

出國報告（出國類別：其他-國際會議）

## 2015 年歐洲藥典委員會第一次會議

服務機關：行政院衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳惠芳組長、林美智科長

派赴國家：法國

出國期間：104 年 3 月 15 日至 104 年 3 月 21 日

報告日期：104 年 5 月 11 日

## 摘要

藥典為藥品之品質標準與檢驗方法之技術規範，為各國藥品管理之依據，其中以歐洲藥典 (European Pharmacopeia, 簡稱 Ph. Eur.) 最具代表性，其編修係由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopeia Commission) 執行，該委員會係一國際性組織，目前計有 38 個會員及 27 個觀察員，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，獲邀參與相關委員會會議。

歐洲藥典委員會秘書處係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, 簡稱 EDQM) 之下之歐洲藥典部門 (European Pharmacopeia Division) 負責辦理歐洲藥典委員會相關行政事務。而 EDQM 負責整合歐洲等 75 家官方藥品品質監控實驗室 (Official Medicines Control Laboratories, 簡稱 OMCL) 之分工、能力試驗及上市後品質監測計畫等，在歐洲藥品品質管控方面扮演關鍵角色。

本次出國係參加 2015 年歐洲藥典委員會會議第一次會議，會中了解歐洲藥典編撰過程、重點及運作模式，並與各國代表進行藥品品質與檢驗技術意見交流，透過本次會議掌握國際藥典最新編修趨勢，以精進中華藥典之編修，加速國際協和化。出國人員陳惠芳及林美智另於會後拜訪 EDQM 之負責 OMCL 部門，了解該部門業務之運作，除歐洲藥品品質管制、分工機制及建立打擊不法藥物網路資訊系統運作外，近年也加入化粧品及醫療器材等工作項目，與食品藥物管理署業務類似，未來並將積極尋求與 EDQM 之合作交流機會，強化國際合作關係。

## 目次

|                 |    |
|-----------------|----|
| 壹、目的.....       | 1  |
| 貳、過程.....       | 2  |
| 參、會議內容重點摘錄..... | 3  |
| 肆、心得.....       | 27 |
| 伍、建議.....       | 29 |

## 壹、目的

藥典為藥品之品質標準與檢驗方法之技術規範，為各國藥品管理之依據，其中以歐洲藥典 (European Pharmacopeia, 簡稱 Ph. Eur.) 最具代表性，其編修係由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopeia Commission) 執行，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，獲邀參與相關委員會會議。另歐洲理事會下之歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, the Council of European, 簡稱 EDQM)負責歐洲藥典之編修及藥品品質管制等業務。

歐洲藥典委員會一年舉辦三次會議，本次出國係參加 2015 年歐洲藥典委員會會議第一次會議，藉由出席年初會議，了解歐洲藥典編撰過程、工作重點及運作模式，並與各國代表進行藥品品質與檢驗技術意見交流。透過本次會議掌握國際藥典最新編修趨勢，以精進中華藥典之編修，加速國際協和化。並拜訪 EDQM 之官方藥品品質監控實驗室(Official Medicines Control Laboratories, 簡稱 OMCL) 部門，了解該部門對於藥品品質管制之運作，分工機制及建立打擊不法藥物網路資訊系統運作機制等，促進雙方之合作交流，本次拜會並了解申請 OMCL 準會員(associated member)程序，未來將規劃申請成為 OMCL 會員，透過會員制度能快速分享資訊，有效利用檢驗資源降低非法產品之流通，以提升我國藥品品質，確保國人用藥安全。

## 貳、過程

出國人員奉派於 104 年 3 月 15 日赴法國斯特拉斯堡(Strasbourg, France)參加歐洲理事會下設之歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)所召開之第 151 屆歐洲藥典委員會會議暨參訪歐洲藥品品質與衛生保健局之官方藥品品質管控實驗室 (official medicines control laboratories, OMCL), 並於 104 年 3 月 21 日返抵國門, 行程及工作紀要如下表:

| 日期  | 行程/工作紀要   |
|---|---|
| 104 年 3 月 15 日(日)~<br>104 年 3 月 16 日(一)   | 啟程(台北-桃園機場-法國巴黎-法國斯特拉斯堡)  |
| 104 年 3 月 17 日(二)~<br>104 年 3 月 18 日上午(三) | 參加第 151 屆歐洲藥典委員會會議<br>(151st session of the European Pharmacopoeia<br>Commission) |
| 104 年 3 月 19 日(四)                         | 參訪歐洲藥品品質與衛生保健局之官方藥品品質<br>管控實驗室  |
| 104 年 3 月 20 日(五)~<br>104 年 3 月 21 日(六)   | 返程(法國斯特拉斯堡-法國巴黎-桃園機場-台北)  |

## 參、會議內容重點摘錄

### 一、參加第 151 屆歐洲藥典委員會會議

歐洲藥典委員會(Ph. Eur. Commission)成員以歐洲國家為主體，目前共有 38 個會員(37 個會員國及 1 個歐盟組織)及 27 個觀察員。本次會議參加者主要來自歐洲地區國家，如瑞典、英國、法國、奧地利、丹麥、德國、瑞士等國，觀察員有來自蘇聯及台灣的代表等人。會議開始由主辦單位 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 致歡迎詞，接著由主席 Dr. Jean-Louis Robert 簡單介紹歐洲藥典委員會組織並感謝 EDQM 幫忙籌辦此次大會，並歡迎各國代表與會，也簡單介紹首次參加之專家計 3 位。會議主要議程如下：

- (一) 大會秘書報告第 150 次委員會議紀錄及成果，計新增 13 項案文(New Texts)，修訂 28 篇個論(Revised Monograph)及 6 章總則(Revised General Chapters)，修正與更新資料將會放於 EDQM 網站，通知未來藥典內容變動，以上將收錄於歐洲藥典補篇 8.7，並自 2016 年 1 月 1 日起於歐洲 37 個會員國生效。
- (二) 秘書處報告，下分主席團會議報告(Report of Presidium Meeting)、國家藥典中個論通知(Notification of National Monographs)及 QbD for Analytical Methods 等，報告重點略述如下：

#### 1. 主席團會議報告(Report of Presidium Meeting):

略述第 149 次會議(2014 年 6 月)成果，說明第 150 次歐洲藥典委員會會議(2014 年 11 月)幾項重要事項：(1) 辦理 MG (General Methods)工作小組(Working Party)主席票選。(2) 請求修改吸入劑(Inhalation) (0671)章節，但目前電子煙法律地位未明下，需再蒐集更多資訊，將電子煙列入歐洲藥典工作計畫中，意見徵求回饋期，將提請委員會不要將增加吸入劑個論之修訂工作列入計畫中。(3) 加速修訂 Human Antithrombin III Concentrated (0878)。(4) 氯化鎂(Gallium trichloride)溶液(2464)重新標示，瑞典專家審查目前限量是 0.001%，透過現有資料，建議限量為 0.01%，

主席建議可詢問 EMA (European Medicine Agency)之 Safety Working Party，是否有獨立單位可再就安全性審查評估現有文獻，以形成修正要求，並能跟上限量建議，而非因製造能力。(5) 順勢療法工作小組 (HOM Working Party)之優先零項目工作計畫 (Priority "Zero" items on the work programme of the HOM Working Party)，建議先做市面上最常登記之草藥產品調查。

另，生物組(Biological Groups)在 2014 年 9 月小組會議後，提出工作計畫為撰寫指引以提供替代方法使用並針對現行使用產品先提出個論草案。主席團建議，可與業界一起召開會議，請業界提出完整案例及建議。未來製劑部分交由 Group P4 (Group Procedure 4)辦理。而 ICH Q3D 元素不純物(Elemental Impurities)則由 HM WP (HEAVY METAL WORKING PARTY) 辦理。

其他國際合作如第四屆世界藥典國際會議 (4<sup>th</sup> International meeting of world pharmacopeias: Good Pharmacopeia Practices (GPhP)，已於去年 10 月 8-10 日於斯特拉斯堡舉行，EDQM 局長指出使用 harmonisation 此名詞目前有困難，因此在優良藥典規範(Good Pharmacopeial Practices, GPhP)下必須定義此名詞。

## 2. 國家藥典中個論訊息通知:

歐洲藥典委員會接獲會員國藥典內容變更後，於本次會議上報告如下:

(1) 法國藥典之變動有二，一為修訂 Bergamot oil(佛手柑)，另一為修訂順勢療法使用之氟化鈣，(2) 奧地利藥典修訂 Carrageenan (Irish moss)。

## 3. QbD for Analytical Methods:

英國藥典委員會 Secretary & Scientific Director Dr. Samantha Atkinson 發表「MHRA/BP Analytical Quality by Design Feasibility Study-Update」研究成果。該計畫自 2012 年開始，並邀請業界參與。以 Atrovastatin 錠劑作設計可行性研究標的物。研究重點與結果包括開發之分析目標總則

(Analytical Target Profile)，在 95% 機率下可以準確分析含量範圍在 70% 至 130%，比較藥典原料藥分析方法與業界之製劑分析方法，分析各影響因子對準確度與精密度影響，先進行預試驗，實驗設計如萃取條件(緩衝液 pH，溶媒組成等)、層析(解析度，對稱性、分析時間)、溶液安定性(光+溫度)、分析重複性，製圖比較更因子對於分析之影像。整體而言，獲得穩固分析方法、提升對方法了解力。未來可用於執行任何可能分析設計之驗證、訂定分析管制策略，執行精準度及實驗室間試驗，最後將試驗可行性研究成果發表。

#### (四) EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY) 歐洲藥品管理局報告相關活動

##### 1. HMP (Committee on Herbal Medicinal Products)

- (1) 同意採納歐盟 Herbal Monograph 中之地衣(Lichen islandicus)、銀杏葉(Ginkgo folium)、茶樹葉(Melaleuca alternifolia)、仙鶴草(Agrimoniae herb)、金英花(Eschschollziae herba cum flora)等 5 品目，及修訂樺葉(Betulae folium)及紫錐花(Echinaceae purpureae)等 2 品目。
- (2) 同意採納歐盟草藥 Herbal Monograph 草案中已公開徵詢之常春藤葉(Hedera folium)及地椒(Thymi herba)/報春花根(Primulae radix)等 3 品目。同意採納歐盟 Herbal Monograph 草案葛縷子油(Carvi aetheroleum)、香芹子(Carvi fructus)、Sabalis serrulatae fructus、Crataegi folium cum flore、Myrtill fructus recens 及 Myrtilli fructus siccus 等 6 品目。
- (3) 委員會採納指引文件: Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids 及 Draft Guideline on the use of the CTD (common technical document) format in the preparation of registration application for herbal medicinal products for public (EMA/HPMC/71049/2007 Rev.2)。

##### 2. GMP/GDP 稽查員工作組(Inspector Working Group) (EMA/EC/HMA)

有關輸入藥品 GMP 指引發展已列在 Annex 21，歐盟目前正對 GMP 章節作修正包括；第五章製造、Annex 1 (無菌產品製造)、Annex 13 (臨床試驗管理)、Annex 15 (定量及確效)、Annex 16 (Certification by a Qualified Person and Batch Release)、Annex 17 (Parametric Release)。其他如 Guideline on Formalized Risk Assessment for Ascertaining the Appropriate Good Manufacturing Practices for Excipients of Medicinal Products for Human Use、Guideline on the Principles of Good Distribution Practice for Active Substances for Medicinal Products for Human Use 及 GMP for Advanced Therapy Investigational Medicinal Products 等。

### 3. EMA 其他工作

成立 20 年，也負責罕病產品、草藥、兒童用藥及 Advanced Therapy Medicines。2012 年創立藥物安全監視風險評估委員會(Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRPC)，2015 年開始從事指標性政策如臨床數據發布，期能鞏固歐洲藥品決策，並提供予病人、健康照護專業人士、製藥業及學界前所未有之透明度。

### 4. CHMP (Committee for Medicinal Products for human Use)/CVMP QWP

(Committee for Veterinary Products for Human Use) (Quality Working Party)

6 項主要活動如下: (1) 完成 Guideline on Quality of Oral Modified Release Products and on Quality of Transdermal Dosage forms，發布於 EMA 網站。

(2) 正進行 Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form (CPMP/QWP/846/96) 之修訂，如被採納後，續將公開徵詢意見。(3) 撰寫 Guideline on Chemistry of Active Substances、Guideline on Selection of Sterilisation Process for Drug Products、Active Substances and Primary Packaging、Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products 及 Reflection Paper on Quality Aspects of Medicines for People 等 5 項，如取得 QWP 採納，後續進行公開意見徵詢。(4) Reflection paper- The Chemical

Structure and Properties Criteria to be Considered for the Evaluation of New Active Substance (NAS) Status for Chemical Substances，已被 QWP 採用之，正等候公開徵詢。(5) Reflection paper - The Use of Co-Crystals and Other Solid State Forms of Active Substances in Medicinal Product 已進入公開徵詢階段。(6) 研議新的 Reflection paper - The Dissolution Specification for Immediate Release Products。

與 EDQM 有諸多之合作，如容器封蓋標準之需求、藥典之 hydrates、EDQM 有關化學不純物草案指引、抗生素自微生物分析至化學分析之發展、線上訓練課程及不純物計畫等，EMA 將針對不純物計畫結果發表於 Pharmedica，已徵詢各界意見。QWP 目前所參與 ICH 活動有 ICH Q3D、產品週期管理(Q12)及 API 起始物(Q11)。其他工作如辦理 Assessor 訓練課程，產品週期研討會等。

#### (五)與其他組織活動報告

歐洲藥典與美國藥典、日本藥典及英國藥典等均有合作及藥典協和化計畫，目前由各國合作草擬 Working document。目前共計 9 章節，其中 Section 8 及 Section 9 由美國藥典委員會(USP)報告草擬之內容。Section 8: PRINCIPLES OF COLLABORATION AND EXCHANGES AMONG PHARMACOPEIAS 敘述國際藥典會議可溯自 1902 年，直到 1989 年，才有進展，歐洲藥典、日本藥典及美國藥典組成藥典討論群組(Pharmacopeia Discussion Group, PDG)，WHO 於 2003 年成為觀察員，藥典討論群組工作在於協和賦形劑個論(excipient monographs)及通則(Key general test methods, general chapters)。

目前合作方向，以發展雙邊及多邊合作以達協和標準。如歐洲藥典及美國藥典共同研究未來之統一(prospective harmonization)之先期試驗，以原開發商所申請品做資訊交流。另外英國藥典、日本藥典、韓國藥典、國際藥典及美國藥典在原料藥、製劑及賦形劑個論合作。其他雙邊合作及商議(arrangement)，如 adopt-adapt agreement，使藥典可以自由使用或採行(adapt)其他國家標準，

促使協和統一標準。

藥典協和化高峰會議起於 2011 年，而全球藥典高峰會議(the Global Summit of the Pharmacopeias)及世界衛生組織世界藥典國際化會議(the World Health Organization's International Meeting of World Pharmacopeia)以上會議均已整合至世界衛生組織世界藥典國際化會議。2012 年 WHO 列出 49 本藥典，其中之 29 本屬於歐洲理事會國會員國及歐洲藥典。世界衛生組織世界藥典國際會議重點，包括發展優良藥典規範，發展藥典固定論壇，發展沒有適當藥典標準之重要藥品文件，開發對於所有藥典個論及總論共同性資料庫。整合個論發展，包括重要性藥物但藥典沒有所需之標準。固定每年召開會議，可由有意願國主辦協助 WHO 秘書處工作。促進藥典科學性討論。

Section 9: COLLABORATION WITH STAKEHOLDERS，定義利害關係人(STAKEHOLDERS)如管理單位及官方實驗室、稽查及考核單位、業界、合作實驗室、健康專業者、病人及 Patient interest groups 等。在發展藥典標準中，與利害關係人合作，降低其疑惑。而合作方式如辦理使用者教育訓練、專家、業界溝通論壇，執行工作計畫中與管理者溝通、立即回應關係利害人之要求，與國際協和化組織交流活動、發展草案標準辦理 workshop、藥典方法透明化等。

## (六) ESSENTIAL/GENERAL TEXTS FOR ADOPTION 報告

### 1. 藥典協和化

先就通則部分進行，比較美、日及歐洲藥典內容，再進行協和，目前有比較 electrophoresis、thermal analysis、amino acid analysis、sulfated ash、sterility、friability of uncoated tablets、specific surface area by gas adsorption、powder flow、optical microscopy、particle size distribution estimation by analytical sieving、uniformity of dosage units 等內容，就國間差異性大小，考慮是 2 國或 3 國參與。

### 2. Hydroxypropyl cellulose, low-substituted

由 Group CEL (Cellulose Ethers)報告，有關國際協和化編修內容，其中性狀描述部分尚未取得各國一致性同意。

3. Sodium laurilsulfate (SDS)

由 Group 13H (Fatty Oils and Derivatives)報告，在國際協和化下已修訂鑑別、Non-esterified alcohol、硫酸鈉及含量測定等內容，然在性狀描述部分尚未取得各國一致化同意。

4. Saccharin Sodium (SDS)

由 Group 10A (Organic Chemistry-Synthetic Semi-synthetic Products) 報告，在國際協和化下已修訂鑑別、溶液外觀、酸度或鹼度及易碳化物質等內容，然在性狀描述部分尚未取得各國一致化同意。

5. Determination of metal catalyst or metal reagent residues

秘書處要求修正，依照 ICH Q3D 執行，於 2016 年 6 月適用於新藥申請，2017 年 12 月適用於許可之藥品。

(七)專家群組 (Group of Experts) 報告，並就內容於委員會中討論與表決

目前運作中專家群有 20 組，以下就各專家群報告重點略述如下：

1. Group 1 (Microbiology)

Group 1 去年共舉行 2 次會議及 1 次電話會議。會議重點為 2014 年 6 月會議修訂 5.1.1. 滅菌產品配製方法(Methods of preparation of sterile products)，已於 Pharmedropa 26.4 (2014 年 10 月) 徵求意見。另修訂 5.1.2. Biological indicators of sterilization，將於 Pharmedropa 27.3 (2015 年 7 月) 徵求意見。修訂 5.1.6. Alternative microbiological methods，已於 Pharmedropa 27.1 (2015 年 1 月)徵詢意見。新增 5.1.11. Test for bactericidal and yeasticidal activity，用於直接接觸皮膚或黏膜，將公開於 Pharmedropa 27.2 (2015 年 4 月)徵詢意見。

Group 1 與 Group 12 (Dosage forms and dosages form method)被請求針對測試 orodispersible films 做修訂，因此同步修訂 5.1.4. Microbiological

quality of non-sterile preparations and substances for pharmaceutical use 及 2.6.12. Microbiological examination of non-sterile products-microbial enumeration tests。兩章節已於去年 11 月提委員會討論是否可納入國際協和化議題，並獲委員會同意，正等候 PDG 回復意見。

未來將蒐集 5.1.1.、5.1.2.、5.1.4.、5.1.6.、5.1.11. 及 2.6.12.等章節之意見回饋後討論修正內容。

## 2. Group 6 (Biological and Biotechnological Products)

修訂 2.2.31. 電泳 (Electrophoresis) 內容，修正 (Corrections) Insulin, bovine(將列入歐洲藥典補篇 8.6)、Insulin preparation, injectable、Insulin, porcine、Insulin, human 及 Goserelin 等 5 篇個論。因應藥典協和化要求，修訂 Somatropin injection。

Group 6 目前有專家人數 29 人，專家會議時間是去年 4 月及 9 月。2014 年新增 Somatropin solution for injection 及修訂 4 篇個論(IFN alfa-2、Follitropin、Filgrastim、Buserelin)。目前有 6 篇新個論(Filgrastim injection、Fondaparinux、Interferon beta 1b、Octreotide、Pentosan 及 Terlipressin)，其中 1 篇 Terlipressin 已公開於 Pharmedica，修訂 13 篇個論，其中 6 篇已公開在 Pharmedica。

## 3. Group 6B (Human Blood and Blood Products)

新增 2.7.34. Assay of Human C1-Esterase Inhibitor 及個論 Human C1-esterase inhibitor concentrate (2818)及修訂 Human Coagulation factor XI (1644)及 2.6.15.Prekallikrein activator 2 篇。

Group 6B 未來將針對與 anti-Hepatitis A virus content 相關之 Human plasma (pooled and treated for virus inactivation)(1646) 及 Human coagulation factor IX (rDNA) concentrated solution (2522)之個論進行編修工作。

## 4. Group 7 (Antibiotics)

Group 7 專家考量 Meropenem trihydrate 有合成及半合成方式，因此修訂個論內容。另小修(Minor revision)個論 Mitomycin (降低含量測定檢體與標準品取量)、Doxycycline hyclate (略修 related substance，提供更詳細移動相配製方式)及 Ivermectin(更新試驗結果判定方式改用相似之滯留時間)。由於 Daunorubin HCl (0622)，具致突變性及致癌性，且無所需之實驗設備，因此工作小組希望能移除此工作計畫。

Group 7 報告去年新增 11 篇個論，其中 Phenoxymethylpenicillin tylosine phosphate 及 Tacrolimus 已發表於 Pharmeuropa 26.1，修訂 Demeclocycline、Sulbactam sodium 及 Piperacillin 等 3 篇個論，目前尚有 72 篇個論待完成。因此，在 2015 年預定完成 80 篇個論，目前完成 Chloramphenicol 及 Minocycline 兩篇，並已公開於 Pharmeuropa 26.1，也依 EMA 要求增加 Teicoplanin 項目，本次會議請求刪除 Daunorubin HCl 之編修。

#### 5. Group 9 (Inorganic Chemistry)

德國聯邦藥品暨藥物研究院(Federal Institute for Drugs and Medical Devices，BfArM)提出修訂如下 3 篇個論：(1) Magnesium sulfate monohydrate(1543)之鑑別 B，(2) Potassium sulfate (1622)之含量測定，(3) Sodium sulfate anhydrous (0099)之含量測定。

Group 9 目前有專家 4 位。2014 年所新增個論 Sodium selenite (anhydrous)，配合國際協和化修訂 Sodium hydroxide、Potassium hydroxide 及 Sodium selenite pentahydrate 等 3 篇，以上均已被採納。2015 年預定新增 3 篇個論(Formic acid、Magnesium aluminometasilicate 及 Aluminum stearate)，目前正修訂 Acetic acid, glacial 等 10 篇個論，另配合 ICH Q3D 需再修訂 83 篇，此外，配合國際協和化計畫計有 Calcium carbonate 等 4 篇。

#### 6. Group 9G (Medicinal Gas)

Group 9G 目前實質性工作計畫是編修 Intermix Gases，正進行 Acetylene 1% in nitrogen、Carbon oxide 5% in nitrogen 及 Methane 3% in nitrogen 之

研究，另也評估一氧化碳分析方法 I (2.5.25)，以其他試劑取代 Chromium oxide 之可能性。

7. Group 10A (Organic Chemistry-Synthetic Semi-Synthetic Products)

修訂 Clomipramine hydrochloride (889)、Nalidixic acid (701)及 Trimipramine maleate 鑑別法及 related substance 部分。

Group 10A 目前有 11 位具有實驗能力專家，相較 Group 10B 20 位及 Group 10C 15 位，人力明顯不足，將降低產出成果，邀請有意願專家參與活動。2015 年工作計畫，需新增 14 篇個論及修訂 73 篇個論，其中 54 篇尚未開始執行。2014 年發表於 Pharmeuropa 有 16 篇。藥典委員會採納 13 篇，其中新增 Triclabendazole for veterinary use 及修訂 Benzocaine 等 12 篇，相較於 2013 年 17 篇、2012 年 19 篇及 2011 年 14 篇少。

8. Group 10B (Organic Chemistry-Synthetic Semi-Synthetic Products)

新增 Dienogest (2732)，修訂 Nimodipine (1245)、Fentanyl (1210)、Methylprednisolone (0561)、Methyltestosterone (0410)、Tamoxifen citrate (1046)及 Estradiol valerate (1614)等 6 篇，小修 Halothane (0393)、Midazolam (0936)及 Hydrocortisone acetate (0334)等 3 篇，請求修正 Methylprednisolone hydrogen succinate (1131) 等 11 篇。

Group 10B 報告 2015 年計畫新增 13 篇個論，修訂 46 篇個論，然有 24 篇尚未執行。發表於 Pharmeuropa 有 16 篇(新增 5 篇，修訂 11 篇)。2014 年歐洲藥典委員會採納 18 篇(新增 2 篇、修訂 7 篇及小修 9 篇)等，本次會議提出 10 篇個論。目前遇到問題是修訂個論，增加新不純物，但卻難以取得不純物，或取得量少而無法執行確效。雖與業界合作，然業界對於需求量少欲生產販售較不感興趣，歐洲以外藥廠也越來越不願意合作提供批次資料及產品與對照品。

9. Group 10C (Organic Chemistry-Synthetic Semi-Synthetic Products)

新增 Cisatracurium besilate (2763)及 Rabeprazole sodium (2868)計 2 篇，修

訂 Azelastine hydrochloride (1633) 1 篇，小修 Ramipril (1368)，請求修改 Etoposide (0823) 水分測定由 2.5.12 變為 2.5.32。

Group 10C 報告目前專家人數，於 2014 年由 16 人增加為 18 人。2014 年至今已辦理 3 場會議。工作計畫方面，2014 年委員會通過新增 6 篇個論。2015 年工作計畫預定完成 16 篇個論，其中 4 篇已發表於 *Pharmeuropa*，8 篇正進行中，有 1 項成分雖於 2011 年列入工作計畫，但因等待檢體，尚無法執行。2014 年委員會通過修訂 4 篇，小修 9 篇；2015 年預計修訂 9 篇個論，目前有 3 篇已發表於 *Pharmeuropa*，2 篇至本次會議議報告，4 篇正進行中。

#### 10. Group 10D (Organic Chemistry-Synthetic Semi-Synthetic Products)

新增 Ropinirole hydrochloride (2604) 及修訂 Glyceryl trinitrate solution (1331) 之不純物分析方法及規格。比利時代表要求修訂 Ether (0650) 之儲存環境。

Group 10D 報告目前有 7 位專家(來自業界、學校及 OMCL)，1 年舉行 2 次會議。主要工作是持續修訂胺基酸個論，現已完成 2 篇收載於歐洲藥典補篇 8.5。前 3 個胺基酸成分目前正進行氨試驗，將有些小修訂內容。回顧 2014 年，修訂 5 篇，其中 3 篇收載於歐洲藥典補篇 8.5，小修 5 篇，其中 1 篇收載於歐洲藥典補篇 8.4，1 篇收載於歐洲藥典補篇 8.5。2015 年準備發表於 *Pharmeuropa* 有 Cystine 等計 6 篇，新增 Ezetimibe 等成分計 10 篇，持續修訂有 Carbocysteine 及 Lysine acetate 2 篇。

#### 11. Group 11 (Organic Chemistry-Synthetic Semi-Synthetic Products)

新增 Thiocolchicoside hydrate (2814) 及 Thiocolchicoside crystallised from ethanol (2896) 2 篇個論。因應上述新增個論要求修訂 Colchicine (0758)，更新 related substance。

Group 11 報告專家群有 7 位，均來自業界，希望有更多專家如學界及 OMCL 參與。預計執行 35 篇個論，Group 11 所修訂 API 多屬老藥，有

些來自天然，有些作為合成來源，方法老舊要修正，且 **unspecified impurities** 達 0.1% 以上。又不純物常無法取得，或因量少廠商較無意生產或不願與 EP 合作等困境目前所遭遇問題。

#### 12. Group 12 (Dosage Forms and Dosage Form Methods)

瑞典代表提出注射劑於不同章節規範有不一致情形，建議可以用 2.6.30. **Monocyte-activation test** 取代 2.6.8. **Pyrogen test**，德國代表提議應注意注射劑充填過量體積問題，Group12 認為測試注射劑抽出量，涉及技術而非藥典事務，應自計畫中移除。

Group 12 說明該群組雖未提出新的個論或通則，但正與瑞典合作，研擬玻璃體內注射劑，視為另一種注射劑型。而 1 包內有 26 或 39 個極小錠之劑型，目前歸類為 **Granule**，因此須修正 **Granule**。

#### 13. Group 13A (Herbal Drugs and Herbal Drug Products)

修訂 **Matricaria flower** 洋甘菊花萃取物(0404)個論，德國代表提出修訂 **Mentha Piperital Oil, Peppermint oil** (0405)分析方法，瑞士代表提出山桑子 (**Bilberry fruit, dried**) (1588)鑑別項增加接骨木莓(**Elderberry**)種子數目之描述。

Group 13A 報告 2014 年委員會採納個論計有新增 1 篇及修訂 6 篇，而發表於 **Pharmeuropa** 個論有新增 4 篇及修訂 2 篇，總計 13 篇。2015 年預定完成 65 篇個論，其中新增 23 篇，42 篇需修訂。另 2014 年被要求須修訂 6 篇，5 篇為新增，已列入工作計畫中。分析被採納新增或修訂之個論，多係引入 **HPTLC** 法、顯微鏡檢粉末及更新分析方法。2014 年更新分析 3 種 **Senna** 植物中 **hydroxyanthracene glycosides** 之方法，新增七葉樹 (**Horse-Chesnut**) 種子及標準化乾燥萃取物之 **Escin** 分析，改以 **HPLC** 法取代傳統 **UV** 測定，將發表於 **Pharmeuropa** 徵詢意見。近年精油規格議題越來越引起興趣，為解決問題，希望能擴大專家參與。

#### 14. Group 13B (Herbal Drugs and Herbal Drug Products)

修訂 Boldo leaf (1396)鑑別法 B 及 Boldo leaf dry extract (1816)水分測定與含量測定。修訂吐根(Ipecacuanha root) (0094)、Ipecacuanha tincture, standardised (1530)、Ipecacuanha, prepared (0093)及 Ipecacuanha liquid extract, standardized (1875) 之鑑別法，增加 HPTLC 鑑別方法。

Group 13B 報告自去年 6 月自今，於委員會提出案文(新增 13 篇，1 篇小修)，另委員會要求再修訂 5 篇。今年計畫需完成 55 篇個論(新增 23 篇，修訂 32 篇)，主要修訂內容為以 HPTLC 鑑別含 flavonoid 之中草藥及移除毒性試藥之使用。希望能於明年完成草案 2.8.25. Qualitative

High-performance thin-layer chromatography of herbal drugs and herbal drug preparations 及白樺葉等 7 種植物個論，將發表於 Pharmeuropa。

15. Group 13H (Fatty Oils and Derivatives, Polymer)

新增 Sodium lauroyl sarcosinate (2542) 個論 1 篇

16. Group 14 (Radiopharmaceutical Preparations)

新增個論 Technetium (99mTc) oxidronate injection (2376)

17. Group 15 (Human Vaccines and Sera)

新增個論 Haemophilus type b and meningococcal group C conjugate vaccine (2622)，修訂 Haemophilus type b conjugate vaccine (1219)、Meningococcal group C conjugate vaccine (2112) 及 Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) (2150)、Meningococcal polysaccharide vaccine (0250)、Pneumococcal polysaccharide vaccine (0966) 及 Typhoid polysaccharide vaccine (1160)等 5 篇之 title of the test。

Group 15 提出新增 Live attenuated influenza vaccine (2772) 已被採納。修訂 2.7.14. Assay of hepatitis A vaccine、5.2.3. Cell substrates for the production of vaccines for human use、Immunonephelometry for vaccine component assay (20735)、Polio vaccine (oral) (0215), 2.6.19. Test for neurovirulence of poliomyelitis vaccines (oral)，已發表於 Pharmeuropa，徵

詢意見中。

18. Group 15V (Veterinary vaccines and sera)

新增 5.2.13. Healthy chick flocks for the production of inactivated vaccines for veterinary use，發表於 *Pharmeuropa*，徵詢意見中。Borreliosis vaccine (inactivated) for dogs (2907)因確效問題，希望計畫暫緩。Infectious bovine rhinotracheitis vaccine (2674)及修訂通則 Cell Culture for the production of veterinary vaccine (5.2.4)、Brucellosis vaccine (live) for veterinary vaccines (0793)及 Vaccine for veterinary use (0062) 已向委員會提出申請。

Group 15V 目前成員有 26 位，考量不同區域有不同動物疾病故需再徵求各領域專家目前缺地中海區專家。

19. Group P4 (Procedure 4)

新增 Entecavir monohydrate (2815)、Gadobutrol monohydrate (2735)、Gefitinib (2866)、Pregabalin (2777)、Sitagliptin phosphate monohydrate (2778)及 Sitagliptin tablets (2927)等 6 篇個論。小修 Celecoxib (2591)及 Sevoflurane (2269) 等 2 篇個論。因應德國代表要求修正 Tiotropium bromide monohydrate (2420) 及 Pregabalin (2777)不純物部分。

Group P4 呼籲更多的專家加入，目前僅有 12 個成員，歡迎的其他專家之加入討論，研議未來優先工作項目。雖然 EDQM 於 2014 年幫忙解決但樣本來源，特別是來自歐洲以外的採購，但廠商支持度降低，是目前所面臨之問題。

2014 年委員會通過 Group P4 所提之新增 3 篇個論(Imatinib mesilate、Pirfenidone 及 Rosuvastatin calcium)。修訂 Fulvestrant，小修 4 篇。2015 年預定工作計畫是完成 35 篇個論，目前有 26 篇新原料藥個論，其中 5 篇將於本次會議中報告，4 篇發表在 *Pharmeuropa*，4 項正進行實驗。5 篇正寫草案，已收到製造商提供有 2 篇，尚有 5 篇等待製造商提供。9

篇新的成品個論涵蓋錠劑至溶液劑。其中 1 篇於本次委員會報告，由製造商提供有 2 項，等待從製造商提交的有 6 篇。

(八) 工作小組(Working Party)報告，並就內容於委員會中討論與表決

1. BET (Bacterial Endotoxin Test) Working Party

BET 工作小組報告進度:去年第一次會議討論後與 EDQM 合作，修訂

5.1.10. Guidelines for using the test for bacterial endotoxins、2.6.30.

(Monocyte activation test, MAT)及 2.6.8. Pyrogens，發表於 Pharmeuropa。

2. CEL (Cellulose ethers) Working Party

小修 Microcrystalline cellulose and carmellose sodium (2050)個論，增加

hygroscopic 於性狀描述。配合分析儀器改良，修訂 2.2.9. Capillary

viscometer method。

CEL 工作小組報告進度:去年舉行 1 次電話會議及 1 次正式會議，遇有特

別議題則透過郵件及口頭討論。整理美、日及歐洲藥典所收載 Cellulose 品目不同，未來國際協和化將遇困難。

3. COL (Colour Instrumental) Working Party

有關 USP 及 JP 對於 Coloring measurement 問題，已回應並於 2014 年 9

月將草案交予給 USP 及 JP。EDQM 實驗室找鈷替代物，可能用胭脂紅

(Ponceau 4R)，氯化鈷雖未列於 REACH Annex XIV，仍在評估試驗可行性。

4. CRB (Carbohydrate) Working Party

小修 Sorbitol (0435) 個論中 Related substance 方法及明確寫出檢測水分所

使用溶劑。德國代表要求修訂 Wheat starch (0359)，由於 Wheat starch 含

有微量 Gluten，且極難去除，此不純物無法被個論內容涵蓋，因此建議強制標示，並應定其限量。

CRB 工作小組報告進度: 2014 年有 2 篇通過委員會審查，今年有 1 篇

(Sorbitol)於會議中報告，另外 Galactose 已發表於 Pharmeuropa，Lactose

monohydrate 等 7 篇已發佈草案，Wheat starch、Dextran I for injection 及 Xanthan gum 等 3 篇，起擬草案中，希望能發表於 Pharmedica 27.3 (2015 年 7 月)。

5. CRP (Production and Compounding of Radiopharmaceutical Preparations)

Working Party

為提供配製放射藥品具有品質，CRP 工作小組新增通則 5.19.

Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals，首次公開於

Pharmedica 23.4，收到 190 份意見，經修改後再次公開於 26.2，約收到 150 份意見，經追蹤發現多數是建議至藥典委員會尋求同意，於本次會議中報告。

6. CST (Chromatographic Separation Techniques) Working Party

鑒於偵測器之不同，參數不同會影響層析結果，因此英國代表提出要求修訂 2.2.29. Liquid chromatography。

CST 工作小組報告進度:一年舉行 1 次會議，如有需要時採電話會議。歐洲藥典正與夥伴協和層析技術，因此 2.2.46. Chromatographic separation techniques 將再擬草案，送交 USP 及 JP，以完成協和化。

7. DIA (Dialysis Solutions) Working Party

DIA 工作小組除了編修 Concentrated solutions for haemodiafiltration，也小修 peritoneal dialysis haemo(dia)filtration。Peritoneal dialysis solution 之鉛及氯試驗協和化尚須努力。目前總氯化物試驗使用 dibutyl phthalate 作試劑，已獲同意改用電位滴定法，將整理收集所有數據後，發表於 Pharmedica 徵詢意見。

8. FRC (Functionality-Related Characteristics) Working Party

修訂 Poly(vinyl alcohol) (1961)個論中之黏度、酯價及 IR 吸收光譜。

9. HCP (Host-Cell Proteins) Working Party

完成 2.6.34. Host cell protein analysis 草案，主要以 ELISA 分析，公開於

Pharmeuropa。

10. HM (Heavy Metals) Working Party

HM 工作小組提出要求修訂 2.4.2. Arsenic，隨著分析方法之進展，以往使用溴化汞試紙，可以改用 Silver diethyldithiocarbamate 溶液檢測。

11. HOM (Homeopathic Raw Materials and Stocks) Working Party

新增 Histaminum for homeopathic preparations (2671)、Acidum picricum for homeopathic preparations (2695)。小修 Cuprum metallicum for homeopathic preparations (1610)含量為 98-102%，以避免毒性。要求修改馬錢子 Nux-vomica for homeopathic preparations (2514)、馬錢子酞及呂宋豆 Ignatia for homeopathic preparations (2513)刪除過篩步驟。工作小組報告，透過 16 個國家問卷，選出前 10 名之產品，做為未來工作計畫項目。德國代表報告 Mercurius solubilis Hahnemanni for homeopathic preparations (2506)，瑞典代表對於將 mercury 列入個論表達不同意。

12. MAB (Monoclonal Antibodies) Working Party

MAB 工作小組報告將 Infliximab (a chimeric mAb targeting TNF-alpha)列入工作計畫

13. MSL (Alkyl Mesilates) Working Party

新增通則 2.5.41. Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonate in active substances，小修 2.5.38. Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in active substances 之 Head-space GC-MS 方法，降低殘留，以符合 2.5.40 及 2.5.41。

Group 7、Group 10A、Group 10B、Group 10D、Group 11 及 Group P4 等專家群配合 2.5.40. Determination of methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonate in active substances 及新增通則 2.5.41.，修改 Amlodipine besilate (1491)、Atracurium besilate (1970)、Betahistine mesilate (1071)、Bromocriptine mesilate (0596)、Dibrompropamidine

diisetonate (2300)、Dihydroergocristine mesilate (1416)、Dihydroergotamine mesilate (0551)、Hexamidine diisetonate (1436)、Imatinib mesilate (2736)、Pefloxacin mesilate dihydrate (1460)、Pentamidine diisetonate (1137)、Pergolide mesilate (1555)、Phentolamine mesilate (1138) Saquinavir mesilate (2267)、Sultamicillin tosilate dehydrate (2212)及 Ziprasidone mesilate trihydrate (2649)等 16 篇個論。

MSL 工作小組成立於 2008 年，已完成歐洲藥典 8.0 通則 2.5.37. Determination of methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in methanesulfonic acid、2.5.38. Determination of methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in active substances 及 2.5.39. Determination of methanesulfonyl chloride in methanesulfonic acid (歐洲藥典 8.0)，2.5.40. Determination of methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonate in active substances (歐洲藥典補篇 8.4) 及 2.5.41. Determination of methyl, ethyl and isopropyl benzeneulfonate in active substances 已發表於 *Pharmeuropa* 26.2，於本次會議中提出報告。配合 2.5.38.，Codergrocrine mesilate、deferoxamine mesilate 及 doxazosin mesilate，也正修正中。5 章通則將分組協和化，一組為 2.5.37 與 2.5.39.，另一組為 2.5.38, 2.5.40.及 2.5.41。

#### 14. P4 BIO (Procedure 4 BIO) Working Party

P4 BIO 作小組新增 Addition of Darbepoetin alfa 工作計畫，成立於 2008 年，截至 2013 年，已完成 Insulin glargine (2571)、Human coagulation factor VIIa (rDNA) concentrated solution (2534)及 Human coagulation factor IX (rDNA) concentrated solution (2552) 已收載於歐洲藥典 8.0 及補篇 8.3，至於 Human coagulation factor IX (rDNA) powder for solution for injection (2994)，正在實驗階段。目前工作等待 Teriparatide (2829)於 *Pharmeuropa* 27.1 之徵詢結果，完成草案送委員會申請許可。而 Pegfilgrastim (2889) 及 Etanercept (2895)實驗已完成，正撰寫準備發表於 *Pharmeuropa*。至於

新增 Darbepoetin alfa 已初步針對編輯內容，包括資料回顧及測試方法之開發 (strategy for method testing) 等做準備了。

15. PAT (Process Analytical Technology) Working Party

修正通則 2.2.48. Raman spectrometry 1 篇。

PAT 工作小組去年舉辦 1 次會議，本次委員會會議報告修訂 Raman spectrometry，包括選用標準品 polystyrene (polymer)、paracetamol (solid) 及 cyclohexane (liquid)等，希望能獲得委員會同意採納。

16. POW (Powder Characteristic Techniques) Working Party

POW 工作小組成員有 8 位，去年舉辦 1 次會議，出席 4 人。

在國際協和化下，依據日本藥典，建議增加 2.9.50. Particle size analysis by dynamic light scattering 工作計畫，草擬 2.9.48. Particle size analysis by image analysis 及 2.9.49. Shear cells，工作小組將針對其他相關 2.9.16. Flowability 及 2.9.36. Powder flow 一併修正，同時查看 ISO 標準，以了解是否須對 2.9.31. Particle size by laser light diffraction 修訂。2.9.14. Specific surface area by air permeability 避免使用 dibutyl phthalate 將再討論。

17. RCG (Raw Materials for the Production of Cellular and Gene Transfer Products) Working Party

RCG 工作小組於 2014 年舉行 2 次電話會議。完成通則 5.2.12. Raw materials for the production of cell-based and gene therapy products，發表於 Pharmeuropa 26.4，預定 2015 年 4 月底討論公開徵詢情形。

18. ROP (Rules of Procedures) WORKING PARTY

歐洲藥典秘書處報告委員會修正版工作指引，針對委員會、各國代表、專家、秘書處工作範圍做說明，申請委員會通過案文敘述，指引中也看到各國對工作指引之評論。另也針對委員會 Rules of Procedures 內容修正中。

19. SIT (Second Identification Testing) Working Party  
小修 Pilocarpine hydrochloride (0633) 及 Pilocarpine nitrate (0104) ,  
請求修訂 Furosemide (0391)、Chlorhexidine diacetate (0657)、Chlorhexidine  
dihydrochloride (0659) 及 Prednicarbate (1467)之分析方法。
20. ST (Standard Terms) Working Party  
ST 工作小組於 2014 年 6 月委員會會議上，新增新名詞(New Terms)及定  
義 (Definitions) 2 項工作。新名詞下再分新劑型(New Dosage Forms)如  
Solution for use in drinking water/milk (V) 、 Solution for bee-hive strip (V)  
及 Sealant powder 及新組合名詞(New Combined Terms) ，如 Solution for  
injection in administration system, Oral emulsion in sachet 及 Oral paste in  
sachet 。  
定義又分(1)修正已存在之名詞 (Revision of Definition of Existing Terms) ，  
如 Pressurised inhalation, solution, 及(2) Change of Status from “Pending” to  
“Current” ，例如 Intravesical suspension ，但排除 Products for bladder  
irrigation 。
21. TCM (Traditional Chinese Medicines) Working Party  
新增木香 Aucklandia root (1797) 、修訂陳皮 Mandarin epicarp and  
mesocarp (2430) ，小修 5.22. Names of herbal drugs used in traditional  
Chinese medicine 中木香名稱。  
預定完成 75 項，新增 62 項，修改 13 項。其中 35 項已發表於 Pharmeuropa ，  
20 項個論已撰寫草案，尚有 10 項未進行。去年通過委員會審查計 4 篇(3  
篇新增及 1 篇修訂) ，過去 1 年新增 14 篇及修訂 4 篇，已發表發表於  
Pharmeuropa ，工作小組仍持續與 State Administration of TCM (SATCM)  
合作。  
TCM 工作小組中有 18 位專家，最近 3 次會議專家出席率 70% 。目前面  
臨困境是製程標準化及用於製程中之賦形劑，另值得關注變化，工作小

組為使藥典更易使用，編修時，倘經評估可行，導入半定量 HPTLC 取代傳統分析方法。

22. VIT (Vitamins) Working Party

來自荷蘭代表提醒 Calcifediol (1295)之不純物 B 及 D，相對滯留時間可能顛倒，因此要求審查修正。

23. VSADM (Modelling) Working Party

新增 5.21. Chemometric methods applied to analytical data。

為符合現行操作及設備，工作小組請求修改 2.2.24. Absorption spectrophotometry, infrared。

工作小組去年有舉行 3 次會議及電話會議。與 PAT 專家群合作修訂 Raman Spectroscopy，PAT 專家群於本次會議報告，惟新章節 Chemical Imaging，仍需繼續討論，預期今年將無法完成草案。

24. WAT (Water for Pharmaceutical Use) Working Party

目前正修訂 WFI 章節，由於在 2013 年 6 月工作小組收集整理 WFI 替代方法生產現況，藥典委員會同意，給工作小組此項任務。於 2013 年 9 月 EMA Joint meeting Inspector Working Party 討論草案，獲得同意變更行動計畫，2014 年 10 月會議，同意加入非蒸餾可以使用於 Water for Injection。因 EU Annex 1 GMP Guideline 將修改，將配合同步修改 WFI，預計發表草案於 Pharmeuropa (2015.4)。

(九)其他工作報告

1. CERTIFICATION

EDQM 報告 2014 年申請歐洲藥典 Certification of suitability (適用性認證)情形。

(1) 申請件數與 2013 年及 2014 年相比，相差不多，累計自 1992 年至 2014 年，有 6000 件，超過 95%於截止日期均已完成。

(2) 外部顧問群(External assessors):屬於化學純度有 84 位，來自 24 國，

TSE 顧問有 8 位，來自 5 國，草藥顧問有 7 位外部專家，來自 4 國。

(3) 國際合作，如分享 CEP 評估報告，2014 年有 53 篇評估報告送給 15 個國家藥政管理局包括加拿大及台灣。與台灣簽署保密協議，此外也與 API inspection program、PIC/S API expert circle、ICH Q7 IWG、IGDRP、ASMF working group、ICH Q11 及 IWG 等合作。

(4) 請求歐洲藥典修訂個論 47 篇，已有 37 篇送委員會審查，修訂內容多與不純物檢測有關。

## 2. REFERENCE STANDARDS FOR ADOPTION

新增 Meldonium impurity A CRS 1 等 12 種標準品，批號更動之標準品有 Etoposide CRS 等 76 種對照標準品。

## 3. BIOLOGICAL STANDARDISATION PROGRAMME (BSP)

BSP 成員 15 位。工作計畫有 21 項，包括疫苗及血清類 5 項，血液製劑 6 項，生技產品 5 項，動物用疫苗，另有 3 個新計畫。會上報告兩合作計畫成果。

(1) Collaborative Study to Establish Batch No. 5 of the Biological Reference Preparation (BRP) for Rabies Vaccine (Inactivated) for Veterinary Use. (BSP128)，參加者來自 10 家實驗室，4 家 OMCL，5 家藥廠，1 個國家管制實驗室，分屬 6 個歐盟國及 1 個非歐盟國，9 家實驗室提供動物試驗數據，2 家提供體外試驗。結果，依歐洲藥典補篇 7.7 之 Rabies Vaccines (Inactivated) for Veterinary Use (0451) 執行，BRP5 效價 10 IU/Vial。

(2) Establishment of Replacement Batches of Detection Antibodies (BRRs) for Hepatitis A Vaccine Antigen Content Determination by ELISA，有 3 家官方實驗室參加。這項研究的目的是評估 BRR batch 3 適用性，依歐洲藥典 8.0 中 2.7.14. Assay of hepatitis A vaccine 實驗，結果: Anti-hepatitis A virus primary detection antibody Ph. Eur.

Batch 3 及 Conjugated secondary detection antibody Ph. Eur. BRR  
batch 建議稀釋倍數分別為 500 倍及 400 倍。

#### (十)委員會審查結果

本次委員會專家群及工作小組共計提出 124 篇報告，內含請求修正通則或個論。經審查通過案文(Text)有新增 24 篇(20 篇個論與 4 篇通則)及修訂 72 篇案文。通過之案文將收錄於歐洲藥典補篇 8.7 版，並自 2016 年 4 月起於歐洲 37 個國家生效。針對新增通過案文摘錄如下:

1. 新增 5 種新成分，Enticavir monohydrate (2815)、Gadobutrol monohydrate (2735)、Gefitinib (2866)、Pregablin (2777)及 Sitagliptin phosphate monohydrate (2778)，以上成分尚在專利期，經由 P4 做法由原開發商提供資料。本次會議首次通過第一個製劑 (finished product monograph) Sitagliptin tablets，突破以往只收載原料藥，歐洲藥典又再向前一步。
2. 新增通則 5.21. Chemometric method 及 5.19. Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals。另由於通過 2.5.41. Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonate in active substances，MSL 工作小組一併修訂 2.5.37. Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in methanesulfonic acid、2.5.38. Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in active substances, 2.5.39. Methanesulfonyl chloride in methanesulfonic acid 及 2.5.40. Methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonate in active substance 等 4 章節。

## 二、拜訪 EDQM 局長及官方藥品品質監控實驗室(OMCL)負責人

利用會後赴 EDQM 拜會 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 及負責官方藥品品質監控實驗室(OMCL) 主管 Dr. Buchheit Karl-Heinz 與資深研究員 Dr. Silvia Munoz-Botella，拜會結果重點摘錄如下:

1. 實驗室負責人 Dr. Buchheit Karl-Heinz，介紹 OMCL 的 network 任務，除對市場之藥品品質進行管控外，已逐步擴展到醫材、化粧品、食品及藥品的包裝材料領域。EDQM 統籌歐洲各官方實驗室進行後市場之品質監測計畫及不法藥物之監測，並將結果彙整成資料庫，以利各實驗室快速掌握資訊，減少重複檢驗，並由會員輪流承辦相關之年會與訓練課程。而 EDQM 每年會舉辦對 OMCL 的各項能力試驗。
2. OMCL 正式會員目前有來自 40 個國家的 69 個官方實驗室及 9 個 associated member (包括加拿大以色列新加坡等)。成為 OMCL associated member，除可分享 EDQM 之後市場監測各種資料庫，並可參加 OMCL 年會與各種訓練活動，以及免費參加 EDQM 舉辦的能力試驗。EDQM 歡迎本署申請成為 OMCL associated member，並介紹相關申請作業及未來實地查核程序。
3. EDQM 歡迎本署可正式推薦台灣專家參加歐洲藥典之專家群組，如此台灣便可推薦專家除參與歐洲藥典的編修以發揮影響力，藉助深入了解歐洲藥典之編修作業模式進而精進中華藥典之內容，加速中華藥典與國際接軌。
4. EDQM 同意派員參加研檢組今年規劃舉辦之不法藥物國際研討會。
5. EDQM 同意可再度來台與 TFDA 共同辦理國際性研討會。

## 肆、心得

- 一、此次參加第 151 次歐洲藥典委員會會議，會議中看到 EDQM 投入許多資源及人力於歐洲藥典之編修，EDQM 下之歐洲藥典部門及其他相關部門共同負責辦理各項行政業務。會議中除行政事務報告外，由專家群與工作小組派代表報告編修案文(Text)，案文須於會中獲得各代表一致認可，後續才列入下一版之藥典或補篇中。案文中有不清楚處，會場中提問回應後再作表決。本次會議因某議題有其他國家代表對案文內容有不同意見時，暫時跳開該議題進行下一議題。EDQM 局長利用休息時間負責協調，了解癥結點並協調，使議題順利完成審查。
- 二、歐洲藥典編修訂有工作計劃，秘書處負責統整管考各項工作計畫之進度，案文完成送審前，需經過專家群與工作小組專家群討論同意、公開徵詢意見、廣納意見修正後送至秘書處，秘書處整理申請資料送請主席團裁示，再於大會中報告。各群組間也有共同合作完成案文之案例或於委員會中因發現問題，提出建議修改要求，經大會同意做為未來工作方向。
- 四、歐洲藥典主要收載生物藥品(疫苗、免疫血清)、放射藥品、草藥及化學藥品等，其中，化學藥品以收載原料藥為主。在本次會議中除通過尚在專利期 5 種新成分之個論外，亦首次通過第一個製劑 Sitagliptin tablets，突破以往不再僅限於收載原料藥，為一大變革。另就編修其他案文來看，對於健康風險性高之試藥，也進行其他可行試劑研究探討。因應儀器設備進展，納入新通則或修改現有章節。會中對於原料藥不純物有多篇報告，案文中之 Production，提醒製造商注意以避免不純物產生。
- 五、目前中華藥典編修是委由台灣藥學會辦理，藥典收載品項多參考美國藥典，為充實藥典內容，可再參考歐洲藥典，以使我國藥典品質提升並符合管理單位及業界之需求。
- 六、EDQM 除負責歐洲藥典編修，為確保上市藥物產品品質須符合之規定，尚

有實驗室業務，其中之藥品品質監控實驗室 (OMCL)，擔負藥品品質保證之重任。透過建立 OMCL 網絡，建立後市場監測及不法藥物、偽藥之管制之資料庫等，相關之檢驗工作係由具有實驗室設備之國家實驗室執行相關計畫，成果於各國間分享。另也建立化粧品相關之 OCCL 網絡等。目前 OMCL 合作實驗室除以歐洲國家 57 家實驗室為主外，尚有澳洲、白俄羅斯、加拿大、以色列、摩洛哥、蘇聯及新加坡等 9 家實驗室。我國多年來均執行藥品上市後監測計畫，惟限於人力與經費僅能就風險性高者先執行，隨著我國全面走入 PIC/S，應重新思考如何依風險分析選擇藥品監測品項。如果能申請成為 OMCL associated member，可以加快取得國際間藥品品質資訊，做好預警及減少重複檢驗。

## 伍、建議

- 一、EDQM 之 OMCL 部門負責整合歐洲等 75 家實驗室之分工、能力試驗及上市後產品監測工作。食品藥物管理署實驗室在此領域已有不錯成果，建議可申請成為 OMCL 網路實驗室之一員，享有參與 OMCL 網路多種活動之權利，如偽藥、品質保證、OCBAR (Official Control Authority Batch Release)等教育訓練課程，分享 OMCL 實驗室執行原料藥、藥品、化粧品、醫療器材偽藥及不法藥物等上市後監測訊息，避免重複檢驗。另 EDQM 也深入國際合作，與多國簽立合作協議或備忘錄等。加拿大於 1993 年成為歐洲藥典觀察員後，也申請成為 OMCL 網絡觀察員，並於 2012 年與 EDQM 簽署 OCABR 備忘錄 (memorandum of understanding)，透過此協議，可以參與人用疫苗和人血和血漿等活動並分享歐洲生物藥品批次放行訊息。未來我國可循此模式，再申請成為 OCBAR 網路會員，可儘早掌握國際間生物藥品批次訊息。藉由國際合作模式，擬定更完善藥品品質監測調查研究計畫，為民眾健康把關。
- 二、為使中華藥典品質提升並符合管理單位及業界之需求，應再納入歐洲藥典並學習歐洲藥典編修作業模式，擬定符合我國藥典編修作業程序，使我國藥典編修能更長久並與國際接軌。隨著新興生技藥品不斷增加，應擴大此方面專家、學者及業界參與。為了解國際間藥典編修趨勢，可推派我國專家學者專家，參與各專家群，實際了解國際間對藥典編修概念、重點與未來走向，以期中華藥典能與國際接軌。
- 三、歐洲藥典委員會為推廣藥典編修業務，辦理相關研習訓練課程，應派員參加相關訓練課程，培植藥典編修人才，使藥典編修能夠傳承、源遠流長，另 EDQM 辦理相關能力試驗，即應鼓勵實驗室積極參與，提升我國檢驗水準。