

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

歐洲藥典第 8 版-2015 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：許家銓副研究員、張靜嘉薦任技士

派赴國家：法國

出國期間：104 年 7 月 7 日至 12 日

摘要

歐洲藥典 (European Pharmacopeia) 目前發行到第8版，由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopeia Commission)負責編修，該委員會目前計有37個成員國與歐盟代表、26個觀察國代表及2個觀察組織(世界衛生組織及食品藥物管理署)代表，本署於102年起已正式成為歐洲藥典委員會觀察員，並持續獲邀參與相關委員會及小組會議。

歐洲理事會(Council of Europe)下設有歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, EDQM)，而EDQM之歐洲藥典部門 (European Pharmacopeia Division)則負責辦理歐洲藥典委員會相關行政事務，每年均會辦理3次委員會及2次訓練，本次即是2015年第1次之歐洲藥典第八版教育訓練交流會議。

本次交流會議主要分成2大主題，歐洲藥典編修與CEP原料藥認證，歐洲藥典部分內容有歐洲藥典第8版之編修與管理架構基本介紹，包含藥典導讀(General notice)、通則概述(General chapter)、通則正文(General monograph)、產品個論(Specific monograph)、不純物及藥用原料通則正文「Substances for pharmaceutical use」之應用、如何參與產品個論之建立與修訂及歐洲藥典標準品之製備簡述等，而CEP原料藥認證包含CEP認證申請之一般性介紹、文件內容與常見缺失、CEP文件更新、CEP查廠計畫及如何使用CEP證書等，相關內容可應用於本署中華藥典未來之編纂及原料藥之管理，獲益良多。

本次有包含台灣、日本、印度、歐洲各國衛生主管機關等官方代表及少數製造廠代表在內共計96人參加，期間並與各國代表進行意見交流，可強化國際合作關係，透過本次會議掌握歐洲藥典最新編修趨勢，其非常著重於原料藥之不純物分析(如相關物質、殘留溶劑、基因毒性不純物及殘留重金屬等)，可供中華藥典編修參考，並加速中華藥典之精進與持續國際協和化。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、會議內容重點摘要	7
肆、心得及建議.....	39

壹、目的

本署於 102 年起成為歐洲藥典委員會 (European Pharmacopoeia Commission) 觀察員，迄今參與數次歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare，以下簡稱 EDQM) 所召開之歐洲藥典委員會會議，以加強雙方之交流。

因應本署處務規程將「藥典之修訂及編撰」業務職掌由藥品組移至研究檢驗組，及 104 年度「新興生技藥品品質規範國際協和化計畫專家技術會議」之決議，擬參考歐洲藥典之收載機制與作法，作為未來中華藥典編修制定之方式，為能迅速掌握新版藥典編修現況與增進藥品檢驗技術，本署研究檢驗組由兩位目前負責中華藥典稿件撰寫、標準品製備、藥物檢驗、不純物分析及檢驗規格之擬定等業務之同仁參加本次訓練交流會議。

本次「歐洲藥典第 8 版-2015 年化學藥品訓練交流會議」亦由 EDQM 所主辦，並於 104 年 7 月 9~10 日在 EDQM 總部之法國斯特拉斯堡舉辦，課程內容包含歐洲藥典編修概況、藥品不純物分析及規格之擬定、標準品製備及 CEP 原料藥認證等，未來將所學應用於中華藥典之編修與國際協和化、不純物及原料藥之品質檢驗及藥品檢驗規格之審查等業務。

貳、過程

一、行程

出國人員經奉派於 104 年 7 月 7 日起程赴法國斯特拉斯堡(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)所召開之歐洲藥典第 8 版-2015 年化學藥品訓練交流會議，並於 7 月 12 日返抵國門。出席行程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要
7 月 7-8 日 (二~三)	起程(台北-桃園機場-奧地利維也納北-法國巴黎-法國斯特拉斯堡)
7 月 9-10 日 (四~五)	出席「歐洲藥典第 8 版-2015 年化學藥品訓練交流會議」
7 月 11-12 日 (六~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-2015 年化學藥品訓練交流會議議程

第一天：7 月 9 日 (四)	
08:00 – 09:00	報到(Registration)
09:00 – 09:05	歡迎致詞(Opening & Welcome address)
09:05 – 09:45	歐洲醫藥品管理(European regulations for medicines: Place and role of the EDQM and the European Pharmacopoeia)
09:45 – 10:30	歐洲藥典概述(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	不純物及藥用原料通則正文(How to use the general monograph ‘Substances for pharmaceutical use’ and decision trees for impurities)
12:00 – 13:00	解讀層析圖譜及不純物(Workshop and Discussion: How to interpret chromatograms and test for related substances including open discussions)
13:00 – 14:15	午餐(Lunch break)

14:15 – 14:40	參與歐洲藥典編修(How to participate in the elaboration of the European Pharmacopoeia)
14:40 – 15:30	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 with a demonstration of the electronic version)
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)
第二天：7月10日（五）	
9:00 – 10:00	文件內容(Content of the dossier - The Top Deficiencies identified in dossiers)
10:00 – 10:30	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	查廠計畫(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)
13:30 – 14:30	專題討論 1-CEP 文件變更登記(How to prepare a revision application)
14:40 – 15:40	專題討論 2-設定不純物規格(How to set specifications for impurities in active substances)

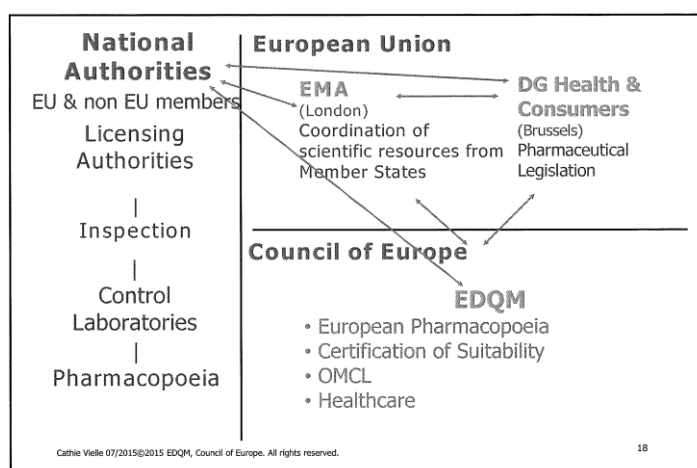
參、會議內容重點摘要

一、EDQM及歐洲藥典在歐洲醫藥法規之任務

(一) 歐洲理事會(Council of European)與歐洲聯盟(European Union)

歐洲理事會為政府間的國際組織，與歐洲聯盟(以下簡稱歐盟)為平行組織。歐洲理事會成立於1949年，現有47個會員國，涵蓋歐洲8億人口，設立宗旨在保護人權及促進歐洲文化多樣性等。歐盟則為經濟與政治組織，現有28個會員國，涵蓋歐洲5億人口。

(二) 歐洲醫藥品管理架構



圖一、歐洲醫藥品管理架構 (資料來源：會議資料)

由歐盟、歐洲理事會與歐洲各國國家醫藥衛生主管機關共同達成醫藥品管理之目的，歐盟下設有歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA)，其總部設在英國倫敦，健康與消費者管理處(Directorate General for Health & Consumers, DG-SANCO)則設在比利時布魯塞爾；歐洲理事會下設有歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 以下簡稱 EDQM)，總部在法國史特拉斯堡，EDQM與上述單位均保持密切合作。

(三) 歐洲藥典委員會(European Pharmacopoeia Commission)

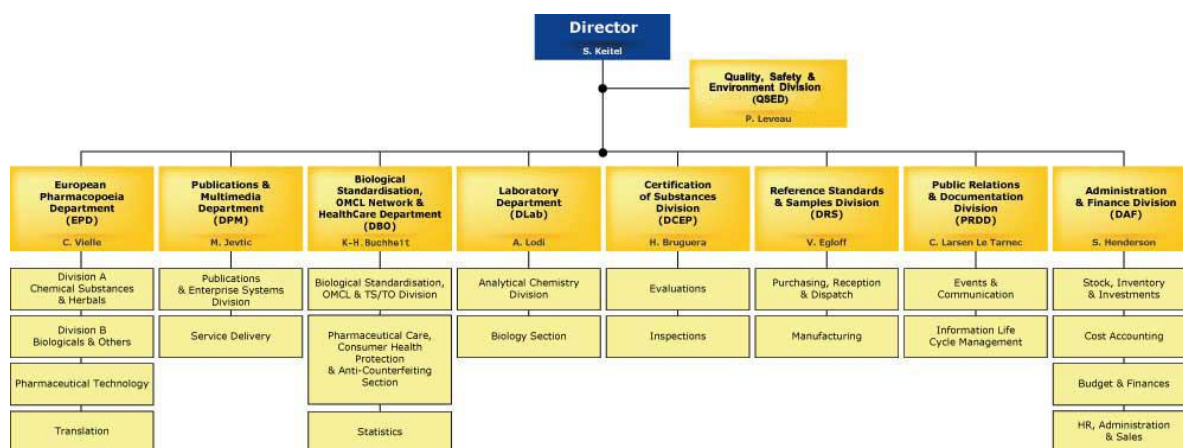
歐洲藥典委員會為歐洲藥典之管理與決策單位，至目前為止，歐洲藥典委員會由 37 個成員國代表、歐盟(DG-SANCO 及 EMA)代表、26 個觀察國代

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，一年舉辦三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。

(四) 歐洲藥品品質與衛生保健局

歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)為歐洲理事會下設的一個機關，依據 1964 年通過之歐洲藥典公約成立，目標為確保醫療及健康照護產品之品質，保障基本人權。

EDQM 內有 9 個部門，見圖二，包括：歐洲藥典部門(European Pharmacopoeia Department, EPD)、實驗室部門(Laboratory Department, DLab)、原料藥品質認證組(Certification of Substances Division, DCEP)、標準品與樣品製備與供應組(Reference Standards and Samples Division, DRS)等，主要負責協和歐洲藥典編修工作、標準品製備與供應、CEP (Certification of Suitability)認證暨 GMP 查核。



圖二、EDQM 組織架構 (資料來源：EDQM 網站)

(五) 歐洲藥典

歐洲藥典(European Pharmacopoeia, 簡稱 Ph. Eur.)之管理與決策單位為歐洲藥典委員會，其目的為加速醫藥品規格之一致化、草擬各項文件、並建立共通之藥典給歐洲國家使用。而 EDQM 之歐洲藥典部門則負責整合與協調歐洲藥典編修工作，並召開相關常設專家組(Permanent group of experts)及特定工作小組(ad hoc specialized working parties)等會議。

為因應藥品法規之國際調和(Pharmacopoeial harmonisation)，自 1990 年

起，由歐洲藥典、日本藥典(JP)及美國藥典(USP)三方成立藥典討論小組(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)，以期減少藥品開發、製造與品質管制的成本，避免重複檢驗及縮短上市時間，2012年3月由WHO於瑞士日內瓦另啟動世界藥典國際會議(International meeting of World Pharmacopoeias)，並提出 Good Pharmacopoeial Practice (GPhP)，其後亦召開四次會議，促進各國藥典及各藥典權責機關間的合作。

歐洲藥典為歐盟內所有醫療產品之共同性標準，在歐洲理事會 37 個成員國及歐盟內具強制性，以確保市場上流通產品之品質，目前歐洲國家採 3 種方式進行藥典之協和化，1.直接採用歐洲藥典，不再發行本國藥典，如瑞典、芬蘭及荷蘭；2.將歐洲藥典內容收載至該國藥典中，如英國藥典及西班牙藥典；3.另發行該國藥典以補充歐洲藥典之不足，如法國、德國、瑞士及奧地利。

二、歐洲藥典概述

(一) 藥典導讀(General notice)

本文係置於藥典第 1 頁，提供讀者閱讀藥典之基本概念，適用於所有收載之文章，並說明其撰寫規則，若無特別註明，各篇正文適用於人用及動物用產品，其具有相同之品質與規範要求，而由於潛在之偽劣假藥(potential adulteration)之盛行，正文亦可能包含如何偵測假藥及其規格限量。以下簡述藥典導讀之重點。

1. 試驗省略(waiving of tests)與使用替代方法(alternative methods)

歐洲藥典之檢驗方法係參考方法，可於爭議發生時使用。若使用替代方法，也必須合乎規定且與公訂書檢驗法得出相同結果。且通常需要經過主管機關(competent authority)核准。而規格內之試驗於特定情況下亦可被省略，但須經證明與核准(unless otherwise justified and authorised)。

2. 符合歐洲藥典(compliance)

係指產品符合歐洲藥典產品正文中強制性(mandatory)之規範，但不包含非強制性規範(如外觀描述、第二鑑別法及儲存條件)，並經主管機關審核通過，亦可用製程分析技術(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。除非於產品正文有敘明，藥典規範均為強制性要求。

3. 藥典方法之確效(validation)

使用與藥典相同之檢驗方法時，除非於產品正文有敘明，該分析方法不再需進行分析方法確效，但使用者須評估該方法之適用性，此即分析方法移轉(method transfer)

4. 鑑別試驗(identification)

藥典通常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，且其為製造廠之強制性要求，若製造廠已提供其餘檢驗項目之證明書給相關醫院或藥局，第二鑑別法可適用於醫院或藥局確認該產品之可追溯(traceable)。

(二) 通則概述(General chapters)

通則概述係包含一般檢驗法，其為避免在多篇產品個論中重複制定相同方法，該一般檢驗法可供產品個論無詳述時使用，亦包含制定檢驗設備之標準；通則概述本身並非強制性要求，但在產品正文中提到時，視為標準的一部分，屬強制性規範。另，有些通則(如拉曼光譜法)雖沒被正文引用，但其可供作製造廠使用之指引。

(三) 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物料，是強制性規範，為補充產品正文之一般規範，以為互補，並作為相關產品通用之標準。通則正文分2大類，即原料類及劑型類。

1. 原料類(classed of substances)

此類可依製造方法、來源及風險因子細分，屬強制性規範，雖通則概述殘留溶劑(5.4 residual solvents)或不純物管控(5.10 control of impurities)之品管檢驗不收載於通則正文中，則非強制性規範，但若同時收載於藥用原料通則正文<2034>「Substances for pharmaceutical use」，則該正文適用於所有製藥過程中使用之原料，且需符合 5.4 及 5.10 之規範。

2. 劑型類(dosage forms)

此類包含錠劑、膠囊、無菌製劑等特定之劑型類別，可依給藥途徑(route of administration)細分，本類別主要適用於上市前查驗登記審查，在檢驗規格方面，各劑型類正文會收載可接受之標準範圍，製造廠可加做額外之試驗，並經主管機關核准。

以藥用製劑(<2619> pharmaceutical preparations)為例，歐洲藥典有供應主成分、賦形劑及成品之對照標準品，但不提供如何製備對照標準品及標準品品管檢驗之指引。本正文原則上不適用於臨床試驗用藥品 (investigational medicinal products)，但主管機關可能會要求製造廠符合其標準。

三、歐洲藥典導讀－產品個論(specific monographs)篇

(一) 產品個論(specific monographs)簡介

介紹歐洲藥典現行收載產品個論狀況，各章節編纂係以藥物使用安全為最優先考量，並須有下列條件：

1. 經歐洲藥典委員會成員國主管機關評估並確認可安全使用之產品。
2. 使用經核准之合成方式確認產品內不純物概況(impurity profile)。
3. 具有完備且經確效的分析方法。
4. 統計目前歐洲藥典第八版內含2500餘篇個論，用於規範各產品之品質，使用時除須符合個論所提及之各項要求外，亦應符合於通則所提及之相關規範。分析目前個論所收載之產品依其形式可分為：
 - (1) 原料藥(active pharmaceutical ingredients, APIs)。
 - (2) 賦形劑(excipients)。
 - (3) 最終成品(finished products)。

其中以最終成品形式收載的藥物主要為疫苗(vaccine)及血清(sera)、血液製劑(blood products)、放射性藥物(radiopharmaceuticals)及胰島素藥劑(insulin preparations)等四類，化學類藥品則列為未來新增最終成品個論之標的。若以產品類別進行區分，化學類藥品於個論所佔篇數達 53.7%為最高，而同類療法(Homoeopathy)於個論所佔篇數僅佔 0.5%為最低，其他各類產品個論篇數所佔總個論篇數百分比統整如表一。

表一、各類產品個論篇數比例

產品別	百分比
化學藥品類(chemicals)	53.7%
中草藥類(herbals)	11.0%
抗生素類(antibiotics)	6.2%
油脂類(fats)	5.1%
生物藥品類(biologicals)	3.4%
人用疫苗類(human vaccine)	4.7%
動物用疫苗類(vet. vaccine)	4.7%
調控制劑類(dosage forms)	3.0%
放射性藥物類(radiopharm)	2.9%
塑料產品類(plastics)	2.1%
血液製劑類(blood derive.)	1.8%
醫用氣體類(gases)	0.8%
同類療法類(homoeopathy)	0.5%

(二) 歐洲藥典產品個論之編載格式：

1. 標題(Title)

以英文或佐以法文方式標示名稱，通常使用國際非專利學名藥品(International Nonproprietary Name for Pharmaceutical Substances, INNs)。標題包括水和度(degree of hydration)，未來將刪除「anhydrous」字首。

2. 版次(Version)及核定時間(Date):以「版次/年分:產品代號」方式進行標示方式。

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

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

5. 化學文摘社編號(Chemical Abstracts Service registry number)。

6. 定義(Definition)

(1) 化學命名(Chemical nomenclature)。

(2) 規格含量(Content)

-係指產品在無水或乾重狀態之規格含量。

-有關個論對產品之定義係指無溶劑之物質(Solvent-free substance)。

-以分析方法之限量範圍(Assay limits)表示，以液相層析方式測定者，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)。

-以容量滴定(volumetric titration)測定者，含量通常為99.0-101.0%。

-以微生物學方式測定者，須以最低活性(minimum activity，IU/mg, as is)方式標示含量；以生物學方式測定者則以比活性方式(specific activity，e.g.：IU/mg)標示。

(3) 適用範疇聲明(Statements on scope)，例如產品合成途徑。

(4) 除非另有說明，個論適用於所有等級之產品。

(5) 適當時，可使用添加物，如稀釋劑及抗氧化劑等並予以標示，但不包括賦形劑，除非產品個論定義有提及賦形劑之產製。

7. 製程(Production)

提供製程上的相關指引(instructions)，從原料來源(source material)、製造程序(manufacturing process)、製程管控與確效、及製程中檢驗(in-process testing)等項目確保產品品質，而相關規定係由成員國主管機關所建立。

8. 特性(Characters)

在特性章節所標示之內容並非分析規格，主要是提供分析檢驗人員如外觀(appearance)、密度、溶點等物理性質，以及多晶型(polymorphism)、溶解度(solubility)、結晶度(crystallinity)及吸溼度(hygroscopicity)等訊息，方法可參考通則概述5.11。

9. 鑑別(Identification)

可分為第一鑑別法及第二鑑別法，第一鑑別法屬於強制性要求，而第二鑑別法可供醫院或藥局確認該產品。

10. 檢驗(Tests)

以化學、物理學及色層分析方法測試產品之科學數據，例如溶液外觀(appearance of solution)、相關物質(related substance)、重金屬(heavy metals)及乾燥減重(loss on drying)等檢驗項目。有關檢驗項目之不純物檢測，一般於個論中會提及產品內已知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)限量。若以層

析法進行不純物測試(impurity test)時，需使用不純物之化學對照標準物(chemical reference standard, CRS)以協助分析確認不純物。

11. 不純物(Impurities)

個論中的不純物通常可以由個論的方法進行檢驗，但這是基於建立或修正個論時之資訊，不一定涵括產品中所有不純物。產品中之特定不純物(specified impurities)應符合其特定允收標準(individual acceptance criteria)。其他可被偵測的不純物(other detectable impurities, ODIs)不需要逐一鑑別，但必須符合非特定不純物(unspecified impurities)之一般允收標準(general acceptance criteria)，可參考藥用原料通則正文<2034>「Substances for pharmaceutical use」。

有關不純物，歐洲理事會另以法案訂定，產品之不純物與其最大容許值應以合適之方式加以測試並提出說明(Directive 2003/63/EC)。新興核准產品之不純物管制(impurity control)規定已變更為「當藥典個論內容有不充分處，會員國主管機關應通知歐洲藥典委員會，而被懷疑之產品許可證持有者應提供更詳細的說明及其應用資料予歐洲藥典委員會」。

產品於製造過程中產生的無機物不純物，例如反應試劑、催化劑、重金屬或無機鹽等，其中重金屬需遵守「ICH Q3D-Guideline for Elemental Impurities」指引。殘留溶劑(residual solvents)則於通則正文<2034>和通則概述5.4中列出指引。一般在歐洲藥典個論內，不會包含殘留試劑之檢測，除非以下2種情形：

- (1) class 1溶劑：產品個論中明列其限量。
- (2) class 3溶劑：含量大於0.5%時，產品個論中明列其限量。

12. 分析(Assay)

一般使用物理化學之分析方法，或採用生物學、免疫學或微生物學方式。非專一性但精確性高之分析方法(如滴定法)，為可提供具特徵性及選擇性相關物質之試驗法。若使用層析法，則需使用對照標準品，另通則概述2.2.46規定重複試驗次數。

13. 儲存(Storage)

本章節非屬強制規定，產品應依各論所提及之規定進行儲存。

14. 標示(Labelling)

本章節係依據國家及國際規範，標示所規定之內容係屬各產品所必須，如含量(nominal value)。標示非僅指可於產品瓶身讀取資訊，亦包含包裝(package)、仿單(leaflet)及分析證明書(certificate of analysis)之資訊。

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

本章節非屬強制規定，提供產品作為賦形劑使用時所具備特性之相關資訊，雖然並非強制性的要求，但控制該特性對於製程一致化作業有幫助，進而增進產品品質。所引用之分析方法係經過認可為適用的方法，建議製造商將所使用分析方法及結果提供予使用者。

四、不純物與藥用原料通則正文<2034>「Substances for pharmaceutical use」之應用

(一) 藥用原料通則正文<2034>「Substances for pharmaceutical use」

通則正文<2034>應配合產品個論一起閱讀，兩者可為互補，產品個論尚未更新之處，適用於通則正文之規範，另外，歐洲藥典尚未收載產品個論之物質，亦可適用通則正文。

除非另有說明，主成分中的有機不純物應依表二、2034.-1. General或表三、2034.-2 For peptides obtained by chemical synthesis之規範報告、鑑別並限量。Specific thresholds可能適用於某些效能很強、具毒性或無法預期之藥理作用之不純物。若產品個論無法對新的不純物提供有效的控制，則必須開發合適的測項，並於該物質之規格中說明。

表二、2034.-1. General (資料來源：會議資料)

Use	Maximum daily dose	Reporting threshold	Identification threshold	Qualification threshold
Human or human and veterinary	≤ 2 g /day	>0.05 per cent	>0.10 per cent or daily intake >1.0 mg (whichever lower)	>0.15 per cent or daily intake >1.0 mg (whichever lower)
Human or human and veterinary	> 2 g/day	>0.03 per cent	>0.05 per cent	> 0.05 per cent
Veterinary only	Not applicable	>0.10 per cent	>0.20 per cent	>0.50 per cent

表三、2034.-2 For peptides obtained by chemical synthesis
(資料來源：會議資料)

Reporting threshold	Identification threshold	Qualification threshold
> 0.1 %	> 0.5 %	> 1.0 %

以上要求不適用於以下產品：

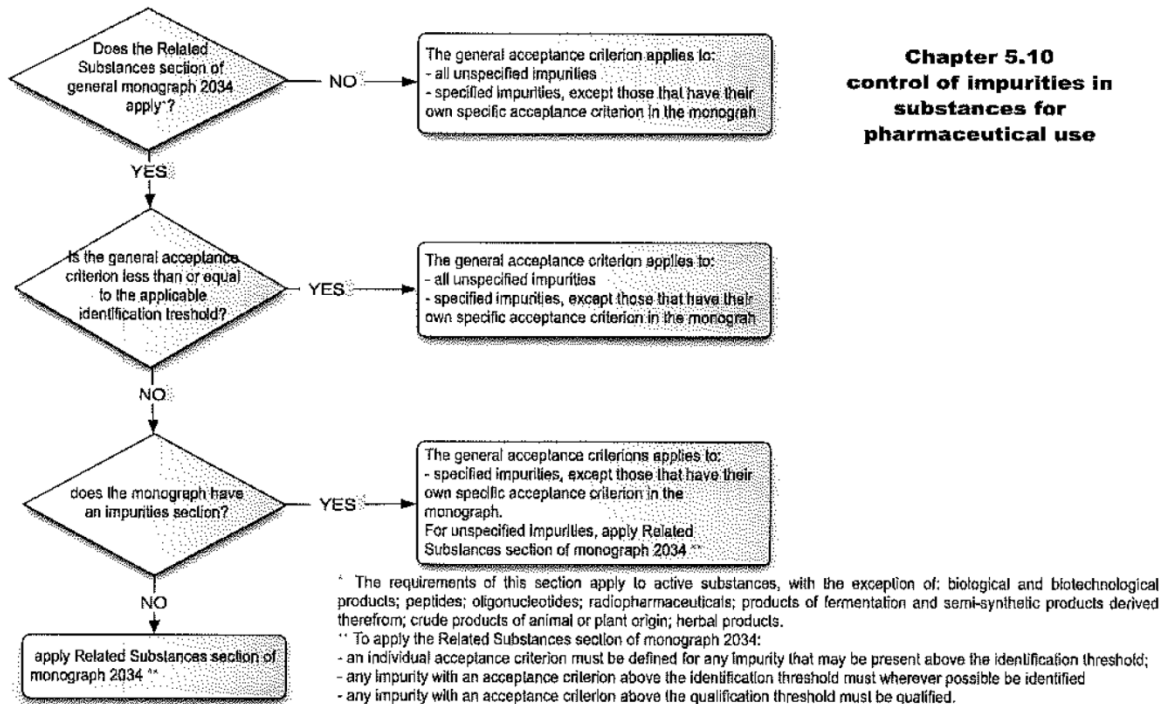
- 生物和生物技術產品(biological and biotechnological products)。
- 非化學合成的胜肽類(peptides not obtained by chemical synthesis)。
- 寡核酸類(oligonucleotides)。
- 放射性藥物製劑(radiopharmaceuticals)。
- 發酵產品(products of fermentation and semi-synthetic products derived therefrom)。
- 動植物來源之粗萃取物或草藥(crude products of animal or plant origin or herbal products)。
- 賦形劑(excipients)。

(二) 通則概述5.10：Control of impurities in substances for pharmaceutical use

通則概述5.10提供不純物控制之基本說明及專門用語，以及相關物質測試(related substances tests)之闡述。其中，特定不純物(specified impurities)於個論中係逐一列出，並有其特定允收標準(specific acceptance criterion)。非特定不純物(unspecified impurities)則受一般允收標準(general acceptance criterion)之規範，不必逐一列出其特定允收標準。其他可被偵測的不純物(other detectable impurities, ODIs)係指具特定結構之可能不純物，可經個論中之分析方法檢測，但通常其含量不超過identification threshold，ODIs屬於非特定不純物，並受一般允收標準之規範。一般允收標準於個論中可能以「any other impurity」、「other impurities」、「any impurity」、「any spot」及「any band」等方式描述，可參考決策樹選擇適用的允收標準(如圖三)。

有關不純物之鑑別及定量，特定不純物必須以層析系統鑑別，並使用對照標準品，通常以外部標準品法進行定量，滯留時間與相對滯留僅做為參考資訊，而非系統適用性要求。

另外，通則概述2.2.46提供層析法相關參數之定義，系統適用性條件以及層析條件調整相關說明，例如HPLC以等梯度沖提(isocratic elution)的情形下，其動相組成、動相水相之pH值、動相緩衝液之鹽類濃度、流速及管柱長度、內徑與填充顆粒大小可在規定範圍內做調整，但靜相材質及偵測波長則不可調整，其它層析情形適用之調整方式亦有說明。



圖三、允收標準決策樹(資料來源：會議資料)

(三) 有關效能很強或具毒性之不純物

效能很強或具毒性之不純物，限量規範必須比ICH thresholds更為嚴格，例如 Tryptophan之Impurity A(1,1'-ethylidenebistryptophan)，以及Pethidine HCL之Impurity B(MPTP)之限量皆為10ppm。基因毒性不純物則通常以TTC(acceptance threshold of toxicological concern, 1.5 μg per day)之概念設定限量。通則概述2.5.38 Methyl, Ethyl, and Isopropyl Methanesulfonate in Active Substances說明經過驗證之方法，用以檢測betahistine mesilate中具毒性之alkylsulfonate esters含量(0.2~5 ppm)。

(四) 不純物控制之守則

1. 應用State-of the-art methods於不純物控制。
2. 參考通則概述2.2.46。

3. 了解產品的不純物概況(impurity profile)。
4. 了解供應來源。
5. 要求CEP(Certificates of Suitability)，使申請程序能順利進行。
6. 持續與歐洲藥典聯繫。

五、如何參與產品個論之建立與修訂

個論必須要將所有目前經核准之產品納入考量，經核准之規格為構成個論之主體，並有相關實驗數據支持，EDQM網站提供之技術指引「**Technical Guide for the Elaboration of Monographs**」(7th Edition-2015)，對於個論撰寫有很詳盡的說明。

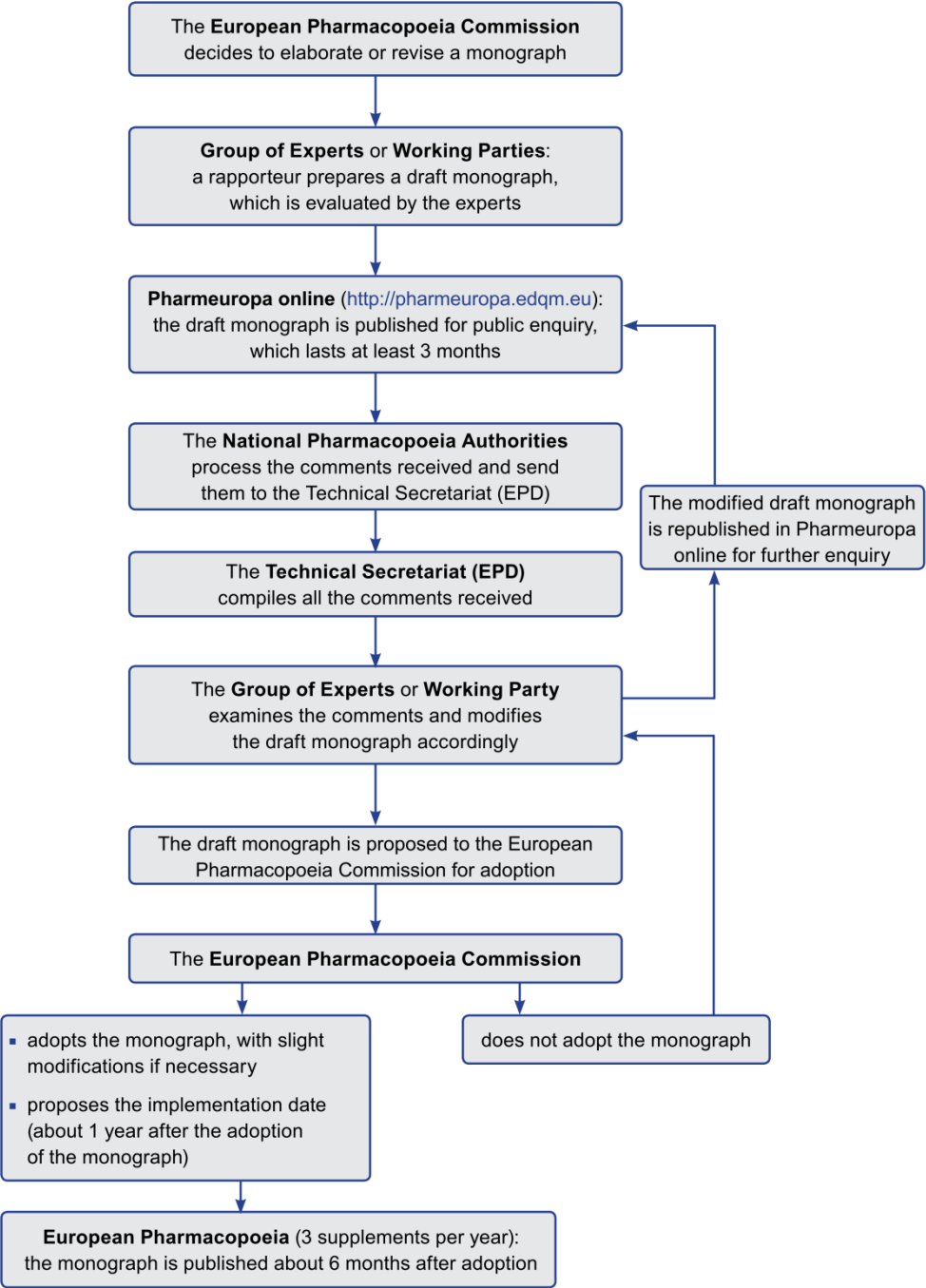
(一) 建立或修訂歐洲藥典之程序

歐洲藥典委員會會員國之製造商或其他團體，若對於多供應源產品之個論新增，或目前正式版個論之修訂有所建議，應透過各國家藥典主管機關(National Pharmacopoeia Authority)提出請求。非屬歐洲藥典委員會會員國製造商或其他團體、國際組織和其他行業協會則應透過EDQM斯特拉斯堡秘書處提出。建議案經歐洲藥典委員會列入工作計畫後，相關資料將由專家團及工作小組評估，並有3個月於歐洲藥典論壇網站(Pharneuropa)公開徵詢意見，各國家藥典主管機關整合公眾意見後回復至EDQM歐洲藥典部門(EPD)彙整編譯，提供專家團及工作小組審視並據以修正草案，再提至委員會審核，倘經採用，則公布6個月，並於核准日起1年後開始實施，完成整個流程約耗時2至3年，程序詳圖四、Procedure 1。

關於單一供應源之產品，通常為專利期內之產品(具專利到期尚有2年以上)，其個論建立之程序則有所不同，詳圖五、Procedure 4。工作計畫由P4專家團(Group of experts P4)進行，P4專家團成員包括核發許可證之主管機關、國家藥典主管機關或官方藥品檢驗實驗室，以及EDQM負責人員，起草過程將與產品製造商討論，製造商提供相關資料及樣品，個論草案進一步由EDQM實驗室、國家藥典主管機關或官方藥品檢驗實驗室進行驗證，相關報告及問題將送至產品製造商，EDQM歐洲藥典部門(EPD)與專家團評估製造者提出之回應後修正草案。經P4專家團同意，草案方公開於歐洲藥典論壇網站徵詢意見，為期3個月，之後流程則與Procedure 1相同。

ELABORATE OR REVISE A MONOGRAPH

Procedure 1

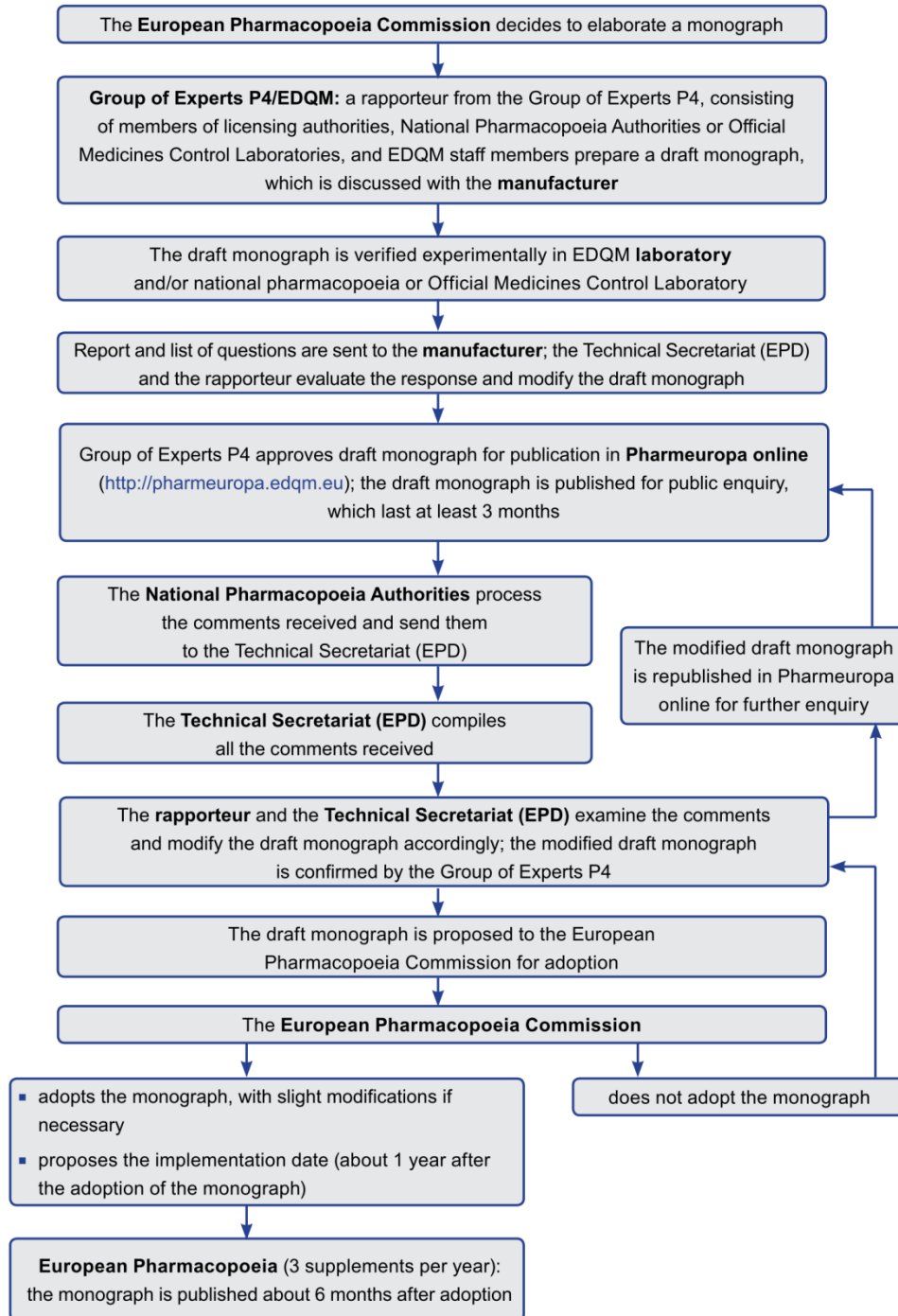


圖四、Procedure 1 (資料來源：EDQM網站)

ELABORATE A MONOGRAPH

Procedure 4

The procedure applies to substances for which a single interested party amongst manufacturers has been identified. It is usually applied to **substances still under patent protection** where there is potential for future production of generics. The draft monograph will be based on substances which are used in medicinal products that have been authorised by the competent authorities of Parties to the European Pharmacopoeia convention.



圖五、Procedure 4 (資料來源：EDQM 網站)

(二) 新增或修訂個論建議案之注意事項

1. 新增個論注意事項

有關新增個論之建議案，將考量其臨床重要性、臨床使用之普及性、已核准上市之國家數目及已知品質問題來衡量工作計畫之優先順序。提出新增個論建議案，應檢附產品原核准上市之原始資料(initial data)，包括現行規格(current specifications)、確效報告(validation reports)、批次及安定性資料(batch and stability data)、產品及不純物之樣品(samples of substances and impurities)以及對所檢附資料之敘述(full description of data package)。

2. 修訂個論注意事項

因相關法規發展(如Guidelines, ICH Q8/Q9/Q10/Q11, REACH)、製程改變、技術更新、分析方法改變、學名藥及生物相似性藥品來自新的供應源而有不同的不純物概況(impurity profile)、新的公衛或品質議題產生或因應國際調和(PDG, ICH, VICH)，而進行個論之修訂。提出個論修訂建議時，應確實釐清需要修訂之內容，並依據充分資料，例如批次數據及樣品層析圖等，提供具體建議，並提供確效方法(最好與歐洲藥典方法交互驗證)及樣品。

(三) 工作進度之查詢

工作計畫相關訊息將會透過EDQM網站、相關工會及各國藥典聯絡窗口發布，也可至歐洲藥典論壇網站查詢修訂建議訊息，相關網站如下：

1. EDQM website

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

2. Pharmeuropa-on-line

[\(http://pharmeuropa.edqm.eu/home/\)](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，可以查詢到個論修訂之工作進度(State of Work, SoW)，舉例如圖六，工作進度之代碼分別代表意義如下：

0：已列入工作計畫，尚未完成初稿(on the programme, no first draft)。

1：已完成新增或修訂個論之初稿(first draft, new or revised monograph)。

2：已公開於歐洲藥典論壇網站(published or in press in Pharmeuropa)。

3：已提交至委員會審核(submitted to the commission)。

4：採用，預備公布(adopted, ready for publication)

5：公布(published)

Status	In use					
Monograph Number	01210					
English Name	Fentanyl					
French Name	Fentanyl					
Latin Name	Fentanylum					
Pinyin Name						
Chinese Name						
Pharmeuropa	26.3					
Published in English Supplement	8.7					
Published in French Supplement	8.7					
On-going	Revision					
State of work	0					
Pharmeuropa						
Description	Improvement of related substances test					
Chromatogram	Available					
Additional information	Not available					
History	View history					
Interchangeable (ICH_Q4B)	NO					
International Harmonisation chapter 5.8	NO					
Reference standards	Available since	Cat. No.	Name	Batch No.	Unit Quantity	Price
		F0054990	Fentanyl - reference spectrum	1	n/a	79 EUR
		Y0001509	Fentanyl for system suitability - * narc	2	15 mg	79 EUR
Trade Names	To be used in test(s)		Brand Name			
	Related substances		Inertsil ODS-3			

圖六、個論修訂之工作進度(資料來源：Knowledge Database 網站)

六、歐洲藥典標準品：標準品建立與配送之政策及過程

(一) 歐洲藥典對照標準品簡介

歐洲藥典對照標準品由EDQM製備與供應，用於品質管制、建立二級標準品、以及量測系統之評估、校正與驗證。對照標準品應適當建立，並符合預期用途(intended use)，其品質及證明應被聲明並文件化。對照標準品中任何給定的量值只在做預期用途時有效，倘將其使用於尚未建立之用途，該標準品作此新用途之適用性(suitability)應被充分驗證。當官方來源的藥典對照標準品存在時，最好以其作為一級對照標準品使用，除非二級標準品可以被證明其與一級對照標準品之間的量測追溯性並文件化。除非成員國主管機關另有規定，藥典標準品應依照個論敘述之目的使用。

截至2014年，歐洲藥典約建立2600餘項標準品，包含化學標準品(chemical reference substances, CRS)及生物標準品(biological reference preparations, BRP)，類型主要可分為鑑別用(Identification, 占45%)、含量測定用(Assay, 17%)、外部標準品(Ext. Std, 11%)、不純物(Impurity, 11%)及混合物(Mixture, 11%)。

通則正文5.12內容為有關對照標準品之術語、使用、建立、生產、標示、儲存與配送，以及重複測試程序(re-test programme)之說明。自2015年4月1日起，歐洲藥典8.4版通則正文5.12有部分內容修正開始生效，包括：

1. 術語(Terminology, paragraph 2)
 - 比照ISO及WHO之定義。
 - 新增Herbal Reference Standards(HRS)之定義。
2. 對照標準品之使用(Use of Reference Standards, paragraph 2)
 - 限制於歐洲藥典對照標準品。
3. 對照標準品之建立(Establishment of Reference Standards, paragraph 4)
 - 技術更新。
 - 新增中草藥對照標準品(HRS)、化學性對照標準品(CRS)及生物性對照標準品(BRP)建立之部分內容。
 - 修正二級標準品之部分內容。

(二) 對照標準品之建立

1. 鑑別用對照標準品：

其關鍵品質因素為「識別」(identity)，其化學結構可被一系列技術資料闡明，如2D NMR、MASS spectrometry及elemental analysis。一般而言，對照標準品的參考圖譜(reference spectra)以具有牢靠性(ruggedness)者為佳，可以使用不同儀器進行比對。關於儲存或配送上有安全考量(具有毒性、不穩定或易爆炸等性質)之標準品物質，可以考慮使用參考圖譜。另外，鑑別用之對照標準品可用於製備二級標準品。

2. 不純物對照標準品：

其關鍵品質因素為「識別」及「純度」(purity)，除了以技術資料闡明結構外，其純度必須考慮counter ion，作為外部標準品使用時，如果含量低於95.0%則應標示。不純物對照標準品的以下幾種特性應被釐清：(1)化學結構；(2)counter ion；(3)純度；(4)乾燥減重、熱重分析、水分測定或殘留溶劑測定結果。當所提供的不純物對照標準品，其鹽型(salt form)與個論說明的不同時，可以化學計量法換算，並在隨附之說明書上標註標準品化學計量轉換因子(Stoichiometric conversion factor)。

3. 層析峰鑑別與系統適用性使用之對照標準品：

其關鍵品質因素為「識別」以及「適用性」(fitness for use)，必須是可測量並具有足夠量的物質，以確認層析圖及電泳圖之位置，並能驗證選擇性、靈敏度，或其他方法確認的因素。對於鑑別層析峰用的化學對照標準品，應說明以下兩種特性：(1)其中相關組成之識別；(2)對於試驗目的之適用性。

4. 含量測定使用之對照標準品：

其關鍵品質因素為「識別」以及「給定含量」(assigned content)，分成三個部分進行標準品建立：

- (1) 物質之描述(Characterisation of the bulk material)：運用 NMR, qNMR, MS, elemental analysis 及 DSC 等技術驗證標準品之識別性、結構及與個論要求是否相符，並決定其純度。
- (2) 分裝至小瓶後之描述(Characterisation after subdivision in vials)：包括決定其同質性、實驗室間研究以給定含量、以質量平衡(mass-balance)給定含量並以 qNMR 再確認所給定的值，以上須經過專家小組在技術上的認同，並經歐洲藥典委員會同意後採用。

(3) 實驗室間共同研究：如水分、乾燥減重、相關物質、不純物及殘留溶劑等測定，會參考多個實驗室測定之平均值及 SD，以給定標準品之含量值。

Powder-filled CRS之含量通常以「as is」表示，計算公式為Assigned content = $[100.0 - (\text{water} + \text{solvents})] \times \% \text{chromatographic purity} / 100$ ，需秤重，不需要乾燥；Freeze-dried CRS則以amount per vial表示含量，使用時直接重組(reconstituted)，不需秤重。

關於量測不確定度，依照ISO GUIDE 34:2009-5.17，在某些受特定法規規範的狀況下(例如大部分的藥典含量測定用標準品)，不確定度相較於允收標準值來說是可忽略時，可不予聲明量測不確定度。

5. 「Herbal」個論之對照標準品，分為以下兩種類型：

(1) single compound (CRS)

如指標成分(marker)或替代指標(surrogate)，給定其含量，以作為定量試驗使用。例如通則正文<2290> for *Amanita phalloides ad praeparationes homoeopathicas*，其中主成分 α -amanitine具有毒性且不穩定，個論中即以Tryptophan CRS用於系統適用性試驗，並在 α -amanitine的LC test中作為外部標準品使用，以計算 α -amanitine含量。

(2) Herbal drug (powdered), extract, tincture etc. (HRS)

在個論或通則中聲明作為標準品使用之草藥製劑(通常為萃取物)之預期用途(intended for use)，除非另有說明，在符合預期用途時，HRS係為一級標準品。預期用途包括定性試驗之摻雜篩選(如TLC test)，層析峰鑑別及系統適用性，作為定量試驗用途，則於標準化萃取物中給定一個或以上組成成分之含量。

當沒有足量的活性成分或指標成分，或其被分離出來則不穩定時，可使用標準化萃取物(Standardized Extract)，舉例如下：

- Milk thistle standardized dry extract HRS。
- Ivy leaf dry extract HRS。
- Valerian dry extract HRS。
- Agnus castus fruit dry extract HRS。
- St. John's Wort dry extract HRS。
- Ginkgolic acids HRS。

- Bilberry dry extract HRS。

6. 標準品之監控-重複測試程序(retest-programme)

在標準品建立與採用後，應有標準化的測試程序，以確保標準品的適用性(fitness for use)。歐洲藥典標準品本身不會提供有效期限，而是提供現行批次有效性聲明(batch validity statement)。依標準品之使用程度及穩定性，標準品應每隔12, 24, 36或60個月進行重複測試。所有的屬性都可能在標準品的生命週期中發生改變，常見的重複測試項目包括水分測定、純度(以LC, GC或TLC進行)、IR或UV等。

(三) 對照標準品之配送與儲存

1. 對照標準品之提供

- 對照標準品之包裝及提供應盡量降低分解或降解之危險。
- 可能時，以固體形式或分裝於單次使用之容器提供。

2. 對照標準品之儲存

EDQM的長期儲存之條件如下：

- for +5 °C：2 ~ 8 °C。
- for -20 °C：-25~ -15 °C。
- for -80 °C：-85~ -75 °C。

3. 對照標準品之配送

- 由EDQM網站訂購對照標準品。
- EDQM並未授權經銷商。
- 包材選用紙箱或盒子，減低運送時破壞的風險。
- 5°C儲存之標準品：在運送過程中短暫地偏離長期儲存溫度應不致於對標準品品質有顯著影響。
- -20 °C儲存之標準品：運送時必須包裝於冰塊，運送人員應時常監控調整。
- -80 °C或以液態氮儲存之標準品：運送時必須包裝於固態二氧化碳，運送人員應時常監控調整。

4. 對照標準品之標示

- 標示資訊應包含：標準品名稱、供應商名稱、批號及其他使用上必要之資訊。
- 用於含量測定之標準品，要再加註以下資訊：
(1)給定之含量比例(the assigned percentage content)；

- (2)或以每瓶中含有多少mg或mL之化合物來表示含量；
- (3)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，則標示給定之效價(potency in units either per mg or per vial)。
- 隨附於標準品包裝中的說明書(reference standard leaflets)也是標示的一部分。

(四) 對照標準品之使用

- 每小瓶或每安瓿標準品中都含有足夠依規定使用的量，標準品應立即使用或儘快用完，建議每次購買當次使用的量即可，應盡量減低標準品於使用端的儲存時間，小瓶或安瓿一但打開，就無法保證其內容物的穩定性。
- 每次使用對照標準品前，應注意以下事項：
 - (1)批號(the reference standard batch number)，另可上網查詢現行的批次有效性聲明(batch validity statement)。
 - (2)包裝容器之完整性，是否於運送過程中產生破損。
 - (3)收受標準品後之儲存條件是否符合標準品型錄所載。

七、 歐洲藥典適用性證書之一般性介紹

(一) 管理背景

有關原料藥於歐盟之上市許可申請，係以 Directive 2001/83/EC, 2001/82/EC及2003/63/EC作為法源依據。Directive 2003/63/EC強調歐洲藥典所有通則及個論的適用性，具有法律約束力。惟歐洲藥典個論中的規格對確保產品品質可能略有不足時(例如有新的不純物)，各成員國主管機關可能會對許可證申請者要求更加合適的規格，此時該主管機關應該知會國家藥典主管機關。

依據EMA對原料藥品質之指導原則文件CHMP/QWP/297/97 rev.1 corr 「Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier」，歐盟的原料藥主檔案有三種申請方式：

1. 歐洲藥典適用性證書(Certification of Suitability, CEP)。
2. 歐洲藥物管理檔案(Active Substance Master File, ASMF)。
3. 許可證申請之製造商所有細節文件(Full details of manufacture in Marketing Authorization Application)。

無論選擇何種方式，所要求的資訊是一致的，但CEP適用於已有收錄於歐洲藥典個論之產品，包括活性成分及賦形劑，另外2項申請方式適用於尚未收載於歐洲藥典的活性成分，CEP與ASMF的之比較如下表說明：

	CEP procedure	ASMF system
認證文件(Dossier)	內容一致(CTD 3.2.S) 由原料藥製造商(將作為CEP 持有者)直接提交至EDQM	內容一致(CTD 3.2.S) 原料藥製造商提交原料藥檔案至各國上市主管機關，申請人部分資料則寄至上市許可申請者或藥品製劑的製造商
附帶資料	持有者之承諾(Holder's commitments)	授權信(Letter of access, 由原料藥製造商發出)
與製劑之關聯	和藥品製劑上市許可申請無關	和藥品製劑的上市許可申請及變更有關
評估	由主管機關或認證指導委員會提名審查委員，集中於EDQM作單一評估。 評估原則： ICH/EU guidelines for quality + Ph.Eur monograph + EDQM specific guidance	由各國主管機關評估。 評估原則： ICH/EU guidelines for quality + Ph.Eur monograph if applicable
證明交付	頒發CEP證書予原料藥製造商	使用該原料藥的藥品製劑獲上市許可(給予藥品上市許可證的申請人一個登記號)
變動性	CEP 認證文件的變更集中於EDQM。 隨歐盟法規變動而可能需要修正文件。	隨歐盟法規變動而可能需要修正文件，變更提交至各國上市主管機關。
使用	歐洲藥典會員國及許多其他國家(如澳洲、加拿大、新加坡、南非等)	EU/EEA 會員國+澳洲DMF 程序類似+加拿大

CEP申請表附件7是「Declaration of Holder's commitments」，申請者承諾同意EDQM將相關評估報告資料分享至歐洲藥典委員會會員國主管機關、EMA，包括CHMP（人用藥品委員會）及CVMP（獸用藥品委員會），另一

方面，依據EMA guideline CHMP/QWP/227/02 Rev 3 Corr，遞交ASMF的評估資料也將分享給EDQM。目前正在進行試辦，預計試辦至2015年底，目的是提升效率及增進協和性。

(二) CEP程序之角色

1. CEP 之意涵

CEP包含數種類型，其中chemical CEP係保證原料藥品質持續依照歐洲藥典規範及相關測試項目(如證書所載)被適當地控管。TSE CEP則是保證原料藥依照EMA NfG，將TSE風險降到最低。此證書無證明原料藥品質是否依照歐洲藥典規範。CEP無法取代COA之角色，也並非GMP證明。目前約有超過3800張有效之CEP，來自於1000家廠商，約分布50個國家。

2. CEP 程序之角色

-顯示產品品質遵循歐洲藥典個論之要求，依申請的類型，可以分為Chemical CEP, Herbal CEP, TSE CEP等。

-集中評估，以節省時間與資源。

-收集更新歐洲藥典個論所需的相關資訊。

-原料藥製造商直接提交申請資料至EDQM。

-資料保密。

-CEP可被所有歐洲藥典會員國，以及數個國家接受(如：加拿大、澳洲、新加坡、南非等)。

3. 有關 CEP 之官方說明文件

歐洲理事會公共衛生委員會通過AP-CSP (07) 1號決議(Resolution AP-CSP (07) 1說明CEP申請程序。

4. CEP 程序之適用範圍

-歐洲藥典收載之產品，如活性成分、賦形劑、草藥及草藥製劑等(Chemical or Herbal CEP)。

-具有TSE風險之產品(TSE CEP)。

-任何國家之製造商皆可申請。

5. CEP 程序不適用的情形

-未收載於歐洲藥典之產品(申請TSE CEP除外)。

-生物製劑(參考EDQM於2009年10月發布之PA/PH/CEP (09) 152 REV 01說明，EDQM不再受理生物製劑如基因產物、人體組織、疫苗及血液製劑等產品之CEP)。

-原料藥與賦形劑之混合物。

-未遵守個論定義之產品。

-製劑成品。

6. CEP 之申請

目前EDQM鼓勵以電子形式提交申請資料，申請者需要繳交申請表(application form)、品質總結(quality overall summary)及申請費，並將完成之原料藥檔案(CTD格式，語言為英文或法文)，以電子檔案形式如eCTD、Nees或pdf檔透過「Common European Submission Platform, CESP」提交至EDQM。

-原料藥檔案內容應遵守以下規範：

(1) Chemical CEP: 比照ASMF或CTD 3.2.S

(2) TSE risk CEP: 歐洲藥典通則概述5.2.8 之要求及Content of the dossier for TSE risk

(3) Herbal CEP: Content of the dossier for herbal drug/herbal drug preparations

(4) Sterile grade: PA/PH/CEP/ (06) 13 1R

7. CEP 之申請處理流程

EDQM收到申請資料後，會進行初步審查，判斷其是否符合要求，如果符合要求，EDQM將回執申請者說明已收到申請資料，如果申請資料不完整或不充分，則要求補件。由指導委員會指定的審查委員(必要時也可由相關的技術顧問委員會)進行審查，以決定是否頒發CEP證書，認證秘書處會將審查結果及是否頒發CEP證書告知申請人，若結果為不予核准，可能舉辦聽證會及知會核發藥證之機關。如在審查過程中發現某些特殊情況，例如未收載於歐洲藥典之規格標準，經原料藥廠同意，則提請藥典修訂，並要求現場查核，檢查藥廠實際生產與品質管制是否與所提供資料相符。一般而言，申請者收到回執後約5個月，EDQM會通知審查結果，如果被要求補件，申請者應於6個月內回復，再評估回復結果約花4個月時間，每次申請只有一次要求補件。

取得CEP證書後，每五年必須更新一次與相關檔案，期間若發生可能影響產品品質、安全性或有效性的改變時，亦須提出報告以重新評估並更新CEP證書。

8. CEP 證書所載資訊

(1)證書號碼(例：R0-CEP 2013-0010Rev01)

編碼方式：申請案立案後，依照受理年份及當年度之收件順序編碼，如：CEP 1996-014。

(2)標題

定義原料藥名稱及等級(依申請者要求在CEP證書中註明原料藥等級，或當使用多種等級的原料藥CEP證書進行製劑申請時，必須說明實際使用的原料藥等級，副標題中列出)

(3)持有者及製造廠地址

自2013年7月開始，CEP必須載有持有者之詳細資訊，以及所有相關於產品製造過程的製造廠址，在這之前核發的CEP，原料藥商則應將相關資訊傳達給下游購買他們原料的顧客。

(4)個論

(5)生效日期

(6)行號(line number)及附件資訊(適當時)

9. Chemical CEP 另外應載明以下項目：

- 不純物、殘留溶劑及催化劑之允收標準與分析方法。
- 包裝材質。
- 依申請者要求在CEP證書重複測試週期(儲存溫度及容器)。
- 個論之產品(Production)章節。

10. TSE CEP 另外應載明以下項目：

- 動物的產地來源。
- 所使用之動物或組織來源。
- 製造過程。

11. CEP 與無菌

- 依申請者要求在CEP證書註明。
- 副標題中列出。
- 滅菌過程之驗證應被提交並評估，並在CEP中敘明。

-製造廠址必須受系統性查核。

八、CEP文件內容與十大缺失簡述

(一) CEP(Certification of Suitability)文件審查

1. CEP 文件審查分成文件確認(validation)、審核一(evaluation 1)及審核二(evaluation 2)等三階段，若文件確認階段之行政文件均齊全，則開始算時間，若文件不齊全，則該案暫停，待廠商補件，經統計有 20~30%案件無法進入審核階段。

2. 文件確認階段：

行政(administrative)審查重點有：是否為 CTD 共通格式、品質管理系統摘要說明，是否為英語或法語、電子文件不符需求、各項資料(如名稱、地址等)是否齊全、各項聲明文件(如 GMP 及是否同意受稽核)、是否使用動物原料。技術(technical)審查重點有：須提出 API 是否有再試驗(re-test)期間，若有時，會評估安定性試驗結果，及其儲存條件，並說明 1 級包裝及 2 級包裝材料。

其他使案件暫停的原因有非依據最新版本之藥典規格，使用 1 級溶劑但無適當管控，缺製程細節之敘述、無菌 API 無適當資料、缺適當定量方法取代藥典 TLC 法等。

3. 審核階段

為期 5 個月，並向申請者提出結果，若對缺失回應不適當，則該案亦可結案。

(二) CEP文件審查缺失

EDQM 於 2012 年 6 月文件(PA/PH/CEP(12) 15)說明 CEP 文件審查 10 大缺失，係根據 90 份於 2011 年第 1 次評估(化學純度)後的缺失文件彙整資料。

1. 沒有討論從起始物(starting material, SM)起可能產生之不純物或副產物(by product)

EDQM 希望有製造商提供起始物之不純物資訊(profile)，適當時，制定規格，並說明該不純物存在於原料藥中的含量與命運(fate)。

2. 製造廠提出之起始物不被接受，需重新定義起始物

起始物是代表整個原料藥合成步驟的起點，亦須 GMP 查廠，有時製造廠提出之起始物實為中間產物(intermediate)，外部供應商須取得 GMP 證明

及查核，資訊亦須於 CEP 證書上更新，EDQM 不接受由第三方(即非 CEP 持有者)直接檢送資料，製造商有責任提供相關文件送審。

3. 基因毒性不純物(genotoxic impurities)

須證明符合基因毒性不純物之規定(guideline on the limits of genotoxic impurities)，使用 TTC (Threshold of Toxicological Concern)概念來證明無 pGTI (potential genotoxic impurities)，無法證明原料藥中 pGTI 小於 30% TTC，亦無適當控管程序，而最後合成步驟有導入 pGTI 之可能性時，應制定其規格。

4. 無進行不同起始物供應商之品質比對

須證明品質一致，不純物資訊亦相同，若產生不同之不純物資訊，需考慮申請不同 CEP 證書。

5. SM 的規格不適當

SM 的規格不足，或無制定相關不純物、溶劑或催化劑之規格，且應有非特定不純物(unspecified impurities)規格

6. 沒有討論 class I 溶劑之污染

acetone, toluene, ethanol, methanol 等會殘留 benzene，可參考通則概述 5.4 及 ICH Q3C，若符合下述二情況之一時，不須例行檢驗此 class I 溶劑，(1) 計算使用量，可證明不超過(NMT)30%或(2)確效證明於原料藥中間物或最終產品中不超過 30%，並經連續三次工業製造批或六次試製批驗證。

7. 試劑或溶劑規格不適當

須注意溶劑規格，水的品質，原物料規格與純度。

8. 主要中間物(key intermediates)之規格

需考量 class I 溶劑、class I 金屬及 pGTI 之規格，

9. 品管方法未與歐洲藥典方法交叉確效

未使用歐洲藥典方法時，需進行完整之分析方法確效，並說明使用之理由，需有同一批次之交叉檢驗結果比對

10. 無大量製造之資訊

若原料藥進行大量製造，須知會 EDQM，且須證明符合品管要求，可使用附加檢驗法(additional methods)以驗證品質。若原料藥用於製劑，則需鑑別所有不純物(any other impurity)，若無用於製劑，須符合通則正文< 2034>，且可限於產品個論中的不純物。

九、CEP文件更新

(一) 基本原則

任何變更事項均需向 EDQM 報告，並獲核准，任何的修訂除須通知顧客，更新後的 CEP 證書亦須送交顧客，第一次取得 CEP 的有效期限為 5 年，在資料更新(renewal)後，則無有效期限，但須留有最新的文件。

(二) 變更總類

1. Notification：通知 EDQM，分成即時通知(immediate notification, IN)及年度通知(annual notification, AN)，如名稱與地址異動，但無涉及製造廠異動。
2. 重要修訂(major change)及次要修訂(minor change)：須經核准，始得執行。
3. 定期更新：5 年後
 - (1) 必須於到期日前 6 個月申請。
 - (2) 有 2 種方式：宣稱無異動，與上 1 版本比較；或僅有次要變更或通知，無主要變更。
4. 藥典修訂：因應藥典之個論修訂而更新文件

EDQM 會通知 CEP 持有者回復，此為回復為強制性要求，如(1) 提供與新版藥典相符之證明文件，(2) 說明藥典收載之相關物質是否有已被管控，(3) 說明是否包含其他物純物等。
5. 系統預設是次要變更，由製造商填，合併辦理類似之異動有優惠價格。
6. SM 異動時，如何判斷其為何種變更？
 - (1) 新的 SM 製造商，是否即為原核准的集團公司(group)。
 - (2) 新的 SM 製造商是否使用已核准的相同合成步驟。
 - (3) 因此，若新的 SM 製造商即為原核准的製造商之一，僅需即時通知 EDQM，但若新的 SM 製造商非為原核准的製造商之一，且規格相同時，為 minor change，若使用新的合成途徑與方法，則為 major change。
7. 中間物異動時，如何判斷何種變更？
 - (1) 同上述 SM 的問題。
 - (2) 是否有 GMP 證明文件。
 - (3) 須提供 SM 的資訊。
8. 製造過程之異動

屬 major change，因使用新的試劑或溶劑，可能會導致新的不純物產生。

9. 最終製程之異動

- (1) 僅為輕微的改變操作條件，如增加溫度，改變試劑導入步驟等，原料藥及中間物的規格與不純物均相同，僅需年度通知。
- (2) 若為改變使用之催化劑，則為 major change。
- (3) 使用不同試劑或增加步驟等非主要變更者，預設為次要變更。

10. 最終原料藥規格之異動

- (1) 若規格較嚴謹，則為即時通知。
- (2) 規格較寬鬆，但符合歐洲藥典及 ICH 之規範，則為 minor change。
- (3) 非藥典規範之不純物規格放寬，則為 major change。

11. 再測試或儲存條件之變更

- (1) 增加或延長再測試的時間，為 minor change。
- (2) 刪除再測試的時間，則為即時通知。
- (3) 改變儲存條件時，更嚴謹為即時通知，較寬鬆則為 minor change。

12. CEP 證書修訂

- (1) 通知或 minor change 更會影響到 CEP 證書的內容時。
- (2) 在任何 major change 後。
- (3) 在更新後。
- (4) CEP 持有者須送更新後的證書影本給顧客，並通知主管機關(marketing authorization application, MAH)。

十、EDQM之CEP查廠計畫

(一) 查廠原則

查廠會在取得 CEP 之前或之後執行，主要是看製造廠是否符合送審文件及 EU GMP part II，需要時，針對無菌原料須符合附錄 1 之規範，草藥來源須符合附錄 7 之規範。

(二) 查廠計畫

EDQM 在歐盟執委會下建立每年之查廠計畫，該計畫涵蓋查核歐洲內、外之製造廠，年度計畫草案均會送 EU/EEA 會員國表示意見，並送 EMA 內 GMP/GDP 稽核工作小組討論，最後由 CEP 指導委員會執行。

(三) 查廠選擇

根據風險評估原則辦理

1. 由文件審核者提出：如為無菌產品需事先查廠、對送審文件需查證或不符合之確認、製程或規格可能不適當期或其他製造廠可能發生之不符合。
2. 再次查廠：初次查廠後之再評鑑，或 CEP 證書被暫停後。
3. 原料藥其他相關規定：如物理化學特性、治療需要或無菌產品等
4. 製造廠相關規定：如主管機關之要求，或有懷疑時。
5. 其他因素。

(四) 查廠分工

1. 含 2 名稽核員，1 名 EDQM 同仁及 1 名來自 EU/EEA/MRA 等主管機關。
2. 稽核報告於 6 週內提出。
3. 一般查廠為期 3 天。
4. 若有重大缺失，須立刻提出回應。
5. 查核團成員包含歐洲經濟區(European Economic Area, EEA)國家，有奧地利、捷克、丹麥、芬蘭、法國、德國、希臘、匈牙利、愛爾蘭、義大利、拉脫維亞、荷蘭、挪威、波蘭、羅馬尼亞、斯洛伐尼亞、西班牙、瑞典及英國；簽署相互承認(MRA)國家，有瑞士及澳洲；另有美國 FDA 及世界衛生組織等 2 個合作單位。

(五) 稽核結果

1. 可分成符合(compliant)、不判定(borderline) 或不符合(non-compliant)。
2. 不判定為暫時性的查廠結果，在評估矯正措施後，可提升為符合，或降階為不符合。
3. 若結果為符合，則依缺失總類及多寡，訂定下次(2~5 年)查廠時間。
4. 廠商必須於 1 個月內提出回復報告，含矯正預防措施(CAPA)及相關證明文件。
5. 正面結果(positive outcome)，EDQM 會發給符合 CEP 及 GMP 文件。
6. 負面結果(negative outcome)，有重大缺失時，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，上述結論經稽核員提出後，由 CEP 認證部門討論，並由特別的委員會議決後執行，CEP 申請商可於 14 天內提出說明。
7. 若廠商未於 14 天內提出說明，則 EDQM 會將暫停或撤回之結果公布於網站，並通知相關單位，且由 EudraGMPD 出具不符合 GMP 之聲明。

8. 暫停期間為 2 年，廠商可要求再查廠，亦可要求延長暫停期間，若再次查核符合規定，可提升為符合。

(六) 主要之 GMP 缺失 (2006~2014 年)

1. 品質管理相關議題：如不適當之品質管理系統、年度品質評估不適當，缺乏品質風險評估、人員訓練不足、變更管制不適當、偏差(deviation)管理及文件缺失。
2. 製程相關議題：如製程確效之參數不適當，清潔確效不適當，設備驗證不適當、設備有交叉污染之可能、電腦系統之權限控管不當。
3. 試劑管理：如缺乏追溯性(traceability)，核准之起始物供應商不足，儲存不適當。
4. 實驗室品質管理：如設備之驗證、缺乏稽核紀錄(audit trail)，微生物檢驗結果不可靠，不適當之水質監測、執行多次試驗或刪除超出規格的結果。

(七) 稽核現況

1. EDQM 於 2014 年查核 34 家製造廠，有 4 家廠有重大缺失，佔 12%，其主要缺失為品質管理部分及數據造假，另外 EEA 國家部分亦查核 16 家製造廠，其中 3 家廠之 CEP 證書被暫停或移除。
2. 統計 2007~2014 年之查廠不符合率，從 12%~40% 不等，高不符合比例之年份係 EDQM 應用風險評估找出高風險之製造廠，並進行查核。
3. 自 2004 年起，1 年稽核 30 餘家廠次，主要查核之國家為印度及中國，1 年各約 10 餘家藥廠。

十一、 CEP證書

- (一) CEP 證書於 2013 年 7 月改版，以往顧客要得到更多訊息，需洽 CEP 持有者，新版證書含持有者的詳細資訊，並包含從起始物起的所有製造廠，舊版僅包含最終原料藥及粗原料等之製造廠資訊。
- (二) CEP 證書分成化學(chemical)證書、動物(TSE)證書及草藥(herbal)證書，化學證書可用於查驗登記文件中之 3.2.S 部分，TSE 證書亦可用於 CTD 文件中，CEP 不法取代 COA 及 GMP 證明。亦可出具化學及 TSE 之 CEP 雙證明(double CEP)。
- (三) 動物(TSE)證書符合 TSE 的風險管理規範，但不保證符合各論之規範，亦可出具化學及 TSE 之 CEP 雙證明(double CEP)，若非使用反芻動物原料，

則不評估病毒安全性，並註明”the holder of the certificate has declared the use of substance of human or animal origin in the manufacture”。

(四) TSE 證明會敘明動物原料來源國家、所使用之動物及組織及簡述製造流程，草藥(herbal)證書則於加上次標題”DER”、說明第一步驟之萃取溶劑及濃度、額外溶劑及催化劑之合格標準及檢驗方法、再試驗時間，刪除之檢驗、是否使用賦形劑及動物來源原料。

(五) 化學證書：化學證書保證該 API 符合歐洲藥典之規定

- 1.說明額外不純物、溶劑及催化劑等之合格標準及檢驗方法。
- 2.包裝材料。
- 3.如果有再試驗時間，亦會敘明，無說明表示不被評估。
- 4.若製程證明不包含某不純物或溶劑，則同意刪除各論中之檢驗。
- 5.製造所依據之各論為何?
- 6.是否使用動物來源之原料?
- 7.通過審核，可於次標題標示 API 等級，可標示數種等級於 CEP 證書上，亦會敘明規格與方法，沒標示表示未評估。
- 8.通過審核，可於次標題標示無菌，該廠並納入系統查廠計畫中。

肆、心得及建議

一、持續並積極參與歐洲藥典委員會之各項活動。

本次為期兩天的交流中，透過 EDQM 專家的分享，進一步了解歐洲藥典之內容架構與理論基礎、制訂編修程序與審核機制、標準品建立與運作，以及相關配套措施如 CEP 證書與查廠計畫，掌握歐洲藥典編修最新狀態，對於執行中華藥典相關檢驗基準之研擬及藥品品質與規格檢驗等相關業務有所助益及啟發，建議鼓勵同仁持續參加相關交流活動，與國外相關研究人員維持良好溝通與互動，如有機會亦希望促成對方實務經驗之專家蒞台演講，以提昇我國執行相關業務人員之視野與能力。

二、加速原料藥不純物之檢驗規格訂定及參考審查方式與查廠機制。

不純物的控制是確保原料藥品質中相當重要的環節，此次交流過程中對於歐洲藥典對不純物控制之要求、通則及個論之解讀到檢驗規格之建立有通盤性的瞭解，有助於藥品品質監測業務之執行，歐洲藥典之不純物規格建立模式並可作為中華藥典相關內容編修之參考。而關於文件之審查與查廠安排，EDQM 有其系統化之邏輯，如行政文件不齊全，即暫停時間，不再進行後續審查，而變更登記案，亦依類別分成即時通知、年度通知、次要變更及主要變更，以供製造商及審查單位辦理後續事宜，而查廠安排亦經風險評估原則，均可供本署參考。

三、持續精進中華藥典之編修工作。

本次交流中體認到維持歐洲藥典之營運與品質，需要投資相當可觀的人力、經費及時間，對照我國藥典之維護，除了有必要增加經費及人力，在整體資源非常有限的情形下，建議朝向發展一套適用我國運作的管理系統。希望透過擴大參與、工作團隊擴充與任務分組、工作目標之篩選排程以及編修機程序化，可以使中華藥典持續進行系統性的更新與改進，以配合我國藥品管理與發展方向來提供最適化服務。

四、培植國際合作人才，以利藥品管理及藥典國際協和化。

藥品管理協和化是未來之趨勢，目前本署已是歐洲藥典委員會之觀察

員，亦是美國藥典會員，並已加入 PIC/S 會員，署內部分同仁亦擔任小組代表，可參與討論藥典文件之編修與審查，有助掌握藥品管理法規與產業之最新動態，因此，建請每年編列預算以參與相關小組會議及大會，並持續培育英文溝通與國際合作人才，以利相關經驗之傳承。