

出國報告（出國類別：開會）

參加「歐洲藥典委員會第 164 次會議
及歐洲藥典國際研討會」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林美智簡任技正、張淑涵副研究員

派赴國家：法國

出國期間：中華民國 108 年 6 月 16 日至 6 月 23 日

報告日期：中華民國 108 年 9 月 16 日

摘要

歐洲藥典(European Pharmacopeia,簡稱 Ph. Eur.)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方法，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(European Pharmacopeia Commision)推動執行，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，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。食品藥物管理署於 102 年已正式成為歐洲藥典委員會觀察員，多年來積極參與歐洲藥典舉辦會議及活動並與各國專家代表建立合作關係。

本次出國係參加歐洲藥典委員會第 164 次會議及歐洲藥典國際研討會，本(164)次會議係本年度歐洲藥典委員會三次會議中的第二次會議，會議地點在法國斯特拉斯堡的 EDQM 總部，藉由參與委員會會議，學習歐洲藥典編修運作模式，並瞭解歐洲藥典最新編修方向，包括品目新增修訂及相關試驗方法通則修訂，會議中各會員國會針對提案發表意見進行討論，可從中汲取編修經驗，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。會議結束後緊接著是歐洲藥典國際研討會，由 EDQM 主辦，會議地點在法國斯特拉斯堡的歐洲理事會(Council of Europe)及 EDQM 總部，本次會議匯集各國藥品領域之專家學者，針對「藥品不純物」、「生物性治療」、「檢驗方法」、「製劑規範」、「歐洲官方藥品管制實驗室網絡」、「實驗動物替代、減量及優化與新興醫療產品」及「認證」等 7 大主題進行專題演講，本次會議講者大多為歐洲藥典委員會的專家群組及工作小組委員，來自產、官、學各界，藉由參與本次研討會有助於了解歐洲藥典的近期變化及發展趨勢。本次也代表食品藥物管理署於會中發表 2 篇壁報論文，題目為「Study on Analytical Methods of Multiple Nitrosamines in Sartan Pharmaceuticals」及「Case Reports of Defective Influenza Vaccine on Taiwan's Batch Release Procedure in 2018」，其中「Study on Analytical Methods of Multiple

Nitrosamines in Sartan Pharmaceuticals」獲得壁報論文獎，期間與參與者熱烈地互相交流研究成果、想法與意見，所獲得之資訊對食品藥物管理署藥品相關研究具有很大的幫助。未來將所習得之歐洲藥典經驗應用於中華藥典之編修及藥品相關檢驗方法之開發，有助於中華藥典朝國際趨勢發展，進而把關我國藥品安全，以保護國人健康。

目錄

壹、	前言與目的.....	1
貳、	行程及工作紀要.....	3
參、	會議內容重要摘錄.....	4
肆、	心得與建議.....	22

壹、前言與目的

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 Medicine & HealthCare of the Council of Europe, EDQM)機構，而 EDQM 下設置有歐洲藥典委員會(The European Pharmacopoeia Commission)，負責執行歐洲藥典編修工作，該委員會成立於 1964 年，為國際性組織，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觀察員，迄今已有 39 個會員(38 個國家與歐盟)及 30 個觀察員。該委員會主要工作包含對於歐洲藥典擬新增、修訂和刪除的品目或通則的提案進行審核、分配工作清單給各專家群組和工作小組、審查工作計畫的總體進度，包含年度編修工作、核准各專家群組和工作小組的工作範圍及遴選任命專家。

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，爰具參加委員會會議之資格，多年來積極參與歐洲藥典舉辦會議及活動並與各國專家代表建立合作關係，並於 105 年推派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)。

本次出國行程一係參加歐洲藥典委員會第 164 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，包括品目新增、修訂及相關試驗方法通則修訂，會議中各會員國會針對提案發表意見進行討論，可從中汲取編修經驗，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。

本次出國行程二係參加歐洲藥典國際研討會，EDQM 為慶祝歐洲藥典第 10 版的發行、歐洲官方藥品管制實驗室(OMCL)網絡及歐洲藥典適用性證書(COS，即 Certification of suitability，又稱 CEP)成立第 25 週年，因此舉辦本次歐洲藥典國際研討會，會議地點在法國斯特拉斯堡的歐洲理事會(Council of Europe)及 EDQM 總部，本次會議匯集各國藥品領域之專家學者，針對「藥品不純物」、「生

物性治療」、「檢驗方法」、「製劑規範」、「歐洲官方藥品管制實驗室網絡」、「實驗動物替代、減量及優化與新興醫療產品」及「認證」等 7 大主題進行專題演講，本次會議講者大多為歐洲藥典委員會的專家群組及工作小組委員，來自產、官、學各界專家，藉由參與本次研討會有助於了解歐洲藥典的近期變化及發展趨勢。本次出國代表食品藥物管理署於會中發表 2 篇壁報論文，題目為「Study on Analytical Methods of Multiple Nitrosamines in Sartan Pharmaceuticals」(Sartan 類藥品中多重亞硝胺成分之分析方法研究)及「Case Reports of Defective Influenza Vaccine on Taiwan's Batch Release Procedure in 2018」(2018 年流感疫苗不良品檢測案例分享)，其中「Study on Analytical Methods of Multiple Nitrosamines in Sartan Pharmaceuticals」獲得壁報論文獎，本會議中主要參與壁報論文發表的國家為歐洲國家(如德國、法國、烏克蘭等)，其次是美國，包含化學藥品及生物藥品領域，期間與參與者熱烈地互相交流研究成果、想法與意見，所獲得之資訊對食品藥物管理署藥品相關研究具有很大的幫助。未來將所習得之歐洲藥典經驗應用於中華藥典之編修及藥品相關檢驗方法之開發，有助於中華藥典朝國際趨勢發展，進而把關我國藥品安全，以保護國人健康。

貳、 行程及工作紀要

本次奉派於 108 年 6 月 16 日赴法國斯特拉斯堡(Strasbourg)參加歐洲藥典委員會第 164 次會議暨歐洲藥典國際研討會，於 108 年 6 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 06 月 16 日(日)~ 108 年 06 月 17 日(一)	啟程(台北-法國斯特拉斯堡)
108 年 06 月 18 日(二)	參加「歐洲藥典委員會第 164 次會議」
108 年 06 月 19 日(三) 108 年 06 月 20 日(四)	參加歐洲藥典國際研討會
108 年 06 月 21 日(五)~ 108 年 06 月 23 日(日)	返程(法國斯特拉斯堡-台北) (因長榮航空罷工導致航班取消，返國延後 1 日)

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 164 次會議及歐洲藥典國際研討會，其重點摘錄如下：

一、歐洲藥典委員會第 164 次會議

歐洲藥典委員會第 164 次會議係為 2019 年的第二次歐洲藥典大會，會議為期一天，主要就各專家群組及工作小組本年度送審草案進行決議，並報告工作進度。會議開始時，由主辦單位 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 先行致詞，歡迎各會員國代表及觀察員與會本次會議，並介紹首次參與會議的新成員，接著說明 EDQM 近期的相關活動，預告 EDQM 將在法國梅斯建立分部。本次(第 164 次)會議由歐洲藥典委員會新任主席 Dr. Torbjörn Arvidsson (瑞典籍)主持，並於本次會議選舉歐洲藥典委員會新任副主席，副主席候選人會先進行演講再由各會員國進行投票，選舉結果之第一副主席為 Prof. Salvador Cañigüeral (西班牙籍)，第二副主席為 Mr. Goran Benkovic (克羅埃西亞籍)，任期三年(2019-2022)。預計於第 165 次會議進行各專家群組與工作小組之專家遴選。

(一) 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 53 篇，其中小修(Minor revisions)有 7 篇、修訂(Revisions)有 44 篇、新增(New texts)有 2 篇、新增通則概述(General texts)共 4 篇、通過編修請求共 36 篇及工作計畫之修訂草案刪除共 3 篇，詳如以下專家群組及工作小組報告內容。

(二) 專家群組報告

歐洲藥典專家群組計 21 組，本次會議有 12 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(包含新增、修訂、小修、提出編修請求)、工作計畫與執行進度，摘錄重點如下：

1. Group 7 (Antibiotics)

小修 Phenoxymethylpenicillin (0148)、Phenoxymethylpenicillin potassium (0149)及 Oxytetracycline dihydrate (0199)等 3 項品目。

2. Group 9G (Medicinal gases)

取消修訂 Nitrous oxide (0416)品目，原預計修訂刪除一氧化碳及二氧化碳測試方法，經討論後建議保留，故從編修工作清單中刪除。

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

通過 Clotrimazole (0757)、Gliclazide (1524)、Etacrynic acid (0457)、及 Zuclopenthixol decanoate (1707)等 4 項品目編修請求。

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

修訂 Clomifene citrate (0997)品目，並通過 Prednisolone acetate (0734)及 Dexamethasone (0388)等 2 項品目編修請求。

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

通過 Zidovudine (1059)品目編修請求。

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

通過 Uniformity of mass of single-dose preparations (2.9.5.)通則編修請求。

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

通過 Macrogolglycerol ricinoleate (1082)、Fish oil, rich in omega-3 acids (1912)、Glycerol (0496)及 Polyacrylate dispersion 30 per cent (0733)等 4 項品目編修請求。該群組主席進行工作進度報告，編修清單計有 30 篇修訂品目及 14 篇新增品目，另有 11 篇品目會進行國際協和化工作計畫。

8. Group 14 (Radioactive compounds)

通過 Gallium (68Ga) chloride solution for radiolabelling (2464)、Gallium (68Ga) edotreotide injection (2482)、Technetium (99mTc)

macrosalb injection (0296)及 Radiopharmaceutical preparations (0125)
等 4 項品目編修請求。

9. Group 15 (Human vaccines and sera)

小修 Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use (2.6.16.)、Yellow fever vaccine (live) (0537)及 Influenza vaccine (live, nasal) (2772)等 1 項通則及 2 項品目，並通過 Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use (2.6.16.)、Yellow fever vaccine (live) (0537)及 Influenza vaccine (live, nasal) (2772)等 1 項通則及 2 項品目編修請求。

10. Group 15V (Veterinary vaccines and sera)

新增 Principles for the detection of extraneous viruses in IVMPs by using culture methods (2.6.37.)通則，修訂 Substances of animal origin for the production of IVMPs (50205)、Cell cultures for the production of veterinary vaccines (5.2.4.)、Vaccines for veterinary use (0062)、Immunosera for veterinary use (0030)、Aujeszky's disease vaccine (inactivated) for pigs (0744)、Aujeszky's disease vaccine (live) for pigs for parenteral administration (0745)、Avian infectious bronchitis vaccine (live) (0442)、Avian infectious bronchitis vaccine (inactivated) (0959)、Avian infectious bursal disease vaccine (inactivated) (0960)、Avian infectious bursal disease vaccine (live) (0587)、Avian infectious encephalomyelitis vaccine (live) (0588)、Avian infectious laryngotracheitis vaccine (live) (1068)、Avian paramyxovirus 3 vaccine (inactivated) for turkeys (1392)、Avian viral tenosynovitis vaccine (live) (1956)、Bovine parainfluenza virus vaccine (live) (1176)、Bovine respiratory syncytial virus vaccine (live) (1177)、Calf coronavirus

diarrhoea vaccine (inactivated) (1953) 、Calf rotavirus diarrhoea vaccine (inactivated) (1954) 、Canine adenovirus vaccine (live) (1951) 、Canine distemper vaccine (live) (0448) 、Canine parainfluenza virus vaccine (live) (1955) 、Canine parvovirus vaccine (live) (0964) 、Coccidiosis vaccine (live) for chickens (2326) 、Distemper vaccine (live) for mustelids (0449) 、Duck viral hepatitis type I vaccine (live) (1315) 、Duck plague vaccine (live) (1938) 、Egg drop syndrome '76 vaccine (inactivated) (1202) 、Feline calicivirus vaccine (live) (1102) 、Feline infectious enteritis (feline panleucopenia) vaccine (live) (0251) 、Feline viral rhinotracheitis vaccine (live) (1206) 、Fowl-pox vaccine (live) (0649) 、Infectious chicken anaemia vaccine (live) (2038) 、Infectious bovine rhinotracheitis vaccine (live) (0696) 、Marek's disease vaccine (live) (0589) 、Myxomatosis vaccine (live) for rabbits (1943) 、Newcastle disease vaccine (live) (0450) 、Newcastle disease vaccine (inactivated) (0870) 、Porcine parvovirus vaccine (inactivated) (0965) 、Rabies vaccine (live, oral) for foxes and raccoon dogs (0746) 、Rabbit haemorrhagic disease vaccine (inactivated) (2325) 、Swine-fever vaccine (live, prepared in cell cultures), classical (0065) 及 Turkey infectious rhinotracheitis vaccine (live) (2461) 等 2 項通則及 40 項品目，並小修 Healthy chicken flocks for the production of inactivated vaccines for veterinary (50213) 通則。

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

該群組主席進行工作進度報告，並提出取消修訂 Sets for the transfusion of blood and blood components (3.2.6) and Sterile single-use plastic syringes (3.2.8) 等 2 項草案，預計從編修工作清單中

刪除。

12. Group P4 (Procedure 4)

新增 Olanzapine embonate monohydrate (3047)品目。

(三) 工作小組報告

歐洲藥典工作小組計 40 個，本次會議有 18 個小組主席進行報告，
摘錄重點如下：

1. ALG working party (allergens)

該小組主席進行工作進度報告。

2. BET working party (Bacterial endotoxins test)

通過 Monocyte-activation test (2.6.30.)通則編修請求。

3. CRB working party (Carbohydrates)

通過 myo-Inositol (1805)品目編修請求。

4. CST working party (Chromatographic separation techniques)

通過 Reagents (4.1.1.)通則編修請求。

5. CTP working party (Cell Therapy Products)

該小組主席進行工作進度報告。

6. EXP working party (Excipient performance)

通過 Magnesium aluminometasilicate (2854)、Sucrose (0204)、
Cellulose, microcrystalline (0316)及 Cellulose, powdered (0315)等 4 項
品目編修請求，且該小組主席進行工作進度報告。

7. HMM working party (Homoeopathic Manufacturing Methods)

該小組主席進行工作進度報告。

8. INH working party (Inhalations)

通過 Nasal preparations (0676)品目編修請求。

9. MAB working party (Monoclonal antibody)

該小組主席進行工作進度報告。

10. NBC working party (Non-Biological Complex Drugs)

該小組主席進行工作進度報告。

11. PAEDF working group (European Paediatric Formulary)

新增 Introduction to the European Paediatric Formulary、General Principles of the European Paediatric Formulary、PaedForm monograph “Hydrochlorothiazide 0.5 mg/mL Oral Solution” 及 PaedForm monograph “Sotalol hydrochloride 20 mg/mL Oral Solution 等 4 項通則概述，且該小組主席進行工作進度報告。

12. PAT working party (Process Analytical Technology)

該小組主席進行工作進度報告。

13. POW working party (Powder Characterisation)

該小組主席進行工作進度報告。

14. PRP working party (Precursors for Radiopharmaceutical Preparations)

通過 Tetra-O-acetyl-mannose triflate for radiopharmaceutical preparations (2294)、Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations (2902)、Copper tetramibi tetrafluoroborate for radiopharmaceutical preparations (2547) 等 3 項品目編修請求。

15. ST working party (Standard Terms)

該小組主席進行工作進度報告。

16. SUT working party (Sutures)

該小組主席進行工作進度報告。

17. VIT working party (Vitamins)

通過 Alfalcidol (1286)、Betacarotene (1069)、Cholecalciferol concentrate (oily form) (0575)、Phytomenadione, racemic (3011)及

Riboflavin sodium phosphate (0786)等 5 項品目編修請求，且該小組主席進行工作進度報告。

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

通過 Raman spectroscopy (2.2.48.)通則編修請求。

(四) 秘書處報告

1. 沙坦類(Sartan)品目編修工作進度

(1) 歐洲藥典第 10 版已修訂 5 篇 sartan 個論，包括 Valsartan、Candesartan、Irbesartan、Losartan 及 Olmesartan，修訂內容包含增加製程(PRODUCTION)項目，描述製造廠應確保其製程不得產生如 *N*-亞硝基二甲胺與 *N*-亞硝基二乙胺等可能致癌性成分並應訂定適當的管制策略，及增加 NDMA 及 NDEA 限量標準 (NDMA 限量 0.300 ppm；NDEA 限量 0.082 ppm)，歐洲藥典第 10 版(10.0)已於 2019 年 7 月出版，該修訂生效日為 2020 年 1 月 1 日。

(2) 第 166 次會議(2020 年 3 月)將依 European commission 決議，重新修訂以上品目，並預計於補篇 10.4 出版，修訂生效日為 2021 年 4 月 1 日。

(3) 目前 MG Working Party (General methods)正進行草擬新通則 2.5.42 The control of *N*-nitrosamine impurities in APIs。

2. 口服固體製劑個論之溶離試驗調查

調查是否強制於製劑個論中制定溶離試驗規格方法(必須執行個論規定方法或僅供參考使用)，調查對象包含製藥界、國家藥典主管機關(NPA)、國家藥品主管機關(NCA)、歐洲官方藥品管制實驗室(OMCL)等，調查結果並沒有明確結論，較為傾向強制性要求，將

再由歐洲藥典委員會進行後續評估。

二、歐洲藥典國際研討會

本次歐洲藥典國際研討會由歐洲理事會(Council of Europe)下設之歐洲藥品品質與衛生保健局(EDQM)主辦，會議地點在法國斯特拉斯堡的歐洲理事會 Palais de l'Europe 及 EDQM 總部。本次研討會包含不純物(Impurities)、生物性治療(Biotherapeutics)、一般方法(General Methods)、成品個論(Finished Product Monographs)、OMCL 網絡(OMCL Network)、實驗動物替代、減量、及優化與新興醫療產品(3Rs & ATMPs)及認證(Certification)等 7 大專題演講，分別在 2 棟大樓不同會議室同時舉行，研討會期間於歐洲理事會 Palais de l'Europe 大樓進行壁報論文展示，本次代表食品藥物管理署參與發表 2 篇壁報論文「Study on Analytical Methods of Multiple Nitrosamines in Sartan Pharmaceuticals」及「Case Reports of Defective Influenza Vaccine on Taiwan's Batch Release Procedure in 2018」，與各國專家學者分享討論交流。

以下摘錄本次會議之重要演講內容：

(一) Impurity Control in the European Pharmacopoeia

『歐洲藥典之不純物管控』

主講人是 Dr. Gabriella Török，為現任歐洲藥典之有機化學專家群組(10B)主席。首先從歐洲藥典最基本的架構開始，講述歐洲藥典中對於不純物管控的章節，包含 General Monograph “Substances for pharmaceutical use (2034)”、General Monograph “Pharmaceutical preparations (2619)”及 General Chapter 5.10. “Control of impurities in substances for pharmaceutical use”等，主要遵循 ICH Q3A 的 active substances 和 ICH Q3B 的 finish products 規定，所涵蓋的範圍包含原料藥及製劑，並且說明歐洲藥典強制性執行 ICH M7 規定，必須遵循

actives substances 中對於基因毒性不純物（DNA 反應性/致突變性）的管控，除另有規定外，在原料藥及製劑中的有機不純物及降解物都應報告顯示，並盡可能鑑別或驗證。

目前歐洲藥典對於原料藥中不純物的規範，主要依據 ICH Q3A 規定，如表一。對於製劑中不純物的規範，主要依據 ICH Q3B 規定，如表二。限量規範的訂定主要依據每日最大劑量計算安全閾值，包含需報告閾值、需鑑別閾值及需驗證閾值。其中「驗證」主要是對於降解產物建立生物安全性資料收集及資料評估的過程。當已知不純物或降解產物具有異常功效、產生毒性或非預期的藥理作用則會另外訂定特定閾值。歐洲藥典會將特定不純物(或降解產物)分別列出，並且訂定相應的限量標準，而未特定不純物則受一般限量標準規定。

歐洲藥典個論中對於不純物規範架構，排序如下：

類緣化合物(Related substances)

1. 鑑別不純物(Identification of impurities)
2. 系統適用性(System suitability)
3. 計算含量百分比(Calculation of percentage contents)
4. 限量標準(Limit)
 - (1) 特定不純物(Specified impurities)
 - (2) 未特定不純物(Unspecified impurities)
 - (3) 不純物總量(Total (of impurities))
 - (4) 報告閾值(Reporting Threshold (disregard limit))

並於個論章節結尾處列出已知特定不純物名稱和結構及相關資訊如下：

不純物(IMPURITIES)

1. 特定不純物(Specified impurities)

2. 其他可偵測不純物(Other detectable impurities (information))

表一、原料藥中不純物的規範

每日最大劑量	需報告閾值	需鑑別閾值	需驗證閾值
≤ 2 g/day	> 0.05 %	> 0.10 %或每日攝取量>1.0 mg (以較低者為準)	> 0.15 %或每日攝取量>1.0 mg (以較低者為準)
> 2 g/day	> 0.03 %	> 0.05 %	> 0.05 %

表二、製劑中不純物的規範

每日最大劑量(係指原料藥使用量)	需報告閾值
≤ 1 g/day	> 0.1 %
> 1 g/day	> 0.05 %
每日最大劑量(係指原料藥使用量)	需鑑別閾值
< 1 mg	1.0 %或每日攝取量5 µg (以較低者為準)
1 mg - 10 mg	0.5 %或每日攝取量20 µg (以較低者為準)
> 10 mg - 2 g	0.2 %或每日攝取量2 mg (以較低者為準)
> 2 g	0.10%
< 10 mg	1.0 %或每日攝取量 50 µg (以較低者為準)
10 mg - 100 mg	0.5 %或每日攝取量 200 µg (以較低者為準)
> 100 mg -2 g	0.2 %或每日攝取量 3 mg (以較低者為準)
> 2 g	0.15%

另外考量有機不純物具基因毒性或 DNA 反應性或致突變性等風險，如 2018 年 7 月 Valsartan 原料藥發現含有 *N*-亞硝基二甲胺(NDMA)與 *N*-亞硝基二乙胺(NDEA)等動物致癌性成份，擬修訂 Valsartan 個論草案，包含製造(PRODUCTION)及亞硝胺(Nitrosamine)等相關的描述如下：

1. PRODUCTION

As *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) and *N*-nitrosodiethylamine (NDEA) are classified as probable human carcinogen, manufacturers must ensure that their manufacturing process does not generate such

impurities. To allow manufactures to make the necessary changes to their process, a transition period has been agreed by Competent Authorities and strict temporary limits on levels of these impurities introduced in the Test section.

2. Nitrosamine Carry out the test by a suitable method.

The substance to be examined does not contain either NDMA or NDEA above the limits provided below or both impurities at whatever level:

- *N-nitrosodimethylamine (NDMA)*: maximum 0.300 ppm;
- *N-nitrosodiethylamine (NDEA)*: maximum 0.082 ppm.

接著講述歐洲藥典對於確效(Validation)的要求，尤其是不純物項目須注意的部分如下：

1. 準確度(Accuracy)：測量值與真實值或參考值之間的接近程度，並應在分析方法中指定量測範圍內，執行至少 3 個濃度及至少 9 次測定（例如 3 個濃度，每個濃度重複 3 次）。在無法取得含不純物或降解物的樣品時，應進行添加樣品分析評估。
2. 精密度(Precision)：在分析方法中從同一均質樣品多次取樣獲得一系列測量值之間的接近(分散)程度，包含重複性(Repeatability)、中間精密度(Intermediate precision)及再現性(Reproducibility)。
 - (1) 重複性(Repeatability)：表示在短時間內以相同操作條件下所得到的精密度。在指定的量測範圍內執行至少 9 次測定（例如 3 個濃度，每個濃度重複 3 次），或在 100%的量測濃度點執行至少 6 次測定。
 - (2) 中間精密度(Intermediate precision)：表示實驗室內의 精密度，於不同分析日期、不同分析人員、不同分析設備等的變化程度。如果已進行再現性評估，中間精密度則為非必要性項目。
 - (3) 再現性(Reproducibility)：表示不同實驗室之間的精密度（實驗室間合作研究，通常適用於方法的標準化）。

3. 專一性(Specificity):表示是在可能預期存在的成分能夠在存在的情況下明確評估分析物的能力，通常包括雜質、降解產物、基質等，例如對於兩個不同的不純物達到一定的解析度，符合系統適用性的規定。

(1) 對於系統適用性要求，依照通則 2.2.46.層析分離技術章節規定 (General Chapter 2.2.46 Chromatographic separation techniques)，舉例如下：

- I. 對稱因子(Symmetry Factor, A_s):對於定量用標準溶液中的波峰，一般要求為 0.8 至 1.5。
- II. 解析度(Resolution, R_s):通過使用波峰的半高寬計算解析度，從 Aciclovir 個論中可看到解析度至少須達到 1.5。
- III. 峰谷比(Peak-to-valley ratio, p/v):當兩相鄰波峰不能達到完全分離時(通常解析度結果小於 1.5)，則峰谷比應大於 1.5，並且為確保不純物波峰達到有意義的積分值，是有必要將分析方法達到更好的分離效果。

(2) 另外如果分析方法非專一於特定的分析物時，則需要組合 2 個或更多分析方法來進行分析，例如 Rosuvastatin Calcium 個論中可看到有關不純物分析方法分為 Related substances 及 Enantiomeric purity (ImpurityG)。

4. 偵測極限(Detection limit):表示可以檢測到樣品中分析物的最低量，但不要求定量到精確值。
5. 定量極限(Quantification limit):表示能以適當的精密度和準確度測定樣品中分析物的最低量。其中，要注意的是定量極限必須小於等於報告閾值，另外在 Ascorbic acid 個論中不純物之系統適用性也可看到有訊噪比(signal-to-noise ratio)相關規範。

6. 線性(Linearity):表示在特定範圍內樣品中分析物測定值與濃度(量)成正比的結果。
7. 範圍(Range):表示樣品中分析物在此濃度(量)範圍內,具有適當的精密度、準確度和線性。建議至少包含 5 種濃度,當測定不純物(或降解產物)時,範圍最低點自定量極限或不純物(或降解物)規格濃度的 50% (以較高者為準),至規格濃度的 120%。另外,確認分析物與已知不純物的訊號相似性,以建立訊號(Response)和校正因子(Correction Factor)供作不純物含量計算使用。
8. 其他:耐變性(Robustness)、溶液安定性(Solution stability)及濾膜研究(Filter study)等
 - (1) 耐變性(Robustness):藉由在方法參數中刻意的變化,來顯示分析方法的可靠性。此評估取決於所研究方法的類型,並且優先在開發階段進行評估。例如在 LC 分析方法中,典型的參數變化,包含移動相中 pH 變化的影響、移動相組成、不同管柱(不同的批號或不同供應商)、溫度、流速、溶液安定性。如果測量易受分析條件變化的影響,則分析條件應適當控制,並可在方法中強調說明。除了以上確效程序,應建立一系列系統適用性參數,以確保在使用時保持分析方法的有效性。
 - (2) 溶液安定性(Solution stability)及濾膜研究(Filter study):在 Rosuvastatin Tablets 個論中會特別說明有關溶液安定性的部分,例如在類緣化合物(Related substances)試驗中會說明需要避光及使用前立即配製溶液等,而溶離(Dissolution)試驗中,需使用 polyvinylidene fluoride (即 PVDF)材質的濾膜進行過濾等。
9. 當類緣化合物試驗需要修訂時,通常是要新增一個特定的不純物,確效要求如下:

- (1) 原已確效之分析方法不變，只新增特定不純物於方法中：部分確效參數需重新執行，如專一性、靈敏度、線性，回應因數(response factor)、精密度，耐變性。
- (2) 原已確效之分析方法需要修改或需要特定的新分析方法：需要完整的確效。

最後講述有關計算不純物含量(限量)部分：

1. 計算方式 1：外部校正(External calibration)

- (1) 檢品溶液稀釋，為歐洲藥典最常見的方法，並使用校正因子(Correction Factor, CF)作為外部校正。
- (2) 使用特定不純物標準品。
- (3) 當限量值為 0.1%或更高時，且不純物之回應因數(response factor)小於 0.8 或大於 1.2，應使用校正因子或特定不純物標準品作為外部校正。

註：校正因子(Correction Factor, CF)是回應因數的倒數值。

- (4) 計算回應因數值，必須考慮物質純度和鹽類。

2. 計算方式 2：波峰面積歸一化(Peak area normalization)，詳見 Aciclovir 個論。

3. 限量標準的訂定，會考量以下部分：

- (1) 正常情況存在的分析誤差及在製造合成過程中可接受的變異性。
- (2) 因物質安定性因素考量可接受的範圍。
- (3) 如果沒有提供實際批次數據進行評估，則核准的規格要求可能會變得更嚴格。

(二) Challenges linked to Control of Antibiotics – Industry View

『以藥廠觀點看歐洲藥典對於抗生素中不純物管控之挑戰』

主講者是 Dr. Jan W.H. Smeets，來自 CENTRIENT Pharmaceuticals 的 Director Regulatory Affairs，同時也是歐洲藥典之抗生素專家群組(7) 委員。

首先進行抗生素的介紹，抗生素依照不同的製造過程，分為發酵法、半合成法及化學合成法。例如使用發酵法之抗生素有 benzyl penicillin, gentamicin, tobramycin, erythromycin, clarithromycin, kanamycin、半合成法之抗生素有 amoxicillin, flucloxacillin, cefalexin, amikacin 及化學合成法之抗生素有 sulfonamides, quinolones, oxazolidinones, chloramphenicol 等。

抗生素如屬於純物質(單一化合物)，其含量(效價)測定(Assay)的單位會以%表示，如屬於混合物則單位會以 IU/mg 表示。歐洲藥典專家群組在修訂抗生素之含量(效價)測定分析方法時，期望可從微生物效價測定法(microbiological assay, 單位 IU/mg)轉變為液相層析法(HPLC, 單位%)，然而這樣的轉換其實具有困難性，主要原因在藥品劑量的給予如果是 IU 的方式，要將 IU 轉換為%，不一定具有可以直接轉換的相關性，因此歐洲藥典專家群組目前編修方向，會針對純度>90%且已知 IU 與%具有相關性的抗生素，才會進行由生物分析方法轉換為化學分析方法的修訂。

針對歐洲藥典抗生素中有機不純物(Organic impurities)規定的相關參考指引，包含 ICH Q3A (Impurities in new drug substances)、歐洲藥典通則正文(Substances for Pharmaceutical Use)、美國 ANDAs (Impurities in drug substances)及歐洲藥品管理局指引(EMA Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics)，其中僅有歐洲藥品管理局指引說明關於發酵法及半合成法的抗生素中不純物相關規定，然而要完全遵循歐洲藥品管理局指引規定之閾值是相當困難的，除了閾值規範

嚴格以外，有些分析方法的偵測極限無法達到所規定的報告閾值以下，例如使用電化學偵測法等，因此歐洲藥典專家群組制定抗生素不純物規格時，會考量評估放寬規格，因此會產生歐洲藥典規格標準與歐洲藥品管理局指引規定不一致的情形，而目前法規單位通常以 2 套規範中最嚴格的規範進行要求，藥廠往往很難符合要求。

講者也提出因抗生素製造過程不同，產生的不純物亦不同，假使個論中已規範特定不純物，即使在製程中不會產生也仍要證明不存在，再加上不純物標準品購買困難，可能連歐洲藥典標準品供應部門也未販售，因此講者提出相關建議，例如藥典中抗生素不純物可針對各種製造過程中都會產生的降解產物進行規範，而特定製程會產生的特定不純物則應由各製造廠進行鑑別和驗證，有助於藥典對於制訂不純物分析方法和製備標準品都能較為容易，並且增加各國藥典間之協和化，減少因不同的國家要使用不同的不純物分析方法進行反復的確效工作。

(三) Challenges linked to the control of antibiotics: the EU Antibiotics Guideline and its impact on dossiers and assessments

『與抗生素管控相關的挑戰：歐盟抗生素指南及其對文件評估的影響』

主講者是 Dr. Uwe Lipke，來自德國聯邦藥物管理局(Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BfArM)。在尚未參照前述歐洲藥品管理局指引(EMA Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics)前，抗生素中不純物未訂定相關的閾值標準，對於不純物的評估管控常以個案處理，因此可能對於相同成分的原料藥或者製劑有不同的允收基準。也因微生物內生性的變異，在使用發酵法製程中，不同批次間或不同微生物來源可能產生不同的不純物，因此造成制定歐洲藥典個論中抗生素不純物規範相當的困難。

歐洲藥品管理局指引係依抗生素製程方法不同訂定不同的報告閾

值、鑑別閾值及驗證閾值，相對於 ICH Q3A 規範更為適用。對於極為複雜的不純物型態，可使用“fingerprint chromatogram”的描述性規範，以大量批次製造分析的結果來建立，例如在特定的相對滯留時窗內限制波峰數量範圍及相對應的總量或限量等，更能有效控制不純物的分佈狀態是否合理。

(四) Chromatographic Separation Techniques

『層析分離技術』

主講者是 Prof. Jos Hoogmartens，為現任歐洲藥典之層析分離技術工作小組(CST Working party)主席。演講的主要內容是通則 2.2.46 層析分離技術預計提出修訂的草案，而此通則目前最新版本是歐洲藥典第 9 版補篇 9.2，以下說明草案的相關內容：

1. 氣相層析(Gas chromatography)：新增梯度升溫可調整範圍，升溫速度(Ramp rates)及維持時間(Hold times)為 $\pm 20\%$ 。
2. 層析系統適用性：在類緣化合物或含量測定試驗中，標準品溶液的對稱因子是 0.8-1.5，預計提出修改為 0.8-1.8。
3. 液相層析(Liquid chromatography)：
 - (1) 原規定固定相的取代基是不可以改變的，例如 C18 管柱與 C8 管柱不能互相取代，預計提出增加類似的物化特性及表面修飾說明，如全多孔顆粒(Totally Porous Particles)可允許取代為表面多孔顆粒(Superficially Porous Particles)材質。
 - (2) 原規定管柱內徑可調整範圍為「 $\pm 25\%$ 」，預計提出修改為「當管柱長度或固定相顆粒大小不變時，可調整範圍為 $\pm 25\%$ 」。
 - (3) 原規定管柱長度可調整範圍為「 $\pm 70\%$ 」，固定相顆粒大小可調整範圍為「等度沖提：最多可減少 50%，不可增加；梯度沖

提：不可調整」，預計提出修改為「長度/顆粒大小：- 25 % ~ + 50 % (增加由 HPLC 改變至 UHPLC 的可能性)，而對於表面多孔顆粒材質，不同長度及顆粒大小所提供的理論板數的差異接受範圍介於- 25 % ~ + 50 %，且對於特定不純物之系統適用性、沖提順序及解析度必須符合規定」

- (4) 當使用不同管柱尺寸時，流速建議調整公式將提出修改。

$$\text{原規定：} F_2 = F_1 (L_2 \times dc_2^2) / (L_1 \times dc_1^2)$$

$$\text{草案：} F_2 = F_1 (dc_2^2 \times dp_1) / (dc_1^2 \times dp_2)$$

F_2 是調整後流速， F_1 是個論規定流速；

L_2 是使用管柱的長度， L_1 是個論規定長度；

dc_2 是使用管柱的內徑， dc_1 是個論規定內徑；

dc_2 是使用管柱的顆粒大小， dc_1 是個論規定顆粒大小。

- (5) 新增梯度時間調整公式：

$$tG_2 = tG_1 (F_1 / F_2) [(L_2 \times dc_2^2) / (L_1 \times dc_1^2)]$$

tG_2 是調整後梯度沖提時間， tG_1 是個論規定梯度沖提時間。

- (6) 在梯度分析時，移動相水相 pH 值及緩衝液鹽類濃度，原規定是不可調整，預計修改為 ± 0.2 pH units 及鹽類濃度 $\pm 10\%$ 。

肆、心得與建議

一、持續參與歐洲藥典委員會會議以掌握國際趨勢，持續精進中華藥典與國際間藥典接軌。

食品藥物管理署負責中華藥典編修業務，為使中華藥典能與時俱進，與國際藥典接軌，積極參與國際上藥典會議及國際研討會，於 102 年成功成為歐洲藥典委員會觀察員，取得參與歐洲藥典委員會會議資格，經由參與該會議可熟習歐洲藥典運作模式及歐洲藥典最新編修方向。該會議屬於很重要的歐洲國家協和化會議，會議中可聆聽來自各會員國代表積極討論提案，對於藥品品質技術規範與檢驗規格方法之新增、修訂及刪除等相關提案，取得共識共同精進藥品品質，為人民藥品品質安全把關。建議持續參加該會議以掌握國際趨勢，持續精進中華藥典與國際間藥典接軌。

二、建議辦理國際會議或研討會能朝電子化(無紙化)會議辦理。

歐洲藥典委員會會議及國際研討會在 EDQM 總部及歐洲理事會 (Council of Europe) 舉辦，入口處有相當嚴格的安全檢查，所有攜帶物品需要經過 X 光機檢驗，人員也需要通過 X 光閘門檢查，並取得 EDQM 核發的磁卡名牌才能進入，對於安全檢查十分的重視。在歐洲藥典委員會會議開始前 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 一一和各會員國代表及觀察員代表握手表示歡迎，十分親切。歐洲藥典委員會會議及國際研討會之專題講座皆屬於電子化會議，參與會議者皆攜帶筆電，會議簡報除了由會議室投影幕播放，歐洲藥典委員會會議可另經由 EDQM 線上授權登入網頁觀看簡報內容，而歐洲藥典國際研討會另提供 USB 隨身碟，且會議室提供之免費網路速度也十分順暢。另，台上進行報告或討論時，各國會員會以英文或法文進行報告，現場備有英法即時翻譯人員，可由桌上所附耳機切換頻道聆聽，視聽設備相當完善，藉由參與本次會議能夠充分感受國際會議的正式隆重與相關設備支援齊全，讓會議進行十分順利，建議國內辦理國際會議或研討會能多以電子化

會議辦理。

三、建議持續參與國際間研討會，與國際專家交流，接軌各國經驗，提升我國藥品檢驗研究量能。

本次出國代表食品藥物管理署於會中發表 2 篇壁報論文，題目為「Study on Analytical Methods of Multiple Nitrosamines in Sartan Pharmaceuticals」(Sartan 類藥品中多重亞硝胺成分之分析方法研究)及「Case Reports of Defective Influenza Vaccine on Taiwan's Batch Release Procedure in 2018」(2018 年流感疫苗不良品檢測案例分享)，其中「Study on Analytical Methods of Multiple Nitrosamines in Sartan Pharmaceuticals」獲得壁報論文獎，本會議中主要參與壁報論文發表的國家為歐洲國家(如德國、法國、烏克蘭等)，其次是美國，包含化學藥品及生物藥品領域，期間與參與者熱烈地互相交流研究成果、想法與意見，瞭解目前歐洲和國際上的藥品檢驗研究趨勢，所獲得之資訊可實際應用於我國藥品檢驗研究之發展，以確保人民藥品品質與安全，並增進我國之國際能見度，建議持續參與國際研討會，與國際專家交流，接軌各國經驗，提升我國藥品檢驗研究量能。