

出國報告（出國類別：其他-國際會議）

## 參加 2017 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、林美智簡任技正

派赴國家：法國

出國期間：106 年 3 月 19 日至 106 年 3 月 25 日

報告日期：106 年 5 月 26 日

## 摘要

藥典是藥品之品質標準與檢驗方法技術規範，為各國藥品之管理依據。歐洲藥典 (European Pharmacopoeia, 簡稱 Ph. Eur.) 為國際上具代表性之藥典，其編修係由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopoeia Commission) 執行，該委員會係一國際性組織，1964 年創立時僅 8 個歐洲國家，2017 年 4 月底已有 38 個會員國、歐盟及 29 個觀察員，國際間許多國家均積極與歐洲藥典建立合作關係，以隨時更新藥品品質標準與檢驗技術。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，遂可參與其委員會會議。

歐洲藥典委員會一年舉辦三次會議，今 (2017) 年歐洲藥典委員會第一次會議時間為 106 年 3 月 21 日至 3 月 22 日，地點在法國斯特拉斯堡。會議由歐洲理事會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) 藥典部門 (European Pharmacopoeia Department) 籌辦。委員會會議結束後，接著舉辦歐洲藥典編修說明會，邀請歐洲藥典專家小組或工作小組召集人、會員國及觀察員參加，說明歐洲藥典編修概況、對照標準品供應、OMCL (歐洲藥品品質管制官方實驗室) 及歐洲藥品品質認證 (CEP) 與專家網絡系統與歐洲藥典之關係，並邀請歐洲藥典委員會副主席兼專家小組 10A (Organic Chemistry-Synthetic products) 召集人分享藥典編修經驗，並介紹 EDQM 之品質管理系統。

本次出國係參加 2017 年歐洲藥典委員會第一次會議及歐洲藥典編修說明會，會中學習歐洲藥典編撰過程、增修訂個論或通則草案均採共識決方式審查、會員國可充分表達意見及未來重點工作項目。2016 年 11 月歐洲藥典委員會會議通過新任專家名單，台灣共有 6 位專家獲選參加 4 個專家圈及 2 個工作小組活動 (Group 6、Group 6B、Group 10A、Group 11、MAB WP、TCM WP)。於本次會議中小組召集人均有提到其小組之專家有來自臺灣，備感榮耀。於本次與會議期

間，邀請 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 明年來台辦理研討會，並獲其首肯。2016 年日本成為觀察員後，此次亦派該國醫藥品醫療機器綜合機構 (PMDA) 兩位官員與會，會中與日方代表交流並互換兩國藥典編修經驗，亦與英國藥典及 WHO 國際藥典負責人進行交流互動，同時，與歐洲藥典 10B、10D、TCM 及 MG 等專家小組召集人討論歐洲藥典新增與更新品目之作法與觀點，後續將提供中華藥典精進之參考。

## 目次

壹、目的 .....	4
貳、過程 .....	5
參、會議內容重點摘錄 .....	5
肆、心得 .....	43
伍、建議 .....	46
陸、附錄 .....	47

## 壹、目的

藥典是藥品之品質標準與檢驗方法技術規範，為各國藥品之管理依據。歐洲藥典 (European Pharmacopeia, 簡稱 Ph. Eur.) 為國際上具代表性之藥典，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，國際間其他國家均積極與歐洲藥典建立合作關係，以隨時更新藥品品質標準與檢驗技術，目前計有 38 個會員國、歐盟及 29 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，可以參與相關委員會會議。

2017 年歐洲藥典委員會第一次會議時間為 106 年 3 月 21 日至 3 月 22 日上午，地點在法國斯特拉斯堡。會議由歐洲理事會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) 藥典部門 (European Pharmacopoeia Department) 籌辦。歐洲藥典委員會會議結束後舉辦歐洲藥典編修說明會，邀請會員國、觀察員及歐洲藥典專家小組及工作小組召集人參加，了解歐洲藥典編修情形，以利未來編修工作推動。

本次出國係參加 2017 年歐洲藥典委員會第一次會議及編修說明會，學習歐洲藥典編撰過程、重點及運作模式。實地了解歐洲藥典委員會組織運作概況與藥典編修趨勢，以及對照標準品供應、OMCL (歐洲藥品品質管制官方實驗室) 及歐洲藥品品質認證 (CEP) 與專家網絡系統協助歐洲藥典編修貢獻。藉由此次會議與各國代表意見交流，汲取藥典編修經驗，加速中華藥典現代化，並於會中邀請 EDQM 局長來台辦理國際研討會，深化國際合作。

## 貳、過程

出國人員奉派於 106 年 3 月 19 日赴法國斯特拉斯堡 (Strasbourg) 參加歐洲理事會 (Council of Europe) 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 European, 簡稱 EDQM) 所召開之第 157 次歐洲藥典委員會會議及歐洲藥典編修說明會，於 106 年 3 月 25 日返抵國門，行程及工作紀要如下表：

日期	行程/工作紀要
106 年 3 月 19 日(日)~ 106 年 3 月 20 日(一)	啟程(臺北-桃園機場-法國巴黎-法國斯特拉斯堡)
106 年 3 月 21 日(二)~ 106 年 3 月 22 日上午(三)	參加第 157 次歐洲藥典委員會會議 (157 <sup>th</sup> session of the European Pharmacopoeia Commission)
106 年 3 月 22 日下午(三)~ 106 年 3 月 23 日(四)	參加歐洲藥典編修說明會
106 年 3 月 24 日(五)~ 106 年 3 月 25 日(六)	返程(法國斯特拉斯堡-法國巴黎-桃園機場-臺北)

## 參、會議內容重點摘錄

### 一、參加 2017 年歐洲藥典委員會第 1 次會議

歐洲藥典委員會 (European Pharmacopoeia Commission) 於 1964 年成立，主要任務是負責歐洲藥典編撰。其成員多以歐洲國家為主體，亦開放給非歐洲地區國家或組織申請為觀察員。2017 年 1 月 24 日原歐洲藥典觀察員摩爾多

瓦 (Moldova) 向歐洲理事會提出申請加入歐洲藥典公約，於 4 月 25 日生效，因此目前歐洲藥典委員會有 39 個會員 (38 個會員國及 1 個歐盟) 及 29 個觀察員。歐洲藥典委員會一年舉辦三次委員會會議，就歐洲藥典新增修訂案文審查以及未來工作計畫規畫進行討論，邀請會員國、小組召集人及觀察員參加會議。今(2017)年 3 月為歐洲藥典委員會第 157 次會議，參加人員主要來自瑞典、英國、法國、奧地利、丹麥、挪威、德國、瑞士等歐洲藥典會員國代表及歐洲藥典專家小組與工作小組召集人，另觀察員世界衛生組織、蘇聯、白俄羅斯、哈薩克、日本及台灣等國亦各派代表參加。

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. Tobias Gossdchan 介紹首次參加會議代表，感謝 EDQM 籌辦此次大會，並歡迎各國代表與會。重要會議內容摘錄如下：

#### (一)宣讀第 156 次歐洲藥典委員會會議紀錄及成果

2016 年 11 月第 156 次會議通過新增 14 篇 (個論 12 篇及通則 2 篇) 及修訂 52 篇 (通則 12 篇、劑型 8 篇及個論 32 篇) 以上將收載於歐洲藥典 9.3 版，並自 2018 年 1 月 1 日起於歐洲 37 個會員國生效。為讓歐洲藥典再進步，2016 年 7 月，EDQM 開始對外徵求非會員國與觀察員推薦該國專家，共同參與歐洲藥典第十版編修活動，會中遴選 720 位以上來自各國所推薦之產、官、學專家，參與歐洲藥典委員會 20 個專家小組及 37 個工作小組。其中 6 位台灣專家由 TFDA 成功推薦，分屬 4 個專家小組及 2 個工作小組，期透過台灣專家參與他國藥典活動，再提升中華藥典品質。

#### (二)秘書處報告

##### 1. 個論通知 (Notification of National Monograph)

秘書處收到德國代表來信通知有關德國藥典將收載大麻花 (Cannabis flos)，係依據 2015 年 10 月德國藥典委員會會議決議，另也將編撰 Obidoxime chloride (解毒藥) 及 Cannabis extract 等個論 2 篇。

## 2. REACH Update

REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) 是歐盟對於新化學品登錄、評估、授權及管制之法規。統計至 2016 年 5 月 19 日，歐洲藥典有通則與個論計 67 篇使用列屬 8 種 REACH 化學品，目前辦理進度為 21 篇維持原內容，16 篇刪除測試，9 篇改以其他化學品替代，其餘 21 篇尚在研議中。

## 3. 格式指引 (Style Guide)

EDQM 網站上有歐洲藥典格式指引 (European Pharmacopoeia Style Guide) 可自由下載，此部分內容於編修說明會另有重點介紹。

### (三)工作計畫報告

#### 1. 新增 PA (Pyrrolizidine Alkaloids) 工作小組

由於部分歐洲藥典會員國報導某些草藥產品 (Herbal Medicinal Products) 與食品被含有 PA 之植物污染，且文獻報導已發現 6000 種以上植物含有 PA，約有一半 PA 具有肝毒性，因此向歐洲藥典委員會提出增加工作小組之需求。本次會議通過新增 PA 工作小組，該小組將負責撰寫測定 Pyrrolizidine 生物鹼試驗方法。

#### 2. 問卷回復

歐洲藥典秘書處整理新增與刪除工作項目之各會員國回復問卷情形，其中新增編修 18 篇個論及 1 篇通則工作計畫，並同意自工作計畫中刪除 7 篇個論之編修工作。

#### 3. 歐洲藥典工作進度報告

彙整專家小組及工作小組工作項目，總計 1160 項，其中，新增 452 項及修訂 708 項。表列各工作項目名稱、新增或修訂、負責組別、小組之工作優先順序、列入工作計畫時間點及工作進度。工作進度以「0-5」為不同階段代號，如「0」代表無正式草案 (no official draft)，「1」代表分發草案 (draft circulated)。「2」代表草案公開於 Pharmedropa (draft in Pharmedropa)，「3」



代表文件送委員會 Com (document Com.)，「4」代表通過委員會審查 (adopted)，「5」代表已出版，將從列表中刪除 (published, removed from the list)。

#### (四)其他組織工作報告

##### 1. Isomalt (Carbohydrate Working Party)

歐洲藥典、日本藥典及美國藥典已於 2016 年 11 月 29 日簽署關 Isomalt 協和化文件。完成協和化部分包括 Definition、Identification、Conductivity、Reducing sugars、Related substances、Nickel、Water、Assay 及 Labelling 等項目，尚未協和化部分有旋光度測試/特徵、重金屬等項目。

##### 2. 世界衛生組織(WHO)

由 WHO Dr. Sabine KOPP (Secretar, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations) 代表報告，重點摘錄如下：

###### (1) Fourth Meeting of Member State mechanism on Substandard/Spurious/Falsely-labelled/Falsified/Counterfeit medicinal products (SSFFC)

2016 年 11 月 23 日至 11 月 25 日於瑞士日內瓦舉行會員國機制在 SSFFC 第四次會議，討論有關 2016-2017 年執行之工作計畫及優先活動清單。重點包括不合格/膺品/偽標/偽造/假冒(SSFFC)醫藥品之偵測、建立網絡以交換訊息、調查 SSFFC 檢測技術、方法及追蹤追溯模式、進行有效的風險溝通與 SSFFC 認知活動建議案、SSFFC 醫藥品對公共衛生及社會經濟影響之研究案以及完善 SSFFC 工作定義等項目，以上將提交報告予世界衛生組織執行委員會及世界衛生大會。

###### (2) 藥品製劑規格專家委員會 (Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, ECSPP)

2016 年 10 月 17 日至 10 月 21 日於瑞士日內瓦舉行 ECSPP 第 51 次會議，會中通過新增及修訂各 3 份文件。新增文件包括用於中草藥品質管制指標成分選擇指引 (Annex 1)、體外診斷試劑管理架構 (Annex 4)

及依據生物製劑分類原則 (Biopharmaceutics Classification System) 有關主成分溶解平衡實驗指引(Annex 6)。修訂文件包括國際藥典 (International Pharmacopoeia) 概念與未來願景 (Annex 2)、品管實驗室品質評估程序 (Annex3) 及國際比對藥品清單及背景說明 (Annex 5)。

(3) 國際藥典 (新增個論 6 篇、修訂 7 篇)

2016 年發行第 6 版，未來將收載用於孕婦、新生兒、兒童與青少年之藥品包括 Ceftriaxone sodium 等 6 種。新增用於驅蟲之 Mebendazole tablets 並修訂原料藥及咀嚼錠等 2 種，新增抗感染藥 Clindamycin phosphate Injections 並修訂其原料，修訂解毒藥 Methylthionium chloride 及其注射劑。修訂通則 Colour of Liquids 及 2.6 Non-Aqueous Titration 等 2 篇以及原料藥與製劑中之有機不純物指引。

(4) 國際化學標準品 (International Chemical Reference Substances, ICRS)

新增 Capreomycin sulfate、Dextromethorphan for system suitability、Clindamycin phosphate for system suitability 及 Medroxyprogesterone acetate for system suitability 等 4 種。

(5) 生物標準專家委員會 (Expert Committee on Biological Standardization)

2016 年 10 月專家委員會會議討論有關疫苗、生物性治療產品及血液製劑管理之文件，各文件之內容可參閱世界衛生組織網站。血液製劑之標準品，包括 Ancrod、Batroxobin、Factor XI, Plasma、Thromboplastin (human, recombinant) 及 Thromboplastin (rabbit, plain) 等 5 種。亦建置新 IVD 參考試劑，包括茲卡病毒、伊波拉病毒、登革熱病毒、B 型肝炎病毒、人腦下垂體泌乳素及 JAK2 V617F 等 6 種。

(6) 抗生素

依據 2016 年通過的世界衛生決議，有關抗生素耐藥性之後續行動，世界衛生組織依會員國請求，出版抗生素抗藥性細菌排序，以利研發新型抗生素，預計 2017 年 4 月更新抗生素類藥物之基本清單。

(7) 提高取得與使用生物治療產品

世界衛生組織正計畫召開利害關係人會議，討論優先作為易取得與使用生物治療產品，且將全面審查市售產品之療效與風險、現在及未來市場動態以及更換產品安全性之證據。預計提出監測與評估計之行動計畫，以協助世界衛生組織會員國達成生物治療產品之可近性與使用性。

(8) 融合趨勢 (Trends towards convergence)

首次 International Meeting of World Pharmacopoeias 由世界衛生組舉辦，後續則於不同國家舉行，相關會議時間、地點及辦理單位如下表:

屆別	時間	地點	辦理單位
1	2012年2月29日至 2012年3月2日	瑞士日內瓦	WHO
2	2013年4月18日至 2013年4月至19日	印度新德里	Indian Pharmacopoeia Commission
3	2014年4月10日至 2014年4月至11日	英國倫敦	MHRA/British Pharmacopoeia Commission
4	2014年10月8日至 2014年10月10日	法國斯特拉斯堡	Council of Europe/European Pharmacopoeia Commission
5	2015年4月20日至 2015年4月22日	美國羅克維爾	United States Pharmacopoeia
6	2015年9月21日至 2015年4月23日	中國大陸蘇州	Chinese Pharmacopoeia Commission
7	2016年9月13日至 2016年4月14日	日本東京	MHLW/PMDA/Japanese Pharmacopoeia
8	2017年7月11日至 2017年7月12日	巴西巴西利亞	ANVISA/Brazilian Pharmacopoeia

註: MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare, PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(五) Essential/General Texts for Adoption

CRB (Carbohydrate) 工作小組報告 Isomaltose (1531) 小修類緣物 (Related substances) 測試部份，為減少標準品使用量，故調整檢體取量及溶劑使用量，水分測定法原使用甲醛，修改為無水甲醛。Group 11 及 CEL (Cellulose Derivatives) 工作小組亦依藥典協和化後，修改 Benzyl alcohol (256) 及 Carmellose calcium (886) 內容，並於品目標題以上標方式註記該品項已依歐洲藥典通則 Pharmacopoeial Harmonization (5.8.) 進行協和化。

#### (六)藥典協和化 (Pharmacopoeial Harmonization) (5.8)

現階段歐洲、美國及日本三國藥典已簽署藥典協和化，包括通則 Degree of Coloration of Liquids-Instrumental Methods 等 4 篇，個論 Benzyl Alcohol 等 41 篇。另比對日本藥典及美國藥典，計有 Electrophoresis 等 18 篇通則待協和化。

#### (七)專家群組 (Group of Experts) 報告

歐洲藥典專家群組計 20 組，本次會議有 19 小組報告有關該組送委員會審查草案內容及該組工作計畫規劃與執行進度，茲摘錄重點如下：

##### 1. Group 1 (Biological Methods and Statistical Analysis)

Group 1 (Microbiology) 是歐洲藥典最早成立之專家小組，多屬傳統檢驗技術，過去因此類技術進展速度較慢，所以藥典編修活動相較其他小組少。今隨著新技術引進與藥品市場變化，小組開始更新 Methods of Sterilization (5.1.1.)、Bio Indicators (5.1.2.) 及 Alternative Methods for Control of Microbiological Quality (5.1.6.)，經過多年的努力，已收載於歐洲藥典 9.2。另被請求新增有關 Antiseptic 通則，已完成 Determination of bactericidal, fungicidal or yeasticidal activity of antiseptic medicinal products (5.1.11.)，收載於歐洲藥典 9.2。惟新增此通則後，有代表提出再依使用部位，增加測試菌種。小組對於此項修訂要求之建議擬予刪除，原因如下：(1) 通則 5.1.11 僅適用於測試產品所宣稱活性，而非驗證上市產品臨床及抗菌活性，(2) 一般實驗室是無法執行某些病原菌檢驗，(3) 測試某種菌株並無法代表藥物

活性。如需增加測試菌種，建議由主管機關提出測試菌種名稱再進行修正。會中有其他國家代表亦表示看法，惟此案尚未獲得共識。

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

Group 6 分別於 2016 年 9 月及 2017 年 3 月召開 2 次會議，新任期有 12 位新成員加入，約佔小組總人數 1/3。小組共負責 39 項編修工作 (個論 32 篇，其中 18 篇列為最優先，新個論 9 篇)，為提升效率，小組內再依專業分組進行。目前編修進度如下：於第 156 次會議通過修訂 Heparin sodium (0332) 及 Heparin calcium (0333) 個論 2 篇，本次委員會會議再提出修訂 Gonadotrophin, chorionic (0498) 等個論 4 篇，已完成公開意見徵詢，正修改草案有 2 篇，已公開於 Pharmeuropa 29.2 有個論 4 篇，已完成草案將公開於 Pharmeuropa 有 1 篇，其餘個論正草擬中。

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

2016 年 Group 6B 開會 2 次，討論有關 Human plasma (pooled and treated for virus inactivation)(1646) 等個論 5 篇。2017 年工作計畫預計修訂 Human plasma (pooled and treated for virus inactivation)(1646) 及 Human coagulation factor VIII (rDNA)(1643)。已公開於 Pharmeuropa 29.2 有 Fibrin sealant kit (903) 及 Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (1527) 等個論 2 篇。

## 4. Group 7 (Antibiotics)

Group 7 成員有 18 位，專家出席會議至少 3 次者，平均 13 人。2016 年通過新增 Tacrolimus (2244) 等個論 3 篇及修訂 17 篇個論。目前尚有新增個論 13 篇及修訂個論 71 篇待完成，其中已納入藥典有 6 篇，草案撰寫中有 30 篇，草案分發 29 篇，已公開於 Pharmeuropa 有 16 篇，已送委員會審查有 2 篇。

## 5. Group 9 (Inorganic Chemistry)

Group 9 過去成員僅 4 位，2015 年 11 月增加專家一位，專家出席率 100%，目前已擴增為 8 位專家，其中 5 位是新聘專家。工作計畫預計編修個論 18 篇，其中 4 篇是新品項，然實際上有 83 篇個論待修訂有關元素不純物部分。目前小組遇到困難點是某些成分雖然長期作藥品原料使用，但卻很難找到生產者且有意願一起編修個論，因此將先收集工作項目中有關元素不純物資料，以利未來所制定之限量是具有意義。

#### 6. Group 10A (Organic Chemistry-Synthetic Products)

Group 10A 負責編修 81 篇個論 (新增 17 篇，修訂 64 篇)，主要是屬於化學之原料藥及賦形劑。其中已通過歐洲藥典委員會審查 5 篇，草案已公開於 *Pharmeuropa* 有 29 篇，尚未完成草案有 39 篇。目前遇到的問題有類緣物管制、標準品不易購買或取得少量、原料由不同製造廠所生產而有不同雜質需要管控，以及製造商提供數據與樣品之意願。

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

Group 10B 負責歐洲藥典中 306 篇個論之編修，於 2014 年 3 月至 2016 年 6 月通過歐洲藥典委員會審查有 44 篇，2016 年有 13 篇。目前工作計畫包括新增個論 11 篇，更新類緣物管制部分包括修訂個論 35 篇及早期格式個論 77 篇。本次送委員會審查有 4 篇，發表於 *Pharmeuropa* 有 7 篇，其餘進行中。工作所遇到的問題如同 10A，因此還需與製造廠建立合作以提供確效、批次等資料以及標準品、樣品，以利進行編修，且需避免草案公開後，因製造廠之意見，需再重新啟動編修之情形發生。

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

Group 10C 負責 27 篇個論之編修 (新增 12 篇，修訂 15 篇)，2016 年通過歐洲藥典委員會審查個論有 5 篇，本次再送審查 *Temozolomide* 個論 1 篇，已發表在 *Pharmeuropa* 有 2 篇。小組認為影響工作進度原因如下：(1) 在新增品目類緣物管制策略上，計畫進行中無法取得完整的數據及樣品，則影響後續之實驗驗證，(2) 於 *Pharmeuropa* 公開徵詢階段，各界提出分析

方法修正意見，以致需重啟實驗與驗證，修正草案再經過公開意見徵求，以致延長整個編修時程。

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

有代表提出修訂 Ether, anaesthetic (0367)及(0650) 個論 2 篇中之 Substances with Foreign Odour 測試項目，因該測試法已過時且不具意義，建議刪除該測試或尋找適合方法取代之。

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

Group 11 負責31篇個論編修，其中新增個論6篇，與類緣物相關個論修訂有 25 篇。本次送委員會審查有 4 篇。Group 11有專家11 位，本任期新聘專家分別來自印度、台灣及土耳其。在編修工作面臨一些問題，過去因專家少，無法找到報告員，目前已增加專家可以改善之。所分配個論之修訂，因資料不足或無不純物供應商，先暫停，早期所撰寫之個論方法已過時，也可能分析管柱已不生產，其他小組亦面臨此問題需克服。

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

Group 12 於 2016 年開會 2 次，未來將依據 Pharmaceutical Preparations (2619) 繼續新增修訂劑型個論。小組也與 Inhalanda Working Party 合作有關吸入與鼻腔計量噴霧器之控制輸送劑量均勻性計畫。2016 年通過歐洲藥典委員會審查 Glossary (1502)及 Capsules (0016) 等劑型個論 8 篇，完成 Uniformity of Dosage Units, PDG Harmonised Text (2.9.40) 等通則 4 篇已公開於 Pharmedropa。

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

2016 年通過歐洲藥典委員會審查有新增個論 3 篇及修訂個論 6 篇，5 篇精油及 1 篇中藥已公開於 Pharmedropa。2016 年原排定工作項目個論 75 篇 (新增 28 篇及修訂 47 篇)，後再增加 6 個工作項目(新增個論 1 篇及修訂個論 5 篇)。小組在發展新個論階段，經常遇到樣本無法取得困境，建

議歐洲藥典委員會討論是否在要求編撰個論時，制定合作廠商需提交測試所需足量樣本，以減少未來面臨樣本不足而導致暫停編修工作之情形。

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

2016年底 Group 13B 排定工作項目有52項，包括新增個論28篇及修訂個論 24 篇。替換個論中有關REACH化學品或發展測試方法，是小組重要工作。發展藥典個論，樣本是不可或缺之重要因素，建議歐洲藥典委員會應建立明確最少量檢體要求，以利個論之編修。

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

2016年 Group 13H 有 9 篇草案通過歐洲藥典委員會審查 (新增個論 1 篇及修訂個論 9 篇)，8 篇已發表在 *Pharmeuropa*，請求增修訂 10 篇已列入工作計畫中。目前工作項目有 61 項 (新增 15 篇及修訂 46 篇)，其中 14 篇已進行藥典協和化。Group 13H 專家有 14 位，2016 年舉辦 3 場 1 天會議，超過 70%專家參加會議。過去小組工作遇到困難是專家人數不足及實驗室量能不足。2016 年 11 月新增 7 位專家，且多數專家來自實驗室，將有助克服過去窘境，目前正進行工作重新分配中。

15. GROUP 14 (Radioactive Compounds)

報告新增 Choline ([<sup>11</sup>C]methyl) injection (2462) 個論 1 篇。並請求修訂 Fluoride (<sup>18</sup>F) solution for radiolabelling (solution de) (2390) 定義部分、增加 Sodiummolybdate (<sup>99</sup>Mo) solution (fission) (<sup>99</sup>Mo) (1923) 不純物測試方法。

16. Group 15 (Human Vaccines and Sera)

歐洲藥典委員會第 154-156 次會議通過 Group 15 所提新增 Substitution of in vivo method(s) by in vitro method(s) for the quality control of vaccines (5.2.14.) 及修訂 Poliomyelitis vaccine (oral) (0215) 等 3 篇。目前草擬中新個論 2 篇及通則個 1 篇，預訂修訂 Influenza vaccines 等個論 12 篇及 Assay of pertussis vaccine (acellular) (2.7.16) 等通則 2 篇，至於刪除 Abnormal



toxicity (2.6.9) 將影響疫苗類個論 36 篇及 Botulinum toxins，已修訂個論均已公開於 Pharmeuropa 29.2。

17. Group 15V (Veterinary Vaccines and Sera)

Group 15V 積極努力修訂相關文件以符合 3R 要求。第 155-156 次歐洲藥典委員會會議後，小組新增 Winter ulcer vaccine (inactivated) for Salmonids (3064) 及 Principles for the detection of extraneous viruses in immunological veterinary medicinal products using culture methods (2.6.37) 兩項工作計畫，目前正進行中，另配合新增兩項工作，原藥典中相關個論或通則也需一併檢討。2016年 Group 15V 如往年規劃舉辦 3 次小組會議，此外，配合 EDQM 籌辦 1 場魚疫苗討論會及 1 場業者溝通會而辦理 8 次電話會議，透過以上會議汲取意見做為編修之參考。

18. Group 16 (Plastic Containers for Pharmaceutical Use)

小組報告小修 Polyolefins (30103)、Polyethylene with additives for containers for parenteral preparations and for ophthalmic preparations (30105) 及 Polypropylene for containers and closures for parenteral preparations and ophthalmic preparations (30106) 等個論 3 篇，係因 plastic additive 12 CRS 於溶液中不安定，因此增加使用前配製文字描述。並再請求修訂 3 品目之分析測試部分。

19. Group P4 (Procedure 4)

Group P4 於 2002 年成立，通過歐洲藥典委員會審查 78 篇，77 篇為原料藥，2015 年通過 Sitagliptin 錠劑收載於歐洲藥典 8.7。2016 年小組專家 17 位，召開 3 個半天會議。2016 年工作項目包括 26 項原料藥及 16 項製劑，通過歐洲藥典委員會審查個論 7 篇，其中 2 篇是新增個論，5 篇為修訂個論，已公開原料藥 6 篇及製劑 2 篇於 Pharmeuropa，本次提委員會審查新增個論 2 篇及綜合個論 1 篇，預訂新增 16 篇製劑個論，收到許多來

自 NPAs 之評論，而相關分析數據及確效資料不齊全下，使得編修工作面臨極大之挑戰。

#### (七)工作小組 (Working Party, WP) 報告

2016 年 11 月歐洲藥典委員會通過 37 個工作小組專家遴選，本次會議有 16 小組報告有關該組送委員會審查草案內容及工作計畫規劃及執行進度，摘錄重點如下：

##### 1. BET (Bacterial Endotoxin Test) Working Party

BET WP 草擬之 MAT (2.6.30) 已公開於 Pharmedica 27.4，並於第 155 次通過歐洲藥典委員會會議審查。然有代表希望 MAT 中能詳細描述有關「Pyrogen」疫苗之測試，經與 Group 15 討論後，決議由 Group 15 撰寫草案 1 篇。小組未來將修訂 Guidelines for using the test for bacterial endotoxins (5.1.10.) 等通則 3 篇，另也將協助 Group 1 草擬新通則 1 篇。

##### 2. CEL (Cellulose Derivatives) Working Party

報告有關通則 Viscosity (2.2.8.) 內 Alternative equipment 部分，擬做部分文字修正案，請委員會審查。

##### 3. CRB (Carbohydrates) Working Party

CRB WP 報告新增 Gammadex (2769) 及 Sucrose, liquid (2797) 等個論 2 篇，及修訂 Dextran 1 for injection (1506) 個論 1 篇等草案，並提出請求修訂 Lactulose (1230) 及 Betadex (1070) 等個論 2 篇案，一併請委員會審查。

##### 4. CTP (Cell Therapy Products) Working Party

2016 年 CTP WP 有 2 項工作計畫，其中修訂 Microbiological examination of cell-based preparations (2.6.27) 已於第 156 次歐洲藥典委員會會議審查通過。至於第 143 次委員會會議後新增 Microbiological control of tissues (2.6.39) 通則，製作問券調查表，共收到來自 10 個會員國計 102 個意見，經分析有 50 個意見評論與新通則相關，藉由問券調查彙整專家意見，已完成草案送小組委員預計於 6 月討論。

#### 5. HOM (Homoeopathic Raw Materials and Stocks) Working Party

2016 年 HOM WP 提出新增 Selenium (2844) 及 Ammonium carbonicum (2916) 個論 2 篇、刪除雙穗麻黃乾品 *Ephedra distachya, dried* (2837) 個論 1 篇及新增莨菪 *Hyoscyamus* (2091) 修訂工作計畫均通過歐洲藥典委員會審查。2016-2017 年已公開野葛 *Rhus toxicodendron* (2519) 等個論 6 篇於 *Pharmeuropa*。HOM WP 工作項目預計 127 項，經排序後，列為第一優先者有 38 篇，排序第二有 30 篇，排序第二或第三優先有 4 篇，排序第三有 2 篇，最後是 53 篇。續由第一優先品項挑選 10 個新品項撰寫草案，在含量測定部分雖經討論，仍未獲得共識。對於這些以植物為來源產品，基質複雜，有含微量毒性成分以及標準品難以取得等因素，延長分析方法開發時間。小組建議對於安定差之極毒成分以限量試驗取代含量測定，並未獲得會員國同意，針對以上問題擬再提主席團討論。

#### 6. INH (Inhalanda) Working Party

自2016年2月以來，INH WP 已辦理 2次小組會議及5次電話會議，其中 2 次 PDG 電話會議討論 G-08 Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles inhalation (2.9.18.) 協和化內容，此通則已討論多年，結果歐洲藥典與日本藥典內容持續接近，但與美國藥典差異較多，小組建議暫停與美國藥典協和化，先與日本藥典進行雙邊協和且已進行，三邊協和晚些啟動。

#### 7. LBP (Live Biotherapeutic Products) Working Party

LBP WP 工作目標是草擬人用 Live Biotherapeutic Products 品質要求相關之通則，以作為歐洲 LBP 產品之參考規範。過去3年中，LBP WP 召開2次小組會議及1次電話會議，討論作為 LBP 類醫藥產品品質要求之綜合個論草案，並確認需要有其他通則或綜合個論以規範有關 LBP 產品微生物規範，然而歐洲藥典中原有非無菌產品微生物檢驗通則 (2.6.12.) 及 (2.6.13.)，並不適用於LBP 產品。因此小組草擬 Live biotherapeutic products

for human use (3053)及 LBP產品微生物檢查通則 (2.6.36.) 及 (2.6.38.)，及修訂 Microbiological quality of herbal medicinal products for oral use and extracts used in their preparation (5.1.8.)，將於 Pharmeuropa 29.2 中公開徵詢意見。

#### 8. LEC (Lecithins) Working Party

LEC WP 報告新增 Soya phospholipids for injection，其中鑑別試驗提供 3 種方法，若 *N*-Acyl-phosphatidylethanolamine 無法以 TLC 或 LC 檢測，改用方法 C (Composition of fatty acids)；考量溶解度，酸價測定改用 96% 乙醇與乙醚等體積混合液溶解檢體；由於 Phospholipids 可能干擾細菌內毒素分析，因此建議依 Guidelines for using the test for bacterial endotoxins (5.1.10.) 執行風險評估。

#### 9. MAB (Monoclonal Antibodies) Working Party

歐洲藥典委員會第148次會議通過 MAB WP之提案：發展 mAb 品質標準先導試驗 (Pilot phase)，目的為建立應用於 mAb 分析之一般方法/通用程序及使用多重來源方法 (P1程序) 編修特定個論及選定 Infliximab 做案例研究。小組於第155次會議報告 Infliximab 案例研究成果，經歐洲藥典委員會審查同意新增 Infliximab concentrated solution (2928)工作項目，2016年10月草案公開於 Pharmeuropa 28.4，預計2017年4月討論意見徵詢情形，另將採購材料進行實驗室間比對試驗，希望在年底有初步之結果。

#### 10. PaedF (Paediatric Formulary) Working Party

2016年4月 PaedF WP 啟動編修工作，共召開 4 次小組會議，內含 2 次電話會議。小組任務是編撰歐洲兒科處方集。目前已完成 PaedForm 個論草案之架構與內容。參考 EMA 公布之 Inventory of paediatric therapeutic needs for medicines，制定優先納入清單，先選定 Hydrochlorothiazide oral solution 及 Sotalol oral solution 為優先工作項目。目前遇到工作挑戰是各

會員國所核准之處方不同，因此還需要再收集更多數據與文獻，以建置可使用之處方集。

#### 11. PAT (Process Analytical Technology) Working Party

自2016年6月歐洲藥典委員會會議審查通過 PAT WP 新增 Process Analytical Technology (PAT) 工作計畫後，小組已辦理2次會議及2次電話會議討論草案，即將草擬完畢。草案中介紹近紅外光光譜、拉曼光譜、X射線、化學計量學及化學成像等分析技術可應用於製程中監控，另小組也撰寫 Demonstration of uniformity of dosage units using large sample size (2.9.47.) 草案，以 PAT 技術評估製程，了解製程各階段藥品品質。

#### 12. SIT (Second Identification Testing) Working Party

SIT WP 除完成送歐洲藥典委員會審查修訂個論 3 篇外，尚有 6 篇將公開於 Pharmedica 29.2 及 29.3，也提供其他小組第二鑑別法相關之方法開發或修訂建議，並製作 Decision tree 以判定第二鑑別法加入個論中之必要性，期望納入技術指南，以供各小組專家編修之參考。

#### 13. TCM (Traditional Chinese Medicines) Working Party

2016年以前，TCM WP 成員有18位，2016年11月開始新任期，13位專家來自歐洲，3位分別來自大陸、香港及台灣。2016年共舉辦3次小組會議，2017年已辦理1次會議；在過去3次會議，委員出席率75 %。小組目前有58項工作計畫，其中新增個論45項，修訂個論13項，也依照歐洲藥典委員會要求，啟動先導研究計畫，期望以其他方法取代草藥個論中之分析方法，目前已草擬延胡索及浙貝母計畫書待討論定案後，至少進行10批數據評估是否可作為替代方法，預計年底結束此研究。

#### 14. VIT (VITAMINS) Working Party

VIT WP 負責維他命類成分之編修，過去專家僅5位，2016年11月後，重新任命專家計8位，修訂個論4篇於2016年6月及11月分別通過歐洲藥典委員會審查。小組負責21項工作計畫，預計送委員會審查草案2篇，公開於

Pharmeuropa 有7篇、預計再公開2篇，其餘文件草擬中。

15. VSADM (Vibrational Spectroscopy and Analytical Data Modelling) Working Party

VSADM WP 於 2016 年完成 Chemical Imaging (5.24.) 草案公開，並於 2016 年 11 月通過歐洲藥典委員會審查，至於修訂通則 IR (2.2.24.)，預計增加檢體製備、光譜比較及使用 ATR 專一之驗證程序等內容，預計年底完成。

16. WAT (Water for Pharmaceutical Use) Working Party

修訂 Water, purified (0008)，配合歐洲藥典執行 ICH Q3D 元素不純物，刪掉重金屬 Heavy metals (2.4.8)。加入 Elemental impurities，並說明若 Purified water in bulk 無法符合 Water for Injection (0169) in Bulk 導電度測試，需依通則 Metal Catalyst or metak reagent residues (5.20.) 做風險評估。

(八)其他工作報告

1. Certification

(1) CEP 申請評估及稽查概況

EDQM 自 1994 年辦理 CEP 證書申請業務，已受理超過 6600 件申請案，核發證書超過 4400 件。2016 年受理 CEP 申請計 305 件，其中申請化學 CEP 最多，有 298 件，核發 CEP 證書計 314 件。申請件數與往年相比，2016 年較 2015 年減少近 18%，可能與申請費用增加或評估審查次數限制或電子送件嚴格要求有關。另 2016 年收到修訂 CEP 件數 1684 件，通過 499 件，暫停/過期/撤消/自動取消 CEP 者有 126 件。

外部評估員 95 位，其中 88 位負責化學純度領域，7 位負責 TSE，辦理 45 場評估會議。2016 年執行 79 場次稽查，實地稽查 40 場次 (印度占 32%，中國占 55%，其他非歐洲國家為 10%)，其餘 39 場次則透過資訊交換，主要查核 GMP 證書及遠端評估等，不符合 18%。

## (2) 國際合作與交流

2016年 EDQM 與其他國家藥政管理單位分享 CEP 評估報告 (報告 A) 計38份,包括來自歐洲12個國家25份,歐洲以外13份,分別為TFDA及WHO。2016年11月,啟動與巴西國家健康監測局(ANVISA)分享CEP報告試行計畫,已分享 2份 CEP 報告,另 EDQM 亦啟動藉由分享 ASMF 報告以加速 CEP 申請之試行計畫,2016年請求提供 58 份,已收到 25 份,後續將討論報告之應用,並續與亞美尼亞、以色列及日本簽署雙邊保密協定,以分享 CEP 申請/或稽查訊息。

## 2. Reference Standards for Adoption

通知新增參考標準品 Diosgenin 等 19 項,更新批次 Bezafibrate 等 81 品項。

## 3. Biological Standardisation Program (BSP)

BSP目前有24項子計畫,屬於人用疫苗及血清8項,血液製劑5項,生物技術產品7項,獸醫用疫苗4項,其中 Erythropoietin for Size Exclusion Chromatography CRS (BSP137) 已完成建立系統適用性之CRS目標,將隨個論修訂一併送委員會審查。

## (九)案文審查結果

本次歐洲藥典委員會通過新增 Pyrrolizidine Alkaloids (PA) WP 成立,將負責制定 PA 之一般試驗法。本次會議由專家群組及工作小組提報個論與通則草案 62 篇、請求修訂 38 項及年度工作計畫報告 29 案。經審查通過案文包括新增個論 15 篇,修訂個論 37 篇及通則 10 篇,通過之案文將收載於歐洲藥典 9.4 版,並自 2018 年 4 月起於歐洲 37 個國家生效。新增個論如下:

- (1) 單一來源製劑: Raltegravir potassium (2887) 及 Tigecycline (2825)。
- (2) 個論 5 篇,包含 Formic acid (2809)、Choline ([11C]methyl) injection (2462)、Gammadex (2769)、Sucrose, liquid (2797) 及 Soya phospholipids for injection (2316)。
- (3) 草藥及其製劑: Green tea (2668)、Guarana (2669) 及 Mate leaf (2678)。

- (4) 中藥材: Houttuynia herb (2722)、Platycodon root (2660)、Bupleurum root (2562)、Szechwan lovage rhizome (2634) 及 Moutan bark (2474)。

## 二、參加歐洲藥典編修說明會

歐洲藥典編修說明會配合專家新任期開始，每三年辦理一次，邀請各小組召集人及會員國與觀察員與會。今年會議主題是 Meeting With All Chairs of The Ph. Eur. Groups，共辦理 13 場專題演講。會議開始先由歐洲藥典委員會主席 Prof. Torbjörn Arvidsson 做引言，續由 Mrs Snežana Samardžić-Marković (Director General for Democracy of the Council of Europe) 致詞。以下就演講主題，摘錄如下：

### 主題一、The Council of Europe and the EDQM

講者為 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel，介紹歐洲理事會與 EDQM，重點摘錄如下：

#### 1. 歐洲理事會 (Council of Europe) 與歐盟 (European Union)

歐洲理事會於 1949 年成立，總部設於斯特拉斯堡，是最早致力於促進歐洲合作之國際組織，提倡民主、保護人權及法制為創立之宗旨，有 47 個會員國，人口數超過 8.2 億。歐洲理事會提供促進國家間合作之法律依據，設有秘書處協調與促進會員國間活動，以歐洲為核心向外推動各項活動。

在歐洲另有一機構稱為歐盟 (European Union)，由 28 個會員國組成，是政策與經濟夥伴，人口數超過 5.1 億，歐洲高峰會 (European Council) 是歐盟最高決策機構，決定歐盟的整體政策方向及優先事項。歐洲議會 (European Parliament) 是由來自 28 個歐盟國之 751 個議會組成，負責歐洲法律之審查，監督歐盟執委會、審查歐盟預算與支出，設於布魯塞爾和斯特拉斯堡。另一機構為歐盟執委會 (European Commission)，由各會員國



推派代表1名，計28位委員，除制定法律提案後交由歐洲議會及歐洲高峰會 (European Council) 審查外，也負責維護歐盟利益，監督聯盟條約之適當使用及聯盟機構的決議等任務，總部設於比利時布魯塞爾。

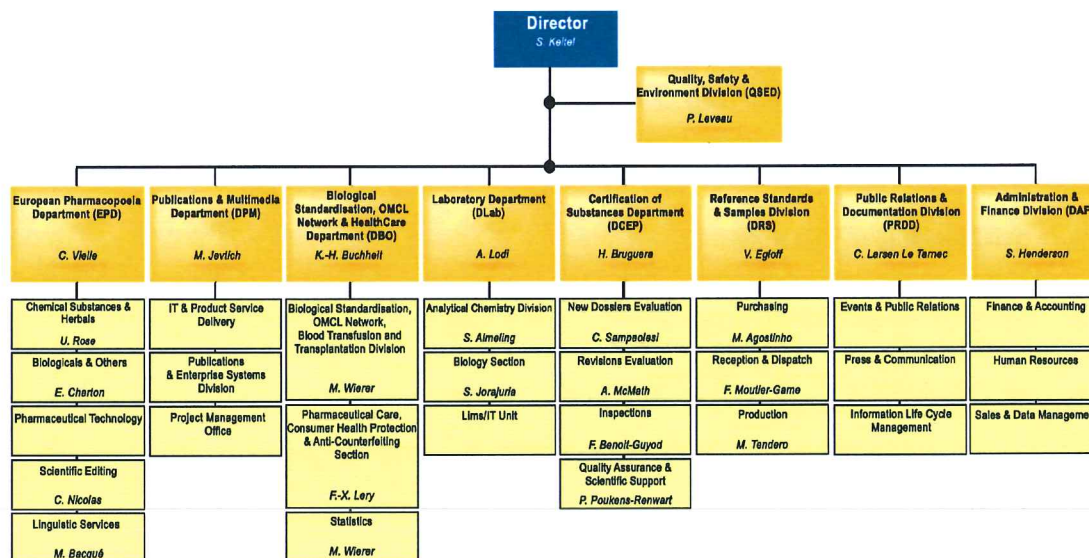
## 2. 由歐洲藥典至 EDQM

1963 年首次討論歐洲共同市場上藥品品質，因此決議須有共同標準，1964 年，比利時、荷蘭、盧森堡、德國、法國、義大利、瑞士及英國等8國共同簽署歐洲藥典編修公約，成立歐洲藥典 (與歐洲理事會簽署部分協定)，公約目的是促進歐洲藥品自由流通，1975 年歐洲藥典列入歐盟藥品法規，1994 年歐盟簽署歐洲藥典公約，成立歐洲官方藥品管制實驗室網絡 (European Network of Official Medicines Control Laboratory)，建立歐洲藥典適用性的認證程序 (Procedure of certification of suitability to the monographs of the Ph. Eur)，1996年 EDQM 依歐洲藥典公約成立，屬歐洲理事會民主委員會第二局，除負責歐洲藥典編修，逐漸增加公共衛生與健康領域。2007年承辦輸血及器官移植業務，2008年開始負責打擊偽藥及健康照護活動，2009 年承接化妝品及包材業務。

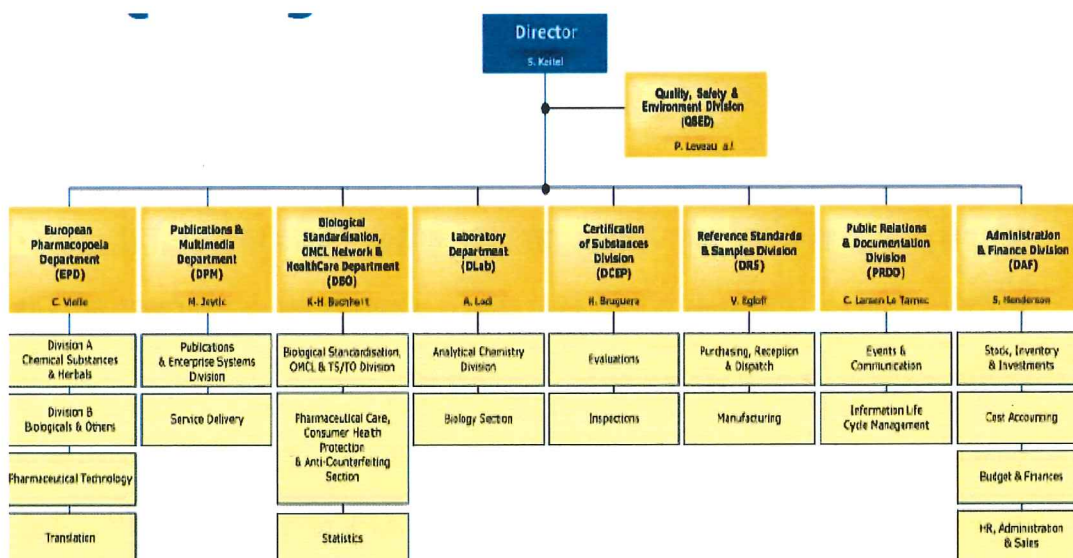
EDQM員工數 300 多名，負責協調規劃歐洲理事會醫藥衛生活動，會員國亦提供1200名科學/技術之專家協助，EDQM各項活動亦接受歐洲理事會部長委員會 (Council of Europe's Committee of Ministers) 下之各指導委員會 (Steering Committees) 監督。

自1964年迄今，50多年之努力發行，歐洲藥典第1版至第9版，收載個論2334篇、通則 359 篇及超過 2650 種試劑，由 8 個創始國發展成 39 個會員國及29個觀察員，歐洲藥典影響已超越歐洲。

EDQM 組織分四部門及五組，因應業務增長，部門間單位有些許變動，如圖一及圖二。實驗室 (Laboratory Department, DLab) 增設 Lims/IT 單位。



圖一、EDQM組織，摘自演講網



圖二、2016年歐洲藥典觀察員特別會議資料

## 主題二、Setting the scene

講者為 Mrs Cathie Vielle (歐洲藥典委員會秘書長，EDQM 歐洲藥典部負責人)，介紹歐洲藥典編修前準備，重點摘錄如下：

### 1. 歐洲藥典委員會簡介

歐洲藥典委員會是由 40 個代表團組成，目前有38個會員國代表團及1個歐盟共同組成，每一代表團最多3位代表，可指定最多3位候補代表。依歐洲藥典委員會議事規則訂定委員會功能如下：(1) 決定歐洲藥典之技術內

容，(2) 共識決方式決定所有收載於歐洲藥典之案文、(3) 分配工作項目予專家群組或工作小組、(4) 負責藥典編修進度、(5) 審核專家小組與工作小組之職權範圍 (Terms of Reference)、訂定專家與特設專家 (Ad hoc Specialists) 篩選標準以及同意專家小組與工作小組組成。

歐洲藥典委員會設有主席及2位副主席 (第一副主席、第二副主席)，均由2/3多數票選出，主席主持會議應公正超然，一旦擔任主席即不再擔任會員國代表團，而副主席仍保留代表團席位。專家小組或工作小組召集人至少每年參加一次會議，通常於3月份出席，會中除報告請求審查小組完成之增修訂案文外，也會就年度工作規劃案進行報告。

## 2. 主席團

主席團 (Presidium) 是由主席、兩位副主席、EDQM局長及秘書長組成，任務如下：(1) 參加委員會會前籌備會議，準備歐洲藥典委員會會議議題資料以利委員會決策，(2) 草擬有關歐洲藥典總體政策及任務之建議案以供委員會審議，規劃優先工作標準及未來三年之優先事項，每次委員會會議後，主席團可能審查工作計畫以讓委員會再審議，(3) 擬定有關專家組和工作組職權範圍建議案，供委員會審議，並為各專家組和工作組提名專家和專家提供適當的選擇標準。(4) 主席團依據各代表團推薦候選人，提出專家小組及工作小組之建議案，以供委員會審查。

## 3. 工作計畫

### (1) 新增工作項目

新增工作計畫有兩種方式，分別為國家個論通知及問卷調查。依歐洲藥典委員會工作指南，會員國若有增修訂該國藥典應通知歐洲藥典委員會。即由各國之國家藥典主管機關 (National Pharmacopoeia Authority, NPA) 通知歐洲藥典秘書處，秘書處轉提案內容予各會員國。此外，專家小組/工作小組、製造廠、主管機關及秘書處等亦可提出新增工作項目需求案，填寫問卷調查表，敘明新增工作項目原因，

秘書處彙整 NPAs 問卷後，送委員會審查。新增工作計畫需至少兩個代表團有興趣且無代表團反對。

(2) 刪除現正進行中工作

通常來自小組專家之請求，填寫問卷調查表說明擬刪除原因後，由秘書處彙整NPAs問卷，送委員會審查。刪除工作計畫必須無代表團反對下，才可刪除該項工作。

(3) 文件修訂

主要分成修訂分成技術修訂與小修，圖三列出兩者之差異。此外，少數特別案例，為使案文儘快實施，透過決議文，於正常出版程序外完成修訂稱為快速修訂 (Rapid Revision)，以及僅是編輯上差異，如英文與法文之錯誤更正 (Correction of Errors)，經修正後，由秘書處通知藥典委員會及 NPAs。

**To summarise:**  
**Technical revision # Minor revision**

Type of revision:	Technical	Minor
Need for a formal request?	Yes	No
Need for prior approval by COM before proceeding with the revision?	Yes (consensus required) Of course, the Group can advise the COM	No (but decision to be traceable in e.g. Group report)
Need for publication in <b>Pharmeuropa</b> of the revised text?	Yes	No
Need agreement of COM to delete the request from the WP?	Yes (consensus required)	No (but decision to be traceable in e.g. Group report)
Need for adoption of the revised text by COM?	Yes (consensus required)	Yes (consensus required)

**In case of doubt (technical or minor) => technical!**

圖三、歐洲藥典技術修訂與小修比較表(摘自演講稿)

(4) 刪除案文 (Suppression of a text)

多半來自小組專家與管理單位之請求，需有明確刪除理由，秘書處彙整各國意見，送委員會審查，需達成共識才能刪除。

綜上，歐洲藥典委員會負責審查有關歐洲藥典工作計畫之新增、修訂或刪除，至秘書處負責報告國家藥典個論通知及問卷回復 (新增案文、修訂及刪除品

目)，小組召集人負責報告有關新增修訂 (含小修) 草案、請求修訂草案及小組工作規劃報告。

### 主題三、Groups of Experts and Working Parties: Role of the Chair and of the Secretariat

講者為 Monica Sorinas Jimeno & Emmanuelle Charton (歐洲藥典部門)，

介紹小組召集人任務，如有需要隨時請求秘書處協助，重點摘錄如下：

#### 1. 召集人任務一：負責小組運作

依歐洲藥典作業指南 (Guide for the work)，召集人需確認有授權者才能參加會議，若專家無法參加會議應及時通知NPA及秘書處，又專家若連續三次未參加會議，召集人與秘書處可決定停止發送文件及其他書面聯繫，但若屬於歐洲藥典會員國專家則先通知NPA。另小組如有來自會員國之特設專家 (Ad hoc Specialists) 協助小組運作，一般不提供小組研究文件，除非經召集人與秘書處同意，提供所參與計畫相關文件。召集人於會議結束前應做決議，秘書處協助確保草案內容是依據委員會相關技術指引而定，且有實驗結果、小組會議報告、驗證數據及說明及修訂建議等必要支持文件。小組草案經公開於Pharmeuropa後，若收到意見回饋，預先準備意見及相關文件資料討論，若專家小組會議結論無法同意該建議評論案，須詳敘明理由。若公開徵詢期間新議題被提出，應向委員會報告，啟動草案修改，或者是加入工作計畫清單中。理想的情況下，Pharmeuropa 公開前可先與業界代表討論，找出草案中可能的問題，以避免上述情形發生。至於未辦理會議期間，召集人應與秘書處及小組專家溝通聯繫，定期傳遞活動訊息，期間亦可辦理電話會議。

#### 2. 召集人任務二：分配工作計畫

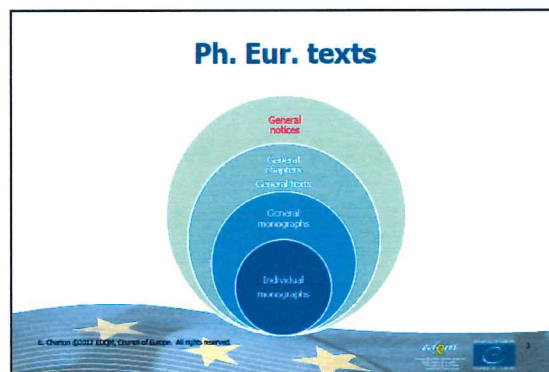
召集人分配工作項目予組內專家，秘書處協助召集人確保工作能依限完成。小組工作項目眾多，應先訂篩選原則後再排定編修優先順序，提供篩

選原則有如下5點：(1) 患者的安全問題，(2) 案文修訂，(3) 個論使用次數，(4) 來自EMA / PDG要求及 (5) 3R計畫等。於每一各篩選原則再排定序位，以1代表最優先，2為次優先，3序位第三，最後加總決定其編修順序。案文修訂原則，如新增1項類緣物檢驗，方法為以 LC分析或是以 LC取代 TLC分析，則序位為1，更新雜質限量，序位為2。此種排序法可做為未來中華藥典編修參考。

#### 主題四、General Concepts in the Ph. Eur.: Theory and Rationale, General Notices, General Chapters and General Monographs

講者為 Dr. Emmanuelle Charton (European Pharmacopoeia Department)，重點摘錄如下：

歐洲藥典內容分成凡例 (General notice)、通則 (General chapters) 與通則正文 (General texts)、綜合個論 (General monographs) 與個論 (Individual monographs) 等四大部分，各類間關係如圖四所示。



圖四、歐洲藥典四大內容之關係 (摘自演講稿)

##### 1. 凡例簡介

凡例是歐洲藥典第一章，讀者可以自 Knowledge database (不須帳號密碼) 搜尋到凡例修改歷程。凡例中針對專有名詞及檢驗項目作解釋，歐洲藥典收載方法具有彈性，因此可以使用替代方法，惟須證明其適用性。產品符合藥典規範是必要條件，但若依據產品設計、管制策略及製程確效證明

之，則可以免除該試驗方法 (Waiving of tests)。例如若能證明特定不純物不會在使用之特定製程中產生，則可以省略此項測試。個論與通則中之分析方法均已完成確效，除非個論或通則另有規定，一般是不需要再確效。使用藥典方法時，使用者需依據相關個論、通則及品質系統，評估於實際操作條件下該方法的適用性以及達到何種程度上之適用性。由近期藥品事件如 Heparin, adulteration of glycerol with diethylene glycol，因此於凡例中加入 Potential adulteration，涵蓋整個供應鏈，協助使用者去檢測摻雜物，製造廠應依風險評估決定測試頻率以及製程中品質管制等。

## 2. 個論規範項目簡介

個論記載項目(如圖五)，包括分子量、分子式、結構式、定義 (Definition)、製造 (Production)、特徵 (Characters)、鑑別 (Identification)、測試與含量 (Tests and Assays)、儲存 (Storage)、標示 (Labelling)、不純物/雜質 (Impurities) 及功能性相關特徵 (Functionality-Related Characteristics)。其中屬於強制需執行項目包括含量範圍、製造、鑑別及測試與含量等項目，其餘屬 Informative。

<b>Monograph sections: mandatory status</b>	
Section	Status
Relative atomic and molecular masses, graphical formula	Informative
Definition	Informative
• official definition	Requirement
• limit of content	Requirement
Production	Requirement
Characters	Informative
Identification	Requirement
Tests and Assays	Requirement
Storage	Informative
Labelling	Informative
Impurities	Informative
Functionality-related characteristics	Informative

圖五、歐洲藥典個論Section及Status (摘自演講稿)

## 3. 通則簡介

歐洲藥典收載通則依內容分成二章，第二章收載分析方法（避免在每篇個論中描述相同標準的方法），第五章收載通則正文可作為方法或製劑之指引或建議，如細菌內毒素測試指引（Guidelines for using the test for bacterial endotoxins）（5.1.10.）。

通則本質上非屬強制性要求，當個論有提到通則時，即成為標準的一部分，通則亦可用於藥典未收載成分之檢測，但可能需要驗證，又某些通則如拉曼光譜法（2.4.48），雖未被個論引用，但提供方法指引，可供後續應用之參考。以層析分離技術（Chromatographic separation techniques）（2.2.46.）為例，該分析方法通則提供常用參數之定義及其計算（波峰、滯留時間、分離率等），定義可允許偏差以調整層析條件（如移動相組成、管柱長度、粒徑等），因此無需重新驗證，以及提供一般系統適用性參數。若個論中未描述對稱因子（Symmetry factor），參考通則規定，其值為0.8~1.5。

#### 4. 綜合個論（General monographs）簡介

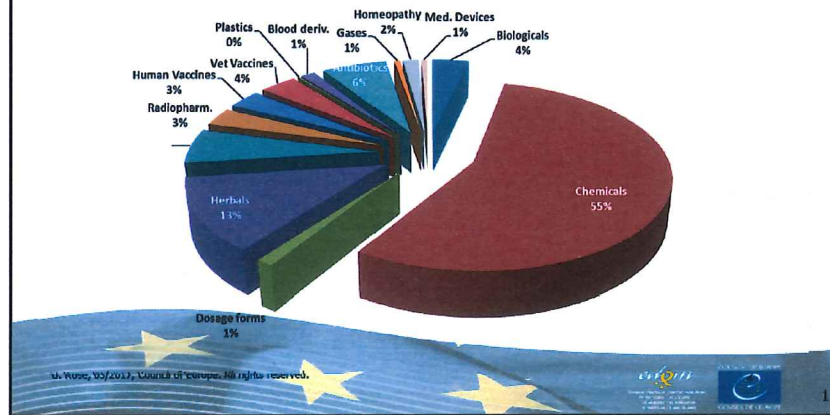
綜合個論是補充產品個論之一般規範，分成兩類，第一類屬原料類通則正文，如 Substances for pharmaceutical use（2034）補充說明藥用物質之殘留溶劑、製造、特徵、鑑別，測試、測定及標示等。劑型類綜合個論如 Allergen Products（1063）及 Pharmaceutical Preparations（2619）等。綜合個論與個論兩者是互補的，如有例外需加以說明。

### 主題五、Specific Monographs A Guide Through the Different Sections

講者為 Dr. Ulrich Rose（Head of Division A, European Pharmacopoeia Department），簡介歐洲藥典第九版內容，收載超過 2500 篇個論，依藥品類型分類，如圖六所示，其中化學品最多，占55%，次為草藥13%、抗生素6%、生物製劑4%。以下摘錄個論記載項目介紹：



## Contents of the European Pharmacopoeia: More than 2500 monographs and about 350 general methods



圖五、歐洲藥典第九版內容，依藥品類型分析收載比例 (摘自演講稿)

### 1. 定義 (Definition)：含量範圍 (Content)與範圍說明 (Statements on scope)

含量範圍是以無水或乾品計。HPLC分析可提供樣本含量變異性與純度，若檢測結果為96-102%，代表含量變異 2%及總雜質 2%；滴定結果一般為99-101%，微生物含量以最小活性表示 (IU/mg)，生物分析以特殊活性 (IU/mg) 計算。

範圍說明 (如合成路徑、水合程度)，已知化合物含水分子數目者，採固定化學命名如 Meldonium dehydrate 及 Caffeine monohydrate；化合物由不同水分子混合物組成，名稱最後端加xH<sub>2</sub>O命名，如 Zanamavir hydrate。化合物由無水及含水分子組成，如 Fluvastatin sodium。除非特別說明，原料藥個論適用於各種劑型，若僅作特殊用途需於個論中說明，如 Pethidine hydrochloride。某些原料添加稀釋劑或抗氧化劑，須標示說明，如 Simvastatin。

### 3. 測試 (Tests)

Tests 項用於檢測有機、無機及揮發性不純物。檢測方法一般分成物理性 (如旋光度)、化學性 (如乾燥減重、呈色法)及層析法 (不純物、類緣物) 等3種方法。

#### (1) 有機不純物

應用層析法鑑別個論中不純物，應優先選用參考標準品做比對，如 Impurity CRS 或 API 與已知不純物之混合物，如 API for system suitability CRS 及 API for peak identification CRS，較少使用相對滯留時間鑑別不純物。依據 Directive 2003/63/EC 規範 New impurity profiles，當雜質無法以歐洲藥典管制時，必須說明雜質、限量 (Maximum tolerance limits) 及試驗方法。如果歐洲藥典個論中的規範，可能無法確保藥品之品質，主管機關可能會要求許可證擁有者提供更詳細的規格。至於對新核准產品雜質管控，主管機關應通知歐洲藥典，許可證持有人提供詳細資料，於個論修訂時更新。

## (2) 無機不純物

此類型不純物係指製程中所產生以及已知並可識別者，後者如試劑、催化劑、合成中使用之其他無機物、天然存在元素（來自礦物之賦形劑）、其他材料（如過濾材質）及元素不純物。可使用檢測方法如原子吸收光譜法、ICP-MS (ICP-OES)、硫酸化灰分、重金屬測試等。元素不純物依照 ICH Q3D 執行，自歐洲藥典第九版起已刪除人用藥品個論（以及人類或獸醫用）之重金屬測試項目，獸醫藥個論仍保留重金屬測試項目，至於某些個論含個別金屬檢測，非屬於 Q3D (如 Fe, Ca, Al) 管制之元素，保留個別金屬測試。配合 ICH Q3D，修訂綜合個論 Substances for pharmaceutical use (2034)、Pharmaceutical preparations (2619)、通則 Metal catalysts or metal reagents residues (5.20.) 及 Determination of metal catalysts or metal reagent residues (2.4.20.) 使 ICH Q3D 更具有法律約束力，以上預計收載於歐洲藥典 9.3。

## (3) 殘留溶劑

殘留溶劑 (Residual solvents) (5.4) 將溶劑依據毒性分四級管制，個論一般不規範殘留溶劑，除非個論中規定檢測第 1 級 (Class 1) 溶劑且設定限量，如 Ethambutol hydrochloride (0553) 之雜質 D (1,2-二氯乙烷)

限量 5ppm。第3級 (Class 3) 溶劑一般限量0.5%，若超過0.5%，須於個論中列出，例如 Olmesartan medoxomil (0600)丙酮限量0.6%。

## 主題六、News from the Technical Guide 7th Edition -Modifications and Improvements

講者為 Dr. Ulrich Rose (European Pharmacopoeia Department, EDQM)，重點摘錄如下：EDQM 出版多種技術指南，網站上可免費下載。講者介紹歐洲藥典個論編修技術指南第七版 (Technical Guide for the Elaboration of Monographs) 作為撰寫藥典個論參考用書，該書描述出版緣由、個論應規範之檢驗項目、方法與規格及分析方法確效等內容。以下就技術指南新規定 (What's new) 略述如下：

### 1. 標題與定義 (Title and Definition)

依據 2014 年歐洲藥典委員會通過「Hydrate」政策，無水化合物與含水化合物在個論中之標題與定義段之撰寫如下：

- (1) 除極少數情況下（如無水乙醇），標題段無《Anhydrous》。
- (2) 已知化合物含1個結晶水 (mono-)或2個結晶水 (di-) 或 n個結晶水時，標題段直接列出。
- (3) 為多種結晶水混合之化合物，標題段以《hydrate》取代《hydrated》，增加《It contains a variable quantity of water.》文字描述於定義部份。
- (4) 無水與結晶混合之化合物，標題段不列出《hydrate》，增加《It may be anhydrous or contains a variable quantity of water.》文字描述於定義段。

### 2. 含量 (Content)

含量範圍是根據10批批次數據與其安定性數據而訂定，且隨檢測技術範圍而不同。滴定法 (非專一性分析方法) 檢測結果含量 99.0-101.0%，HPLC (專一性分析法) 檢測結果含量 98.0-102.0%。以層析法分析含量，其下限值可能放寬，需供批次數據及核准規格證明，且雜質管控之記錄。

滴定法用於測定有機鹼鹵化物及某些四級胺之含量，介紹如下2種方法：

- (1) 醇類介質中之鹼滴定為優先採用方法，如Metixene HCl (1347)。
- (2) 過氯酸滴定，一般操作方法是將樣品溶於無水醋酸再加醋酸酐，或以醋酸酐與甲酸混合物溶解後再以過氯酸滴定之，如 Mefloquine HCl (1241)。此法缺點是使用強酸試劑，具強烈的腐蝕性與刺激性，反應中產生一氧化碳及產熱，因此於個論中加入一段警語。

### 3. 限量 (Limit)

個論中某些檢測項目 (如乾燥減重) 需訂定限量與允收標準，可採3-Sigma原則，至少提供 10 批次分析數據，計算其平均值，並以平均值+3標準差 (信賴區間99.7%) 作為規格。然此原則並非全部適用，特別是在類緣物檢測中，限量值應更符合核准產品之的實際限量。講者舉例根據批次數據雜質 X 限量是 0.1%，但若依據平均值+3標準差則為0.11%，因此排除應用3-Sigma 原則。

### 4. 細菌內毒素 (Bacterial endotoxins)

內毒素是一種脂多醣體，來自格蘭氏陰性菌細胞壁，是引起發熱物質之一，因此注射用或灌洗用藥品須執行此測試。過去以兔子作熱原測試，未來有可能以細菌內毒素測定取代測試。

### 5. 類緣物 (Related substance) 管制

反應因子 (Response factor, RRF) 是待測物相對於標準品之靈敏度，即  $RRF = A_i/A_s \times C_s/C_i$ ，其中  $A_i$  =不純物波峰面積、 $A_s$  =待測物波峰面積、 $C_s$  =受測物濃度 (mg/mL)、 $C_i$  =不純物濃度 (mg/mL)。校正因子是反應因子的倒數值。若不純物定量是以稀釋法且未使用外部標準品下，反應因子超出 0.8-1.2範圍，即校正因子超過1.25-0.8，則個論應訂出反應因子範圍。當校正因子 > 5時，應使用不純物作為外部標準品進行定量。

反應因子之計算為在整個線性範圍內之平均面積比或各線性回歸方程式之斜率比。反應因子可以由上述公式得到，即準備已知濃度的測試液及雜

質溶液，以LC/UV於規定之波長與流速分析，不純物濃度與檢測物質的濃度應處於相同的數量級，並應使用檢量線測定，而檢量線濃度範圍應與不純物驗收標準所對應濃度附近之幾個點。不純物與待測物之純度應列入公式計算，雜質與待測物之重量也應列入純度校正因子。理論上先測定不純物與待測物的層析純度以及水/溶劑含量。代入含量 (%) = [ 100 - (水+溶劑) ] × 層析純度(%) / 100 公式，得到暫訂值 (Provisional value)。考慮不純物與待測物有鹼/酸或鹽性質，須將分子量比作額外校正因子。若僅取得少量不純物，應選用適宜之分析方法，例如以熱重量分析儀、庫侖法測水/溶劑，HPLC 計算純度，若不純物極微量，直接引用COA數據計算。

## 6. HPLC系統適用性標準 (System suitability criteria)

### (1) 分離能力 (Separation capacity)

評估層析峰分離情形，有兩種衡量指標，一為分離率 (Resolution factor)，係指兩個滯留時間極接近的波峰分離程度，二為波峰對波谷比，係指當2個波峰基線無法完全分離時，其值應不小於 1.5。因此為確保所有不純物層析峰能呈現有意義之分離，常需要改善分析方法。

### (2) 靈敏度 (Sensitivity)：應報告量/可忽略限量 (Reporting threshold/Disregard limit)

應報告量/可忽略限量具有2層的目的，一為判定某一不純物之波峰面積或校正峰面積是否包含在不純物總量中。二為使用者應確認層析系統符合通則2.2.46規範 ( $S/N \geq 10$ ，應報告量/可忽略限量)。

若有超過一種不純物限量及不純物總限量，應紀錄應報告量於個論中。僅有一種不純物限量時，個論中不需加入應報告量。

## 主題七、Links between the elaboration of monographs and the Reference Standards activities-Chemical Reference Substances production (CRS)

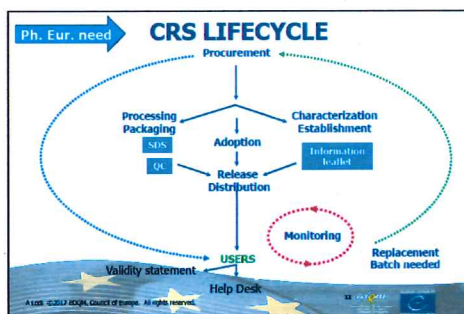
講者為 Andrea Lodi (Head of the Laboratory Department)，重點摘錄如下：

## 1. 參考標準 (Reference Standards, RS) 簡介

參考標準 (RS) 是一通用名詞，涵蓋參考物質、製劑及光譜。藥品與其組成之品質管制分析常需要有RS才能進行。若於個論或通則中提及歐洲藥典RS，代表RS是品質標準不可分割的部分。RS 之分類，若依使用目的而分，包括用於設備驗證 (如LOD與費氏滴定法)、量測系統評估如系統適用性及批次 (如鑑別與含量設定)。若依用途而分，包括鑑別 (主成分與類緣物鑑別)、系統適用性、雜質定量與含量分析及設備驗證。

## 2. CRS 生命週期 (Lifecycle)

如圖六所示，歐洲藥典提出品項需求時，DRS部門採購標準品，標準品經製程化包裝及品管檢驗合格並將標準品特性標示於傳單上最後放行及分銷。標準品庫存期間依時程監控品質及其存量，如即將售罄，需進行批次更換。DRS向全球製藥供應商採購API/賦形劑，Impurities則向API製造商、委託合成供應商或其他合適的來源採購。



圖六、CRS 生命週期 (摘自演講稿)

## 3. 標準品分裝、儲存及配銷

操作過程中以保護員工之健康安全為首要目標。依據產品危險性質選擇不同操作環境，如屬危險性較低者，雖於 Open workstations 操作，仍採減少人員暴露之保護措施。危險物質操作，則以負壓、HEPA設備、隔離保護措施，以達到零暴露環境。設有自動分裝設備，並依標準品性質採用手動或自動充填。依據所得資訊選擇儲存條件，隨時監控儲存環境溫溼度，但若缺少安定數據，保守方式評估效期。歐洲藥典標準品行銷至100多個

國家，除標示儲存環境外並選用適當之包裝材料以降低運輸過程損壞之風險，且須符合適用的運輸規定如國際航空運輸協會 (IATA)、危險品道路國際運輸歐洲協定 (ADR) 及國際海運危險貨物規則 (IMDG)。

#### 4. RS面臨之挑戰

個論品項日益複雜，因此參考標準擔負更複雜的任務。面臨材料短缺、分裝充填、安定性問題、庫存管理以及分銷/運輸/法規等均須克服。

### 主題八、Links between the elaboration of monographs and the Biological

#### Standardisation Programme (BSP)

講者為Dr Karl-Heinz Buchheit (DBO, EDQM, Council of Europe)，重點摘錄如下：

#### 1. 歐洲生物標準化計畫(The European Biological Standardisation Programme, BSP)

1994年由歐洲理事會EDQM 及歐盟執委會共同發起建立生物藥品品質管制為目標之BSP。BSP工作項目包含建立歐洲藥典 Working standards (BRPs) 與試劑 (Reagents) (BRRs)、歐洲藥典方法標準化 (Standardisation) 及應用3R精神 (refine, reduce, replace) 於藥典之檢驗方法。

歐洲理事會下之指導委員會與DBO共同辦理BSP，指導委員會決定啟動BSP計畫及審核計畫結果報告，DBO負責協調及BSP工作項目管理。指導委員會委員15位，其中14位委員部分來自歐洲藥典生物製劑類召集人 (Group 6, MAB, P4BIO, 6B, 15, 15V, ALG)及1位來自WHO代表，另外利害關係人代表亦參與其中。

#### 2. BSP執行方式及應用

專家群或OMCL提出新BRP/方法建議案，送指導委員會審查，同意啟動BSP，由BSP指導委員會及專家小組審查計畫成果，通過後再送歐洲藥典委

員會審查，通過發表於Pharmeuropa-Bio &Scientific Notes，部分研究成果也發表於期刊。

BSP所建立之生物對照用製劑 (Biological Reference Preparations, BRPs)、部分 Chemical Reference Substances (CRS)、生物對照用試劑 (Biological Reference Reagents, BRRs) 與方法驗證或確效，將有助歐洲藥典之編修。

目前BSP有149項計畫，其中108項計畫為建置BRP/CRS/BRR共127個品項，可應用於鑑別試驗、系統適用性試驗、Assays、Challenge strains及Antisera等，另41項計畫屬於方法開發階段。

#### 主題九、Links between the elaboration of monographs and the OMCL Network

講者為 Dr Karl-Heinz Buchheit (DBO, EDQM, Council of Europe)，重點摘錄如下：

##### 1. OMCL (Official Medicines Control Laboratory) 簡介

OMCL全名是官方藥品管理實驗室，是執行人用藥品及獸醫藥之藥品品質管制官方機構。1994年歐洲執委會及歐洲理事會決定成立 Network of OMCLs，1995年成立OMCLs 網絡，EDQM擔任秘書處負責協調 OMCLs 網路活動，歐盟提供財政支援。透過實驗室間工作分享，提高測試涵蓋率，進而擴大檢驗量能，縮短檢驗時間與降低檢驗成本，促進實驗室間知識與經驗交流，建立跨國合作機制，如檢測偽藥、非法或劣藥，並透過網絡平台，交換檢驗資訊。成立20多年，參加之實驗室已擴展至歐洲以外國家，如加拿大、新加坡等國。

##### 2. OMCLs 活動及效益

為了解歐洲市場藥品品質，EDQM協調 OMCLs辦理後市場監測研究 (Market Surveillance Studies)，其他活動如相互承認程序/分散程序方案 (Mutual Recognition Procedure/Decentralised Procedure Scheme)、集中審查核准產品抽樣與測試計畫 (Centrally Authorised Products Sampling and



Testing Programme)及人用與獸醫用生物藥產品之官方管制授權批次放行 (Official Control Authority Batch Release) 以及能力試驗計劃等。

在OMCLs 活動中可能發現與歐洲藥典相關之議題，另外，OMCL也會參加實驗室合作計畫，如建立參考物質 Reference materials (BRP、CRS)與發展檢驗方法(如參加BSP方法開發、與專家小組合作開發方法)，因此能對歐洲藥典編修有實質之貢獻。

#### 主題十、The role of the Certification Department in the development of the Ph. Eur texts and its partnership with the groups of experts & working parties

講者為 H el ene Bruguera (DCEP, EDQM, Council of Europe)，重點摘錄如下：

##### 1. CEP 認證程序 (The Certification procedure, CEP)

根據歐盟對藥品之規定，藥品上市前須證明所使用的原料需符合歐洲藥典個論，且不純物/雜質需符合藥典規範，若特殊來源之原料無法以歐洲藥典管制時，許可證發證機關應通知 EDQM。CEP 開放全球申請，EDQM 受理 CEP 申請案後，續由 EDQM 與來自各國藥政主管機關推薦之審核員共同評估申請案，是一種滿足法律要求的集中評估方式。CEP 認證範圍包含藥典原料、草藥及賦形劑。CEP 提供市場上的產品品質訊息，可作為歐洲藥典修訂之參考，然因製造廠擁有 CEP 所有權，需經過 CEP 持有人同意後，部分數據可做為修訂個論之依據，草擬 Report B 送至歐洲藥典部門後提出修訂請求。續由藥典部門及專家組決定，請求修訂藥典內容之適當性與必要性，若不符合則退回並附原因說明予 DCEP 認證部門，倘認為有需要執行則列入工作計劃並通知 DCEP。

Report B 需記載修訂之原因、新增不純物名稱、詳細結構與核准限量之資料，詳細之新增/替代檢驗方法、確效摘要資料 (如 LOD、LOQ) 及具代表性之層析圖等。

2016 年請求修訂個論 27 篇，包括增加測試方法檢驗指定不純物並規範限量值 10 篇，新增指定不純物品項有 8 篇，其餘 9 篇包括以類緣物定量方法取代 TLC 檢測、增加未指定不純物限量值、指定不純物檢驗之替代方法及校正因子等資料。目前已進行個論修訂有 16 篇，尚未執行有 11 篇。

## 2. 與歐洲藥典合作

修訂後草案公開於 Pharmeuropa 時，DCEP以信函聯繫CEP持有人，邀請對草案提供意見。有時DCEP配合歐洲藥典部門要求，可能提供CEP文件或對草案評論之數據，因此在啟動個論修訂時，盡早與歐洲藥典部門聯繫討論，且請CEP申請商提供樣品以建立標準，必須遵守資料保密性。當歐洲藥典個論內容有更新時，CEP亦需配合更新，並證明個論適用性，可管制特定來源之物質，確保CEP始終能與所對應之藥典個論同步。

## 主題十一、EDQM Quality Management System: ISO 9001 & ISO/IEC 17025

講者為 Dr Pierre LEVEAU (Head of Quality, Safety & Environment Division)，重點摘錄如下：

### 1. EDQM品質管理系統

EDQM辦理多種醫藥衛生相關的活動，因此採用不同的品質標準，ISO 9001 屬於 Paper based活動，適用於歐洲藥典正文 (texts)、認證程序及OMCL 網絡等...，EDQM辦理能力試驗計畫採用ISO 17043，實驗室測試能力採用ISO 17025規範，生產參考物質採用ISO 17034，稽核活動採用ISO 19011規範，風險管理採用ISO 31000，業務連續性管理 (Business Continuity Management) 採用ISO 22301，財務則採用國際公部門會計準則 (International Public Sector Accounting Standards, IPSAS) 規範。此外，麻醉品、運輸監管 (ADR、IATA ...)、環境問題 (ICPE、ODS消耗臭氧層物質，廢物...)，衛生/安全/安全/法規要求 (REACH、CLP、安全數據表...) 等其他規範與規定，也適用於參考標準與實驗室活動且必須受到控制，將上述

規範整合後形成綜合管理系統。

EDQM之品質系統，均以書面文件形式描述工作內容，並依規劃方式執行，已通過AFAQ/Afnor certification之ISO 9001: 2015驗證，包括歐洲藥典適用性證書、DBO之後市場監測與OCABR、藥典活動及實驗室研究。此外EDQM實驗室通過比利時認證機構BELAC ISO / IEC 17025：2005認證。

## 主題十二、Progressing the work (achievements and challenges) from the perspective of a Chair

講者為Torbjörn Arvidsson (Chair of Expert Group 10A, Vice Chair of the European Pharmacopeia commission)，重點摘錄如下：

### 1. 歐洲藥典專家小組簡介

歐洲藥典專家草擬藥典個論或通則中，需秘書處協助如籌辦專家會議與業界聯繫，也需業界提供文件、標準及樣品，三者關係密切。專家小組或工作小組成員來自不同專業背景與經驗之管理單位、實驗室、業界及學界，因此小組召集人任務是須與組內專家由陌生變為熟悉，鼓勵所有專家參加工作討論，分配工作予所有專家，發揮團隊精神完成任務。如有專家未能參與討論或執行工作計畫，聯絡秘書處，由秘書處或歐洲藥典委員會主席聯繫 NPA，了解專家未能參與活動緣由。

### 2. 小組所面臨挑戰

Group 10 A 撰寫新增與修訂個論草案，品項除合成、半合成原料藥及賦形劑外，亦包含製劑。藥典個論或通則之編修與製造商的合作極為重要，然部分製造商不願意合作與提供數據如確效資料或批次數據等，以及料藥、雜質/不純物及CRS等樣品、有時無法取得歐洲藥典所列之雜質/不純物、或雖取得雜質/不純物但非常少量 (10-20毫克)，以致於難以執行確效或驗證新增或修訂方法以及建立相關CRS。對於來自具有不同雜質特徵或新製造途徑之新雜質/不純物應管制、但有時製造廠有新雜質/不純物在小組進

行個論編修工作中未配合提供，於個論公開於Pharmeuropa後給予評論，以致於須重新開始編修、業界無願意對老藥開發新方法予以協助以及受限於人力無法再開發新檢驗方法等。

### 主題十三、Pharmeuropa website, Extranet, Knowledge database

講者為 Hans-Joachim BIGALKE (Publication & Multimedia Department)，重點摘錄如下：

Pharmeuropa是EDQM網站所提供資料庫，使用者免費註冊，一年出版4次，以6個區塊提供訊息，包括最新消息 (What's new?)、藥典協和化 (Pharmacopoeia Harmonization)、讀者論壇 (Readers tribune)、技術資料 (Technical Information)、可以看到藥典委員會通過案文之有用資料區 (Useful Information) 以及出版區 (Publication)。Extranet 則是EDQM為歐洲藥典專家特設立之網站，專家可於此網站搜尋個人相關文件如會議議程、小組文件、待公開評論之文件等。Knowledge Database 不須申請使用者帳號密碼可搜尋歐洲藥典個論或通則修訂歷程，藥典協和化，標準品編號，CEP資訊等。

## 肆、心得

- 一、食品藥物管理署負責中華藥典編修業務，隨著醫藥科技進步，檢驗方法不斷地更新，為使中華藥典內容與時俱進，接軌國際，透過參加歐洲藥典委員會會議，瞭解國際有名之歐洲藥典編撰重點與趨勢，以供中華藥典編修之參考。
- 二、本次藥典委員會會議時間雖然僅有1天半，但有近150篇報告，因此會議時間掌控及事前提供資料極為重要，提案報告幾乎無異議通過，僅在 Group 1 報告通則 Determination of bactericidal, fungicidal or yeasticidal activity of antiseptic medicinal products (5.1.11.) 修訂案及 Group P4 所提 Finished

Product Monograph: General Principles 類緣物部分有疑義需再繼續熱烈討論外，其餘增修訂草案均通過。

三、召開歐洲藥典委員會會議前，專家群組或工作小組已將待審案文送請秘書處彙整，秘書處於會議前將議程及相關待審草案以電子檔傳送至與會人員專區，以利與會人員預先了解草案內容，加速案文之審查，正式會議前若有議程更動，即時提供紙本更新，並以電子郵件通知，在資訊普及與電子化時代下，此種工作流程值得參考。

四、歐洲藥典委員會排定藥典編修工作計畫極為嚴謹，不論是來自國家個論通知或問卷回復之請求，有關新增品目、個論修訂或刪除均需敘明理由，由歐洲藥典秘書處彙整資料，其中新增工作項目需有兩國代表團提案且無代表團反對，刪除進行中之工作計畫需代表團一致同意，提報委員會審查同意後，再列入小組工作中執行。另外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，經大會同意後做為未來工作方向，以上作為值得學習。

五、歐洲藥典第九版於 2016 年 7 月發行，自 2017 年 1 月生效，因此重新擴大遴選專家，為歐洲藥典第十版之編修而努力。為學習歐洲藥典成功之道以精進中華藥典編修，TFDA 推薦國內專家參加歐洲藥典專家圈及工作小組活動，有六位專家獲選，分別是葉明功教授為 Group 6 專家、陳惠芳組長為 Group 6B 專家、孫懿真博士為 Group 10A 專家、李冠漢院長為 Group 11 專家、許銘能教授為 MAB WP 專家及張永勳教授為 TCM WP 專家。2017 年 1 月起，國內專家已開始參加歐洲藥典專家討論與訓練活動，並於中華藥典編修委員會會議中分享其心得，均一致認為歐洲藥典編修極為審慎與嚴謹，專家們無私地奉獻其專業，一篇個論草案之完成往往醞釀多年，不斷地討論修改以及實驗驗證才定案，且專家們也都認為應把握住每一次面對面會議或電話會議或以電子郵件討論草案，深入了解歐洲藥典編修精髓以獲取國際藥典資訊，加

速中華藥典與國際接軌，如此地用心與努力，實應支持國內專家們參與歐洲藥典活動。

六、歐洲藥典專家任期三年，本屆新當選召集人約占召集人總數之 1/3，此次辦理歐洲藥典編修說明會，邀請小組召集人參加更具意義。以專題方式介紹自歐洲藥典委員會組織、秘書處、專家圈召集人任務、歐洲藥典個論編修以及 EDQM 內部單位與歐洲藥典之關聯性等介紹、召集人應負責小組運作。中華藥典近年急起直追，於 105 年及 106 年各辦理 1 次小組召集人共識營會議，期委員對中華藥典編修之共識，並彙整委員意見為中華藥典現代化而努力。歐洲藥典委員會在啟動新版藥典編修及專家遴選後，立即辦理藥典編修說明會，使各小組召集人取得共識並瞭解藥典編修模式，再藉由召集人將該編修模式與方向傳達至各小組專家，以順暢小組之運作。此作法可作為中華藥典活絡編修小組功能之參考。

七、本次會議中有多位歐洲藥典小組召集人於小組工作進度報告中表示，小組面臨是樣品、標準品取得不易或是量少無法進行實驗或方法確效等困境，特別是在不純物與類緣物標準品取得部分，希望歐洲藥典委員會能予以協助。值此中華藥典正努力與國際接軌之際，前瞻思考未來面臨挑戰，及早擬定因應策略。

八、食藥署於 103 年 5 月 12 日與 EDQM 共同簽署「TFDA—EDQM 資訊交換保密協定」，透過該協定已協助國內業者提升原料藥品質及加速取得歐洲藥典認證 (CEP)，並藉定期參與 EDQM 舉辦之會議，促進官方交流。本次與會期間，邀請 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 於明年來台辦理研討會，並獲其首肯，相關議題正研擬中。

九、日本於去年成為歐洲藥典觀察員後，首次派遣該國醫藥品醫療機器綜合機構 (PMDA) 負責藥典編修之兩名官員與會，會中與日方代表交流並互換兩國藥典編修經驗，該國代表也表示歡迎食藥署透由台日交流平臺參訪其單位。另外，會中亦與英國藥典及 WHO 國際藥典負責人進行交流互動，同時，與歐

洲藥典 10B、10D、TCM 及 MG 等專家小組召集人討論歐洲藥典新增與更新品目之作法與觀點，後續將提供中華藥典精進之參考。

## 伍、建議

- 一、歐洲藥典自 1969 年發行第一版，短短 50 年間即成為國際有名藥典，觀其成功，除了有秘書處之努力與匯集世界各國專家貢獻外，還有的嚴謹制度，使得委員會運作順暢，因此藥典編修速度快。為精進中華藥典編修，除學習歐洲藥典通則與品目增修與刪除流程外，應再參考其活絡小組做法，隨時予以協助，編修工作才持續進展。
- 二、藥典除作為藥品品質檢驗與技術標準，以供產業及管理單位使用外，也應有帶動生技醫藥產業發展之責任。因此應持續參與國際藥典會議，了解國際三大藥典在藥典協和化方向與進展，以利中華藥典參考國際規範加速更新，進而引領產業再升級，進軍國際市場。
- 三、歐洲藥典編修說明會中，EDQM 專家介紹有關歐洲藥典編修之技術指南與格式指引，以利專家撰寫草案。中華藥典要邁入現代化，應建立完善作業程序與指引，使新加入專家能了解過去、現代與未來之方向，以利藥典之編修。
- 四、隨著醫藥科技進步，新藥不斷地上市，檢驗方法推陳出新，中華藥典內容也應與時俱進，接軌國際。除了藉助中華藥典編修諮議會委員協助外，也應深入了解國際藥典脈動，此須仰賴已為歐洲藥典專家之國內專家，提供資訊以掌握國際藥典編修趨勢，再就國內專家參與歐洲藥典編修活動之成果，建議應繼續支持參加專家活動。

陸、附錄



陳惠芳組長與 EDQM 局長  
Susanne Keitel 合影



與 10B 召集人 Gabriella Török Dr.  
合影



陳惠芳組長與 WHO Dr. Sabine KOPP 合影





陳惠芳組長與 Prof. Anne Gayot 合影



陳惠芳組長與 10D 召集人 Dr. BRENIER Charlotte (左) 及  
MG 召集人 Prof. DAVIDSON Alastair (右)合影



陳惠芳組長與 Dr. Maki Matsuhama (中)及 Dr. Tsuyoshi Ando (右)合影



與 TCM 召集人 Prof. Rudolf Bauer 合影



編修說明會會場一隅



10A 召集人 Dr. Torbjörn Arvidsson 編修說明會經驗分享