

出國報告（出國類別：開會）

**參加歐洲藥典 Group of Expert 10A
第 146 次專家會議**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林美智副組長

派赴國家：法國

出國期間：113 年 8 月 25 日至 113 年 8 月 30 日

報告日期：113 年 11 月 08 日

摘 要

歐洲藥典(European Pharmacopeia, 歐洲藥典)為國際上具代表性之藥典,由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission)負責編撰,而歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, the Council of Europe, EDQM)下之歐洲藥典部門(European Pharmacopoeia Department)負責推動藥典編修事務。歐洲藥典委員會設有專家小組(Group of Expert)及工作小組(Working Party)負責藥典個論草擬與增修訂品項計畫之執行。歐洲藥典委員會成立於 1964 年,隨著其對藥品品質規範制定之影響性,由草創期 8 個國家會員,已擴增至 40 個會員(39 個國家與歐盟),另也開放其他非歐洲地區國家或組織申請加入為觀察員,迄今已有 33 個觀察員。

食品藥物管理署於 102 年正式成為歐洲藥典觀察員,多年來持續參與歐洲藥典委員會會議及 EDQM 舉辦之相關會議,了解其藥典編修主要藉由各國專家協助,遂於 105 年起推薦國內專家成為歐洲藥典專家小組及工作小組委員。110 年再擴大推薦專家,歐洲藥典委員會第 174 次會議通過下一屆專家新聘案,臺灣共有 13 位專家獲選參加 6 個專家小組及 5 個工作小組。出國人員奉派參加歐洲藥典 Group 10A 會議,於 113 年 8 月 27 至 28 日假法國斯特拉斯堡 EDQM 召開之第 146 次會議,會議重點為討論小組目前進行中個論草案。出國人員於本次會議中報告執行 Clomipramine hydrochloride 之 related substances 確認實驗進度,建議調整不純物偵測波長,獲在場委員同意後,繼續執行下階段之工作。

本次 Group 10A 專家會議已就議程所排定項目充分討論,會議決議 5 篇草案將提交歐洲藥典委員會第 180 次會議審議,6 篇於 Pharmedica 公開徵詢,其餘品項繼續研究與探討。參與實體會議與專家交流,實際了解各品目編修歷程、增修訂品目緣由及編修做法,可作為中華藥典編修精進方向。

目次

壹、目的.....	3
貳、過程.....	4
參、會議內容及重點摘錄	5
肆、心得及建議	19
伍、工作照片	20

壹、目的

歐洲藥典(European Pharmacopeia, 簡稱歐洲藥典)為國際上具代表性之藥典, 由歐洲藥典委員會(European Pharmacopeia Commission, 歐洲藥典委員會)負責編撰, 歐洲藥典委員會由 40 個會員(包括 39 個國家與歐盟)所組成, 而歐洲藥典制定主要由歐洲藥典委員會及歐洲藥典委員會之專家小組與工作小組、國家藥典主管機關(National Pharmacopoeia Authorities)及 EDQM 共同努力; EDQM 之歐洲藥典部門(European Pharmacopoeia Department) 負責推動藥典編撰相關行政事務。隨著歐洲藥典影響力, 各國紛紛申請加入。目前該委員會由草創期 8 個國家會員已擴增至 40 個會員(包括 39 個國家與歐盟), 另也接受其他非歐洲地區國家或組織申請成為觀察員, 迄今已有 33 個觀察員。

食品藥物管理署於 102 年正式成為歐洲藥典委員會觀察員, 多年來持續參與歐洲藥典委員會會議與 EDQM 舉辦之相關會議與活動, 並推派國內專家參與歐洲藥典委員會專家會議, 實地學習其編修作業與經驗, 有助提升中華藥典品質。歐洲藥典專家任期三年, 自 105 年起開始推薦國內 3 位專家加入編修專家群後, 108 年再成功推薦 6 位專家加入, 111 年 10 月續推派國內專家參加新任委員遴選, 於 111 年 11 月歐洲藥典委員會第 174 次會議通過專家聘任, 臺灣共有 13 位專家獲選參加 6 個專家小組及 5 個工作小組。

出國人員奉派參加 113 年 8 月 27 至 28 日於法國斯特拉斯堡 EDQM 召開之 Group 10A 第 146 次會議。Group 10A 任務是負責合成與半合成之化學性品目之編撰, 並也協助審查其他小組編修資料。本次出國除參加專家會議討論與專家交流分享編修藥典經驗外, 也於會議中報告執行修訂 clomipramine hydrochloride 之 related substances 確認試驗進度, 以汲取專家意見, 完善此修訂工作。

貳、過程

歐洲藥典 Group 10A 第 146 次專家會議實體會議地點在法國斯特拉斯堡 EDQM，出國人員奉派於 113 年 8 月 25 日啟程參加 2 天的面對面會議。本次會議出席人數計 16 位，參與實體會議專家 9 位，分別來自 OMCL 實驗室 6 位、學校 1 位及業界 2 位；視訊會議專家 3 位均來自業界，請假 6 位，EDQM 同仁 4 位，其中 2 位為小組秘書。本次會議行程/工作紀要如下表：

日期	行程/工作紀要
113 年 8 月 25 日 (日)~ 113 年 8 月 26 日 (一)	啟程 (桃園國際機場-巴黎戴高樂機場-法國斯特拉斯堡)
113 年 8 月 27 日 (二) ~ 113 年 8 月 28 日 (三)	討論 Group 10A 個論資料 會議地點：EDQM 200 室
113 年 8 月 29 日 (四) 113 年 8 月 30 日 (五)	返程 (法國斯特拉斯堡--巴黎戴高樂機場-桃園國際機場)

參、會議內容及重點摘錄

Group of Expert 10A (下稱 Group 10A) 主席 Dr. Langos-Mabboux 致歡迎詞後，正式進入會議，議程項目如下表。

1	Draft Agenda of the 146th Meeting
2	Declaration of Interest
3	Report of the 145th Meeting
4	Extracts of the Draft Reports of Sessions of the Commission
5	International Harmonisation
6	Comments from National Authorities
7	Monographs under Study
8	Requests for Revision
9	Chemical Reference Substances
10	Work Programme
11	Any other business
12	Dates of next meeting

Group 10A 主要負責合成與半合成化學品目之編修，目前小組工作計畫共 73 項，進行中 44 項，規劃中 29 項。各品目編修有來自外界提案、EDQM 認證部門及 DEQM 實驗室提案等，秘書處蒐集意見後，經由電子郵件或每年度第一次會議初專家評估承接新增與修訂品目意見。以下就兩天的會議內容，重點摘錄如下：

一、議程、利益衝突、Group 10A 前次會議紀錄之確認

主席詢問出席委員是否均同意本次會議之議程(Draft Agenda of the 146th Meeting)，均無異議，續請專家逐一確認本次會議擬討論 46 項品目之利益衝

突聲明(Declaration of Interest)資料，經確認無須修正，進入議程第三項，確認 Group 10A 第 145 次會議紀錄(Report of the 145th Meeting)，專家無建議修正事項。

二、歐洲藥典委員會會議重點摘錄(Extracts of the Draft Reports of Sessions of the Commission)

(一)歐洲藥典編修事項

歐洲藥典委員會第 179 次會議重要成果，同意 118 篇文本納入歐洲藥典，其中一篇為 Group 10A 修訂 Thiamazole 個論，將收載於歐洲藥典 11.8，生效日 2025 年 7 月 1 日；亦同意專家小組與工作小組所提建議個論修訂案共 42 項，其中四項 Chlorocresol、Donepezil hydrochloride、Mesalazine 及 Methylthioninium chloride hydrate 屬於 Group 10A 建議品目。

(二)歐洲藥典專家提名作業程序

本案係由歐洲藥典秘書處(下稱秘書處)提案，經與國家藥典主管機關(National Pharmacopoeia Authorities)討論後，決議為現行歐洲藥典會員專家利益聲明資料不須由主管機關彙整後再轉交 EDQM，直接由專家上傳資料至 EDQM 資料庫，然而，此流程變動須修訂相關作業程序，包括 Privacy statement of the European Pharmacopoeia、Guide for the Work of the European Pharmacopoeia、Code of Practice for the work of the European pharmacopoeia 及 Rules of Procedure of the European Pharmacopoeia Commission。

(三)缺藥議題

歐盟執委會(European Commission)、歐洲藥品管理局(European Medicines Agency)及會員國藥政主管機關(the Member States' Heads of Medicines Agencies)於 2023 年 12 月 12 日發布 Union List of Critical Medicines 第一

版，此清單是整併 10 個國家之關鍵藥物清單，超過 200 個藥品品項，目的是為避免歐盟(European Union)/歐洲經濟體區(European Economic Area)可能發生的藥物短缺。歐洲藥典會員代表建議可再增加其他國家清單，秘書處表示必須盤點歐洲藥典中尚未涵蓋的成分，未來可將這些有藥品許可證之成分納入新增個論計畫，並預計於今年 11 月歐洲藥典委員會第 180 次會議上報告規劃與建議案，例如新增個論工作計畫前需先蒐集資料、聯繫國家藥典主管機關，以及評估修訂目前專家小組及工作小組之任務職掌(Term of Reference)等工作。

(四)國際醫藥法規協和會(ICH)指引

有關 ICH 近期公布 ICH Q2(R2)及 Q14 兩指引，秘書處正評估與歐洲藥典相關事務，如更新編修技術指南(Technical guide for the elaboration of monographs, 8th Edition, 2022)工作。

(五)分析品質源自設計工作小組[(Analytical Quality by Design (AQbD) Working Party]

秘書處報告歐洲藥典委員會已成立 AQbD Working Party，該工作小組負責將 AQbD 概念納入歐洲藥典個論分析方法建立之可行性與影響性評估。AQbD 小組提案先蒐集意見後再決定下階段之策略方向，歐洲藥典委員會會議已同意小組建議，後續將由 EDQM 寄發問券，以了解 AQbD 之知識與經驗，以及應用 AQbD 於藥典編修等看法。

三、公開個論草案意見(Comment from National Authority)

(一)Urea (13C)

本篇個論於 1990 年啟動編撰工作，參考現有 Urea 個論內容再增加同位素純度(isotopic purity)測項，於 2004 年公開於 Pharmedica 16.3 徵求意見。因接獲有關同位素純度分析方法建議案，秘書處已聯繫許可證持有者或製造廠提供分析方法、數據及樣品，正待其回復中；至於外界建議參考

他國藥典內容，秘書處已就他國藥典前後兩版本進行比對，發現除分析方法有差異外，檢測同位素質量數亦不同，決議待秘書處詢問原因後，再進行後續編修工作。

(二)Hexetidine

本篇個論修訂後之草案已公開於 **Pharmeuropa 25.1**，期間收到檢測不純物方法意見，秘書處採購不純物標準品已到貨，將由專家執行不純物方法之優化與確效實驗。

(三)Ifosfamide

本篇個論修訂後之草案已公開於 **Pharmeuropa 31.1**，期間收到不純物分析方法之意見。專家報告在實驗過程中，已參考文獻測試多項不純物，由於 **LC-Corona** 僅提高部分不純物之感度而以 **ELSD** 或 **Corona** 檢測器，因多數實驗室無此設備，經討論後建議以質譜偵測器檢測。

(四)Butylhydroxyanisole

本篇個論於 2018 年啟動修訂計畫，修訂後之草案已公開於 **Pharmeuropa 35.1**。期間接獲不純物測項意見，秘書處已連繫許可證持有者與製造商，協助提供廠內之分析數據與樣品，目前已收到樣品 3 批，專家可繼續進行方法探討、樣品測試並評估進而擬定各不純物之建議限量。

(五)Butylhydroxytoluene

本篇個論於 2017 年啟動修訂計畫，秘書處聯繫許可證持有者與製造商，協助提供廠內之分析數據與樣品以執行不純物、含量測定等試驗，修訂後草案已公開於 **Pharmeuropa 35.1**。期間接獲外界意見回饋，今已就外界所提有關檢驗方法文字描述之建議，修改完成，草案將提交歐洲藥典委員會第 180 次會議審議。

(六)Indometacin

秘書處報告本小組提案修訂 **Indometacin**，於 2023 年 3 月經歐洲藥典委員會會議通過列入 **Group 10A** 修訂計畫項目，修訂後草案已公開於

Pharmeuropa 36.1。期間接獲意見 1 則，已回復相關意見，草案將提交歐洲藥典委員會第 180 次會議審議。

(七)Salicylic acid

秘書處報告 Group 10A 於 2021 年 2 月提出修訂 Salicylic acid 個論建議，修訂後草案於 2024 年 1 月公開於 Pharmeuropa 36.1。期間接獲成分名稱命名建議，現已完成修訂，修正後草案將提交歐洲藥典委員會第 180 次會議審議。

四、研究中個論(Monographs under Study)

(一)新增個論(New monographs)

1. Dexmedetomidine hydrochloride

本篇為歐洲藥典委員會第 174 次會議通過，列入 Group 10A 新增計畫項目，秘書處已聯繫 6 家原料藥製造商，協助提供樣品及相關檢測方法與數據，其中 3 家回復有意願，將待資料及樣品齊備後，依檢測項目分別交由兩位專家建立方法。

2. Etoricoxib

本篇為歐洲藥典委員會第 171 次會議通過，列入 Group 10A 新增計畫項目，秘書處已聯繫 13 家原料藥製造商，4 家表達有願意與 EDQM 合作，將提供樣品及相關檢測方法與數據，專家亦同意執行此計畫。

3. Naratriptan hydrochloride

本篇為歐洲藥典委員會第 171 次會議通過，列入 Group 10A 新增計畫項目。EDQM 實驗室同仁報告目前執行進度，已完成溶解度試驗及廠商含量測定法確認，擬納入草案，將繼續執行不純物方法確認試驗，並將依實驗數據草擬不純物規格。

4. Ropivacaine hydrochloride

本篇為歐洲藥典委員會第 171 次會議通過，列入 Group 10A 新增計畫

項目，依據 Group 10A 第 145 次會議決議，由 EDQM 實驗室進行不純物之系統適用性溶液濃度調整試驗，專家則進行 enantiomeric purity 方法確認。

(二)修訂個論(Revised Monographs)

1. Acetazolamide

本篇個論修訂係因接獲廠商意見，目前藥典個論含量測定法準確度較差，建議改用 HPLC 法，同時應用於不純物之分析。然經專家及 EDQM 實驗室實驗後發現，經以不同廠牌儀器與新、舊層析管柱測試，使用某廠牌儀器其主波峰有拖尾現象，決議再調整方法以改善拖尾情形。

2. Acetylsalicylic acid

本篇個論修訂係因接獲會員國代表建議，延長 HPLC 分析時間，以分析滯留力較強的不純物成分，另，廠商提出依目前含量測定法，滴定液消耗量是否符合歐洲藥典個論編修指南規範。專家已依建議案執行不純物分析確認試驗，並評估其溶解度及含量測定方法，以上結果已撰寫草案提交本次會議審查，預計公開於 Pharmeuropa 37.1。至於前次專家會議建議以 HPLC 應用於含量測定，正進行方法適用性評估。

3. Bupivacaine hydrochloride

本篇個論修訂係經歐洲藥典委員會第 167 次會議通過，列入 Group 10A 修訂計畫項目，前次專家會議同意將進行不純物分析方法確效實驗，並依通則 5.11 估算溶解度，由於 EDQM 實驗室目前已執行 Group 10A 多項研究，正詢問其他專家接續本研究。

4. Carbidopa

本篇個論修訂是歐洲藥典委員會第 166 次會議通過，列入 Group 10A 修訂計畫項目，目前 EDQM 實驗室已製備 Carbidopa 波峰鑑定標準品(peak identification CRS)，內含 Carbidopa 及 Impurity K (Carbidopa enantiomer) 做為系統適用性溶液，同時調整對照溶液 (b)之配製，完成 Impurity L

之確認試驗，以上結果已撰寫草案提交本次會議審查，預計公開於 Pharmeuropa 37.1。

5. Chlorobutanol 及 Chlorobutanol hemihydrate

接獲廠商提出 Chlorobutanol 與其半水合物以藥典執行不純物分析時，發現回收率過低，因此 Group 10A 提出修訂個論建議，經歐洲藥典委員會第 167 次會議審查通過。目前由 OMCL 實驗室進行不純物分析方法之優化，以及增加殘留溶媒測項之方法確認研究。

6. Chlorocresol

秘書處報告依 Group 10A 前次會議決議，有關本篇個論修訂提案業獲歐洲藥典委員會第 179 次會議審查通過，本次會議前，已連繫歐盟核准含此物質之許可證持有者及原料藥生產商，提供相關數據與樣品，以協助本篇個論之修訂，目前正待廠商回應。

7. Chlorpromazine hydrochloride

本篇個論修訂係因廠商提出，依目前藥典記載之不純物分析方法執行檢驗，專一性似不足，同時也建議增加鑑別方法及增加親脂性溶劑溶解度之描述，本篇個論修訂提案，業經歐洲藥典委員會第 162 次會議通過後執行。由來自 OMCL 專家介紹近期再對前所開發之方法再優化，提交本次會議審查，並建議再邀相關實驗室參與測試新方法後再公開，決議後續由秘書處分享 OMCL 草案予製造廠，以進行方法測試及評估。

8. Clomipramine hydrochloride

本篇個論修訂原係 EDQM 認證部門提出延長不純物分析方法之分析時間，以將滯留力較強成分完全沖提出來，經歐洲藥典委員會第 165 次會議通過列入 Group 10A 之修訂計畫項目。秘書處取得廠商提供樣品後，於 112 年間邀請出國人員參與該計畫，經評估食藥署實驗室有相關設備與耗材，且不純物分析為藥典個論之重要檢驗項目，承接計畫可實際了解歐洲藥典訂定方法與規格之概況，隨後秘書處再轉知收到廠商提

出兩則疑義，一則為依目前歐洲藥典個論含量測定步驟，以電位滴定所得值較高，另一則為按不純物測項所描述之移動相配製，液面有析出情形。秘書處隨後寄送樣品及不純物標準品至食藥署，目前已完成微調移動相調製步驟，經專家小組同意依調製流程執行不純物分析方法確認實驗，惟於實驗中發現倘依目前藥典所載檢測波長進行偵測，有 3 個成分感度較差。出國人員於本次專家會議中建議調整偵測波長，經出席專家討論後，僅需針對 Impurity F 及 G 以 254 nm 以外的波長進行偵測，將依會議決議繼續完成此部份試驗。而含量測定部分，初步評估略有差異，惟需進一步再試驗或優化方法並評估新方法之適用性。

9. Desipramine hydrochloride

本篇個論修訂係因執行下修總不純物限量實驗時，發現 Impurity B 溶解度不佳而提請修訂，經歐洲藥典委員會第 162 次會議通過列入 10A 工作計畫項目。由於本成分之化學結構與 Imipramine 類似，因此兩成分之不純物確認試驗由同一專家執行，本次會議，該專家也分享其研究進展，如 10. Imipramine hydrochloride 所述。

10. Imipramine hydrochloride

本篇個論修訂係因廠商提出目前藥典記載之不純物分析方法感度似不足及依現有分析時間似無法將所有滯留於管柱內成分完全沖提分析，並建議增加溶解度測試溶劑，Group 10A 提出修訂建議案，經歐洲藥典委員會第 170 次會議通過列入 10A 工作計畫項目。專家分享執行 Imipramine hydrochloride 及 Desipramine hydrochloride 不純物分析實驗結果，推測感度可能與 pH 有關，秘書處整理歐洲藥典與他國藥典層析條件差異，經討論後再請專家測試他國藥典方法，下次會議繼續討論。

11. Desloratadine

本篇個論之建立係依廠商提供資料建立不純物測項，因接獲不同來源之原料藥倘依目前藥典記載方法分析，有與主成分共同沖提或波峰托

尾情形，因此提出修訂建議案，經歐洲藥典委員會第 144 次會議通過列入 Group 10A 工作計畫項目。目前專家持續進行不純物方法確認試驗中。

12. Donepezil hydrochloride

本篇個論修訂係因廠商執行水分測定時，發現無法符合通則規範，向藥典主管機關反映，由其提出修訂水分測項，經歐洲藥典委員會第 179 次會議通過列入 Group 10A 工作計畫項目，目前正洽詢小組內專家完成此修訂計畫。

13. Doxazosin mesilate

本篇修訂草案已公開於 *Pharmeuropa* 34.3，惟公開期間收到建議有關 IR 鑑別項內檢體前處理步驟，經歐洲藥典委員會第 175 次會議通過列入 Group 10A 工作計畫項目。EDQM 實驗室人員報告實驗室已執行兩種再結晶方法，同時展示 IR 圖譜比對結果。專家們同意修訂再結晶程序，並補充說明部分樣品於再結晶過程中，如有溶解度較差情形，可以超音波振盪加速樣品溶解。

14. Metformin hydrochloride

秘書處接獲多家廠商提出執行藥典不純物分析方法確認時，發現再現性不佳，提出如優化分析方法或更換層析管柱材質或移動相等建議。Group 10A 提出修訂建議案，於歐洲藥典委員會第 171 會議通過列入 Group 10A 修訂計畫項目。EDQM 實驗室將依廠商所提資料，執行不純物與含量測定之確認試驗。

15. Metronidazole

秘書處報告廠商已提供廠內分析數據與樣品，檢視廠商方法依藥典方法或微調方法，因此以目前藥典方法執行不純物測定似可行的，預期修訂後之不純物規格應能符合 ICH Q3A 規範。另本次會議前，專家已同意承接此計畫。

16. Naproxen 及 Naproxen Sodium

秘書處報告兩篇個論修訂於 2019 間即已進行不純物修訂工作，接著也完成 IR 鑑別、溶解度及含量測定等項目之研究，但因故離開小組使得修訂工作暫停，秘書處已依前專家執行成果撰寫草案提供委員審查。專家表示鏡像異構純度(enantiomeric purity)移動相組成，是否考慮改以毒性較低溶劑取代正己烷。另 EDQM 實驗室已同意接手後續工作，預計先完成不純物方法確認後，再進行鏡像異構純度之研究。

17. Nifuroxazide

秘書處報告已邀請專家參加 Nifuroxazide 修訂計畫，專家表示待完成 Acetylsalicylic acid 修訂計畫後，即可執行廠商所建議之不純物分析方法修訂工作。

18. Nikethamide

目前藥典方法有關不純物測項採 TLC 分析，廠商提案以 HPLC 法取代現行方法，以檢測目前未列之不純物品項。本篇個論修訂建議經歐洲藥典委員會第 176 次會議通過列入 Group 10A 修訂計畫項目，而 OMCL 已同意執行修訂計畫。

19. Nitrofurantoin

本篇個論修訂係來自 EDQM 認證部門建議修訂 Nitrofurantoin 不純物測項，經歐洲藥典委員會第 146 次會議通過列入 Group 10A 修訂計畫項目，後續接獲有關鑑別、含量測定、水分及溶解度測項之建議修訂案，秘書處正邀請專家實驗室協助執行本修訂計畫。

20. Paracetamol

本篇個論係因接獲藥典主管機關轉廠商所提修訂建議案，考量目前含量測定項中檢體前處理步驟繁複，需加酸及加熱迴流等過程後再滴定，建議採用 HPLC 方法，送歐洲藥典委員會 177 次

會議通過列入 Group 10A 修訂計畫。秘書處持續與廠商聯繫，請其協助不純物與含量測定方法之測試實驗。另外，EDQM 實驗室人員也報告接獲服務中心(helpdesk service)轉來廠商提問，不純物測項之對照溶液(d)，經 HPLC 分析後增加額外的波峰 1 支，經 EDQM 實驗室初步測試，推測可能與溶液安定性有關，建議草案中需註明溶液之保存條件。

21. Sertraline hydrochloride

本篇個論修訂係因接獲業界反應，目前之不純物測定採定 GC-FID，而不純物相對滯留時間未清楚描述，建議增加說明，經送歐洲藥典委員會第 163 次會議通過列入小組編修計畫項目。秘書處表示也收到 EDQM 服務中心轉來廠商問題，即目前藥典記載含量測定之偵測波長非其最大吸收，建議選擇其他波長。專家目前仍持續優化 enantiomeric purity 分析方法，廠商建議之含量測定修訂案亦併入專家研究計畫內。

22 Sodium benzoate

本篇個論 Halogenated compounds 測項中使用含汞化合物試劑，考量其毒性，建議以 LC 替代，於歐洲藥典委員會第 169 次會議提案通過，列入 Group 10A 修訂計畫項目。後續又接獲多項建議，包括鑑別測項，建議刪除苯甲酸鹽的反應(b)及(c)、增加 IR 鑑別，建議補上非水溶媒之溶解度及含量測定項降低樣品使用量，滴定偵測模式改用電位法，以上修訂項目已分別由來自 OMCL 及業界執行中。

23. Urea (0743)

秘書處報告過去幾年接獲有關修訂 Urea 個論之含量測定法，也於歐洲藥典委員會第 163 次會議提出修訂計畫，獲同意。專家將對廠商所提供 HPLC 方法確認含量測定之適用性評估，若可行，將進行不純物分析評估，至於吸濕性(hygroscopicity)及銨離子(ammonium)測項也將依藥典通則進行確認。

五、修訂個論建議案(Requests For Revision)

(一)Ethionamide

EDQM 認證部門於 Group 10A 前次會議提案修訂 Ethionamide 不純物分析方法，以分析新特定不純物成分，業經專家會議同意。秘書處說明再向歐洲藥典委員會提出修訂建議案前，已聯繫廠商協助，提供該原料藥之不純物相關檢測數據與樣品，同時也必須確認歐洲核准藥品之原料藥來源是否為相同廠商，待資料齊備後，再提建議案。

(二)Salbutamol sulfate

EDQM 認證部門提案修訂 Salbutamol sulfate 不純物分析方法，並檢附廠商多批分析數據，Group 10A 同意所提修訂建議案，後續將提交歐洲藥典委員會第 180 次會議審議。本篇個論自 2021 年起開始進行不純物方法測試研究，經比對廠商建議增加不純物之相對反應因子數值，結果與專家研究結果接近；也調整對照溶液配製方法，前述成果將併入本篇修訂草案。若修訂建議案獲歐洲藥典委員會會議同意列入 Group 10A 修訂計畫，草案預計公開於 Pharmedica 37.1。

(三)Isoprenaline HCl

EDQM 認證部門提出延長分析時間以檢測三種新不純物之建議案，專家會議同意，將提交歐洲藥典委員會第 180 次會議審議。目前正等待廠商提供樣品及數據中。

(四)Allopurinol

為增加管控 Allopurinol 不純物成分，EDQM 認證部門提出修訂 Allopurinol 不純物分析方法建議，然檢視廠商所提交該不純物含量數據均小於 0.05%，專家會議決定暫緩此修訂案。

六、化學性對照成分(Chemical reference substance)

EDQM 實驗室不定期寄送對照標準品資料予專家，就檢驗數據與圖譜進行

通訊審查，倘專家無修正建議，資料將提交歐洲藥典委員會備查。本次會議彙整專家同意 12 項標準品分析資料。標準品檢測項目除依藥典個論記載方法進行含量測定(如液相層析法)或鑑別(紅外光光譜)或系統適用性測試外，標準品本身亦以高解析質譜儀、核磁共振光譜儀、元素分析儀等儀器測定，確認結構，也依成分特性執行水分或灰分或殘留溶媒等測定，扣除前述不純物含量後，含量列於 leaflet 上。

EDQM 實驗室同仁報告針對 Metoclopramide 及 Metoclopramide hydrochloride monohydrate 兩成分之不純物測項之 TLC 方法優化。除以呈色法偵測外，另增加 UV 254 nm 檢測，降低測試溶液濃度、調整對照溶液配製與濃度並加入系統適用性測試溶液，經專家審查後，將公開草案於 *Pharmeuropa* 37.1。

七、其他事項

(一)不純物管制(Impurities control)

秘書處已盤點 Group 10A 負責 43 篇個論之不純物所載內容，完全不符合 ICH Q3A 規範有 36 篇、屬於獸醫用藥，但未遵循通則 2034 規定 3 篇及屬於賦形劑，但不完全符合總論 51000 規範有 6 篇。續將不符合者再細分如下原因：1. 無不純物測項，2. 雖有不純物測項，但缺少不純物名稱與化學結構表。3. 以 TLC 分析不純物，使用列屬高關注物質之溶劑，且尚未啟動修訂規劃。4. 缺少非特定不純物之限量標準。5. 雖列有非特定不純物限量標準，但卻未達鑑定閾值。6. 未提供判定特定不純物於層析圖之滯留時間。7. 缺少不純物總量之限量標準。8. 缺少可忽略值/報告閾值。9. 可忽略值未符合總論規範。經分析後不符合原因可能由 1 至 4 個組合而成，隨著修訂計畫逐漸啟動，目前有 18 篇個論在修訂中。

(二)Pseudoephedrine hydrochloride、Ephedrine hydrochloride、Ephedrine hydrochloride, racemic、Ephedrine 及 Ephedrine hemihydrate

延續 Group 10A 第 145 次會議討論啟動修訂 Ephedrine 相關個論計畫，

經查歐洲藥典收載 Ephedrine 相關個論共 5 篇，其中 3 篇個論以 TLC 法檢測不純物，Pseudoephedrine hydrochloride 雖以 HPLC 法檢測不純物，但其他任一不純物限量 0.5%，高於 ICH 規定 0.10%。Ephedrine HCl 之非特定不純物限量 0.1%，而實際測得值為 0.10%。因此可參考歐洲藥典方法優化後檢測其他 3 成分。秘書處於會前聯繫小組內來自業界專家，專家表示該公司有 Ephedrine HCl 及 Pseudoephedrine hydrochloride CEP，也參考歐洲藥典完成確效。另，上述 5 種成分除 Ephedrine hydrochloride, racemic，其餘 4 種成分建議增加 enantiomeric purity 測項。專家詢問未來是否有機會以 HPLC 取代滴定法作為含量測定之方法。秘書處建議，在決定編修 ephedrine, ephedrine hemihydrate, ephedrine HCl, racemic 前，向國家藥典機關詢問，是否有核准之產品含上述三成分。倘經確認這 3 種成分均不在核准的產品，將向歐洲藥典委員會提出建議終止修訂這三篇個論。反之，如果有成分被批准，秘書處將嘗試聯繫相關原料藥製造商，提供廠內批次檢驗數據與樣品，以協助個論的修訂。

(三) Brompheniramine maleate

廠商透過 EDQM 服務中心轉達建議修訂 Brompheniramine maleate 個論之不純物測項，認為精密度不佳可能與溶劑揮發有關，此提案已經專家會議小組討論後同意，再決定是否啟動修訂工作前，需有廠商提供樣品以供測試，秘書處已聯繫廠商提供樣品，目前等待中。

(四) 含量測定-滴定法確效(Validation of titrimetric assay procedures)

秘書處說明近期分享滴定法計算模板予幾位專家使用之心得，專家建議，因滴定模式有不同，再增加轉折點滴定與反滴定法模板，透過模板可快速計算確效數據是否符合允收標準。

肆、心得及建議

一、了解國際藥典之編修趨勢，厚植藥品品質檢驗能力

本次會議討論原料藥與賦形劑個論修訂 30 多篇，以修訂不純物分析方法最多。修訂方向如原有方法再優化、以一種分析技術經微調分析條件可適用於如不純物與含量測定、以多數實驗室既有的設備做實驗設計與方法開發、增加分析新不純物成分並研擬限量規格、減少標準品或化學滴定液之使用量及降低毒性物質或高關注物質之使用量，達到節省經費降低對環境影響目的，以上可做為中華藥典編修策略與精進藥品檢驗技術能力。

二、持續參與國際藥典編修小組活動，學習其精隨並分享實務經驗

本次出國實地了解歐洲藥典編修品目過程，自意見與資料蒐集開始，接續利害關係人溝通聯繫、實驗材料之取得、實驗規劃、設計與執行、結果草案產出、公開徵詢意見回饋增加修訂項目、完稿送審議等流程，同時掌握修訂歷程及緣由並留下資料建檔，務實的每一步驟，讓藥典內容更佳完整。出國人員有機會於會中分享不純物實驗進度，與專家交流建立友好關係，對於專家提問技術性極細微問題，更加佩服。

三、建立編修作業文件，加速藥典創新

歐洲藥典雖以原料藥、生物藥品為主，近年亦不斷新增化學藥品個論，擴大其國際影響力。考量賦形劑於藥品中扮演角色日益重要，新成立賦形劑策略小組；因應 ICH Q14 指引公布，以品質源於設計概念之方法開發，成立 AQbD 工作小組，因此，修訂相關專家小組及工作小組任務執掌以利小組運作順遂，制定或修訂符合國際規範之技術指導文件，做為專家在執行個論確效或確認試驗之參考，中華藥典自第 8 版開始收載國人自行開發之特色化藥品，可參考學習歐洲藥典之制度與規劃，加速藥典創新接軌國際。

伍、工作照片

