

出國報告（出國類別：國際會議）

參加「歐洲藥典委員會第 163 次會議
及專家會議」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳惠芳副署長

派赴國家：法國

出國期間：中華民國 108 年 3 月 17 日至 3 月 23 日

報告日期：中華民國 108 年 5 月 23 日

摘要

歐洲藥典(European Pharmacopeia,簡稱 Ph. Eur.)編修工作由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)推動執行，該委員會屬國際性組織，除由歐洲地區國家加入會員外，其他非歐洲地區國家或組織亦可申請成為觀察員，迄今歐洲藥典委員會由 39 個會員(38 個國家與歐盟)及 30 個觀察員組成，食品藥物管理署多年來積極參與歐洲藥典舉辦活動並與各國專家代表建立合作關係，於 102 年已正式成為歐洲藥典委員會觀察員，並積極參與相關會議，與各國代表交流意見，汲取編修經驗，以應用於我國中華藥典編修，加速中華藥典現代化並與國際間藥典接軌。

本次出國係參加歐洲藥典委員會第 163 次會議暨 Group 6B (Human Plasma and Plasma Products)第 103 次專家會議，瞭解歐洲藥典最新編修方向，及學習歐洲藥典運作模式，並接續參加 Group 6B 專家會議，與群組內專家共同討論人類原料血漿或人用血液製劑等品目編修，包括品目新增修及相關試驗方法通則修訂。除此之外，亦爭取執行生物藥品標準化計畫及標準品共同標定研究計畫等，提升國際實質合作。另將所習得之經驗應用於中華藥典之編修，有助於中華藥典朝現代化發展，以提升藥典實質內涵及品質，以利我國藥品檢驗規格與方法能與國際接軌。

目錄

壹、	前言與目的.....	4
貳、	行程及工作紀要.....	5
參、	會議內容重要摘錄.....	6
肆、	心得與建議.....	30

壹、 前言與目的

歐洲藥典為國際上具代表性藥典之一，收錄各類藥品品質技術規範與檢驗規格，並作為歐盟國家藥品品質管制之參考依據。歐洲藥典編修工作係由歐洲藥典委員會執行，屬歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, EDQM) 下設置之部門。該委員會成立於 1964 年，該委員會除由歐洲地區國家加入會員外，其他非歐洲地區國家或組織亦可申請觀察員，迄今已有 39 個會員(38 個國家與歐盟)及 30 個觀察員，食品藥物管理署多年來積極參與歐洲藥典舉辦之活動，並與各國專家代表建立合作關係，於 102 年已正式成為歐洲藥典委員會觀察員，爰具參加委員會會議之資格。本次係參加歐洲藥典委員會第 163 次會議，瞭解歐洲藥典最新編修方向，及學習歐洲藥典運作模式，並積極與各國代表意見交流及建置合作關係，汲取藥典編修經驗，以精進我國藥品品質技術規範及檢驗標準，以利我國中華藥典編修工作推動，加速中華藥典現代化並與國際間藥典接軌。

為精進及完善歐洲藥典內容，歐洲藥典委員會廣納專家投入專家群組或工作小組，105 年國內共計六位專家獲選為歐洲藥典專家群組或工作小組之專家成員，分別為 4 個專家群組(Group 6、Group 6B、Group 10A、Group 11)及 2 個工作小組(MAB WP 及 TCM WP)。此次出席會議係因任職於歐洲藥典 Group 6B (Human Plasma and Plasma Products)專家小組委員，該小組積極投入歐洲藥典人類原料血漿或人用血液製劑等品目編修工作推動，包括品目新增修、檢驗規格訂定及檢驗方法修訂等，本次出國同時參加第 103 次 Group 6B 專家會議，與群組內專家共同討論及意見交流，有助於瞭解國際間相關領域之藥典編修發展，亦爭取參加生物藥品標準化計畫及標準品共同標定研究計畫等，增進國際合作交流，並將所習得經驗應用於中華藥典之編修，有助於中華藥典朝現代化發展，以提升藥典實質內涵及品質，以利我國藥品檢驗規格與方法能與國際接軌。

貳、 行程及工作紀要

本次奉派於 108 年 3 月 17 日赴法國斯特拉斯堡(Strasbourg)參加歐洲藥典委員會第 163 次會議暨 Group 6B (Human Plasma and Plasma Products)第 103 次專家會議，於 108 年 3 月 23 日抵返國門，行程及工作紀要如下表:

日期	行程/工作紀要
108 年 03 月 17 日(日)~ 108 年 03 月 18 日(一)	啟程(台北-法國斯特拉斯堡)
108 年 03 月 19 日(二)~ 108 年 03 月 20 日(三)上午	參加「歐洲藥典委員會第 163 次會議」
108 年 03 月 20 日(三)下午~ 108 年 03 月 21 日(四)	參加第 103 次 Group 6B 專家會議 (103 th meeting Group of 6B)
108 年 03 月 22 日(五)~ 108 年 03 月 23 日(六)	返程(法國斯特拉斯堡-台北)

參、 會議內容重要摘錄

本次奉派赴法國歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)舉辦之歐洲藥典委員會第 163 次會議暨 Group 6B (Human Plasma and Plasma Products)第 103 次專家會議，共 3 天會議，其重點摘錄如下：

一、歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)暨歐洲藥典專家群組 (Groups of Experts)及工作小組 (Working Parties)

歐洲藥典委員會於 1964 年成立，負責歐洲藥典之編撰，該委員會目前由 39 個會員(38 個國家與歐盟)及 30 個觀察員所組成，EDQM 定期於每年 3 月、6 月及 11 月召開歐洲藥典委員會，本署業於 102 年正式成為歐洲藥典委員會觀察員後，積極派員參與歐洲藥典委員會會議，瞭解歐洲藥典各專家群組及工作小組新增或修訂之通則與品目編修進展與未來規劃，與各國代表建立溝通交流管道，積極爭取參與國際檢驗技術活動，並汲取他國藥典編修經驗，作為中華藥典編修參考及實務運用，確保中華藥典與國際接軌。

歐洲藥典委員會對於歐洲藥典編修工作極為嚴謹，關於品目新增、個論編修或刪除皆需說明原因，且須經藥典委員會同意後，才將提議內容分配至歐洲藥典各專家群組或工作小組進行增編修。各專家群組或工作小組針對提議內容進行資料蒐集或研究，並定期召開專家會議就收集之意見進行討論，藉由會議裡各方專家聚集討論及意見交流，使藥典內容更加完善並符合實際需求，而新增修之草案內容將放於藥典論壇徵詢各界專家意見，最後各專家群組或工作小組將其意見彙整後由歐洲藥典秘書處整理，送歐洲藥典委員會決議通過後，始可收載於歐洲藥典。

歐洲藥典委員會依藥品品項及類別成立不同的專家群組及工作小組，截至目前為止，歐洲藥典委員會共成立 20 個常設的專家群組及 52 個任務性的

工作小組協助歐洲藥典編修，然部分工作小組已完成階段性任務或因業務需求而整併，目前僅剩 38 個工作小組仍繼續運作。為使歐洲藥典內容更加完善，歐洲藥典委員會廣納各國專家投入編撰工作，除會員國及觀察員可推薦專家外，非會員國及非觀察員之國家亦可推派專家，而我國食品藥物管理署已於 102 年正式成為觀察員，並陸續推派專家加入專家群組或工作小組，於 105 年 11 月歐洲藥典大會中通過新任專家名單中，我國共有 6 位專家獲選，分別加入 4 個專家群組(Group 6、Group 6B、Group 10A、Group 11)及 2 個工作小組(MAB WP 及 TCM WP)，投入歐洲藥典不同領域藥品編修工作推動，包括品目新增修、檢驗規格訂定及檢驗方法修訂等。除此之外，亦可獲取歐洲藥典編撰工作之一般資訊，如編撰原則(rules of procedure)與工作指引(guide for the work)，汲取先進國家之國際藥典編修經驗，有助於及早掌握國際藥典編修趨勢及未來發展，作為中華藥典編撰工作擬定之參考，確保中華藥典與國際接軌，提升中華藥典內容之完整性。

二、歐洲藥典委員會第 163 次會議

歐洲藥典委員會第 163 次會議係為 2019 年的第一次歐洲藥典大會，會議為期一天半(自 108 年 03 月 19 日至 3 月 20 日上午)，會議內容主要就各專家群組及工作小組本年度之編修工作計畫進行決議，俾利本年度工作順利進行。會議首先由主辦單位 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 先行致詞，歡迎各國家代表及觀察員參與本次會議。本年度因舊任主席 Dr. Tobias Godschan 任期已滿，且適逢各專家群組及工作小組將重新提名遴選專家，因此，人事選舉將是本年度會議重點之一。本次(第 163 次)會議已遴選出歐洲藥典委員會新任主席，由瑞典籍 Dr. Torbjörn Arvidsson 當選，並規劃於第 164 次會議選舉歐洲藥典委員會副主席及第 165 次會議進行各專家群組與工作小組之專家遴選(圖一)。

2019 _ again (another) busy year!

- March 2019 session => nomination of the **new Chair of the Commission**
- June 2019 session => nomination of the **new Vice-Chairs**
- November 2019 => **(re)appointment** of Chairs and experts of the groups of experts and working parties



圖一、歐洲藥典委員會主席、副主席及各專家群組與工作小組專家遴選時程(資

料來源：會議資料)

(一)有關國際發生亞硝胺污染沙坦類藥品事件之因應

1.歐洲藥典秘書處報告沙坦類(Sartan)品目之編修工作進度

2018 年 7 月爆發中國大陸浙江華海製藥公司生產之高血壓原料藥 Valsartan 含有 N-亞硝基二甲胺(NDMA)動物致癌性成分，且相關事件陸續於全球不斷傳出，引起全球衛生主管機關高度關注，並且要求下架回收相關產品。該事件爆發後，各國衛生主管機關重新審視原料藥製造廠之製程，釐清是否尚有其他製造廠生產之沙坦類藥品使用之原料藥亦含有亞硝胺類之不純物，並且向歐洲藥典提出修訂相關藥品品目及檢驗方法通則，其編修提案內容如下：

- (1) 沙坦類成分(Valsartan, Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Candesartan) 品目(monograph)之 production 小節加入製程可能產生「N-亞硝基二甲胺」及「N-亞硝基二乙胺」不純物之風險敘述。
- (2) 新增亞硝胺(nitrosamines)檢驗方法通則。

就上述之編修提案，延伸出以下幾個議題：

- (1) 針對 Sartan 類藥品中亞硝胺之檢測是否限定分析方法，或製造廠可就公告之檢驗方法擇一執行。
- (2) 是否針對原料藥部分直接訂定不純物之檢驗規格，或僅就成品檢驗所得之亞硝胺含量數值回推其原料藥中不純物含量。

上述之議題已於上次歐洲藥典委員會(第 162 次)會議上決議，將於高血壓用藥中之沙坦類成分 production 小節加入「製造廠應確保其製程不得產生如 N-亞硝基二甲胺與 N-亞硝基二乙胺等動物致癌性成分」之敘述，而亞硝酸胺檢驗方法之研訂，則交由 MG Working Party (General methods)負責執行。本次(第 163 次)會議，MG Working Party 報告檢驗方法標準化建立進度，並由秘書處報告該部分藥典之編修。本次會議討論後決定第一階段(phase 1)將該文字修正後之 5 篇沙坦類個論(Valsartan, Losartan, Irbesartan,

Olmesartan, Candesartan) , 納入歐洲藥典第 10 版(出版日 2019 年 7 月) , 並自 2020 年 1 月生效 , 其中 NDEA 及 NDMA 須符合目前限量標準。至於有關亞硝胺類管制之通則仍持續進行編修中 , 目前正蒐集各界之意見。第二階段(phase 2)將僅於原料藥通論【the general monographs on substances for pharmaceutical use (2034)】中修訂要求業者確保其原料藥不得含 NDEA 或 NDMA 不純物(含量<0.03ppm) , 屆時將涵蓋所有藥品的原料藥。原擬 2021 年 1 月開始實施第 2 階段 , 惟目前實施日期暫緩 , 尚待歐洲聯盟委員(EU commission)確定實施日期後再實施 , 屆時也會將上述 5 篇沙坦類個論中涉及亞硝胺類不純物的內容刪除。

2.EDQM 進行 CEP 報告

沙坦類原料藥最初發現受 NDMA 污染後 , 後續又發生 5 種亞硝胺 (NDEA, NDIPA, NIEPA, NDBA, NMBA)污染事件 , 因此除 Valsartan 外 , 具有 tetrazole ring 沙坦類 (Irbesartan, Losartan, Candesartan, Olmesartan)亦被列入檢測對象。亞硝胺屬可疑致癌物 , 因除了製程條件會產生此不純物外 , 使用回收溶劑或同一生產線的交叉污染等也是產生不純物的來源 , 可容許殘留量極低 , 因此需要更具靈敏度的儀器進行檢測。亞硝胺事件影響多國 , 各國陸續發布收污染產品回收訊息。EDQM 因應此事件之作為如下:

(1) 審查沙坦類 CEP 申請案

已完成修訂歷史檔案紀錄約 125 份 , 其中有 11 份 CEP 已被暫停 (suspended)。

(2) 啟動 GMP 查核

2019 年 9 月 , EDQM 與 EMA 聯合稽查華海公司 , 發現許多 GMP 缺失 , 且華海提供其他公司生產 Valsartan 之所需之中間體 , 而 FDA 稽查華海亦發現相同問題。另外 , EDQM 與 EMA 也聯合稽查天宇

公司，也於 2019 年 3 月再次稽查華海公司。

(3) 抽樣與測試原料藥及製劑

EDQM 協調 13 家 OMCL 實驗室參與檢驗，並成立 Sartan testing group。協助建立亞硝胺類檢驗方法、NDMA 標準品供應、建立抽樣計畫、協調抽樣與測試、建立結果通報共通格式及積極交換國際訊息。執行進度如下:來自歐洲地區之 OMCL 實驗室 6 家開發檢驗方法，包括 LC-MSMS、GC-MS 及 HPLC 等，業已公布於 EDQM 網站上。並盤點目前檢驗方法之最低定量濃度與 NDEA、NDMA 暫行限量，仍有某些方法 LOQ 尚無法符合暫行之限量標準。目前仍持續檢驗可疑生產區產品(除 sartan 原料藥外)，並與 FDA 合作，共同開發 NDIPA、EIPNA、NDBA、NDMA 及 NDEA 檢測方法，某些 OMCL 也執行因應未來歐洲藥典之通則方法研發(MG 分組)，目前面臨挑戰是感度、方法是否能適用於更多亞硝胺類成分及不同之原料藥等。

(4) 溝通與交流

EDQM 網站上定期更新 CEP 訊息，發布檢驗方法以供實驗室參考使用；EDQM 與 EMA 及 EU 密切合作、亦與國際藥政管理單位交換訊息(包括本署 Taiwan FDA)，與多國分享測試結果與數據(依保密協定)。

綜上，由於亞硝胺事件仍未停歇，因此 CEP 審查、GMP 查廠、分析測試及溝通等作為，持續進行，未來需要使用更靈敏方法、探討其他非沙坦類成分是否含亞硝胺類成分以及強化國際合作，以解決此議題。

3.歐洲藥典品目及通則編修決議

本次會議決議通過品目與通則共計 58 篇，其中小修(minor revision)有

24 篇、修訂(revisions)有 24 篇及新增(new addition)有 10 篇，詳如下：

- (1) 小修 (minor revision) : Asparagine monohydrate (2086)、Atenolol(0703)、Candesartan cilexetil (2573)、Fluphenazine decanoate (1014)、Fluphenazine enatate (1015)、Identification and control of residual solvents (2.4.24)、Irbesartan (2465)、Isoprenaline hydrochloride (1332)、Losartan potassium (2232)、Magnesium fluoratum for homoeopathic preparations (2676)、Metformin hydrochloride (0931)、Names of herbal drugs used in traditional medicine (5.22)、Olmesartan medoxomil (2600)、Oxfendazole for veterinary use (1458)、Pentoxifylline (0851)、Perindopril tert-butylamine (2019)、Prazosin hydrochloride (0856)、Pyrantel embonate (1680)、Pyrimethamine (0288)、Sutures for human use - Section Introduction (90004)、Tiaprofenic acid (1157)、Valsartan (2423)、Zanamivir hydrate (2611)、Zoledronic acid monohydrate (2743)。
- (2) 修訂(revisions) : Benzocaine (0011)、Calendula flower (1297)、Castor oil, hydrogenated (1497)、Clobetasol propionate (2127)、Dimethyl sulfoxide (0763)、Ergometrine maleate (0223)、Exemestane (2766)、Fluocortolone pivalate (1212)、Fraxinus rhynchophylla bark (2452)、Hawthorn berries (1220)、Lisinopril dehydrate (1120)、Maize oil, refined (1342)、Mercaptopurine (0096)、Mometasone furoate (1449)、Nometasone acetate (1449)、Prednicarbatum (1467)、Rosuvastatin calcium (2631)、Senna pods, Alexandrian (0207)、Squalane (1630)、Sulfamethizole (0637)、Testosterone (1373)、Tranexamic acid (0875) 及 Zolpidem tartrate (1280)。
- (3) 新增(new addition) : Adonis vernalis for homoeopathic preparations

(2832)、Almotriptan malate (2970)、Co-processed excipients (2969)、Donepezil hydrochloride (2582)、Donepezil hydrochloride monohydrate (3067)、Raspberry leaf (2950)、Rehmannia root (2569)、Rosuvastatin tablets (3008)、Betacarotene (1069)、Dipotassium clorazepate monohydrate (0898)。

(二) 專家群組報告

歐洲藥典專家群組計 20 組，本次會議有 18 個群組主席進行報告，報告內容包括送歐洲藥典委員會審查草案內容、工作計畫與執行進度，摘錄重點如下：

1. Group 6 (Biological and biotechnological products)

該群組主席進行工作進度報告，目前有 45 篇品目/通則列入編修清單，其中有 28 篇品目列為優先考量，其中新增品目包括 Atosiban (3054)、Enoxaparin injection (3131)、Fondaparinux sodium (2595)、Glatiramer (3057)、Glatiramer injection (3104)、Insulin glargine injection (3129)、Lanreotide (3056)、Octreotide (2414)、Pancreatin (2981)、Pentosan polysulphate sodium (2178)、Teriparatide injection (3130)及 Triptorelin (3055)計 12 篇，修訂品目包括 Aprotinin (0580)、Aprotinin concentrated solution (0579)、Chondroitin sulfate (2064)、Danaparoid sodium (2090)、Erythropoietin concentrated solution (1316)、Oxytocin (0780)、Protamine sulfate (0569)、sodium hyaluronate (1472)、Somatostatin (0949)、Somatropin monographs (0950, 0951, 0952, 2370)、Tetracosactide (0644)、Low molecular mass heparins (0828)及 Urokinase (0695)計 16 篇。

2. Group 6B (Human plasma and plasma products)

(1) 通過 Human anti-D immunoglobulin for intravenous

administration (1527)及 Human anti-D immunoglobulin (0557)編修請求。

(2) 進度報告：2019 年編修清單包括新增品目 Human coagulation factor VIII (rDNA) concentrated solution (3105)、Human coagulation factor VIII (rDNA) powder for injection (3106)、Human coagulation factor VIII (rDNA), B-domain deleted, concentrated solution (3107)及 Human coagulation factor VIII (rDNA), B-domain deleted, powder for injection (3108)及修訂品目 Human albumin solutions (0255)、Human plasma (pooled and treated for virus inactivation) (1646)、Human normal immunoglobulin for intravenous administration (0918)、Human normal immunoglobulin for subcutaneous administration (2788)及 assay of human anti-D immunoglobulin (2.7.13)計 9 篇。

3. Group 7 (Antibiotics)

修訂 Sulfamethizole (0637)品目並通過 Tobramycin (0645)及 Dihydrostreptomycin sulfate for veterinary use (0485)編修請求。

4. Group 9 (Inorganic chemistry)

該群組主席進行工作進度報告，編修清單計有 29 篇修訂品目及 5 篇新增品目，編修進度皆在草稿撰擬或蒐集意見階段。

5. Group 10A (Organic chemistry-synthetic and semi-synthetic products)

新增 Almotriptan malate (2970)、Donepezil hydrochloride (2582)及 Donepezil hydrochloride monohydrate (3067) 等 3 篇品目，修訂 Acamprosate calcium (1585)、Tranexamic acid (0875)及 Zolpidem tartrate (1280) 等 3 篇品目，小修 Gliclazide (1524)、Isoprenaline hydrochloride (1332)、Metformin hydrochloride (0931)、Fluphenazine

decanoate(1014)、Fluphenazine enantate (1015)、Oxfendazole for veterinary use (1458)、Pentoxifylline (0851)及 Tiaprofenic acid (1157)等 8 篇品目，並通過 Acetazolamide (0454)、Adrenaline (2303)、Disopyramide (1006)、Lovastatin (1538)、Naproxen (0731)、Naproxen sodium (1702)、Norfloxacin (1248)、Paracetamol (0049)、Sertraline hydrochloride (1705)、Simvastatin (1563)、Sodium cromoglicate (0562)、Thiamazole (1706)、Trimipramine maleate (0534)、Urea (0743)等 14 篇編修請求。

6. Group 10B (Organic chemistry-synthetic and semi-synthetic products)

新增 Rosuvastatin tablets (3008)1 篇品目，修訂 Clobetasol propionate (2127)、Exemetane (2766)、Fluocortolone pivalate (1212)、Mercaptopurine (0096)、Nomegestrol acetate (1551)、Rosuvastatin calcium (2631)、Testosterone(1373) 等 7 篇品目，並通過大會同意將 Rosuvastatin zinc (3135)列入編修工作清單。

7. Group 10 C (Organic chemistry-synthetic and semi-synthetic products)

修訂 Linsinopril dehydrate (1120) 1 篇品目，小修 Zoledronic acid monohydrate (2743)、Zanamivir hydrate (2611) 及 Perindopril tert-butylamine (2019) 等 3 篇品目，並通過大會同意將 Mivacurium chloride (2774)從編修工作清單中刪除。

8. Group 10 D (Organic chemistry-synthetic and semi-synthetic products)

修訂品目 Dimethy sulfoxide (0763)及小修品目 Pyrantel embonate (1680)。

9. Group 11 (Organic chemistry- natural, semi-synthetic and synthetic products)

修訂品目 Ergometrine maleate (0223)。

10. Group 12 (Dosage forms and dosage form methods)

通過大會同意 Disintegration of tablets and capsules (2.9.1)編修請求。

11. Group 13A (Herbal drugs and herbal drug products)

修訂品目 Senna leaf (0206)及 Senna pods, Alexandrian (0207)，並通過 Biberry fruit, dried (1588)、Odour and taste of essential oils (2.8.8)、Opium dry extract, standardized (1839)及 Star anise (1153)編修請求，並同意將 Senna pods Tinnevelly (0208)從歐洲藥典刪除。

12. Group 13 B (Herbal drugs and herbal drug products)

新增 Raspberry leaf (2950)及小修 Calendula flower (1297)與 Hawthorn berries (1220)，並通過 Ribwort plantain (1884)之編修請求。

13. Group 13H (Fatty oils and derivatives, polymers)

小修 Castor oil, hydrogenated (1497)、Maize oil, refined (1342)及 Squalane (1630)等 3 篇品目，並通過將 Sodium cetyl sulfate (3019)從編修工作清單中刪除。

14. Group 14 (Radioactive compounds)

通過 Radiopharmaceutical preparations (0125)編修請求。

15. Group 15 (Human vaccines and sera)

通過 Botulinum toxin type A for injection (2113)、Vaccines for human use (0153)及 Tests for extraneous agents in viral vaccine for human use (2.6.16)編修請求。

16. Group 16 (Plastic materials, plastic containers and closures)

通過 Plastic containers and closures for pharmaceutical use (3.2.2)及 Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and freeze-dried powders (30209)編修請求。

17. Group P4 (Procedure 4)

通過將 Dapagliflozin propanediol monohydrate (3137)及 Saxagliptin hydrochloride (3136)列入編修工作清單。

(三) 工作小組報告

歐洲藥典工作小組計 52 個，本次會議有 11 個小組主席進行報告，摘錄重點如下：

1. ALG working party (allergens)

通過 Allergen products (1063)編修請求。

2. BET working party (Bacterial endotoxins test)

通過 Guidelines for using the test for bacterial endotoxins (5.1.10)編修請求。

3. EXP working party (Excipient performance)

新增 Co-processed excipients (2969)品目。

4. GTP working party (Gene-transfer medicinal products)

(1) 通過 Gene transfer medicinal products for human use (5.14)編修請求。

(2) 進度報告：該工作小組於 2006 年完成「Gene transfer medicinal products for human use (5.14)」通則內容，該內容受到業界給予正面回饋，隨著生物技術不斷進步，迄今歐盟已核准 6 項基因治療類產品，其中 3 項屬自體基因轉殖細胞 (autologous genetically modified cells) 類、2 項屬腺相關病毒載體 (Adeno-associated viral vectors) 類及 1 項為單純疱疹溶瘤病毒

(HSV-based oncolytic virus)類，因此建立基因治療產品品質管制通用之檢驗方法為當務之急。雖然目前歐盟/歐洲經濟區市場上似乎尚未要求以標準通用方法進行檢驗，但未來若需進行上市後品質監控或不良事件調查等，則需運用標準通用方法來進行檢驗。因此建議各方專家或 OMCL 網絡投入建立基因治療產品品質檢驗方法，本署生物藥品實驗室已加入 OMCL 基因治療產品檢驗工作小組(圖二)，與國際合作，建立相關產品檢驗方法，提升國家實驗室對藥物品質管制能力與國際接軌。

Gene Therapy

Activities

In recent years, activities in the field of gene therapy (GT) have increased markedly. Large numbers of clinical trial applications are submitted to regulatory authorities. The first gene therapy product has been granted a marketing authorisation for the European market and more may be available soon.

In order to prepare the OMCLs for their role in the surveillance of the quality of GT products, a specific Working Group has been established within the General European OMCL Network. The role of this Working Group is to foster collaboration between OMCLs working in the field of GT products in order to save time and resources by sharing knowledge and technologies.

Currently the following OMCLs participate in the Working Group:

- [Austrian Agency for Health and Food Safety, Austria](#)
- [Scientific Institute of Public Health, Belgium](#)
- [Health Canada, Centre for Vaccine Evaluation, Canada](#)
- [Danish Health and Medicines Authority, Denmark](#)
- [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Direction des Laboratoires et des Contrôles - France](#)
- [Paul-Ehrlich-Institut, Germany](#)
- [Istituto Superiore di Sanità, Italy](#)
- [Medical Products Agency, Sweden](#)
- [Schweizerisches Heilmittelinstitut, Swissmedic, Switzerland](#)
- [Taiwan Food and Drug Administration, Taiwan](#)
- [National Institute for Biological Standards and Control, UK](#)

The GT Working Group meets once per annum to review the activities of the past year and to define the work programme of the following year as well as to discuss any relevant topics.

圖二、歐洲官方藥品管制實驗室網絡基因治療產品檢驗工作小組
(資料來源：EDQM 網頁資訊)

5. HOM working party (Homeopathic raw materials and stocks)

新增 Adonis vernalis for homeopathic preparations (2832)及小修 Magnesium fluoratum for homeopathic preparations (2676)。

6. MAB working party (Monoclonal antibody)

通過 Infliximab concentrated solution (2928)編修請求。

7. MG working party (General methods)

通過 Arsenic (2.4.2)及 Osmolality (2.2.35)編修請求。

8. SIT working party (Second identification test)

修訂 Benzocaine (0011)、Mometasone furoate (1449) 及 Prednicarbatum (1467)等 3 篇品目，小修 Atenolol (0703)、Pyrimethamine (0288)及 Prazosin hydrochloride (0856)等 3 篇品目，並通過 Prednisolone sodium phosphate (0735)、Theophylline-ethylenediamine (0300)及 Theophylline- ethylenediamine hydrate (0301)編修請求。

9. SUT working group (Sutures)

小修品目 Sutures for human use (90004)。

10. TCM working group (Traditional Chinese medicines)

新增 Rehmannia root (2569)、修訂 Fraxinus rhynchophylla (2452)及 Names of herbal drugs used in traditional Chinese medicine (5.22)。

11. VSADM working group (Vibrational Spectroscopy and Analytical Data Modelling)

通過 Chemometric methods applied to analytical data (5.21)編修請求。

三、第 103 次 Group 6B 專家群組議題討論

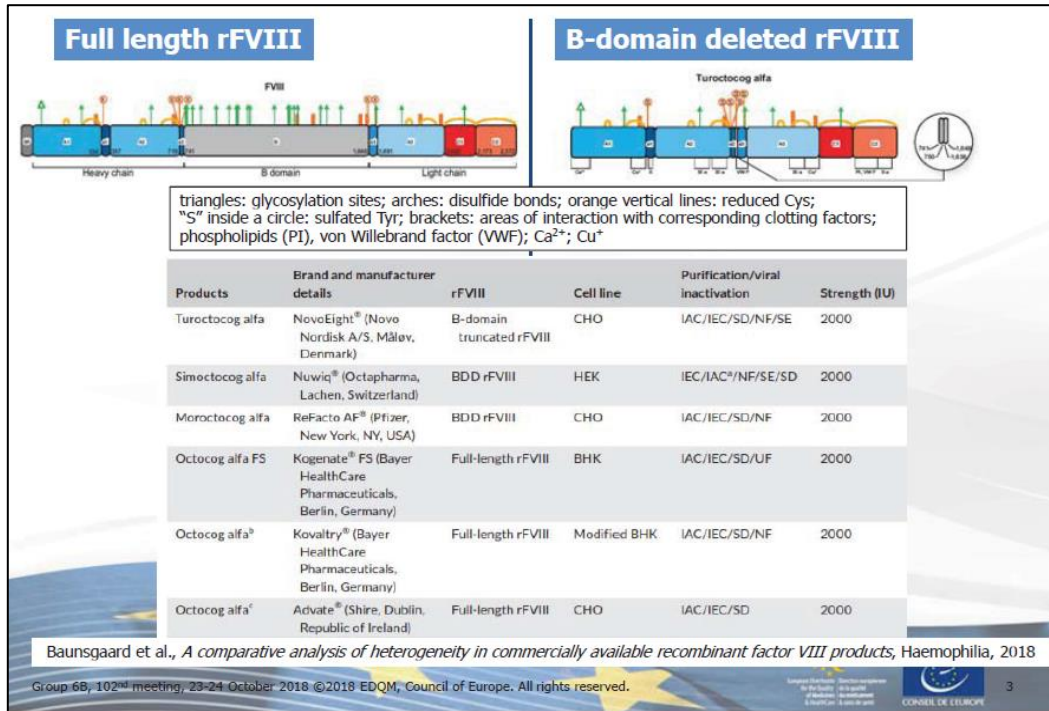
歐洲藥典各專家群組及工作小組依歐洲藥典委員會工作指引規定每年度例行性召開 1 至 2 次會議，會議將針對人類原料血漿或人用血液製劑等品目編修進行討論，本年度第 1 次 Group 6B 會議(第 103 次)於 3 月 20 日至 21 日於法國史特拉斯堡召開，討論內容摘錄如下：

- (一) 新增「Human coagulation factor VIII (rDNA) concentrated solution (3105)」、「Human coagulation factor VIII (rDNA) powder for injection (3106)」、「Human coagulation factor VIII (rDNA), B-domain deleted, concentrated solution (3107)」及「Human coagulation factor VIII (rDNA), B-domain deleted, powder for injection (3108)」等 4 篇品目

血友病患者因凝血因子不足而導致凝血功能失常，於臨床表徵常見有大量出血情況，依據病人缺乏凝血因子種類，分為 A 型與 B 型血友病兩類，而第八凝血因子製劑為使用於治療 A 型血友病患者之藥物，以補充病患不足之凝血因子。然第八凝血因子製劑因原料來源及製程方法可區分為血漿濃縮(plasma-derived concentrated)及基因工程(recombinant human factors)兩種，血漿濃縮製劑係由人類血漿經純化而得，於製程中確保血漿無受愛滋病毒、肝炎病毒等病毒污染，並於製劑中添加人類白蛋白增加產品之安定性；而基因工程製劑運用基因工程方式將表現目標蛋白之質體送入於宿主細胞，藉由宿主細胞大量表現目標蛋白，再經純化而得，其優點為可得到更高純度之蛋白，並可避免添加人類白蛋白製劑，有效降低製劑受病毒或微生物感染風險。

人類基因工程第八凝血因子製劑係由基因重組技術於宿主細胞表現人類第八凝血因子醣蛋白，再經冷凍乾燥而得。第八凝血因子結構由雙鏈(一條重鏈，一條輕鏈)醣蛋白聚合而成，其 N 端醣基化之位點(N-glycosylation site)有 25 個，其中有 19 個位點位於重鏈 B 區域，3

個位於重鏈其他部分，而 3 個位於輕鏈上。歐洲市售人類基因工程第八凝血因子製劑有完整長度(full length)之第八凝血因子或重鏈上 B 區域移除(B domain deleted)之雙鏈醣蛋白構型兩種類型，且其表現之宿主細胞不盡相同(圖三)，因此，該兩類醣化修飾程度亦有所不同。



圖三、歐洲市售人類基因工程第八凝血因子製劑

(資料來源：會議資料)

考量市售人類基因工程第八凝血因子製劑有不同類型，原收錄「Human coagulation factor VIII (rDNA) (1643)」內容似乎不適用於所有類型之產品。經討論後，歐洲藥典委員會已於第 155 次會議同意依產品類型編修其個論，提議新增為 4 篇品目，包括原料藥「Human coagulation factor VIII (rDNA) concentrated solution) (3105)」及「Human coagulation factor VIII (rDNA), B-domain deleted, concentrated solution (3107)」兩篇與製劑「Human coagulation factor VIII (rDNA) powder for injection (3106)」及「Human coagulation factor VIII (rDNA), B-domain deleted, powder for injection (3108)」兩篇，而 4 篇品目目前皆於草擬階段。

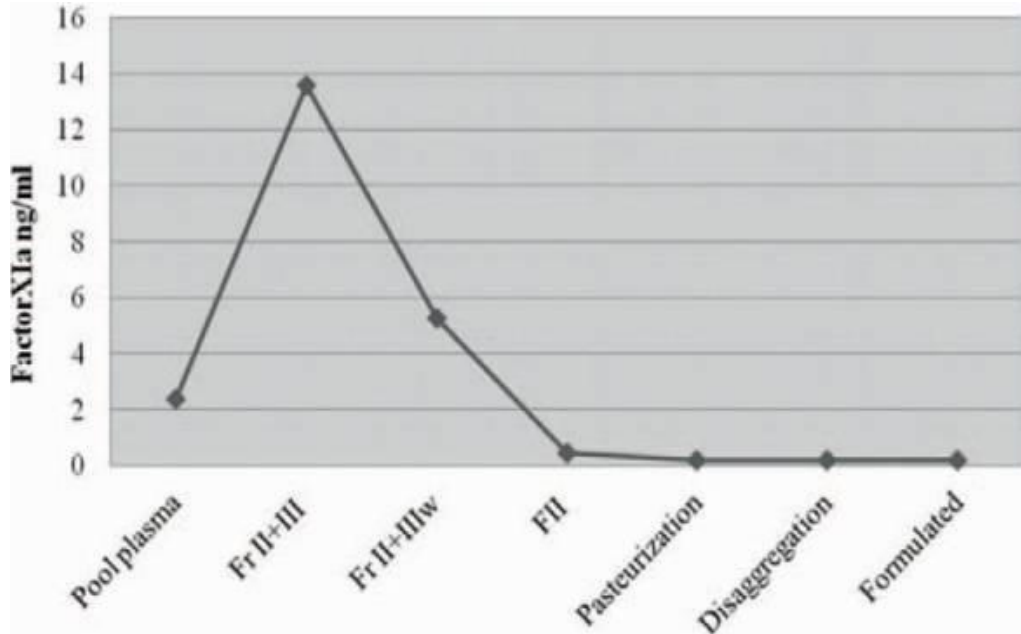
(二) 「Human normal immunoglobulin for intravenous administration (0918)」
及「Human normal immunoglobulin for subcutaneous administration (2788)」
個論編修

人類免疫球蛋白注射劑(human normal immunoglobulin)係由人血漿、人血清純化而製成，主要成分為丙種球蛋白(γ -immunoglobulin)，並含有甘胺酸做為安定劑。人體免疫球蛋白注射劑依臨床注射位置不同有靜脈注射劑及皮下注射劑兩種，人類免疫球蛋白製劑被核准之適應症非常多，常被使用於治療自體免疫疾病、免疫缺乏疾病或感染症等緊急醫療處置。

為確保人體免疫球蛋白注射劑之品質安全，於各國藥典上有明確規範其使用之原料應進行相關病原體篩檢，不得含有引致已知疾病之因子，如 HIV、HBV 及 HCV 等致病因子。除規範原料不得檢出病原外，其成品應符合性狀為無色至黃褐色澄明液體，而凍晶乾燥產品性狀應為白色或微黃色粉末，且成品應符合鑑別試驗、pH 值、含溼度(凍晶乾燥產品)、溶解度(凍晶乾燥產品)、總蛋白質含量、蛋白質組成、聚合體含量試驗、PKA 含量、抗 A 及抗 B 血球凝集素、抗 B 型肝炎表面抗原抗體效價、免疫球蛋白 A、無菌試驗、熱原試驗(可以細菌內毒素試驗取代)等試驗要求後，始可放行使用，以確保藥物使用之安全。

雖然免疫球蛋白注射劑產品已經由各項試驗對產品品質把關，然仍有研究指出病患注射人體免疫球蛋白製劑後有產生不良反應，如發燒、頭痛、頭暈或蕁麻疹等輕微症狀，亦有發生急性腎絲球壞死、無菌性腦膜炎及栓塞等嚴重情形。於 2008 年至 2010 年更有研究指出病人於該段時間接受特定批次之免疫球蛋白注射劑後，出現栓塞等非預期之不良反應，經調查發現該批次產品中含有凝血因子活性，其活性主要來源為第十一凝血因子。由於免疫球蛋白製劑需從血漿原料中經過多次純化階段

而製成，然在純化過程中第十一凝血因子會連同免疫球蛋白一起被純化，各純化階段後第十一凝血因子殘留量如圖四所示，其中於第一次離心後殘留最多。為避免再次情況發生，製造廠須於免疫球蛋白製程中進行一些處理步驟來移除第十一凝血因子。



圖四、免疫球蛋白製劑各純化階段第十一凝血因子殘留量

(資料來源：Transfus Med Hemother. 2015 Nov;42(6):397- 402)

雖然現行歐洲藥典有規範免疫球蛋白注射劑中應不得含有凝血因子或凝血活性，但未明確規範其相關檢驗項目，經歐洲藥典委員會決議規劃於「Human normal immunoglobulin for intravenous administration (0918)」及「Human normal immunoglobulin for subcutaneous administration (2788)」兩篇個論新增凝血相關檢驗項目，以確保該類產品不得含有相關凝血活性成分。此工作計畫正著手建立標準化之凝血物質活性測定檢驗方法，以作為後續納入藥典之參考。

建立標準化凝血物質活性測定檢驗方法為全球性生物性標準化計畫(BSP)之重要目標，分別由不同國家之衛生主管機關或藥典委員會負責某一項檢驗方法的建立，如第十一凝血因子活性呈色試驗法

(Chromogenic FXIa assays)由英國 NIBSC 及法國 EDQM 共同負責，凝血酶生成試驗(Thrombin generation assay, TGA)由美國 FDA 負責，而非活化部分凝血活酶時間試驗(non-activated partial thromboplastin time, NAPTT)則由美國藥典委員會(USP)負責。

主席 Dr. J. Dodt 於本次專家會議上針對前述三種試驗方法進行報告，各方法目前工作進度摘要如下：

1. 第十一凝血因子活性呈色試驗法

該方法標準化共同研究計畫分為兩階段執行，考量試驗材料及方法普及性，第一階段先以小規模研究(small-scale study)進行，瞭解第十一凝血因子於免疫球蛋白注射劑之回收程度，以利後續規劃建立適當之參考物質。該計畫目前已完成該研究之標定方法 protocol 撰寫，擬分送相關材料至參與共同研究之實驗室，預計於 2019 年底完成第一階段研究計畫，後續將依第一階段研究成果進行大規模共同標定研究。

2. 凝血酶生成試驗

該方法標準化共同研究計畫分為兩階段執行，第一階段為小規模研究，該研究所用之檢體由英國 NIBSC 提供，將以套組(panel)方式分送至參與實驗室，檢品分兩類，其一為不同佐劑或緩衝液配方之免疫球蛋白製劑，另一為含不同程度之促凝血活性(pro-coagulant activity)之免疫球蛋白製劑。該計畫目前已完成標定方法 protocol 草案撰寫，擬徵詢參與實驗室對 protocol 表示意見後進行共同標定研究，預計於 2019 年第二季完成，後續將依第一階段研究成果進行大規模共同標定研究。

3. 非活化部分凝血活酶時間試驗-仍於共同試驗設計階段。

(三) 討論「 Assay for human anti-D immunoglobulin (2.7.13) 」通則及「 Human anti-D immunoglobulin (0557) 」、「 Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (1527) 」個論是否編修

抗 Rh 抗原免疫球蛋白(anti-D immunoglobulin)製劑係由含有抗 Rh 抗原的抗體之人體血漿或血清精製而得，主要成分為丙種球蛋白，占百分之 90 以上。為確保製劑品質安全，製程中應經病毒去除或不活化反應，確保製劑為無菌製劑，並於藥典裡規範使用原料不得含有已知致疾病的因子，如不得呈現如 HIV、HBV 及 HCV 等致病因子，該製劑係運用核酸擴增技術(nucleic acid amplification technology, NAT)對混和血漿(plasma pool)進行病毒核酸檢測，其結果應呈陰性反應。

歐洲藥典目前收錄兩篇抗 Rh 抗原免疫球蛋白製劑個論，分別是「 Human anti-D immunoglobulin (0557) 」、「 Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (1527) 」，規範抗 Rh 抗原免疫球蛋白製劑之性狀、檢驗項目、儲藏及其他規定。檢驗項目中規範成品應進行鑑別、pH 值、保藏劑含量、無菌試驗、熱原試驗、熱安定試驗、丙種球蛋白含量及效價測定等檢驗項目，而歐洲藥典收錄之「 Assay for human anti-D immunoglobulin (2.7.13) 」通則係為效價測定標準化方法，目前收錄有自動分析儀檢測法(Auto Analyzer) (method A)、競爭型酵素免疫分析法(competitive ELISA) (method B)及流式細胞儀測定(flow cytometry) (method C)三種方法，其原理簡述如下：

1. 自動分析儀檢測法(Auto Analyzer)

自動分析儀為一組全自動之分析儀器，其原理係運用連續流動之吸光度分析(continuous flow analysis)。首先將檢品或標準品與帶有抗 Rh 抗原的紅血球作用後經自動分析儀分析其吸光度，因抗體與抗原結合使紅血球產生凝集反應，進一步與標準品進

行比對分析其凝集反應程度，以換算其抗 Rh 抗原免疫球蛋白製劑之效價。

2. 競爭型酵素免疫分析法(competitive ELISA)

首先將帶有 Rh 抗原 coating 在 96 孔盤上，將檢體或標準品(抗 Rh 抗原免疫球蛋白)與帶有標記之抗體共同競爭作用，進一步換算得其效價。

3. 流式細胞儀測定(flow cytometry)

因帶有 Rh 抗原之細胞於流式細胞儀內將與抗 Rh 抗原免疫球蛋白結合，藉由結合特性進一步計算其結合親和力，與標準品比對換算其效價。

歐洲藥典收錄「Assay for human anti-D immunoglobulin (2.7.13)」通則仍以 Auto Analyzer (Method A)方法為主，而 competitive ELISA (method B)及 flow cytometry (method C)對於特定之產品必須建立與 method A 之關聯性。

然針對現行「Assay for human anti-D immunoglobulin (2.7.13)」通則及「Human anti-D immunoglobulin (0557)」、「Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (1527)」兩篇個論內容，group 6B 專家小組接收到部分官方藥品管制實驗室(OMCL)及製造廠之修改提案。因此，本專家小組著手進行調查蒐集相關資料，以評估是否進行修改之必要性。

經調查各官方藥品管制實驗室及製造廠現行用於抗 Rh 抗原免疫球蛋白製劑效價測定方法如圖五，結果顯示大部分之實驗室以 method B 或 method C 為主，僅只一家製造廠以 method A 來執行。有鑑於此，本次會議中就通則「Assay for human anti-D immunoglobulin (2.7.13)」是否進行修改進行討論，然各專家持有不同看法，專家建議於執行 method B


或 method C 是否能取代 method A 之方法適用性共同研究後，再決定是否進行編修。

Assay of human anti-D immunoglobulin (2.7.13): Method A



FEEDBACK FROM GROUP 6B

Organisation (Country)	Method A used?	Current practice
AEMPS (Spain)	n.a.	n.a.
AGES (Austria)	No	Flow cytometry (Method C)
DKMA (Denmark)	No	Method B or C
Health Canada	-*	Competitive ELISA
NIBSC (UK)	No	Competitive EIA (Method B)
Swissmedic	No	Flow cytometry (Method C)
Grifols	No	Method B or C
Novo Nordisk	n.a.	n.a.
Shire	n.a.	n.a.

*one company in Canada currently using the AutoAnalyzer method.



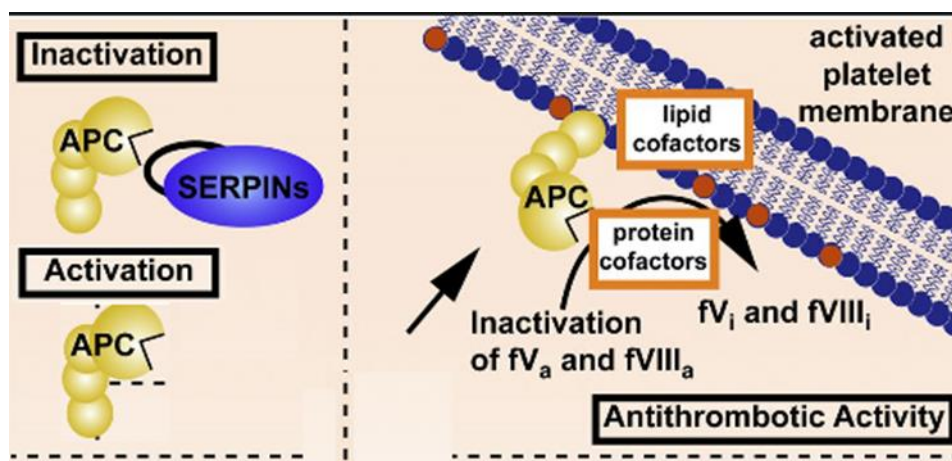
Group 6B, 102nd meeting, 23-24 October 2018 ©2018 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.

圖五、各官方藥品管制實驗室及製造廠現行抗 Rh 抗原免疫球蛋白製劑效價測定方法 (資料來源：會議資料)

(四) 討論「 Assay of human protein C (2.7.30) 」通則是否編修

蛋白質 C (protein C)是人體內肝臟合成再釋放至血液之蛋白質，活化的蛋白質 C 將影響凝血因子之活性而影響生體內凝血反應，其作用機制如圖六所示。當人體缺乏蛋白質 C，血液中平衡會失調，個體形成血塊或血栓之風險增加，當個體嚴重缺乏蛋白質 C 時，將併發靜脈血栓、肺栓塞等併發症。然蛋白質 C 缺乏症可能由遺傳或後天所造成，當個體中 PROC 基因產生變異越多，其蛋白質 C 缺乏較嚴重。一般常見之治療可藉由服用蛋白質 C 濃縮物來改善症狀。



圖六、蛋白質 C 影響凝血因子活性之作用機制 (資料來源: Modified from Blood. 2015 May 7;125(19):2898-907)

歐洲藥典通則 2.7.30 「 Assay of human protein C (2.7.30) 」收載蛋白質 C 之效價檢驗方法，檢驗方法以比色法試驗(chromogenic assay)來測定之，有關試驗中之稀釋緩衝液(dilution buffer)配製方式是以「caesium chloride」溶於 TRIS 緩衝液，然有製造廠之專家提出目前市售之試驗分析套組(assay kit)其緩衝液大多以「sodium chloride」溶於 TRIS 緩衝液配製而成，與歐洲藥典收錄之內容有差異，因此建議 Group 6B 專家群組針對此項提議進行討論，並蒐集相關資料評估是否編修。

根據文獻資料指出，陽離子(cation)會增強活化型式蛋白質 C (activated protein C)之醯胺酶(amidase)能力，又以銻離子(caesium)增強

效果最強，能促進呈色受質(chromogenic substrate)裂解能力，使得呈色反應更為完整。經本次專家會議討論，由於藥典原內容寫法保有彈性，敘及試驗程序及試劑可能因不同試驗分析套組而異，同意不考慮進行編修。

(五) 討論「Sterile plastic containers for human blood and blood components」

於通則或個論中之編碼

對藥品品質之管控，除了藥物本身之品質要求，其包裝材料管理亦是重要的課題，針對該部分之管理，歐盟訂定「guideline on plastic immediate packaging materials」之管理規範，指引中要求製造廠需清楚描述使用之包裝組件(packaging component)與材料構造(material construction)，亦注重包裝材料安全性相關之可萃出物(extractable)與可滲出物(leachable)之評估。

歐洲藥典 3.1 章節「Materials used for the manufacture of containers」收載包裝材質從製程添加物至檢驗規格之管控規範，而 3.2 章節「Containers」則對盛裝藥品之密閉容器整體之物化特性與生物性質之評估規範。盛裝血液製劑或血漿來源物質封蓋系統之容器(Sterile plastic containers for human blood and blood components)原收載於 3.2.3 章節，然考量其特殊性，Group 16 (Plastic materials, plastic containers and closures)專家群組擬考慮獨立於 3.2.4 章節，此項提議已於歐洲藥典委員會第 162 次會議通過。因此，本工作小組擬盤點有述及「Sterile plastic containers for human blood and blood components」之品目或通則，共有「Human plasma for fractionation (0853)」、「Human plasma (pooled and treated for virus inactivation (1646))」及「Anticoagulant and preservative solutions for human blood (0209)」三篇，擬針對該三篇內容之「Sterile

plastic containers for human blood and blood components」部分重新編碼，
以確保歐洲藥典整體之完整性。

肆、心得與建議

- 一、歐洲藥典為歐盟地區國家藥品品質管制規範重要之參考依據，其內容編修十分注重國際協和化，期能達各國衛生主管機關對於藥品管理規範之共識，食品藥物管理署已於 102 年成為歐洲藥典委員會觀察員並於 105 年推派六位專家成為歐洲藥典專家群組或工作小組之專家，投入歐洲藥典不同領域藥品品目與通則編修，以瞭解相關領域之資訊及國際上藥典編修重點與方向，並可將習得經驗應用於中華藥典編修。因此建議持續參加專家會議或邀請國外專家蒞台分享，持續精進中華藥典與國際間藥典接軌。
- 二、歐洲藥典委員會依藥品項目或類別分別組成不同專家群組及工作小組，各小組將定期舉辦專家會議，凝聚各方專家意見達成共識，縮短編修時程，各小組之專家每三年會重新進行專家遴選，以廣納各會員國及觀察員之專家投入歐洲藥典編修工作，精進歐洲藥典內容。中華藥典委員會近年來參考歐洲藥典委員會運作模式，各小組會定期召開會議，期各專家委員對中華藥典編修工作能有共識。有鑑於歐洲藥典專家群組及工作小組將於本年度(108 年)重新遴選專家，建議持續推薦國內專家加入不同領域之專家群組或工作小組，擴展並瞭解不同領域之國際藥典編修趨勢，以作為中華藥典編修參考，有助於中華藥典編修工作能與時俱進並與國際接軌。
- 三、歐洲藥典委員會運作模式嚴謹且權責劃分明瞭，有關新增品目、個論編修或刪除皆需敘明原因，並送至相關專家群組或工作小組討論，最後由秘書處彙集並送藥典委員會審查，通過始能進行編修，編修之草案會公開於論壇中諮詢各界專家意見。中華藥典參考其運作模式，有關編修內容草案亦會公開徵詢意見，有助於相關規範之制定更切合實務所需。
- 四、因應基因治療及細胞治療發展趨勢，相關產品陸續已於歐盟等國家相繼上市，為及早建立相關產品品質管制通用之檢驗方法，歐洲藥典以任務性成立 GTP working party (Gene-transfer medicinal products)及 CTP working party (cell

therapy products), 負責基因治療及細胞治療產品類檢驗方法通則或個論編修, 及建立相關檢驗用標準品或對照參考物質, 建議中華藥典可參考該運作模式, 以任務編組方式成立相關工作小組, 以配合我國基因治療、細胞治療等新興先進醫療藥品產業發展, 有助於引領相關產業升級。

五、藥物品質管理與藥典國際協和化為國際各衛生主管機關發展重點之一, TFDA 目前是歐洲藥典觀察員、國際醫藥法規協和會(ICH)會員、歐洲官方藥品管制實驗室網絡(OMCL)成員、美國藥典會員、國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)會員, 且本署同仁陸續加入國際相關單位的專家群組或工作小組, 持續與各國代表討論交流, 並積極投入國際活動, 提升本署國際能見度, 建議持續鼓勵署內同仁積極投入國際事務參與, 保持並強化與國外專家之溝通管道, 提升我國醫藥品管理, 保障國人用藥安全。

六、參加本次歐洲藥典委員會會議, 了解歐洲藥典針對亞硝胺汙染沙坦類藥品進行個論的修訂與未來的管制措施, 有助於我國研擬相關法規與管理措施, 以便即時與國際同步; 同時, 於參加 Group 6B 專家會議中, 爭取本署實驗室參加明年進行之第十一凝血因子溶性呈色試驗法的大規模共同標定研究, 積極參與國際檢驗技術交流合作, 有助增進本署檢驗技術開發及國際能見度。