：由代表團三分之二之多數票選出(每代表團只有一票)，當選後可續任原代表團。
- (3) 主席團：由委員會之主席、2 位副主席、EDQM 的 Director 及藥典委員會之秘書所組成。主席團之義務與職責包括：

- 在委員會的各會期之間參予籌備工作，並致力籌備委員會討論的項目，以促使委員會之決策過程順利。因此，主席團可在各會期之間召開會議，前述各會議報告由秘書準備。
- 主席團要提出一套關於歐洲藥典之一般政策與角色之建議，交由委員會討論；陳述其工作優先順序的決定標準，並明訂其任期內(未來三年)工作方案的優先重點。在每個會期後，主席團可重新檢視工作計畫，以供委員會重新考慮。
- 就專家團及工作小組的職責提出一套提案，交由委員會討論；並為每個專家群組及工作小組的專家提名提出適當選拔標準。
- 為專家群組及工作小組的組成，依據各代表團提出之候選人，準備一個提案，交由委員會進行討論。

總之，主席團負責進行專家群組及工作小組的任命準備(包括概述其職責與組成)、籌備委員會將討論的項目以促使委員會之決策過程順利、以及明訂其任期內工作方案的優先重點，乃是其主要職務。本次會議邀請前任主席 Dr. Marianne Ek (瑞士籍，任期 2010.06~2013.06)分享其擔任主席的經驗談。

3. 歐洲藥典委員會的功能

- (1) 決定 Ph. Eur.工作計畫及應用於工作中的一般通則方針；
- (2) 任命專家群組(Groups of Experts)及工作小組(Working Parties)，包括同意新群組的創設(例如：重金屬工作小組)及舊群組之再啟動(例如: Group 16)；
- (3) 核准同意專家團及工作小組之職責範圍，定義專家(experts and specialists)的挑選標準(由秘書處提草案送主席團，主席團同意後遞送給委員會成員)；
- (4) 選舉各群組主席(Group Chairs)，並核准同意主席團所提出關於專家群組及工作小組組成人選(experts and specialists)之提名建議。
- (5) 負責工作計畫之管理
 - 核准工作計畫的增補及撤銷，確保依循相關 Ph. Eur.程序規則及工作指引
 - 年度工作計畫之進度管理，委員會通常在 3 月會期上進行。
 - 主席定期跟委員會報告工作計畫的進度，著重在進度未符合預期之項目及落後原因。
 - 主席在秘書處的支援之下，必須為分配給各專家團及工作小組之工作進度負責，因此必須建立執行工作的計畫，與成員國協商分配工作，並確保對於目標與執行期限達共識。
- (6) 評估 Ph. Eur.個論及通則之增/修訂及廢止建議案，核准修訂計畫的要求、同意登載或廢止 Ph. Eur.的所有文本。
- (7) 分配各專家團及工作小組之工作項目，回顧年度工作計畫之總進展。

4. 工作計畫之管理

- (1) 提出成立工作計畫之請求：請求可能來自
 - 國家藥典主管當局(NPAs)
根據工作指引，當在 Ph. Eur.範疇下之國家個論(National Monographs)有任何增修時，由該國之藥典主管當局(NPA)透過其 Ph. Eur.代表團負責將資訊傳送到秘書處，然後由秘書處將建議案傳送給所有的代表團。

- 專家團 (Groups of Experts) 及工作小組 (Working Parties)
- 製造商，經由秘書處或 一個 NPA
- 其它歐洲組織，比如: 歐洲藥品管理局(EMA)
- EDQM
- 但有時候也有來自第 3 國藥典或組織(例如：國家中醫藥管理局，State Administration of Traditional Chinese Medicine，SATCM)

(2) 成立的工作計畫，必須符合以下的條件：

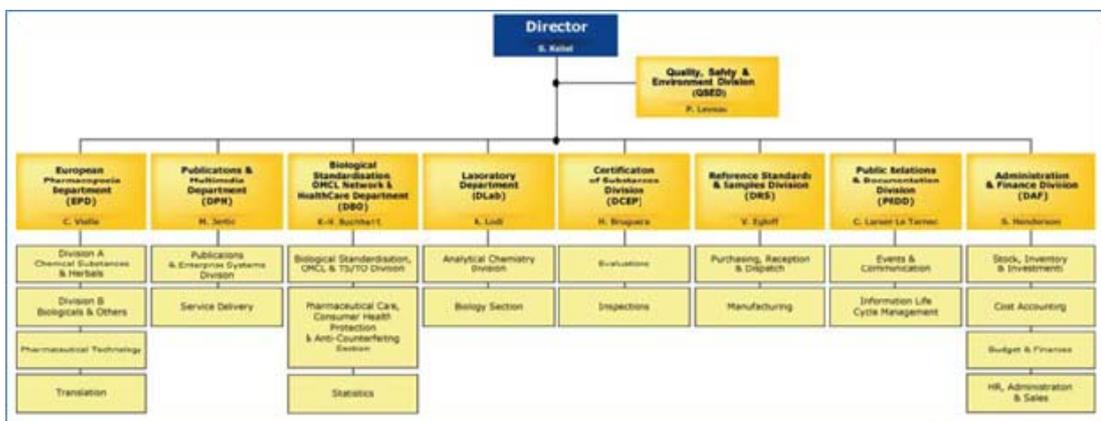
- 至少有 2 個代表團感到興趣
- 所有的請求案會以問卷形式送到代表團，調查其興趣及收集回饋
- 文章內容是在歐洲藥典的範圍下。
- 沒有代表團反對。

(3) 秘書處彙整工作小組設置請求案相關資料，並提交摘要給委員會。

(4) 考量下述因子來衡量工作計畫之優先順序，包括：病人的安全議題、擬修改的內容與性質、CEP (Certificates of Suitability)的數量、在歐洲已核准的學名藥數量(monograph 的預期使用量)、來自 EMA/PDG(European medicines agency/pharmaceutical discussion group)的請求，及 3Rs 計畫(Replacement, Reduction, Refinement)。

(三) EDQM 各部門與歐洲藥典編修之整合分工

圖一、EDQM 組織架構圖



1. EDQM 共設有 4 個部門(Departments)及 5 個組(Divisions)，包括：歐洲藥典部(European Pharmacopoeia Department, EPD)、公共關係與多媒體部(Publications and Multimedia Department, DPM)、實驗室(Laboratory Department, DLab)、生物標準暨 OMCL 網絡與衛生保健部(Biological Standardisation, Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL) and HealthCare Department, DBO)、CEP 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)、公共關係與文件組(Public Relations and Documentation Division , PRDD)、行政與財務組(Administration and Finance Division, DAF)及品質安全環境部(Quality, Safety & Environment Division, QSED)。EDQM 組織架構詳圖一。
2. 歐洲藥典部(European Pharmacopoeia Department, EPD)主要任務為擔任歐洲藥典委員會的秘書處，負責整合與協調 EP 編修計畫，負責召開相關常設專家組(Permanent group of experts)及特定工作小組(ad hoc specialized working parities)等會議，與專家小組共同編撰 Ph. Eur.通則和專論，並確保 Ph. Eur.及相關技術文件，正確翻譯成歐洲理事會的兩種官方語言：英語和法語。
3. 其他與歐洲藥典編修工作相關部門，包括：實驗室(DLab)、生物標準暨 OMCL 網絡與衛生保健部(DBO)、CEP 認證組(DCEP)、標準品與樣品製備與供應組(DRS)及品質安全環境部(QSED)，會中各部門分享其與 EP 內容開發之參與及分工，摘要如下：

(1) 實驗室(Laboratory Department, DLab)

EDQM 實驗室透過提供分析研究，供發展 Ph. Eur.文本（通則和專著），並透過建立相應的參考標準品(reference standards)，其為歐洲藥典做出了重要貢獻，包括：

- 參與專家小組會議；
- 密切合作制定藥典個論，尤其是仍在專利保護下的物質(P4 程序)；
- 根據要求進行分析實驗工作

另，EDQM 實驗室參與 WHO 國際抗生素標準物質（International

Standards for Antibiotics, ISA) 和國際化學參考標準品 (International Chemical Reference Standards, ICRS) 的設立。並對於歐洲官方藥品檢驗實驗室網絡(OMCL) 和世界衛生組織 (WHO) 推動能力驗證計劃 (Proficiency Testing Scheme, PTS) 的研究。

- (2) 生物標準暨 OMCL 網絡與衛生保健部(Biological Standardisation, Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL) and HealthCare Department, DBO)

該部門主要負責的生物標準化計畫(Biological Standardisation Programme, BSP)是與歐盟共同建立的，以追求生物製品標準化為目標，透過建立生物標準品(BRP)、開發新分析方法，並根據 3Rs(完善、減少及替代動物實驗)原則來驗證替代方法。為實現這個目標，所有相關伙伴參加了合作研究，該部門並擔任官方藥品控制實驗室網絡的秘書處(Secretariat of the General European OMCL Network, GEON)，並盡可能與 WHO 共同進行研究，以節省各方實驗室資源開支，在生物製品標準化方面國際化。

- (3) CEP 認證組(Certification of Substances Division , DCEP)

該部門主要負責執行原料品質符合 Ph. Eur. 個論規定之認證 (Certification of Suitability of the monographs of the European Pharmacopoeia, CEPs)，CEP 證書制度成立於 1994 年，為原料藥製造廠及歐洲產品許可證核發單位提供集中原料藥品質審查服務，並負責製造廠的 GMP 實地查廠。CEP 證書得到 Ph. Eur. 成員國和其他國家認可，CEP 證書以 EU 藥品法規為標準，藥品上市許可申請人可用來證明其原料要符合 EU 法規要求。

- (4) 標準品與樣品製備與供應組(Reference Standards and Samples Division, DRS)

該部門負責製備、儲存及銷售/供應 Ph. Eur. 參考標準品，目前已有 2200 個化學、生物或草藥物質，其使用範圍已擴大到歐洲(佔 68%) 以外地區，如印度(8%)、美國(6%)、中國(4%)、其他亞洲國家(4%)。該部門有專屬的製備場所，於負壓手套箱與潔淨室中進行分裝工作。其專業水準亦促成了與 WHO 的合作，如:EDQM 被 WHO 指

定為抗生素標準品(ISA)保存中心，2010年起 EDQM 也負責 WHO 國際化學標準物質(ICRS)的銷售。該部門亦收集樣品，供編修精進 Ph. Eur.個論時之分析檢驗用。

(5) 品質安全環境部(Quality, Safety & Environment Division, QSED)

該部門負責 EDQM 的品質/安全和環境管理體系之發展與維護，以求不斷提高 EDQM 的產品和服務，並負責放行 EDQM 所製作參考標準品和樣品。

(四) 歐洲藥典導讀—通則概述(General chapters)及通則正文(General monograph)

1. 通則概述(General chapters)

通則概述可避免重複於正文(monograph)中詳述相同之檢驗方法、提供標準方法於尚無正文時使用，但可能須進行分析方法確效，提供對設備與設備驗證之一般要求。另，有些通則(如拉曼光譜法)雖沒被正文引用，但其可供製造廠使用之指引。

通則概述本身並非強制性要求，如第 5 章 general texts 收載之指引(guidance or guideline)、推薦法(recommendation)及考量法(consideration)，但若通則概述於通則正文或產品正文中有要求，則變成標準一部分，屬強制性規範。

2. 通則正文(General monograph)

通則正文是強制性規範，通則正文分 2 大類，即原料類及劑型類，依各正文適用範圍，可用於所有不同物品及各種不同劑型，General monograph 與 individual monograph 均為強制性規範，可為互補，且因通常有其特定之適用範圍，因此各製造廠需確認其製造之產品須符合哪一個正文規範。

(1) 原料類(classed of substances)

本類可再以製造方法、來源及危險因子細分，因屬強制性規範，殘留溶劑或 TSE/BSE 等品管檢驗不收載於通則正文中，一般需參考各成品類別正文，如人用疫苗正文(vaccines for human use)。

以藥用原料正文(substances for pharmaceutical use, <2034>)為例，本

正文適用於所有製藥過程中使用之原料，不論其是否有再收載於產品正文中，內容包含賦形劑之使用、原料之特殊等級與形式、多型態(polymorphism)及殘留溶劑等等，自 6.5 版起，須報告有機不純物及其鑑別與驗證證果。

(2) 劑型類(dosage forms)

本類包含錠劑、膠囊、無菌製劑等特定之劑型類別，可以依給藥途徑(route of administration)細分，本類別主要適用於上市前查驗登記，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檢驗，並經主管機關核准。

以藥用製劑/成品(pharmaceutical preparations, <2619>)為例，本正文原則上不適用於臨床試驗用藥品，但主管機關可能會要求製造廠符合其標準；歐洲藥典有提供主成分、賦形劑及成品之對照標準品可為製造廠使用，但不提供如何製備對照標準品及標準品品質管制之指引。

(五) 歐洲藥典導讀－產品個論(specific monographs)篇

1. 現行 Ph. Eur.收載產品個論狀況

Ph. Eur.各章節編纂係以藥物使用安全為最優先考量，並須有下列條件：

- 經歐洲藥典委員會成員國主管機關評估並確認可安全使用之產品。
- 使用經核准之合成方式確認產品內不純物質(impurity profile)。
- 具備有健全且經確校的分析方法。

統計目前 Ph. Eur.第八版內含 2,500 餘篇個論，用於規範各產品之品質，使用時除須符合個論所提及之各項要求外，亦應符合於總論所提及之相關規範。分析目前個論所收載之產品依其形式可分為：

- 原料藥(active pharmaceutical ingredients, APIs)。
- 賦形劑(excipients)。
- 最終成品(finished products)。

其中以最終成品形式收載的藥物主要為疫苗(vaccine)、血漿(sera)、血液製劑(blood products)、放射性藥物(radiopharmaceuticals)及胰島素藥劑(insulin preparations)等四類產品，化學類藥品則為未來新增最終成品個論之標的。若以產品類別進行區分，化學類藥品於個論所佔篇數達

53.7%為最高，而順勢療法(Homoeopathy)於個論所佔篇數僅佔 0.5%為最低，其他各類產品個論篇數所佔總個論篇數百分比統整如表一。

表一、各類產品個論篇數比例

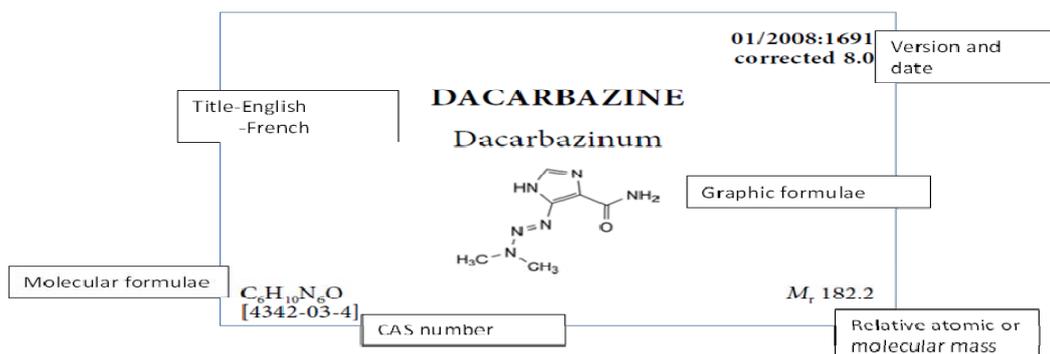
產品別	百分比
化學藥品類(Chemicals)	53.7%
中草藥類(Herbals)	11.0%
抗生素類(Antibiotics)	6.2%
油脂類(Fats)	5.1%
生物藥品類(Biologicals)	3.4%
人用疫苗類(Human vaccine)	4.7%
動物用疫苗類(Vet. vaccine)	4.7%
調控制劑類(Dosage forms)	3.0%
放射性藥物類(Radiopharm)	2.9%
塑料產品類(plastics)	2.1%
血液製劑類(Blood derive.)	1.8%
醫用氣體類(Gases)	0.8%
同類療法類(Homoeopathy)	0.5%

2. Ph. Eur.個論之統一撰寫及編載格式：

(1) 第一部分 基本資料

- 版次(version)及核定時間(Date)：以「版次/年分：產品代號」方式進行標示方式。
- 標題(title)：以英文或佐以法文方式標示名稱，通常使用國際非專利學名藥品(International Nonproprietary Name for Pharmaceutical Substances, INNs)，並用於產品標示需求。
- 分子式及結構式(Molecular and graphic formulae)。
- 相對原子量或分子量(Relative atomic or molecular mass)。
- 化學文摘設編號(Chemical Abstracts Service number)。

以 Ph. Eur.第 8 版 DACARBAZINE 為例，撰寫方式如圖二。



圖二、Ph. Eur.個論撰寫範例

(2) 第二部分 定義(Definition)

- 化學命名(Chemical nomenclature)。
- 規格含量(content)：應以方法極限方式表示，如以液項層析方式測定者須標示純度(purity)及量測不確定度(variability)。以微生物學方式測定者，須以最低活性(minimum activity)方式標示。以生物學方式測定者則以比活性方式(specific activity)標示。
- 有關藥典個論對產品之定義係指無溶劑的物質(Solvent-free substance)，除非另有標示，否則可應用於所有等級之產品，亦可能提及使用範圍。

(3) 第三部分 製程(production)

- 編章節內容會提及製造所需之設備(instructions)、相關原料(source material)、製造程序(manufacturing process)、確校方法及製程中檢驗(in-process testing)等項目，而相關規定係由成員國主管機關所建立。
- 若為生物性藥品，若無法於最終成品定義比活性時，應於製程章節內容中標明。
- 在疫苗產品部分，有關製程部分的撰寫最為詳實。

(4) 第四部分 特性(Characters)

在特性章節所標示之內容並非分析規格，主要是提供分析人員如外觀(appearance)、溶解度(solubility)及吸溼度(hygroscopicity)等產品訊息。

(5) 第五部分 鑑別(Identification)

可區分為 first identification 及 second identification，其中 first identification 屬於強制性的規範，而 second identification，則因較不精確主要提供藥局調劑(pharmacies)時使用。

(6) 第六部分 檢驗(tests)

- 以化學、物理學及色層分析方式測試產品之有機性純度或無機性純度等科學數據。
- 檢驗項目中，以不純物檢測最為重要，一般會於個論中提及產品內已知即可被檢測出之不純物質(specified impurities)或其他可被偵測的不純物(other detectable impurities, ODIs)。
- 若以色層分析法進行不純物測試(impurity test)時，需使用不純物質之化學參考標準物(chemical reference standard, CRS)協助分析確認不純物。
- 有關不純物質歐洲議會另以法案訂定，產品之不純物質與其最大容許值應以合適之方式加以測試並提出說明(Directive 2003/83/EC)。
- 有關新興核准產品之不純物控制(impurity control)規定以變更為"當藥典個論內容有不充分處，會員國主管機關應通知歐洲藥典委員會，而被懷疑之產品許可持有者應提供更詳細的說明及其應用資料與歐洲藥典委員會"。

(7) 第七部分 殘留試劑(residual solvents)

一般在歐洲藥典個論內，不會包含殘留試劑之說明，除非有以下 2 種形況：

- 溶劑經常被提及且限定於該個論產品。
- 溶劑只被提及並限定於該個論產品，且成分大於 0.5%。

(8) 第八部分 分析(assay)

- 一般使用物理化學之分析方法，亦可能採用生物學、免疫學或微生物學方式。
- 若使用色層分析法，則需使用對應之表準品，另通則(general chapter)2.2.46 另規定重複試驗次數。

(9) 第九部分 儲存(storage)

- 本章節非屬強制規定。
 - 產品應依各論所提及之規定進行儲存。
- (10) 第十部分 標示(labeling)
- 本章節係依據國家及國際規範。
 - 標示所規定之內容係屬個產品所必須如含量(nominal value)
 - 標示非僅指可於產品瓶身讀取資訊，亦包含包裝(package)、仿單(leaflet)及成績書(certificate of analysis)
- (11) 第十一部份 功能性相關特徵(Functionality-related characteristics)
- 本章節非屬強制規定，且屬於個論的其他項目。
 - 章節內容主要為提供產品參數資訊可能包含測試方法、極限(limit)、可接受度(tolerance)、標示需求(label claim)，撰寫時並可能使用原產國或提供者之語言。

(六) 歐洲藥典與美國及日本的國際調和(Pharmacopoeial harmonisation)

為促進法規協和，以期減少藥品開發、生產與品質管制的成本，避免重複性檢演及縮短上市時間等，1989 年歐洲藥典、日本藥典(JP)及美國藥典(USP)三方成立藥典討論小組(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)。PDG 每年 2 次定期於歐洲、日本與美國召開會議 WHO 亦以觀察員身份參與會議。

PDG 藥典條文協和的程序包括：Stage 1 定義與協和對象；Stage 2 Ph. Eur., JP 與 USP 內文及相關確效數據的調查；Stage 3 專家委員會(expert committee)審查(4-6 個月)；Stage 4 正式採納(2 個月)；Stage 5 達成共識；Stage 6 各區公布與執行；Stage 7 歐美日各區藥政法規的接受(ICH-Q4B)。

2012 年 2 月 WHO 另啟動了世界藥典國際會議(International meeting of World Pharmacopoeias)，並提出 Good Pharmacopoeial Practice (GPhP)，以其促進各國藥典及各藥典權責機關間的合作。

肆、心得及建議

一、秉持 Refinement 完善、Reduction 減少及 Replacement 替代動

物實驗之 3Rs 原則，精進分析方法開發。

以非動物試驗方法取代傳統的動物試驗法乃是未來趨勢與發展方向。

二、推動我國中華藥典與國際接軌

我國中華藥典多以參考集歐、美、日等國藥典，經過長期的資料彙整、分析、研討、修正與審查後，出版作為我國應用管理之準繩、品質規範之依據。隨國際間醫藥水準進步迅速，各種分析方法不斷更新，新藥品、新劑型陸續問世，為使國內之藥品品質、製藥水準、藥品檢測與鑑別方法符合國際標準，中華藥典與國際接軌勢在必行。

2012 年 WHO 已啟動了世界藥典國際會議(International meeting of World Pharmacopoeias)，開放給全球各藥典權責機關參與，以其促進各國藥典及各藥典權責機關間的合作。惟，礙於台灣之外交敏感性，我國參與 WHO 相關計畫(包括世界藥典國際會議)恐仍舊存在外交與政治議題之考量。所幸我國已成為歐洲藥典的觀察員，更應積極參與相關會議與活動，以免在藥典國際整合上被邊緣化。本次出席會議即促成食藥署參與 EDQM 之國際化生物標化計畫(Biological Standardisation Programme)，這將是深化藥典國際合作之切入點。

三、他山之石，可以攻錯－EDQM 各單位對於歐洲藥典編修之資源整合。

藥典作為藥商確保藥品品質之準繩、品質規範之依據，必須經常地修正內容，核對藥典內所列之藥品規格、鑑別試驗及含量測定方法；同時為掌握世界各國藥業之脈動，配合新藥開發、檢驗方法之更新及政令宣改，藥典必須持續進行編增修訂工作。EDQM 投入相關資源與人力於歐洲藥典編修，除主要負責部門外，其他部門亦整合資源投入相關工作，彼此相輔相成，成就歐洲藥典的國際公認度及 EDQM 的聲望，例如：EDQM 以其專業水準促成 WHO 指定其為抗生素標準品(ISA)保存中心，並負責 WHO 國際化學標準物質(ICRS)的銷售。反觀我國，對於中華藥典編修的投入，EDQM 的運作可供我方參考。