

出國報告（出國類別：其他－視訊）

參加「歐洲藥典委員會第 173 次會議」會議報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：徐雅慧科長、陳惠玲技正、何明純技士、蒲詩雯副審查員、林孟潔約用研究助理、詹鈞凱技術助理、丁姿菱技術助理

派赴國家：臺灣，中華民國

會議期間：111 年 6 月 21 日至 22 日

報告日期：111 年 9 月 19 日

摘要

歐洲藥典 (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.) 為國際上具代表性藥典之一，收載各類藥品品質管制與檢驗方法之技術規範，其編修工作由歐洲藥典委員會 (European Pharmacopoeia Commission) 推動執行。歐洲藥典委員會自 1964 年成立後，申請加入成為會員或觀察員國者逐漸增加，目前共有 39 個會員 (38 個國家與歐盟) 及 30 個觀察員。食品藥物管理署於 2013 年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委員會舉辦之會議及研討會，並與各國專家代表交流意見及建立合作關係。

由於 COVID-19 疫情影響，歐洲藥典委員會第 173 次會議以視訊方式舉行。本 (173) 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，藉由參與會議，汲取歐洲藥典編修經驗，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。

目錄

壹、	前言與目的.....	1
貳、	會議內容重要摘要.....	2
參、	心得與建議.....	8

壹、 前言與目的

歐洲藥典委員會（European Pharmacopoeia Commission）負責執行歐洲藥典（European Pharmacopoeia, Ph. Eur.）編修工作，該委員會成立於 1964 年，並由歐洲藥品品質與衛生保健局（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM）下之歐洲藥典部門（European Pharmacopoeia Department）擔任秘書處，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加入觀察員，迄今已有 39 個會員（38 個國家與歐盟）及 30 個觀察員，我國食品藥物管理署亦於 2013 年正式成為歐洲藥典委員會觀察員。

歐洲藥典委員會每年定期於 3 月、6 月及 11 月各舉辦一次藥典委員會會議，本（173）次會議係 2022 年例行的三次會議中的第二次會議，因 COVID-19 疫情影響，以視訊會議方式舉辦會議。透過參加會議，瞭解歐洲藥典最新編修方向及學習歐洲藥典委員會運作模式，包括個論與相關試驗方法通則之新增及修訂。會議中各會員國針對提案發表意見並進行討論，可從中汲取藥典編修經驗，以應用於我國中華藥典編修，並精進我國藥品品質技術規範與檢驗標準。

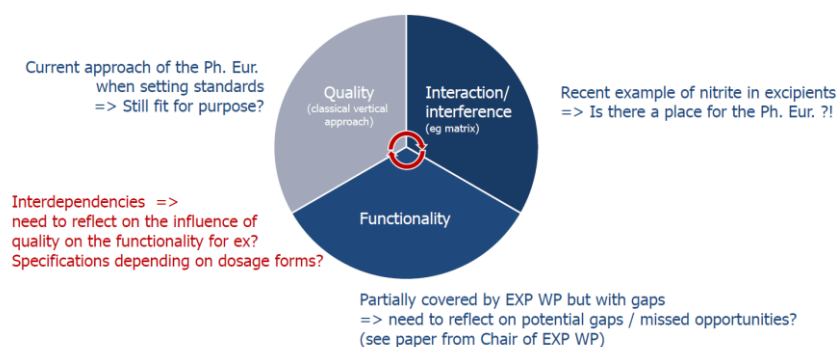
貳、 會議內容重要摘錄

本次奉派參加歐洲藥品品質與衛生保健局（EDQM）舉辦之歐洲藥典委員會第 173 次會議，會議重點摘錄如下：

一、 Ph. Eur. Strategy for Excipients

歐洲藥典秘書處同仁以歐洲藥典通則（2034）Substances for pharmaceutical use 內容，簡述編修賦形劑面臨問題點，亟需精進。歐洲藥典定義之藥用物質（substances for pharmaceutical use）包含活性物質（active substances）與賦形劑（excipients）。惟通則（2034）記載有關活性物質之不純物規格並不適用於賦形劑，另 DNA 反應性不純物（DNA-reactive impurities）、不同劑型使用相同的賦形劑，尚缺相關檢驗方法。除了品質問題外，賦形劑於製劑中所扮演之功能性相關特徵（functionality-related characteristics, FRC）及交互作用/干擾（亞硝酸鹽（nitrite）案例）等亦為重點問題。講者以圖一強調這三個問題層面皆為相互依存（interdependencies）之關係，不能只將單一層面列入考量。

Excipients: a paradigm shift for the Ph. Eur.?



4 © EDQM, Council of Europe, 2022. All rights reserved.



圖一、Excipients: a paradigm shift for the Ph. Eur.? (資料來源：會議資料)

爰此，歐洲藥典秘書處提出賦形劑策略案，成立 Excipient Strategy Working Party (EXS WP) 以提供更專業的建議。EXS WP 將涵蓋與賦形劑議題有關工作小組之工作範圍，例如：Group of experts No. 9 (Inorganic chemistry)、Group of Experts No. 13H (Fatty oils and derivatives, polymers)、CEL Working

Party (Cellulose)、CRB Working Party (Carbohydrates) 及 EXP Working Party (Excipient performance)，將可對於歐洲藥典中賦形劑及其檢驗方法所存在的潛在差距提供更嚴謹的建議。EXS WP 之專家組成主要包括與賦形劑相關之各工作小組代表，並視需要邀請其他專家（審核員、官方藥品管制實驗室網絡（network of official medicines control laboratories, OMCLs）成員及研發人員）加入。

EXS WP 之工作時程規劃如下：本次會議提出申請成立 EXS WP；如獲同意，希望於 2022 年 11 月通過小組專家與主席提名案；預計於 2023 年第一季度召開第一次專家會議討論工作重點與方向，待專家會議運作順暢後，再邀請利害關係人參與相關會議。

二、藥典討論小組（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）報告

PDG 係由 EDQM（歐洲藥典）、日本醫藥品暨醫療器材管理局（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）（日本藥典）及美國藥典委員會（美國藥典）三方於 1989 年所成立之藥典討論小組，致力於藥典通則與賦形劑個論之協和化，使試驗方法與規格具有共同的品質標準。

歐洲藥典秘書處同仁報告近期 PDG 工作進度，分述如下：

- (一) PDG 預計完成 31 篇通則與 60 篇賦形劑個論之協和化，截至 2022 年 2 月止，PDG 已完成 29 篇通則與 48 篇賦形劑個論之協和化。
- (二) PDG 於 2021 年 11 月開始推動全球成員擴展試辦計畫（the pilot for global expansion of membership），期望達成全球藥典標準一致化。PDG 邀請其他國家藥典申請加入該計畫，通過申請者，將自 2022 年 10 月起開始參與 PDG 相關藥典討論會議，1 年後評估是否成為 established member，這將是 PDG 成立 32 年來，首次有歐洲藥典、日本藥典及美國藥典以外之藥典參與。截至 2022 年 4 月 15 日申請截止日，共收到 4 個藥典提交參與計畫之資料，刻正審查中。
- (三) 2021 年 PDG 啟動維護 ICH Q4B annexes 3 篇（Annex 6: Uniformity of dosage units, Annex 7: Dissolution, Annex 8: Sterility test），邀請 ICH 法規會員參與，計有韓國藥典（Korean Pharmacopoeia）與中華藥典

(Taiwan Pharmacopoeia) 參與，PDG 刻正整理與撰寫完整的評估報告，擬於 2022 年 11 月 ICH Assembly 報告協和化文本比對結果。

三、Restrictions on PFAS

全氟烷化合物 (Polyfluoroalkyl substances, PFAS) 是指至少含有一個完全氟化的甲基 (CF₃-) 或亞甲基 (-CF₂-) 碳原子之物質 (不含任何 H/Cl/Br/I 原子)，除少數例外情況外，任何具有至少一個全氟甲基 (CF₃-) 或一個全氟亞甲基 (-CF₂-) 之化學物質都是 PFAS。PFAS 會轉化為永久性物質，導致不可逆的環境暴露與累積；當 PFAS 釋放到環境中時，欲去除將變得非常困難且成本極高；已有一些文獻記載 PFAS 對於人類與環境皆具有毒性，且屬於生物累積性物質。

2021 年 7 月，德國等 5 個國家聯合向歐洲化學品管理局 (European Chemicals Agency, ECHA) 提出限制 PFAS 之製造、銷售及使用。該提案目前為意見徵詢階段，截止日為 2023 年 1 月 13 日。

倘通過限制使用 PFAS，盤點歐洲藥典可能受到的影響，主要是大概有 100 篇個論之含量或鑑別法，添加少量三氟乙酸 (trifluoroacetic acid, TFA) 作為液相層析之移動相；亦初步比對藥典個論之化學結構，28 項含有三氟甲基 (CF₃)、Fulvestrant (2443) 含有 C₂F₅ 基及 Sevoflurane (2269) 含有 C₃F₆ 基。

有關 PFAS 除了 REACH 的提案外，歐盟之歐洲綠色政綱 (European Green Deal) 亦於 2022 年 4 月提出氟化溫室氣體 (F-gases) 法規修正案，對於某些最可能增加全球暖化的氟化溫室氣體應管制，朝逐步禁用或採配額管理作為。該草案列出溫室氣體配額之物質，惟有部分品項為歐洲藥典所收載，如吸入性麻醉劑 Isoflurane (1673)、Sevoflurane (2269) 及藥用推進劑 Norflurane (2257)，值得注意的是 Desflurane (1666) 自 2026 年 1 月起禁止使用，倘有特殊需要，必須提出申請並提供佐證資料，且需經主管機關及歐盟執委會核可。

四、Removal of DEHP from Ph. Eur. texts on packaging materials

歐盟執委會 (European Commission) 於 2021 年 11 月修訂 (EC) No 1907/2006 之 Annex XIV，對含有 DEHP (鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯，bis(2-ethylhexyl)phthalate) 作為塑化劑的產品將取消其豁免，並訂定 2 個落日期限：

自 2024 年 12 月 14 日起，含有 DEHP 之直接接觸藥品包裝物質（immediate packaging）將禁止使用；自 2025 年 5 月 27 日起，含有 DEHP 之醫療器材將禁止使用（圖二），此法規即將影響歐洲藥典已收載包裝材料通則之內容。

Change in EU regulation

- In November 2021 the European Commission amended Annex XIV to regulation (EC) N° 1907/2006
- Exemptions of DEHP removed
- Setting of 2 sunset dates for DEHP used in health products :
 - DEHP in **immediate packaging of medicinal products** to be phased out by **14 December 2024**
 - DEHP in **medical devices** to be phased out by **27 May 2025**

圖二、Change in EU regulation（資料來源：會議資料）

歐洲藥典將 DEHP 視為一種塑膠添加物，為聚（氯乙烯）材料的主要成分之一，佔總成分之 40%。而歐洲藥典內文有關 DEHP 之敘述主要出現於通則及概論/試劑中，其因應策略如下：

考量歐盟將自 2024 年 12 月 14 日起禁用含有 DEHP 之直接接觸藥品包裝物質，需立即啟動通則 3.1.14. Materials Based on Plasticised Poly (Vinyl Chloride) for Containers for Aqueous Solutions for Intravenous Infusion 修訂計畫。Group of Experts No. 16 (Plastic materials, plastic containers and closures) 規劃向國家主管機關（national competent authorities, NPAs）與國家藥典機關（national pharmacopoeia authorities, NCAs）申請查詢 DEHP 之替代品，並聯繫製造商提供替代品資訊加速通則之修訂。後續編修期程如下：2023 年 4 月 1 日於 Pharmeuropa 35.2 公布修訂通則草案；徵詢意見截止日期為 2023 年 9 月 1 日；若無意見將送歐洲藥典委員會第 177 次會議（2023 年 11 月）審查，通過後，通則 3.1.14.將收載於歐洲藥典補篇 11.6（2024 年 7 月），並自 2025

年 1 月 1 日施行。

歐洲藥典補篇 9.6 已收載 3 篇含 DEHP 之替代品通則，包括 3.3.2. Materials Based on Plasticised Poly (Vinyl Chloride) for Containers for Human Blood and Blood Components、3.3.3. Materials Based on Plasticised Poly (Vinyl Chloride) for Tubing Used in Sets for the Transfusion of Blood and Blood Components 及 3.3.5. Empty Sterile Containers of Plasticised Poly (Vinyl Chloride) for Human Blood and Blood Components。Group of Experts No. 16 將配合歐盟 2025 年 5 月 27 日起禁用含有 DEHP 於醫療器材措施；擬刪除前述通則中有關 DEHP 內容，於 2023 年 10 月 1 日 Pharmeuropa 35.4 公開草案；意見徵詢截止日期為 2024 年 2 月 28 日；續彙整各界意見修正後送歐洲藥典委員會審查（2024 年 6 月第 179 次會議），草案通過後，收錄於歐洲藥典補篇 11.8；生效日期為 2025 年 7 月 1 日。

五、General chapter on mRNA vaccines: proposed alternative way forward following the EDQM conference Quality requirements for nanomedicines: which role for the European Pharmacopoeia?

關於 mRNA 疫苗與其他奈米藥之議題，相關回饋將於 2022 年 11 月歐洲藥典委員會第 174 次會議報告。RNA 與 DNA 屬大分子活性藥物之成分，需藉由奈米技術合成脂質或聚合物送至人體組織與細胞，此即為 mRNA 疫苗之原理。mRNA 疫苗之標準在歐洲藥典中將被分成原料（核酸）、初始物質（DNA 模板）、賦形劑（脂質成分）、原料藥（mRNA）、成品（mRNA 疫苗），後續將會於相關個論與通則描述各成分之標準，其中 Group of Experts No. 15（Human Vaccines and Sera）將提案新增有關 mRNA 疫苗之通則，闡述 mRNA 疫苗之特性與品質相關之議題。

六、歐洲藥典個論與通則編修決議

本（173）次會議決議通過個論與通則共 46 篇，分別由 12 個專家群組與 4 個工作小組提出，並預計於歐洲藥典補篇 11.2 出版，其中小修（minor revisions）Clindamycin phosphate (0996) 等 14 篇個論，修訂（revised texts）Polysorbate 80 (0428) 等 27 篇個論與 Monoclonal antibodies for human use

(2031) 1 篇，新增 (new texts) Mirabegron (3132) 等 4 篇個論。工作計畫之修訂草案刪除小修 Yohimbine hydrochloride (2172) 等 1 篇個論，會議中提到由於歐盟市場上仍有銷售含此成分之醫藥產品，故建議單獨通過此個論。另，通過修訂個論 Oxytocin (0780)，並將其進一步之修訂加入到未來工作計畫中。

本 (173) 次會議有 5 個專家群組提出新增 6 篇通則與個論至各組工作計畫中，分別為 Control of phenolic antioxidants in plastic materials (2.5.46)、Medicinal gases (3208)、Methacholine chloride (3209)、Methocarbamol (3210)、Recombinant viral-vectored vaccines for human use (5.3.70) 及 Tenofovir disoproxil fumarate (3211)。

另，此次會議通過將 Dapagliflozin propanediol and Metformin hydrochloride tablets 加入 P4 專家群組工作計畫中，這是歐洲藥典中第一個含有 2 個活性成分之製劑個論，配合此工作計畫，預計修訂「Technical guide for the elaboration of medicinal product monographs」，另因歐洲藥典並未收載 Metformin hydrochloride tablets 個論，會員國代表建議是否新增該個論，以使藥典內容更實質化，後續將調查會員國需求後於藥典會議提案。

參、心得與建議

- 一、建議持續參與國際上藥典相關會議，汲取藥典編修經驗，以精進中華藥典與國際間藥典接軌。

本署負責中華藥典編修業務，透過積極參與國際上藥典會議，可瞭解國際藥典編修重點與最新趨勢。本署已於 2013 年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，經由參與該會議可瞭解歐洲藥典最新編修方向，使中華藥典內容與時俱進，並持續精進中華藥典與國際間藥典接軌。

- 二、審視中華藥典內容，以符合國際脈動。

歐盟執委會將分別於 2024 年 12 月 14 日起禁用含 DEHP 之直接接觸藥品包裝物質，2025 年 5 月 27 日起禁用含 DEHP 之醫療器材，而於前述落日期限之後，歐洲藥典中將刪除 DEHP 相關內容。建議可重新審視中華藥典中 DEHP 相關內容，以符合未來的國際趨勢。

- 三、賦形劑於藥品中扮演角色日益重要，積極擴展編修工作

參與本次會議，了解歐洲藥典除在藥典協和化工作努力外，更因應科技進步，積極突破過去編修賦形劑之思維，擬定策略與進度，其過程值得學習，亦可作為中華藥典在擴增賦形劑個論之參考。