

出國報告（出國類別：其他-國際會議）

歐洲藥典第 8 版
2016 年化學藥品訓練交流會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳惠玲技正、尹小曼副審查員

派赴國家：法國

出國期間：105 年 7 月 3 日至 105 年 7 月 10 日

摘要

本次出國計畫於 105 年 7 月 3 日至 7 月 10 日赴法國史特拉斯堡參加「歐洲藥典第 8 版 2016 年化學藥品訓練交流會議」，訓練交流會議內容包含歐洲藥典編修概況、歐洲藥典內容簡介、藥品 impurity 分析及規格擬訂、標準品製備、原料藥品質符合歐洲藥典認證（CEP）及年度稽查計畫等介紹。

藥典為藥品品質標準與檢驗方法之技術規範，亦為各國藥品管理之依據，現行歐洲藥典(European Pharmacopeia, 簡稱 Ph. Eur.)為第 8 版，主要由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)執行編修計畫，該委員會為國際性組織，目前成員計有 37 國家代表與歐盟代表，觀察員則有 26 國家代表(8 個歐洲國家與 18 個非歐洲國家)與 2 組織代表(臺灣食品藥物管理署及世界衛生組織)，本署於 102 年正式成為歐洲藥典委員會觀察員。

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) 之下設有歐洲藥典部門 (European Pharmacopeia Division) 負責執行歐洲藥典委員會相關行政事務，每年定期召開 3 次歐洲藥典委員會會議並辦理歐洲藥典各種相關訓練交流會議。

本次訓練交流會議參加者有來自日本、印度、歐洲各國、歐洲理事會代表及各國廠商，共計 74 名，會議期間與各國代表進行交流，並期透過本次會議能了解歐洲藥典編修情況、收載機制與做法，作為未來中華藥典編修之參考模式，以加速中華藥典之精進強化國際協和。

目次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
參、會議內容重點摘錄	4
肆、心得與建議	23

壹、目的

中華藥典編修業務為本組業務職掌之一，為精進中華藥典編修之品質、使國內藥品品質、製藥水準及藥品檢測方法具國際水準，參酌國際藥典如美國藥典 (USP)及歐洲藥典(EP)等編修，以加速與國際接軌。

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，歐洲藥典之編修係由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopeia Commission) 管理與執行，本署於 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，歐洲理事會設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)負責歐洲藥典編修事務、標準品製備及藥品品質監控等業務，在國際間具有重要影響力。

歐洲藥典委員會一年舉辦 3 次歐洲藥典編修委員會會議及相關訓練，本次出國計畫係參加「歐洲藥典第 8 版 2016 年化學藥品訓練交流會議」，內容包含歐洲藥典編修概況、歐洲藥典內容簡介、藥品 impurity 分析及規格擬訂、標準品製備、原料藥品質符合歐洲藥典認證 (CEP) 及年度稽查計畫等介紹，以期透過本次會議能了解歐洲藥典編修情況、收載機制與做法，作為未來中華藥典編修之參考模式，以加速中華藥典之精進並強化國際協和。

貳、過程

一、行程

本計畫奉派出國人員於 105 年 7 月 3 日啟程赴法國斯特拉斯堡 (Strasbourg)參加歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)所辦理之歐洲藥典第 8 版-2016 年化學藥品訓練交流會議，並於 105 年 7 月 10 日返抵國門，行程及工作紀要如下表：

日期	行程/工作紀要
105 年 7 月 3 日(日)~ 105 年 7 月 4 日(一)	啟程(台北-桃園機場-法國巴黎-法國斯特拉斯堡)
105 年 7 月 6 日(三)~ 105 年 7 月 7 日(四)	參加「歐洲藥典第 8 版-2016 年化學藥品訓練交流會議」
105 年 7 月 9 日(六)~ 105 年 7 月 10 日(日)	返程(法國斯特拉斯堡-法國巴黎-桃園機場-台北)

二、歐洲藥典第 8 版-2016 年化學藥品訓練交流會議議程

7 月 6 日(三)	
08:00~09:00	報到 Registration
09:00~09:05	致詞 Opening & Welcome address
09:05~09:45	歐洲藥品之管理 European regulations for medicines: Place and role of the EDQM and the European Pharmacopoeia
09:45 -10:30	歐洲藥典概況 General concepts in the European Pharmacopoeia: theory and rationale
10:30-11:00	茶敘 Coffee break with a demonstration of the electronic version
11:00 -11:30	產品個論 Specific monographs: a guide through the different sections
11:30 -12:00	如何使用通則正文-原料藥及不純物 How to use the general monograph “Substances for pharmaceutical use” and decision trees for impurities

歐洲藥典第8版-2016年化學藥品訓練交流會議議程(續)

12:00 –13:00	層析圖譜及不純物之關聯 Workshop and Discussion: How to interpret chromatograms and tests for related substances including open discussions
13:00 –14:15	午餐 Lunch break
14:15 –14:40	歐洲藥典編修 How to participate in the elaboration of the European Pharmacopoeia
14:40 –15:30	歐洲藥典對照標準品 European Pharmacopoeia reference standards: Overview of the policy and process used to establish and distribute a reference standard
15:30 –16:00	討論 Open discussion with the panel of speakers
16:00 –16:30	茶敘 Coffee break
16:30 –17:00	CEP原料藥證明簡述 General presentation of the Certification Procedure. The place of Certification as a regulatory tool Comparison of CEP and Active Substance Master File
17:00 –17:30	討論 Open discussion
17:30	歡迎會 Reception

7月7日(四)	
09:00–10:00	CEP文件內容 Content of the dossier for a CEP
10:00–10:30	CEP文件更新 Revision of CEPs
10:30 –10:45	討論 Open discussion with the panel of speakers
10:45 –11:15	茶敘 Coffee break
11:15 –11:45	EDQM稽查計畫 The EDQM inspection programme
11:45 –12:05	CEP證書 Use of a CEP
12:05 –12:30	討論 Open discussion with the panel of speakers
12:30 –13:30	午餐 Lunch break

參、會議內容重點摘錄

一、歐洲醫藥管理體系

在歐洲藥品管理體系中歐洲理事會(Council of European)、歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)與歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, 簡稱 EMA)及歐洲各國醫藥衛生主管機關均保持密切合作(圖 1), 各單位說明如下:

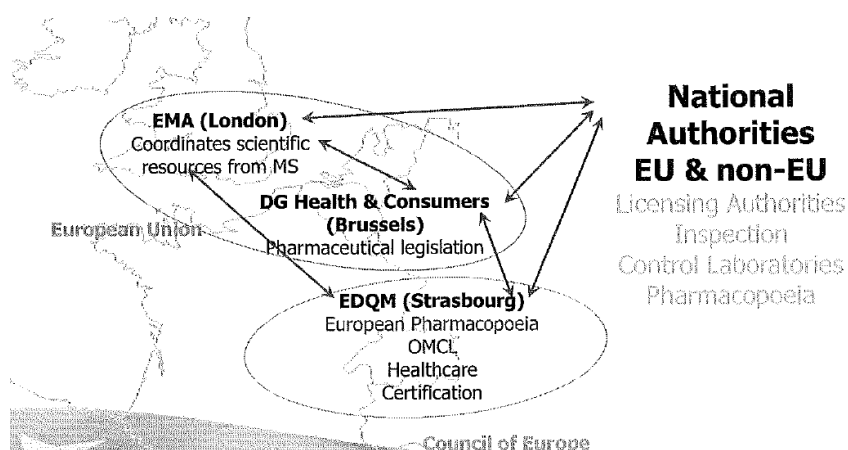


圖 1 歐洲醫藥品管理架構(資料來源：會議資料)

(一)歐洲理事會(Council of European)

歐洲理事會建立於 1949 年，其總部位於法國史特拉斯堡，現有 47 個成員國，主要為歐盟的行政機構，設立的核心宗旨係為保護人權及促進歐洲多元民主和法治發展。

(二)歐洲聯盟(European Union)

現今共有 28 個成員國，為歐洲各國經濟和政治的聯盟，成立宗旨係為促進和平，追求公民富裕生活，實現社會經濟可持續發展，確保基本價值觀，並加強國際合作。

(三)歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)

歐洲理事會於1964年設立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)，其總部位於法國史特拉斯堡，成立宗旨為確保醫療及健康照護產品之品質，以保障基本人權，其在藥品品質監控與維護民眾醫療健康之領域扮演重要角色。

EDQM主要負責執行歐洲藥典（EP）編修、原料藥品質符合歐洲藥典認證（CEP）、原料藥廠GMP 查核及歐洲醫藥品上市後品質監控檢驗等，其組織架構共分為9個部門，詳如圖2，說明如下：

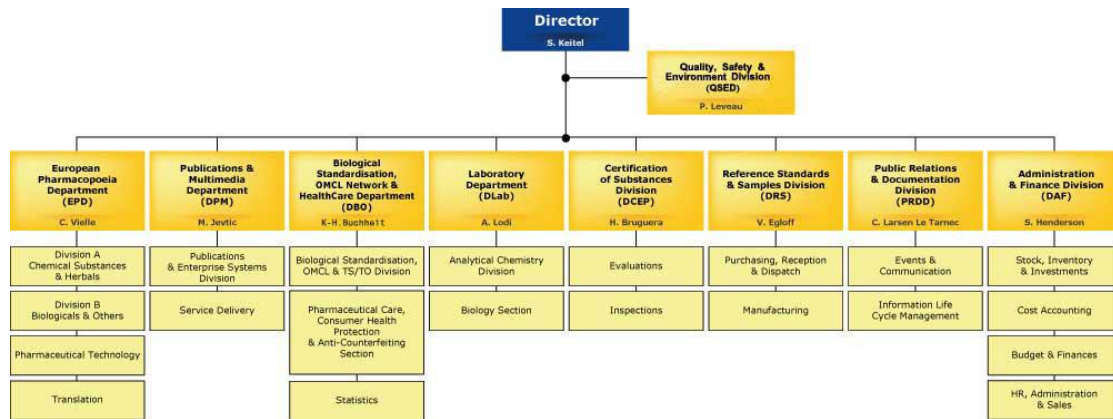


圖2、EDQM組織架構(資料來源：EDQM網站)

1. 歐洲藥典部 (European Pharmacopoeia Department；EPD)：擔任歐洲藥典委員會秘書處，負責協調並整合歐洲藥典編修計畫。
2. 公共關係與多媒體部 (Publications & Multimedia Department；DPM)
3. 生物標準、OMCL網絡與醫療保健部 (Biological Standardisation, OMCL Network & HealthCare Department；DBO)：擔任官方藥品實驗室網絡秘書處，進行協調與整合網絡中各實驗室之檢驗資源。
4. 實驗室 (Laboratory Department；DLab)
5. 原料品質認證組 (Certification of Substances Division；DCEP)：負責執行原料品質認證業務及製造廠的GMP查核，若獲得CEP證書即表示得到歐洲藥典成員國或其他國家的認可。

6. 標準品與樣品製備組 (Reference Standards & Samples Division ; DRS) :
負責製備、儲存、供應(銷售)歐洲藥典參考標準品，其專業水準已獲國際肯定，並被WHO指定為抗生素標準品保存中心。
7. 公共關係與文件管理組 (Public Relations & Documentation Division ; PRDD)
8. 行政及財務組 (Administration & Finance Division ; DAF)
9. 品質、安全與環境組(Quality, Safety & Environment Division ; QSED)

EDQM重要歷程概況表：

年度	重要歷程
1964	完成歐洲藥典編撰，並訂定歐洲藥典為一開放公約
1967	建立第一個實驗室，對物理、化學等分析方法提供建議
1990	設立了藥典討論小組(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)，進行三大藥典-美國藥典(USP)、歐洲藥典(EP)及日本藥典(JP)之協和
1994	成立官方實驗室
2007	納入輸血及器官移植之管理規範
2008	強化醫療藥品之管理-打擊偽劣藥
2009	納入化粧品及食品包材之管理規範
2010	分別與食品藥品安全評價研究所(NIFDS)、韓國食品藥物管理局及中國食品藥品檢驗所(NIFDC)簽定備忘錄
2011	與中國國家中醫藥管理局(SATCM)及中藥質量控制研究所(NKI-TCM)簽定備忘錄
2013	臺灣TFDA與南非成為歐洲藥典觀察員
2014	OMCL成立20周年
2015	南韓成為歐洲藥典觀察員

(四) 歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, EMA)

歐盟於 1995 年成立歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, 簡稱 EMA)，其總部設立於英國首都倫敦，目前有超過 3500 名的專家，500 多名的員工，成立之目的宗旨係在協調會員國間國家級之藥物檢驗單位，促進歐洲地區藥品評估和諮詢的卓越性，以強化公共衛生。

二、歐洲藥典(European Pharmacopoeia, 簡稱 Ph. Eur.)概況

(一) 歐洲藥典現行版本為2013年發行之第8版，每3年發行一版，3年期間會定期發行補篇，2016年7月已出版歐洲藥典第9版，並將於2017年1月1日正式實施，時程規劃如下表



表1 歐洲藥典出版時程表(資料來源：EDQM網站)

Commission Sessions		8 th Edition Supplements	Publication Schedule	Implementation Date
Session N ^o	Date			
–	–	8th Edition	15 July 2013	1 Jan. 2014
145	Mar. 2013	8.1	1 Oct. 2013	1 Apr. 2014
146	June 2013	8.2	1 Jan. 2014	1 July 2014
147	Nov. 2013	8.3	1 July 2014	1 Jan. 2015
148	Mar. 2014	8.4	1 Oct. 2014	1 Apr. 2015
149	June 2014	8.5	1 Jan. 2015	1 July 2015
150	Nov. 2014	8.6	1 July 2015	1 Jan. 2016
151	Mar. 2015	8.7	1 Oct. 2015	1 Apr. 2016
152	June 2015	8.8	1 Jan. 2016	1 July 2016
153	Nov. 2015	9th Edition	15 July 2016	1 Jan. 2017

Commission Sessions		Edition/ Supplement	Publication schedule	Corrections to be taken into account as soon as possible and not later than	Implementation date
Session No.	Date				
153	November 2015	9 th Edition	July 2016	31 August 2016	1 January 2017
154	March 2016	9.1	October 2016	30 November 2016	1 April 2017
155	June 2016	9.2	January 2017	28 February 2017	1 July 2017
156	November 2016	9.3	July 2017	31 August 2017	1 January 2018
157	March 2017	9.4	October 2017	30 November 2017	1 April 2018
158	June 2017	9.5	January 2018	28 February 2018	1 July 2018
159	November 2017	9.6	July 2018	31 August 2018	1 January 2019
160	March 2018	9.7	October 2018	30 November 2018	1 April 2019
161	June 2018	9.8	January 2019	28 February 2019	1 July 2019
162	November 2018	10 th Edition	July 2019	31 August 2019	1 January 2020

(二)歐洲藥典收載內容包括原料藥、賦形劑、生物性物質(insulin、somatropin等)、中藥、放射性藥品、疫苗、Homeopathic製備、製劑、分析方法等，內容超過2200種品項，並以原料藥品項豐富為其主要特色。歐洲理事會的成員國與歐盟成員國中，所有醫藥品皆強制要求須符合歐洲藥典之規定，以確保醫藥品之品質。

三、歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)

歐洲藥典委員會是歐洲藥典之管理與決策單位，其核心目標係為歐洲國家建立一共通藥典。而歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)下之歐洲藥典部門則負責整合及協調歐洲藥典編修工作，並召開年度歐洲藥典委員會會議、20個專家小組會議(Permanent group of experts)、50個工作分組(ad hoc specialized working parties)會議及相關訓練等。

歐洲藥典委員會至目前為止共有37個成員國參加、歐盟(DG-SANCO及EMA)代表、26個觀察國代表及2個觀察員(食品藥物管理署(TFDA)及世界衛生組織(WHO))代表所組成，一年舉辦3次歐洲藥典委員會會議(3月、6月及11月)，且每年7月及12月定期舉辦歐洲藥典訓練交流。



圖3 歐洲藥典委員會成員及觀察員分布圖(資料來源：EDQM網站)

四、藥典協和(Pharmacopoeial harmonisation)

由於世界醫藥品自由貿易不斷成長擴大，但各國卻定有各自執行的藥典規範，因此訂定醫藥品統一之標準以控管藥品品質係極有必要，故此，歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)於1990年設立了藥典討論小組(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)，主要的工作是將世界三大藥典-美國藥典(USP)、歐洲藥典(EP)及日本藥典(JP)之內容進行協和(Pharmacopoeial harmonisation)，核心目標係為免除重複性工作，如：文件檔案與研究的準備、藥品檢驗等，以減少創新藥物研究總體之成本，為一項重要並極具挑戰性之工作，自2012年起每年定期召開世界藥典國際會議(International meeting of World Pharmacopoeias)促進各國藥典間之調和，截至目前已召開7次會議。

表2 世界藥典國際會議概況(資料來源：會議資料)

序號	會議時間及地點
1	2012年3月在 Geneva
2	2013年3月在 New-Delhi (IP and WHO)
3	2014年4月在 London (MHRA and WHO)
4	2014年10月在 Strasbourg (EDQM and WHO)
5	2015年4月在 Rockville (USP and WHO)
6	2015年9月在China (ChPh and WHO)
7	2016年9月在 Janpan (JP and WHO)

五、歐洲藥典內容簡介

(一) 導讀(General Notices)

General Notices一般位於藥典頁首，提供讀者在使用藥典之基本觀念，並說明撰寫規則等，有關之重點摘要如下：

1. 使用替代方法(alternative methods)

歐洲藥典之檢驗方法係參考方法，可在發生爭議時使用並判斷，若使用替代方法，必須合乎規定且須經過主管機關(competent authority)的核准。

2. 歐洲藥典符合性(compliance)

產品須符合歐洲藥典正文之規範，屬於強制性(mandatory)規定，但不包含非強制性規範(如外觀之描述、第二鑑別法及儲存條件)。可用製程分析技術(process analytical technology, PAT)或即時放行檢驗(Real time release testing)概念作為符合藥典之方式，但須通過主管機關同意。

3. 藥典檢驗方法之確效(validation)

使用藥典內之檢驗方法時，該分析方法不再需進行分析方法確效，除非產品正文另有敘明。

4. 鑑別試驗(identification)

藥典一般會收載第一鑑別法及第二鑑別法，第一鑑別法通常適用於所有相關之機構，其為製造廠之強制性要求；第二鑑別法則適用於醫院或藥局以確認該產品，並可追溯。

(二) 通則(General chapters)

1. General chapters內容包含一般檢驗法，可避免在產品個論中重複敘述相同之檢驗方法，亦可提供參考檢驗方法予尚無該產品個論的項目，但須要進行分析方法之確校；通則本身並非強制性要求，但倘在General monograph或產品個論中提到時，則視為標準的一部分，屬強制性規範要求。

2. 通則正文(General monograph)通則正文適用於所有定義範圍內的製劑及原料，屬強制性規範，通則正文分為原料類(classed of substances)及劑型類(dosage forms)2大類，使用者依照不同的原料與劑型，選擇適用範圍並須符合相關規定。

(三) 產品個論(specific monographs)

歐洲藥典編纂的最優先考量為藥物使用之安全性，須符合下列條件：

1. 須經歐洲藥典委員會成員國主管機關評估並確認為可安全使用之產品
2. 使用經核准之合成方式，確認產品內不純物概況(impurity profile)
3. 須有完備且已確效的分析方法

歐洲藥典現行收載產品個論超過2500品項，檢驗方法約346項，各類產品個論所占百分比如圖4，當中以化學類藥品所佔比率最高(53.7%)，其次為中草藥類(11.0%)與抗生素類(6.2%)，而同類療法類所佔比率最少(0.5%)，其他各類別所占比率彙整如表3。

目前產品個論收載之形式可區分為：

1. 原料藥(active pharmaceutical ingredients)。
2. 賦形劑(excipients)。
3. 最終成品(finished products)：包括疫苗(vaccine)與血清(sera)、血液製劑產品(blood products)、放射性藥物(radiopharmaceuticals)及胰島素藥劑製備(insulin preparations)等四類。

表3 歐洲藥典現行收載產品類別表(資料來源：EDQM網站)

產品別	所占百分比 (%)
化學藥品類 (Chemicals)	53.7
中藥類 (Herbals)	11.0
抗生素類 (Antibiotics)	6.2
油脂類 (Fats)	5.1
人用疫苗類 (Human Vaccines)	4.7
動物用疫苗類 (Vet. Vaccines)	4.7
生物藥品類 (Biologicals)	3.4
藥物劑型類 (Dosage form)	3.0
放射性藥物類 (Radiopharm)	2.9
塑膠產品類 (Plastics)	2.1
血液製劑類 (Blood deriv.)	1.8
醫用氣體類 (Gases)	0.8
同類療法類 (Hemoeopathy)	0.5

Contents of the European Pharmacopoeia:

More than 2500 monographs and 346 general methods

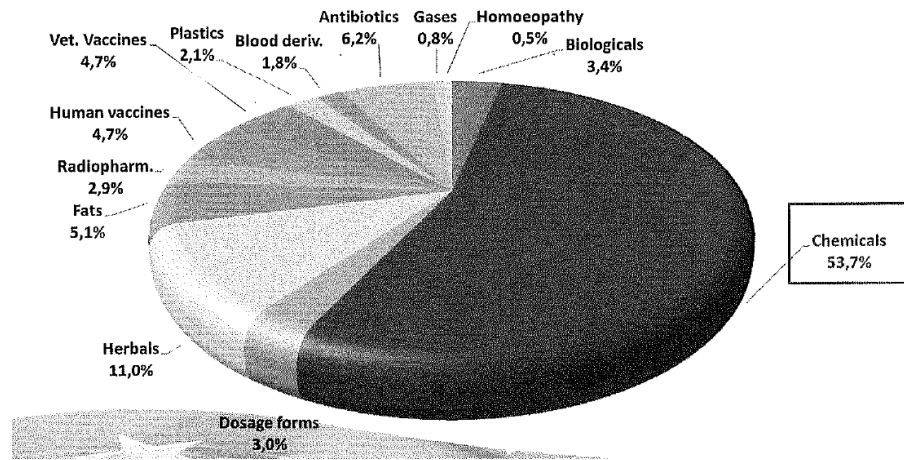


圖4 歐洲藥典現行收載產品類型分布(資料來源：會議資料)

(四)歐洲藥典產品個論之編寫規格原則：

1. 標題(Title)、版次(Version)及核定時間(Date)

使用英文(或法文)標示名稱，且通常使用國際非專利學名藥品(International Nonproprietary Name for Pharmaceutical Substances, INNs)，標題旁加註「版次/核定年分:產品代號」，另標題內容亦標示水和度(degree of hydration)，並將於歐洲藥典第9版時刪除「anhydrous」字首。

2. 分子式及結構式(Molecular and graphic formulae)。

3. 相對原子量或分子量(Relative atomic or molecular mass)。

4. 化學文摘社(CAS)編號(Chemical Abstracts Service registry number)。

5. 定義(Definition)

(1)化學命名(Chemical nomenclature)。

(2)標示該品項在無水或乾重狀態之規格含量(Content)。

(3)標示分析方法之限量範圍(Assay limits)，

A. 若以液相層析方式測定，須反映出分析變異性(assay variability)及純度(purity)，例如：96.0-102.0%表示有2%

分析變異性及2%總不純物(total impurities)。

B. 若以容量滴定(volumetric titration)測定者，含量一般為99.0-101.0%。

C. 若以微生物學方式測定者，須以最低活性(minimum activity，IU/mg)方式標示含量；

D. 若以生物學方式測定者則以比活性方式(specific activity，IU/mg)標示。

(4)適用範疇聲明(Statements on scope)，如產品合成途徑、水合度或使用之添加物，如稀釋劑及抗氧化劑等，須予以標示清楚，但不包含賦形劑，除非另有特別提及賦形劑之相關內容。

6.製程(Production)

提供製造者在製程中的相關指引，內容包括原料來源(source material)、製造程序(manufacturing process)、確效方法、製程管控及製程中之檢驗等。

7.特性(Characters)

本章節所標示之內容並非分析規格上所必須，主要是將該品項之相關訊息供檢驗分析人員參考，如外觀(appearance)、密度(density)、溶點(melting point)、多晶型(polymorphism)、溶解度(solubility)、結晶度(crystallinity)及吸溼度(hygroscopicity)等，可另參考通則概述5.11。

8.鑑別(Identification)

可區分為第1鑑別法與第2鑑別法，於General Notices有加以定義，第1鑑別法屬於強制性要求，而第2鑑別法不屬強制性要求，但可供醫院或藥局於確認上使用。

9.檢驗(Tests)

以化學、物理及色層分析方法進行產品檢驗，其中最重要之項目為不純物(Impurities)檢驗。一般於個論內容中會提及產品內已知且可被檢測出之特定不純物(specified impurities)、非特定不純物(unspecified impurities)以及總不純物(total impurities)之限量標準。

若以層析法進行不純物檢驗時，則須借助不純物之化學對照標準物(chemical reference standard, CRS)以利確認，且產品中之特定不純物(specified impurities)須符合其特定允收標準

(individual acceptance criteria)，其他可被偵測之不純物(other detectable impurities, ODIs)須符合非特定不純物(unspecified impurities)之一般允收標準(general acceptance criteria)。

有關不純物，另訂定Directive 2003/63/EC文件進行說明，其產品中之不純物及其最大容許值須以合適方式進行測試並提出說明。

新核准產品之不純物管制(impurity control)規定已更新為「當產品個論內容有不充分部分，該產品許可證持有者應提供更詳細的說明及其他資料予歐洲藥典」。

10.殘留溶劑(residual solvents)

有關殘留溶劑之敘述可參考General Chapter 5.4，殘留溶劑分為4種等級：

class 1溶劑：具人體致癌物、疑為人體致癌物或環境危害物

class 2溶劑：具有非基因致癌毒性或其他毒性

class 3溶劑：具低毒性

class 4溶劑：尚無足夠毒理學資料

歐洲藥典個論內，一般不會敘述有關殘留溶劑之檢測，除有以下2種情形：

- (1) class 1溶劑：產品個論中，溶劑經常被提及且列出其限量。
- (2) class 3溶劑：產品個論中，溶劑經常被提及且列出其限量，並當限量大於0.5%時。

11.分析(Assay)

使用物理化學、生物學、免疫學、微生物學、滴定法或層析等分析方法，進行分析檢測。

12.儲存(Storage)

本項屬非強制規定，產品應依所敘述之內容進行儲存。

13.標示(Labelling)

本章節包含國家及國際規範，須標示應用該產品所必須之資訊，且標示非僅指於產品之瓶身，亦包含包裝(package)、仿單(leaflet)及分析證明書(certificate of analysis)。

14.功能性相關特徵(Functionality-related characteristics)

本項屬非強制性規定，另提供產品特性之相關資訊。

(五)產品個論之建立與修訂

1.產品個論之建立與修訂須將目前所有已核准產品均納入評估考量，且均有相關實驗數據佐以支持該內容，針對產品個論撰寫說明可參考 EDQM 官網上之技術指引「**Technical Guide for the Elaboration of Monographs**」(7th Edition-2015 修訂版)。

2.建立或修訂歐洲藥典之程序

申請產品個論建立或修訂案件，相關資料將由專家團及工作小組進行評估後，草案將於網站上公開徵詢各界意見，EDQM 歐洲藥典部門(EPD)彙整後，提供專家團及工作小組再次研議草案內容，再提請委員會審核，經採納後公布6個月，並於核准日起1年後正式實施，完成申請產品個論建立或修訂須經2至3年的時間。

對於單一供應源之產品，因考量尚在專利期內之產品(離專利到期尚有2年以上)，其個論建立之程序與上述不同，如圖5。主要由 P4 專家團(Group of experts P4)進行辦理，該專家團成員包括有核發許可證之主管機關、EDQM 或官方藥品檢驗實驗室，撰寫草案過程會與單一來源產品製造商討論，由製造商提供相關資料及樣品，再由 EDQM 實驗室或官方藥品檢驗實驗室進行驗證，提出報告及相關問題後送至產品製造商請其回覆說明，EDQM 彙整後提交專家團再次評估草案後，公開於網站徵詢各界意見，依意見再次評估修正草案內容，提請委員會審核，經採納後公布6個月，並於核准日起1年後正式實施。

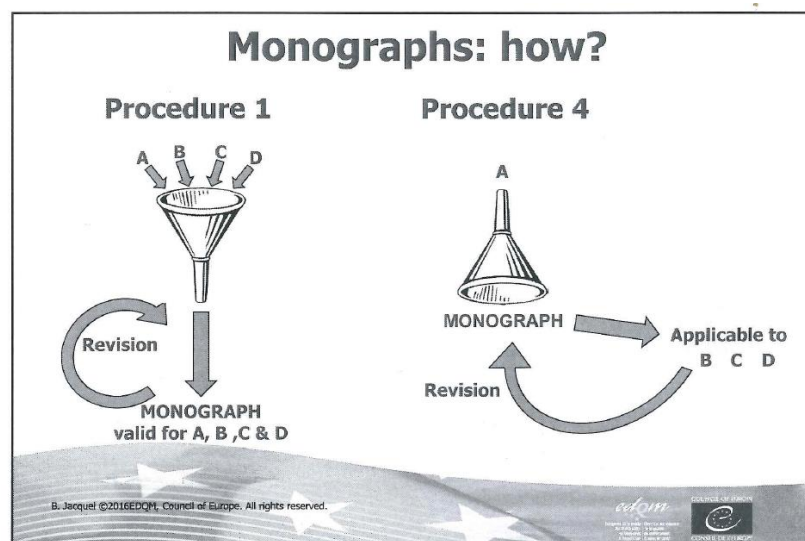


圖 5 個論修訂之關係圖 (資料來源：會議資料)

3.工作進度之查詢

產品個論建立或修訂之進度可至網站查詢即時訊息，網站資訊如下：

(1)EDQM website

<http://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-work-programme-607.html>

(2)Pharmeuropa-on-line

(<http://pharmeuropa.edqm.eu/home/>) under "useful information"

(3)Knowledge Database

(<http://www.edqm.eu/en/Knowledge-Database-707.html>)

在Knowledge Database網站，可查詢個論修訂之即時進度(State of Work, SoW)，即時進度之代碼分別代表意義如下：

- 0：列入工作計畫，但尚未完成初稿(on the programme, no first draft)。
- 1：完成新增或修訂個論之初稿(first draft, new or revised monograph)。
- 2：公開於歐洲藥典論壇網站(published or in press in Pharmeuropa)。
- 3：提交至委員會(submitted to the commission)。
- 4：採用，已預備公布(adopted, ready for publication)
- 5：公布(published)

六、 歐洲藥典標準品

(一)EDQM 主要負責製備、儲存及供應(銷售)歐洲藥典參考標準品，用於品質管制、量測系統之評估、校正與驗證，其專業水準已獲國際肯定，被 WHO 指定為抗生素標準品保存中心。歐洲藥典對照標準品，包含化學標準品(chemical reference substances, CRS)及生物標準品(biological reference preparations, BRP)，主要可分為鑑別用(Identification, 占 45%)、含量分析用(Assay, 17%)、混合物用(Mixture, 16%)、不純物 Quali.用(Impurities, 11%)及不純物 Quant.用(Impurities, 11%)。

(二)對照標準品之標示包含：標準品名稱、供應商名稱、批號及其他使用標準品所必需之資訊。若為用於含量分析測定之標準品，則須加註以下資訊：

- 1.含量比例(the assigned percentage content)；

- 2.或包裝容器中所含化合物之mg或mL含量；
- 3.或使用於生物學方式測定(biological assays)或微生物學方式測定(microbiological assays)之標準品，須標示效價(potency in units either per mg or per vial)。
- 4.標準品包裝說明書(reference standard leaflets)也是標示的一部分。

(三)經由 EDQM 網站訂購對照標準品，於使用對照標準品前，應確認以下事項：

- 1.對照標準品批號(batch number)，另可上網查詢現行的批次有效性聲明(Validity statement)。
- 2.包裝容器完整性，是否在運送過程中毀損。
- 3.對照標準品之儲存條件是否符合相關規定。

七、歐洲藥典適用性證書(CEP)

(一)簡介

原料藥於歐盟之上市許可係以 Directive 2001/83/EC 及 2001/82/EC 作為法源依據。若歐洲藥典個論中的規格對確保產品品質不足時(如新的不純物)，可依據 Directive 2001/83/EC 內容各國主管機關可對許可證持有者要求更合適的規格。

自 1994 年以來已有超過 6500 項 CEP 申請，目前核准約有 4400 張 CEP 證書，來自於 1100 家廠商，分布於 50 個國家。

依據 CHMP/QWP/297/97 rev.1 corr 「Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier」文件，歐盟的原料藥申請方式有三種：

1. 歐洲藥典原料藥適用性證書(Certification of Suitability, CEP)。
適用於已有收錄於歐洲藥典個論之產品
2. 原料藥管理檔案(Active Substance Master File, ASMF)。
適用於所有活性成分(尚未收載於歐洲藥典)
3. 許可證申請之製造時所有細節文件(Full details of manufacture in Marketing Authorization Application)。
適用於所有活性成分(尚未收載於歐洲藥典)

(二) CEP 與 ASMF 的之比較表(表 4)如下：

	CEP	ASMF
適用範圍	適用於已有收錄於歐洲藥典個論之產品、API 及賦形劑	適用於所有活性成分 (尚未收載於歐洲藥典)
文件	原料藥製造商備齊資料向 EDQM 申請(將為 CEP 之持有者)	原料藥製造商備齊資料向各國主管機關申請
附加文件	持有者簽署之切結書	原料藥製造商提交出授權書
與醫藥品之關聯	與醫藥品上市許可申請無關聯	與醫藥品上市許可申請/變更有關
評估	由 EDQM 評估	由各國主關機關進行評估
證明	CEP 發予原料藥製造商	該醫藥品上市許可可使用該原料藥
變更	若原料藥變更或管理法規變動時，則須向 EDQM 申請變更	若原料藥變更或管理法規變動時，則須向各主管機關申請變更
適用國家	歐盟會員國、澳洲、加拿大、新加坡及南非	EU/EEA 會員國、澳洲及加拿大

另，CEP申請表附件7內容為，申請者同意EDQM將評估報告資料分享至歐洲藥典委員會成員國及EMA，其中包括CHMP（人用藥品委員會）及CVMP（獸用藥品委員會），此外，EMA依據 guideline CHMP/QWP/227/02 Rev 3 Corr，也將ASMF評估報告分享予EDQM，達到資源共享，以提升效率並促進協和化。

(三)CEP申請之效益：

- (1)集中審查評估，可節省時間與相關資源。
- (2)更新歐洲藥典個論所需的相關資訊。
- (3)Facilitates management of MMAs and variations
- (4)原料藥製造商直接提出申請資料至EDQM。
- (5)CEP可被所有歐洲藥典委員會37成員國，以及澳洲、加拿大、新加坡及南非等國家接受採納。

(四)CEP程序適用範圍

- (1) 歐洲藥典收載內容皆可適用，如活性成分、賦形劑、草藥等。
CEP依類型可分為Chemical CEP、Herbal CEP。
- (2) 具有TSE風險之產品(TSE CEP)。
- (3) 未有國籍限制，開放於所有國家之製造商皆可申請CEP。

(五)CEP程序不適用之範圍

- (1) 未收載於歐洲藥典之品項(除TSE CEP)。
- (2) 未符合藥典個論定義之物質。
- (3) 由動物組織而來的生物性產品。
- (4) 人體組織、血液製劑及疫苗。
- (5) 最終成品。

(六)CEP之申請事項

自今(2016)年6月1日開始以網路電子化方式提出申請，申請者需要提交申請表、quality overall summary及繳交申請費，並將原料藥相關資料以電子附加檔案方式透過「Common European Submission Platform，CESP」向EDQM申請。

EDQM接收到申請後即進行初步審查，並向申請者確認已收到申請，再由審查委員進行審查，審查期間可能會有要求現場查核或發現須將重新修正藥典之情形，以確認資料之正確性，最後決定是否頒發CEP證書並告知申請人，若結果為不核准時，可能舉辦聽證會及通之核發藥證之主管機關。

取得CEP證書後，若有任何變更時，須隨時申請變理變更；除此之外，CEP證書每5年必須進行更新1次。

(七)CEP(Certification of Suitability)審查

1. CEP審查程序分為內容確認(validation)、審核評估1(evaluation 1)及審核2(evaluation2)，若文件內容其權責開始計算案件審核時間，說明如下：
 - (1)內容確認(validation)：提交檔案格式是否正確、廠商基本資料是否正確、同意書、GMP聲明書、使用動物性或人類之原料聲明書、不純物資訊及品管資料等等，若提交之申請文件未齊全，該案則暫停，須待廠商補件完全始得進入審核評估階段。
 - (2)審核評估1(evaluation 1)：當申請案件資料齊全後，EDQM有5個月的時間進行審核評估，每月可在EDQM網站查詢申請案件之進度，在2015年核發291張CEP。

2. CEP變更

(1)原則

- A. 任何變更事項均皆須向EDQM報備，並須獲核准
- B. CEP持有者應及時辦理變更/更新
- C. 首次取得CEP的有效期為5年，當CEP申請更新後則無加註有效期，但須持有最新資訊的文件
- D. CEP更新後須送交顧客，且有任何變更皆須通知顧客。

(2)CEP變更類型

- A. Notification：分為immediate notification, IN及annual notification, AN，EDQM約有1個月的時間辦理此類更新。
- B. minor revisions
- C. major revisions
- D. renewal：首次取得CEP之效期為5年，到期前6個月須提出更新申請
- E.因行政管理政策改變而須做CEP變更
- F.行政文件變更如廠商名稱、地址變更
- G.Starting Material變更
 - a 新的原料(Starting Material)製造商為原核准的製造商之一，屬immediate notification，需即時通知EDQM，
 - b 新的原料(Starting Material)製造商不是原核准的製造商之一，但合成途徑與方法皆相同時，屬minor revisions。
 - c 新的原料(Starting Material)製造商不是原核准的製造商之一，且為新的合成途徑與方法時，屬major revisions。
- H. 最終物質製程之變更
 - a 操作條件之調整，如溫度增加，改變步驟等，產生之不純物檔案均相同，僅需年度通知(annual notification, AN)。
 - b 變更催化劑或合成途徑，因而可能產生新的不純物，屬major change。
- I. 藥典修訂之更新：藥典個論進行更新時，EDQM將通知CEP持有者辦理變更，廠商須提供與藥典個論修訂版證明文件、藥典個論修訂版之物質是否管控及說明是否還有其他不純物質。

八、稽查計畫

(一)EDQM查廠計畫之擬訂

查廠稽查主要是確認製造廠送審資料之正確性及是否符合EU GMP part II規範。

由EDQM規劃年度稽查計畫草案，送交EU/EEA會員國等請其表示意見，再由EMA中的GMP/GDP稽核工作小組進行討論，稽查計畫最終由CEP委員會討論定案，再將稽查計畫轉知所有EEA會員國。

(二)查廠計畫主要依據風險評估原則進行評估

1. 由文件審核者提出：確認送審文件之正確性等。
2. 再次稽查：初次稽查後之再稽核或CEP證書被暫停後。
3. 原料藥相關：如物理化學特性、治療或無菌製劑等
4. 製造廠相關：如其他主管機關通知相關訊息時。
5. 製造廠環境管理因素。
6. 其他相關因素。

(三) 稽查工作

1. 稽查成員包含1名EDQM成員及1名來自EU/EEA/MRA等主管機關成員(亦可來自WHO、TGA、USFDA等機關)，共2名。
2. 稽查報告會於稽查後6週內提出。
3. 有重大缺失(major or critical)時，須立即回覆。

(四) 稽查結果

稽查結果可分為符合(compliant)、不判定(borderline) 或不符合(non-compliant)。

1. 當稽查結果為borderline時，會視回覆之校正措施再予以評估判定為符合或不符合。
2. 當稽查結果為符合(compliant)時，會視缺失之數量及類型，決定下次接受稽查的時間的長短(2-5年)。
3. 受稽查之製造廠須於1個月內提出矯正及預防措施(CAPA)計畫及相關文件。
4. 正向結果(positive outcome)，EDQM會核發CEP及GMP證明。
負向結果(negative outcome)，有重大缺失(major or critical)時，則CEP會被暫停(suspension)、撤回(withdrawn，確定不受理該案，但可重新申請)或拒絕CEP的後續申請，CEP申請商可於接到訊息後14天內提出說明。若申請商未於14天內提出說明，則EDQM會將稽查結果公布於網站，並通知相關單位。

(五) 主要之GMP缺失(2006~2014年)

EDQM於2015年稽查共38廠次，其中有7廠稽查結果為不符合，主要的重大缺失為設備、QA、無菌操作、文件管控與缺失、儲藏區問題、QC等。

歷年(2007-2015年)稽查結果不符合之百分率：2007-2015年為25%，2013年為38%，2014年為12%，2015年為18%。稽查結果的不符合比例高之年份係因EDQM藉由風險評估找出高風險之製造廠，並進行稽查的結果。

肆、心得與建議

一、中華藥典編修運作參考模式

除歐洲藥典編修作業、運作人力及經費皆有完整制度外，歐洲藥典邀請各國專家學者參與藥典編修，並建立起約20個專家小組及50個工作分組進行藥典編修內容之討論，專家團隊龐大且各組分工專精。建議中華藥典編修可仿效其專家運作制度，廣邀各界相關領域專家參與，借重其專長，進行中華藥典內容之更新與修訂，加速中華藥典之精進。

二、強化中華藥典國際協和

世界醫藥品自由貿易不斷成長擴大，且為免除文件檔案與研究的準備、藥品檢驗等重複性工作，訂定醫藥品統一之標準以控管藥品品質係目前世界各國主要趨勢與目標，EDQM更是在1990年便設立藥典討論小組(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)，開始針對美國藥典(USP)、歐洲藥典(EP)及日本藥典(JP)之內容進行協和(Pharmacopoeial harmonisation)，建議未來可編列相關預算參與藥典國際會議，有助於掌握國際藥典最新趨勢，促進中華藥典與國際協和化。

三、持續參與歐洲藥典之訓練活動，積極培訓中華藥典編修人才

藉由參加本次訓練交流會議可了解歐洲藥典編修情況、收載機制與做法、品項擬訂與審核機制、標準品、CEP及年度查廠計畫等，建議應持續參加EDQM每年辦理之各項訓練會議，進一步了解歐洲藥典編修趨勢，未來有助於同仁規劃與推動相關業務之執行。另，中華藥典編修業務具有專業性，建議可規劃中華藥典編修之系列課程，並鼓勵同仁參加國際相關交流訓練活動，了解各國最新趨勢並與各國專業人員進行經驗交流，有助於增進專業知能並提昇國際觀。