

出國報告（出國類別：國際會議）

## 參加「2019年歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡年會」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：巫博智技士

派赴國家：英國

出國期間：中華民國 108 年 5 月 12 日至 5 月 17 日

報告日期：中華民國 108 年 7 月 18 日

## 摘要

歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡（General European OMCL Network, GEON）由歐盟執委會（EU Commission）與歐洲理事會（Council of Europe）於 1994 年共同成立，並授權歐洲藥品品質與衛生保健局（European Directorate for the Quality Medicine & HealthCare, the Council of Europe, EDQM）負責相關活動。本署生物藥品實驗室業於 107 年 3 月 2 日正式成為網絡成員，爰具參與年會之資格。參與該會議可獲取歐洲官方藥品實驗室間檢驗技術與檢驗資料等最新專業知識與經驗，有助於本署爭取參與跨國合作進行藥物品質檢驗方法研究及生物性國際標準品共同標定研究，持續提升國家實驗室檢驗能力與國際接軌，確保國人用藥品質及安全。

有鑑於我國使用之疫苗等生物藥品多來自於歐洲，且近期我國曾發生流感疫苗變色等事件，為即時掌握國際生物藥品品質相關訊息，本署刻正辦理與歐盟生物藥品官方批次放行網絡簽署合作備忘錄，並與負責該業務之專家討論相關申請事宜，期盼簽署及早完竣，以利未來雙方合作及資源互享，共同維護國際生物藥品品質安全。另順道參訪英國國家生物標準品暨管制研究所（National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC），與相關實驗室之專家會面進行技術交流與討論，保持與強化國外友人之溝通管道，持續掌握國際醫藥品管理或藥典編修發展趨勢，提升我國醫藥品管理，保障國人用藥品質及安全。

## 目錄

壹、	前言與目的.....	4
貳、	行程及工作紀要.....	6
參、	會議內容重要摘錄.....	7
肆、	英國國家生物標準品暨管制研究所參訪 .....	25
伍、	心得與建議.....	28
陸、	附錄.....	30

## 壹、 前言與目的

歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡 (General European OMCL Network, GEON) 由歐盟執委會 (EU Commission) 與歐洲理事會 (Council of Europe) 於 1994 年共同成立，並授權歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality Medicine & HealthCare, the Council of Europe, EDQM) 負責相關活動。歐洲總體官方藥品管制實驗室年會由歐洲國家之成員輪流籌辦，並由 EDQM 生物標準化暨官方藥品管制實驗室網絡和醫療保健部門 (Biological Standardization, Network of OMCL and HealthCare Department, DBO) (以下簡稱 EDQM 秘書處) 協助辦理，成員間藉由年會就實驗室品質管理、檢驗方法開發、能力試驗計畫、市售產品後市場監測及生物性國際標準品共同標定研究計畫等內容進行技術交流及資源互享，持續提升對藥物品質管制能力。本署生物藥品實驗室業於 107 年 3 月 2 日正式成為網絡成員，爰具參與年會之資格。

本年度會議於 108 年 5 月 13 日至 5 月 17 日於英國倫敦召開，其會議涵蓋一般性活動 (大會、生物藥品會議及化學藥品會議)、摻偽假冒及不法藥品工作小組會議及限歐盟或歐洲經濟國家之網絡成員特定活動，如歐盟中央授權核准產品 (centrally authorized products, CAP) 抽樣計畫、互認程序 (mutual recognition procedure, MRP) 與分散式審查程序 (decentralized procedure, DCP) 之核准產品後市場監測計畫及歐盟生物藥品官方批次放行 (Official Control Authority Batch Release, OCABR) 等會議。本次獲邀參與其中 3 天會議，瞭解 GEON 相關運作及活動，並獲取國際檢驗發展趨勢與未來挑戰。除此之外，並與負責歐盟生物藥品官方批次放行網絡 (EU OCABR network) 專家討論合作備忘錄申請相關事宜，有利於合作備忘錄簽署早日完竣。另藉由赴英國倫敦參加會議同時

參訪英國國家生物標準品暨管制研究所(NIBSC)，與相關實驗室之專家會面進行技術交流與討論，增進國際合作交流。本次奉派出國開會，期能達成以下目的，

- 一、汲取國際間最新檢驗技術與檢驗資訊，提升國家實驗室對藥物品質管制能力與國際接軌，完善我國品質管制評估體系。
- 二、持續與歐洲官方藥品管制實驗室代表建立溝通管道，強化國際合作關係，爭取參與生物性國際標準品共同標定研究，提升國際能見度。
- 三、與 EU OCABR network 簽署合作備忘錄早日完竣，俾利本署即時掌握國際第一手生物藥品放行相關資訊，確保相關產品品質，保障國人用藥安全。

,

## 貳、 行程及工作紀要

本次奉派於 108 年 5 月 12 日啟程赴英國倫敦參加歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡年會，於 108 年 5 月 17 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 05 月 12 日(日)	啟程(台北-英國倫敦)
108 年 05 月 13 日(一)~ 108 年 05 月 15 日(三)	參加「歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡年會」
108 年 05 月 16 日(四)	參訪英國國家生物標準品暨管制研究所(NIBSC)
108 年 05 月 16 日(四)~ 108 年 05 月 17 日(五)	返程(英國倫敦-台北)

## 參、 會議內容重要摘錄

本年度(2019 年)歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡年會由英國藥物與保健產品法規管理局(MHRA)及英國國家生物標準品暨管制研究所(NIBSC)共同主辦，會議涵蓋一般性活動(如大會、化學藥品會議、生物藥品會議)、摻偽假冒與不法藥品工作小組會議及限歐盟或歐洲經濟國家網絡成員參與之特定活動等會議，首先由 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 進行開幕致詞，感謝主辦單位籌畫，並歡迎各國代表與會，及感謝各成員對於網絡內事務之貢獻，據統計於 2018 年網絡成員共完成約 1,300 件後市場監測計畫、超過 26,000 批次之生物藥品官方批次放行檢驗及約 5,000 件不法藥物之檢驗，並勉勵成員應持續努力，以維護公共健康。除此之外，對於 EDQM 秘書處主管 Dr. Karl-Heinz Buchheit 即將於今年底退休，Dr. Susanne Keitel 對其感到不捨並對其貢獻致上最高敬意。

本次獲邀參與其中 3 天會議，瞭解歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡相關運作及活動，相關內容重點摘錄如下：

### 一、 大會

#### 1. GEON 諮詢小組(advisory group) 2018 至 2019 年活動報告

GEON advisory group 主席 Dr. Patricia Courselle 報告 2018 年至 2019 年小組活動情形及未來工作規劃，自 2018 年 7 月至 2019 年 3 月，小組共計召開 4 次會議(包含 2 次實體會議及 2 次電話會議)，討論內容包含網絡內品保文件增修訂、2017 版 ISO17025 與網絡內品保文件之差異分析(gap analysis)、聯合稽核(Mutual Joint Audit, MJA)改善計畫、提議能力試驗計畫報告納入量測不確定度等議題，並利用 SWOT 分析網絡未來發展之可能面臨議題及挑戰，鼓勵成員應共同合作，互享經驗及資源，

為公共健康創造出更多價值，俾利獲取更多單位之支持及援助以達永續經營。

## 2. 會員議題

網絡總計有 71 個會員及 1 個停權會員，最新加入之會員為摩爾多瓦共和國(Republic of Moldova)之官方藥品管制實驗室(圖一)，而土耳其藥品及醫療器材管理局 ( Turkish Medicines and Medical Devices Agency ) 刻正辦理會員加入申請，已於 2019 年第 1 季完成專家實地稽核，預計於 2020 年可加入該網絡。

**GEON membership status**

**New full member (71<sup>st</sup>):**

Medicines and Medical Devices Agency-  
Quality Control Lab of Medicines  
Chisinau , Republic of Moldova



after successful application procedure and successful MJA closed in July 2018

GEON Annual Meeting London, General Session, May 2019

**sciensano**

**edqm**  
European Directorate for the  
Quality of Medicines & Healthcare

圖一：新加入網絡之成員(資料來源：會議簡報)

## 3. 實驗室品質管理系統(Quality Management System; QMS)議題— 聯合稽核(Mutual Joint Audit, MJA)/聯合訪查(Mutual Joint Visit, MJV)

(1) 2019 至 2020 年稽核/訪查/訓練計畫



EDQM Dr. Katrin Kollist 報告 2019 至 2020 年稽核與訪查之規畫，總計有 12 個 MJA 計畫與 1 個 MJV 計畫。2020 年將有 16 個官方藥品管制實驗室(OMCL)的聯合稽核認證(MJA attestation)效期到期，其中已有 10 個 OMCL 於會議期前提出申請。另哈薩克之 OMCL 向 EDQM 提出訪查訓練申請，內容包括物化分析檢驗、醫療器材檢驗及生物檢驗。

## (2) 聯合稽核程序改善

為符合新版 ISO17025 之要求，導入風險管理思維，針對原聯合稽核程序不合適地方進行改善，其建議如下：

- a. 提議聯合稽核認證(MJA attestation)年限自 3 年半延長為 4 年。
- b. 稽核員需對缺失進行評估，針對各缺失依其難易度要求完成矯正。
- c. 對於特定情況下，其矯正措施繁複難以書面審查瞭解，稽核員可要求再次進行實地查核。
- d. 聯合稽核統籌者應考量各 OMCL 矯正措施執行狀況，調整下次稽核範圍及相對資源。
- e. 基於風險管理思維，可依稽核之方法複雜度適當調整技術層面稽核範圍。

另外，根據去年問卷調查，有 55%之 OMCL 建議針對查核缺失予以分級，並區分為主要與次要缺失，MJA 改善工作小組針對該建議進行可行性評估研究，研究結果顯示查核員對於缺失分級定義難有相同標準，且考量缺失皆須於限期內完成改善，該分級建議對於整體聯合稽核程序之附加價值不大，然依風險管控思維，工作小組提議有其必要針對各項缺

失要求矯正完成期限。

### (3) 聯合稽核轉換

為使稽核員及被稽核者更瞭解 ISO17025 新舊版間差異，EDQM 除辦理實務教育訓練課程外，亦進行差異分析(gap analysis)，該分析不僅提供稽核者用來評估準備其稽核重點，並協助被稽核者瞭解該實驗室之品質系統管理應改善之處及相關建議。於新舊版轉換過渡時期，對聯合稽核有以下建議：

- a. 有關各項矯正措施完成日期應由被稽核實驗室自行訂定，而稽核者予以審查同意。
- b. 矯正措施應依新版稽核要求來執行。
- c. 特殊情況下可執行追查稽核(surveillance audits)。

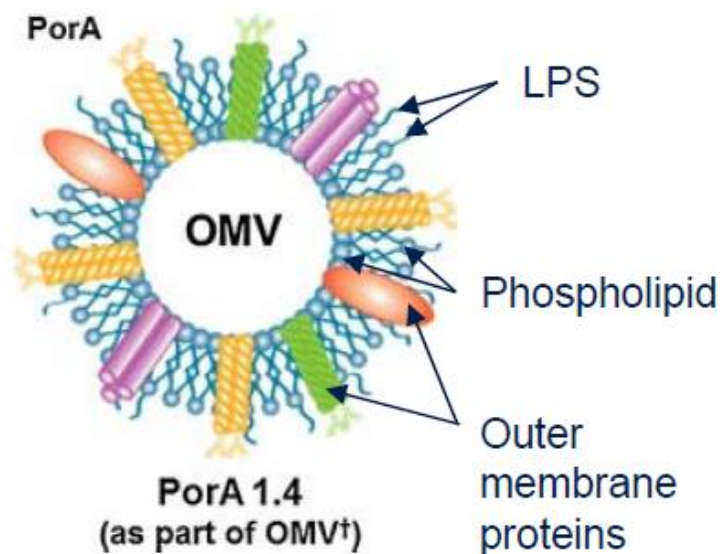
### 4. GEON 諮詢小組成員遴選

GEON 諮詢小組是由 GEON full member 遴選的 8 位代表所組成，每兩年需重新遴選，可連任一次，任期最長可達四年，成員職權包含協助 GEON 運作、針對 GEON 討論議題與工作計畫給予建議。本次年會通過 4 位新成員，分別來自德國 PEI 的 Dr. Detlef Bartel、法國 ANSM 的 Dr. Denis Chauvey、葡萄牙 OMCL 的 Dr. M.J. Portela 及愛爾蘭 HPRA 的 Dr. Kevin O'donnell，而現任主席 Dr. Patricia Courselle 於今年底將達任期年限，明年將由英國 MHRA Mr. Stephen Young 接任主席。

### 5. GEON 共同議題－單核球活化試驗法

流行性腦脊髓膜炎係因奈瑟氏腦膜炎雙球菌感染引起，隨著

區域不同，流行型別亦有所差異，B 型血清群腦膜炎球菌近年來逐漸成為許多國家流行之主要致病原。預防 B 型流行性腦脊髓膜炎疫苗(Bexsero)於 2013 年經歐盟核准上市，然該疫苗結構複雜(圖二)，且相較於其他疫苗於臨床試驗產生較高反應原性(reactogenicity)，其高反應原性歸因於疫苗外膜囊泡(outer membrane vesicle, OMV)上之細菌內毒素含量及其他非內毒素之熱原因子。

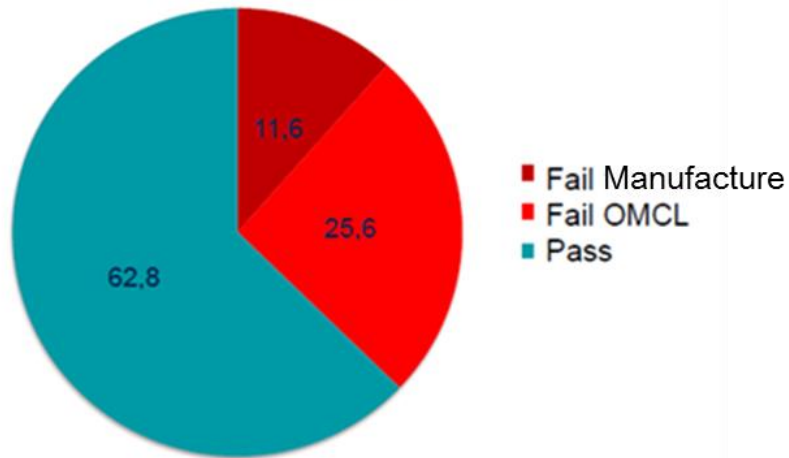


圖二：B 型流行性腦脊髓膜炎疫苗結構

(資料來源：會議簡報)

該類產品剛上市時，歐盟生物藥品官方批次放行產品個別指引(product specific guideline)依原廠檢驗方法要求 OMCL 於產品批次放行檢驗須執行家兔熱原試驗及細菌內毒素試驗，然統計數據顯示無論原廠或 OMCL 皆發生試驗高失敗之情形(圖三)，因此該方法較不適用於例行性批次放行檢驗。

Percentage of Batches submitted 2013 Campaign



圖三：原廠或 OMCL 執行 Bexsero 批次放行檢驗狀況

(資料來源：會議簡報)

為解決該問題，英國 NIBSC 與原廠合作建立單核球活化試驗 (monocyte activation test, MAT) 作為替代方法。單核球活化試驗係用於檢測或定量可活化人類單核球或單核細胞促使釋放內源性促發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines) 之試驗，該方法可用來偵測產品中是否存有熱原因子。經共同標定研究後，結果顯示單核球活化試驗相較兔熱原試驗更為穩定，且各實驗室之試驗結果一致性高。英國 NIBSC 於 2014 年 5 月向網絡內提議以單核球活化試驗取代兔熱原試驗作為該類產品例行性批次放行檢驗，已獲同意納入歐盟生物藥品官方批次放行產品個別指引。

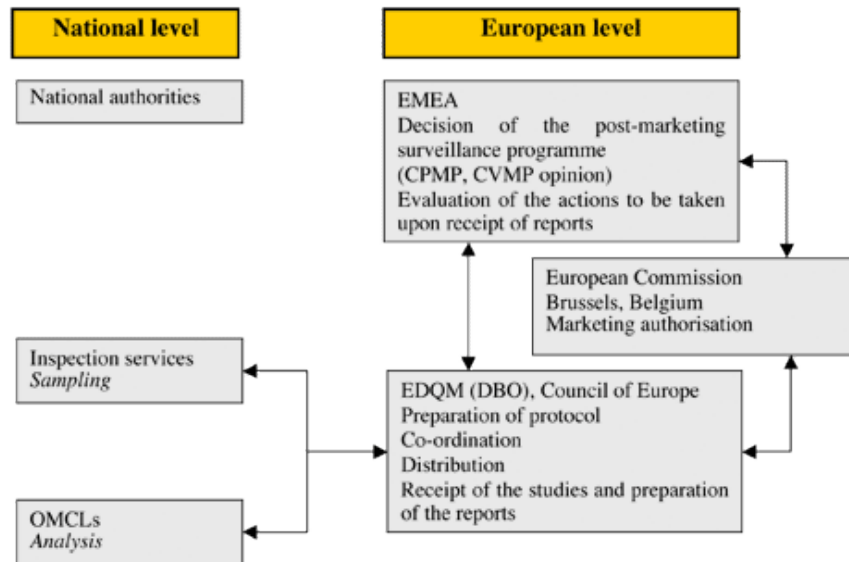
## 6. GEON 共同議題-合作打擊不法單株抗體製劑

單株抗體製劑係由基因重組技術於哺乳類細胞培養產製，批次間之製程差異大，且恐有宿主細胞核酸或蛋白質殘留之風險，另其高成本及高單價之特性，成為不肖人士製造偽劣藥之新標的。近年來，國際不法單株抗體製劑事件陸續發生，如 2014 年歐盟查獲乳癌標靶用藥 Trastuzumab (Herceptin) 不含活性成分物質(active ingredients)及 2016 年德國不肖藥師以生理食鹽水稀釋抗癌標靶藥物，降低藥物成本販賣牟取暴利等事件，該些事件引起各國衛生主管機關重視，據統計常見不法單株抗體製劑樣態為稀釋而致，因此效價試驗(potency assay)為鑑驗該不法樣態不可或缺之方法，然國際藥典尚未收載相關檢驗方法，且缺乏試驗所需之對照參考物質，有鑒於此，合作打擊不法單株抗體製劑為當務之急。

為杜絕不法單株抗體製劑於歐洲市場流竄，德國聯邦血清暨疫苗管理局(Paul-Ehrlich-Institute, PEI)專家於 2018 年 10 月向秘書處提議成立單株抗體檢驗工作小組，期藉由各 OMCL 檢驗技術互享，共同防範不法事件再度發生。該工作小組於本次年會報告其工作進度，並說明面臨的挑戰，其挑戰包括效價試驗材料取得(包括細胞株及對照標準物質等)及試驗方法選擇等，引起專家於會議上熱烈討論。工作小組預計於今年 9 月再次召開會議討論，並規劃辦理偽生物藥實務訓練課程訓練課程，共同打擊不法單株抗體製劑，確保用藥品質及安全。

## 7. 歐盟中央授權核准產品(centrally authorized products, CAP)

新藥申請上市於歐盟有「中央授權核准 (Centrally authorization)」及「國家授權核准(National authorization)」兩種途徑，所謂「中央授權核准」指的是新藥查驗登記通過歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)核准，獲核准之藥品可於歐盟轄下會員國同步獲得國家上市許可。為了確保中央授權核准產品上市後品質安全及有效性，EMA 與 EDQM 相互合作進行中央授權核准產品抽樣及檢驗計畫(CAP sampling & testing programme)，其權責分工詳如圖四所示。



圖四：中央授權核准產品抽樣及檢驗計畫權責分工

(資料來源：會議簡報)

EDQM 與 EMA 近期簽訂新合作協議，針對高風險產品獨立進行抽樣及檢驗計畫，協議內容新增 parallel distribution programme、biosimilars programme 及 ad-hoc API testing programme 等 3 項計畫。

(1) Parallel distribution programme：所謂「parallel distribution」

意指由獨立於營銷授權的製藥公司將產品從某成員國分配

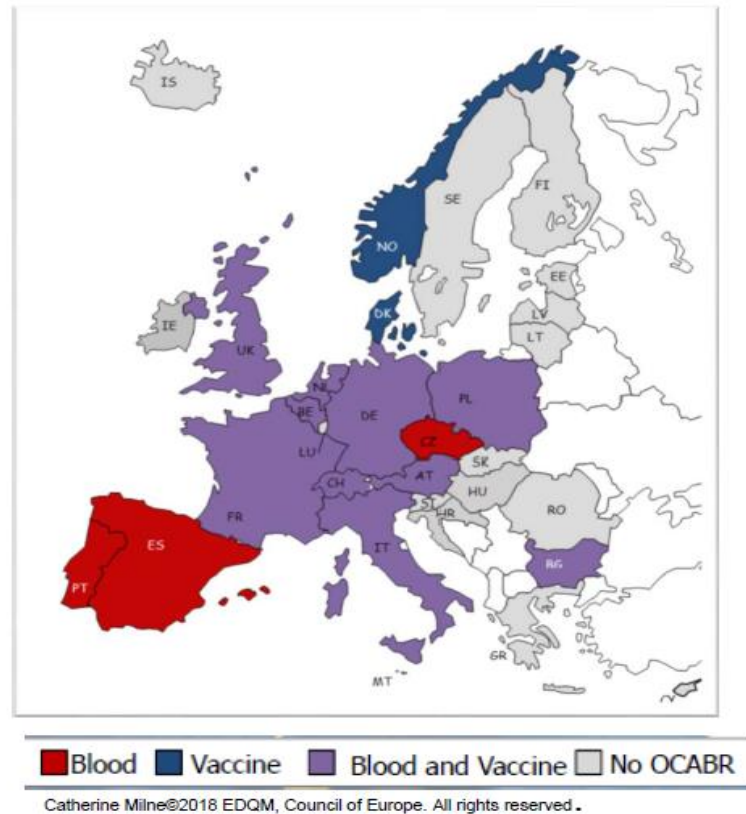
銷售至另一成員國，為防範有不法產品藉由該類銷售方式流竄，因此針對該類產品獨立出來進行品質監測，就高風險產品進行抽樣，因其檢驗只聚焦於產品真偽性檢測 (authenticity testing)，檢體抽樣數量較一般抽樣計畫較少，而檢測報告強調其檢測結果與原廠藥之差異性。

- (2) **Biosimilars programme**：有鑑於通過中央授權核准之生物相似藥產品逐年增加，加上該類產品上市後無須逐批進行檢驗放行，成為不法藥物之新標的，為確保其品質安全，因此獨立進行品質監測計畫。該計畫首先針對每一選定產品進行檢驗方法開發及可行性評估，待方法建立後，會由兩個 OMCL 同時進行後市場抽樣與檢驗。該計畫選定之生物相似藥產品為 Filgrastim、Etanercept 及 Rituximab，規劃於 2019 至 2023 年執行。
- (3) **Ad-hoc API testing programme**：該計畫針對於例行性查廠時發現不符合 GMP 規定之疑慮原料藥進行抽樣及檢驗，EDQM 依過往經驗聯繫有能力之 OMCL 進行檢驗，執行檢驗之 OMCL 依查核員建議決定檢驗項目，檢驗方法可參考歐洲藥典、上市許可方法或原廠檢驗方法。

## 8. 歐盟生物藥品官方批次放行(OCABR)

歐盟為確保上市之疫苗、血液製劑等生物藥品品質安全及有效性，制定歐盟主管機關批次放行政程序(EU administrative procedure for OCABR)，該程序規範前述生物藥品須逐批經由國家主管機關之官方藥品管制實驗室(OMCL)進行產品檢驗及製造廠文件審查，經檢驗及審核合格核發批次放行證明書後，產品始得放行。歐盟

各官方藥品管制實驗室組成歐盟生物藥品官方批次放行網絡(EU OCABR network)，成員包含 28 個歐盟成員國、3 個歐洲經濟區國家(挪威、冰島及列支敦士登)及與歐盟簽定 OCABR 特別協議的國家(瑞士與以色列)(圖五)，網絡內成員彼此分工合作、資源互享及相互認可，使 OCABR 程序順利執行。



圖五：EU OCABR network 成員(資料來源：會議簡報)

然非屬歐盟或歐洲經濟區之國家僅能與 EU OCABR network 簽署合作備忘錄(MoU)，與 EU OCABR network 交換批次放行數據、檢驗方法及檢驗數據趨勢分析等資訊，藉資源共享達互惠互利，共同維護國際生物藥品產品品質。目前加拿大已完成與 EU OCABR network 簽署 MoU，且國際先進國家之官方藥品管制實驗室陸續開始辦理簽署 MoU 申請事宜。



我國生物藥品官方批次放行係依據我國藥事法第 74 條規定執行，並符合 WHO 對生物藥品之管理建議，符合國際標準，且我國批次放程序已執行 40 餘年，積累相當豐富批次放行統計數據等相關資料，其相關經驗深受國際先進國家之官方藥品管制實驗室主管肯定，EDQM 生物標準化及官方藥品管制實驗室網絡和醫療保健部門主管 Dr. Karl-Heinz Buchheit 更於去年度歐盟官方藥品管制實驗室網絡年會主動前來邀請本署與 EU OCABR network 簽署 MoU。考量我國使用之疫苗等生物藥品多來自於歐洲，且近年國際陸續發生假疫苗或流感疫苗變色等事件，為能即時掌握國際第一手資訊及獲取最新國際批次放行檢驗發展趨勢，因此與 EU OCABR 簽署合作備忘錄成為當務之急，期盼未來雙方攜手合作維護國際生物藥品品質安全，保障國人用藥品質與安全。

## 9. 總結

EDQM 秘書處主管 Dr. Karl-Heinz Buchheit 於閉幕致詞中總結以下幾個重點：

- (1) 為符合新版 ISO 17025 之要求，有關聯合稽核程序之改善應盡速修正。
- (2) 恭喜新當選之 GEON 諮詢小組成員，鼓勵諮詢小組成員多運用 SWOT 分析網絡未來面臨議題，為公共健康創造出更多價值，以爭取更多單位之支持及援助，達永續經營之目標。
- (3) 有關不法單株抗體製劑事件接連於歐洲發生，針對該類不法鑑驗方法，鼓勵各 OMCL 應攜手合作，共享檢驗技術與資源，並針對各類單株抗體排定優先順序，建立其效價試驗用之對照標準品。

- (4) 為因應後續基因治療產品品質管制，建議各 OMCL 參加網絡內基因治療工作小組，共同合作建立基因治療產品品質檢驗方法。
- (5) 下次年會將訂於 2020 年 5 月 11 日至 5 月 15 日於挪威首都奧斯陸舉辦。

## 二、化學藥品會議－亞硝胺污染沙坦類藥品事件

### 1. 背景說明

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檢出含有 N-亞硝基二甲胺 (N-nitrosodimethylamine, NDMA) 動物致癌性成分，相關事件接連於全球各地傳出，各國衛生主管機關陸續發布回收受污染之產品。沙坦類原料藥最初發現受 NDMA 污染，後續 NDEA、NDBA、NMBA、NDIPA、NIEPA 等亞硝胺類亦於沙坦類原料藥被發現，原因分析指出亞硝胺類污染產生除與某些製程條件有關外，亦與使用回收溶劑或同一生產線之交叉污染所致。

EDQM 因應該事件發生，任務性成立沙坦類檢驗工作小組，協調 13 個 OMCL 實驗室參與，該工作小組之任務如下：

- (1) 建立亞硝胺類檢驗方法。
- (2) 針對歐洲市場具亞硝胺類污染的 5 種高風險沙坦類藥物 (Valsartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan, and Olmesartan) 進行抽樣及檢驗。
- (3) 比較沙坦類原料藥及製劑之 nitrosamine 檢出量。
- (4) 提供 GMP 查核之支持性檢驗數據。

截至今年 3 月，NDMA 之檢驗已完成 2000 件製劑及 250 件原料藥，而 NDEA 之檢驗已完成 1000 件製劑及 640 件原料

藥。

## 2. OMCL 之觀點－技術層面

針對亞硝胺污染沙坦類藥品事件，瑞士聯邦藥品監督管理機構(Swissmedic) Dr. Magali Gobet 分享實驗室開發檢驗方法面臨的挑戰。首先，最大之技術障礙為檢驗方法的檢測極限，部分方法定量極限(limit of quantification, LOQ)仍無法符合暫行之限量標準。再來，方法適用性為各 OMCL 面臨的另一個挑戰，檢驗方法包括 HPLC-UV、LC-MS/MS、GC-MS (HS)及 GC-MS (DI)，目前最適合之檢測方法為 LC-MS/MS 與 GC-MS (DI)，因為 HPLC-UV 方法對於 NDEA 之最低定量濃度無法符合暫行限量標準；而 GC-MS (HS)則是感度不高。該實驗室仍持續檢測可疑遭 nitrosamine 污染之產品，並與美國 FDA 合作共同開發建立 NDIPA、EIPNA、NDBA、NDMA、NMBA 及 NDEA 之標準化檢驗方法，以提供相關分析數據作為歐洲藥典編修之參考。

## 3. 藥典編修提案

有關亞硝胺污染沙坦類藥品事件爆發後，各國衛生主管機關向歐洲藥典提出相關藥品品目與檢驗方法通則之編修提案，提議於沙坦類藥物(Valsartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan, and Olmesartan)品目個論於 production 小節須敘及製程可能產生「NDMA」及「NDEA」不純物之風險，並新增亞硝胺類檢驗方法通則。

### 三、 生物藥品會議

#### 1. 次世代定序技術運用於外來病原檢測之參考物質建立

疫苗係由細菌、病毒或培養細胞等生物體所製成的可使個體產生特異性免疫之生物製劑，由於疫苗抗原生產來源易受外來病原體污染，因此進行外來病原檢測為品質管制不可或缺的步驟。2010 年美國學術單位運用次世代定序方法發現口服輪狀病毒疫苗中含有豬環狀病毒核酸片段，引發各國衛生主管機關調查等情事，甚至要求相關產品暫停銷售。自此，次世代定序檢測技術運用於生物製劑外來病原檢測逐漸受到高度重視，各 OMCL 紛紛投入相關研究及標準方法建立。

建立次世代定序技術方法標準化必須使用代表性之參考物質，以作為不同定序平台間實驗結果的比較參考。第一代之參考物質係由 25 種不同病毒組成之核酸套組(viral multiplex 11/242-001)，由於第一代參考物質不含單股 DNA 核酸分子之病毒，且未探討基質效應(matrix effects)，僅能作為定性分析之對照參考物質，該代之參考物質目前可向 NIBSC 購買取得。第二代之參考物質刻正建立中，以建立可作為定量之對照參考物質為目標，該套組由較少病毒種類之核酸所組成，雖然病毒種類少但涵蓋 5 種不同種類核酸分子，包括單股 DNA、雙股 DNA、正向單股 RNA、負向單股 RNA 及雙股 RNA，且考量基質對於病毒之檢測限度(limits of detection, LOD)，目前 NIBSC 進行多重病毒核酸套組製備，預計於 2020 年進行共同標定研究。

## 2. 生物性能力試驗計畫(Biological Proficiency Testing Scheme, Bio-PTS)

EDQM Dr. Michael Wierer 說明 2018 年生物性能力試驗計畫結果報告，包含血液病原擴增技術試驗及 MMR 疫苗效價試驗。

有關血液病原擴增技術試驗，今年度執行 HCV 及 B19 核酸擴增技術能力試驗，參與者以例行檢驗方法測試一組檢體，通過試驗之標準為：(a)陰性檢體需未檢出；(b)含 HCV (100 IU/ML) 以上或 B19 (10,000 IU/ML)以上需檢出；(c)僅容許 1 個結果為不確定。

(1) PTS191 B19 NAT 能力試驗，結果 17 個實驗室僅有 12 個實驗室達滿意結果(71%)，滿意度不高，未通過試驗之實驗室大多未檢出 1 支含有 100,000 IU/ML B19 之檢體，EDQM 預計再次將該項計畫列入舉辦清單。

(2) PTS192 HCV NAT 能力試驗，結果 17 個實驗室有 16 個實驗室通過測試，滿意度達 94%，通過之實驗室針對含量較低之 HCV 檢體(濃度低於 100 IU/ML)亦可檢出，未來 EDQM 想降低通過試驗之陽性檢體檢測濃度臨界值標準，提升能力試驗之困難度。

有關疫苗類效價能力試驗，本年度執行項目為 MMR 疫苗效價能力試驗(PTS184)，參與者以例行檢驗方法對 6 組檢體進行測試，需完成 3 次獨立試驗。結果 10 個實驗室皆通過，滿意度為 100%，而本署生物藥品實驗室亦參加該項能力試驗，其能力獲得肯定。

依據今年度能力試驗計畫執行情況，及徵詢各 OMCL 專家之

建議，2019 年預計舉辦之生物能力試驗計畫如圖六所示。此外，EDQM 提議要求參與者應將量測不確定度納入能力試驗報告，俾利瞭解各實驗室間結果差異及評估實驗室於相同類型之能力試驗通過能力，但針對該部分仍待研議。

PTS	Scientific Advisor(s)	Participants	Status
198 – HEV NAT	S. Baylis (PEI)	12	Reporting phase
199 – HAV NAT	G. Pisani (ISS)	13	Reporting phase
200 – HCV NAT	J. Kreß (PEI)	19	Reporting phase
201 – Immunoglobulin protein composition	K. Bögli-Stuber (Swissmedic)	19	Feasibility phase
202 – Immunoglobulin molecular-size distribution	C. Kefeder (BASG)	25	Feasibility phase
203 – Bacterial endotoxins (vaccine samples)	K. Nordgren (NIBSC)	33	Feasibility phase

圖六：2019 年預計舉辦之生物能力試驗計畫(資料來源：會議簡報)

### 3. 生物性標準化計畫 (Biological Standard Programme, BSP)

生物性標準計畫包括(a)化學性與生物性對照標準品建立、(b)檢驗方法研發/確效、(c)替代性檢驗方法(如 3R 替代方法)確效及(d)方法國際協和化促進，以達生物藥品品質管制之目的。

EDQM Dr. Michael Wierer 報告 2018 年生物性標準計畫工作進度，摘錄如下：

#### (1) 第一代 Infliximab 生物性對照標準品建立(BSP146)

由英國 NIBSC Dr. M. Wadhwa 擔任計畫統籌者，該計畫與 Infliximab 國際標準品一同辦理，邀集 9 個實驗室進行標準品共同標定研究，標定結果訂定該標準品為 500 IU/vial。該標準品於 2018 年 6 月經歐洲藥典委員會大會通過，目前已對外販售供應。

#### (2) 第五代 Erythropoietin 生物性對照標準品建立(BSP147)

NIBSC Dr. C. Burns 擔任計畫統籌者，邀集 8 個實驗室進行標準品共同標定研究，標定結果訂定該標準品為 2000 IU/ampoule，標定值追溯至第三代 Erythropoietin 國際標準品。該標準品於 2018 年 6 月經歐洲藥典委員會大會通過，目前已對外販售供應。

(3) 第七代 Prekallikrein activator (PKA) in albumin 生物性對照標準品建立(BSP153)

NIBSC Dr. B. Fox 擔任計畫統籌者，邀集 26 個實驗室進行標準品共同標定研究，標定結果訂定該標準品為 37 IU/vial，標定值追溯至第二代 prekallikrein activator (PKA) 國際標準品。預計於 2019 年 5 月送歐洲藥典委員會審查。

(4) Erythropoietin glycan mapping 檢驗方法共同研究(BSP144)

醣類圖譜鑑定(glycan mapping)運用於分析醣蛋白藥物之醣類結構鑑別。歐洲藥典 Group 6 部分專家建議將該項檢驗方法納入於「Erythropoietin concentrated solution」品目常規檢驗，針對該提議，EDQM 執行醣類圖譜鑑定檢驗方法共同研究計畫(BSP144)，以評估該方法之適用性。該計畫由 NIBSC Dr. B. Cowper 擔任計畫統籌者，邀集 8 個實驗室參與，初步研究結果建立 HPAEC-PAD 標準方法來分析 Erythropoietin glycan mapping，後續須建立 Erythropoietin 化學性對照標準品進一步確效驗證，俾利收載於歐洲藥典。

配合歐洲藥典專家群組或工作小組建議，規劃之生物性標準化計畫如圖七所示。本署生物藥品實驗室獲邀參與 rabies vaccine *in vitro* potency assay 及 heparin LMW for assay BRP 共同標定計畫，促進國際合作交流機會，提升國際能見度。

### Ongoing BSP studies

---

- Pertussis Toxin BRP
- Rabies vaccine *in vitro* potency assay
- Non-endotoxin pyrogens in MAT Reference Preparation
- Anti-A, anti-B haemagglutinins BRPs
- Human Albumin for Molecular Size BRP
- Procoagulant activity testing of immunoglobulins
- Human Immunoglobulin ACA BRP
- Human Coagulation factor VIII concentrate BRP
- Tetanus toxoids, BINACLE assay
- rDNA major allergens ELISA methods
- Heparin LMM for assay BRP
- Somatropin/desamidomatropin resolution mixture CRS

24 ©2019 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.



圖七：預計舉辦之生物性標準化計畫(資料來源：會議簡報)



## 肆、 英國國家生物標準品暨管制研究所參訪

英國國家生物標準品暨管制研究所(NIBSC)是世界衛生組織合作之實驗室，持續建立生物性國際標準品。NIBSC 亦是 OMCL 成員，負責英國境內與歐盟之生物藥品逐批放行工作及生物藥品相關檢驗研究工作。此外，於 2004 年成立英國幹細胞庫，該細胞庫為英國和世界各地研究單位及臨床實驗室提供品質良好之人來源幹細胞，應用於治療多種疾病，如帕金森氏症、阿茲海默氏症及青少年糖尿病等疾病。

此行藉由赴英國倫敦參加會議順道參訪 NIBSC，與相關實驗室之專家會面進行技術交流與討論，討論內容摘錄如下：

### 一、 病毒性疫苗檢驗研究實驗室

本署於去年 10 月獲 NIBSC 邀請參與腸病毒 71 型疫苗抗原國際標準品共同標定研究，本實驗室已於期限內完成實驗並回覆結果，此次藉參訪 NIBSC 之便，會晤負責該共標計畫主要負責人，討論共同研究標定結果及該標準品安定性試驗結果。現階段已收集所有參與實驗室之實驗結果，交由 NIBSC 統計分析部門進行分析，待統計分析完成後進行報告撰寫，報告初稿將會提供參與實驗室表示意見，而安定性試驗部分，就試驗數據顯示候選國際標準品表現穩定。除此之外，交談時獲知該實驗室著手製備 WHO 腸病毒 D68 型抗血清國際標準品製備，未來亦將會邀請本署參與共同標定研究。另該實驗室以次世代定序技術針對污水樣本進行腸病毒型別監測計畫，瞭解不同地區腸病毒流行趨勢，研發找尋可作為腸病毒疫苗之候選病毒株，實驗室負責人表示未來有機會同意本署派員研習相關技術，回台後將持續進一步討論確認。

## 二、 血液病原檢驗研究實驗室

血液病原檢驗研究實驗室隸屬病毒部門，負責建立血液相關病毒之生物性國際標準品，並執行血漿混合液(plasma pool)逐批檢驗放行業務，另每年籌辦血液病原基因擴增技術標準化研討會(Standard of Genomic Amplification Techniques, SoGAT)，報告血液病原生物性國際標準品製備情形，及就血液病原之檢測技術標準化等議題進行討論。本次與 Dr. Clare Morris 與 Dr. Jacqueline fryer 面晤討論本署去年度參與第六代 C 型肝炎病毒生物性國際標準品共同標定合作計畫，從交談內容獲知本署標定結果落於主要分布族群，相當良好，除此之外，藉機邀請對方參與本署舉辦第二代 B 型肝炎病毒國家標準品共同標定研究已獲同意。另外，Dr. Jacqueline fryer 告知 NIBSC 於明年將規劃購置新型儀器，據瞭解原廠因營運考量將於 2020 年停止生產現行儀器所需相關試劑套組，若所需相關試劑套組停止生產，可能間接影響我國生物性國家標準品之製備，已針對該消息進行研議並規劃準備因應。

## 三、 流感資源中心

流感資源中心隸屬病毒部門，負責建立流感疫苗相關候選病毒株、流感疫苗檢驗用標準品或試劑製備，及流感疫苗逐批放行與相關檢驗研究工作。本次與 Dr. Othmar Engeland 面晤討論流感疫苗候選病毒株之建立及相關檢驗研究。有鑑於每年季節流感流行之病毒株不盡相同，因此流感疫苗效價試驗用標準品建立策略與一般生物性國際標準品較為不同，其候選疫苗病毒株之培養與製備皆於生物安全第三等級實驗室中進行，除季節性流感之候選疫苗病毒株建立外，該實驗室亦會協助建立 H7N9、H5N1 等具

威脅性候選疫苗病毒株及相關標準試劑，因此業務非常繁重。除此之外，藉機告知我國去年流感疫苗外觀異常事件，並分享其異常檢驗及調查情形，俾利轉知國外相關單位專家，展現我國對國際市場產品安全之積極關切，與國際共同維護疫苗品質安全。

## 伍、心得與建議

- 一、TFDA 生物藥品實驗室已於 107 年 3 月 2 日正式成為歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡(GEON)成員，爰具參與 GEON 年會資格，藉由年會與各國之藥品管制實驗室專家代表進行交流，獲取國際最新檢驗技術資訊與發展趨勢，並汲取各成員國對於藥品檢驗管理經驗，以因應未來面臨的挑戰。建議持續參與年會或網絡舉辦之相關活動，持續提升國家實驗室對藥物品質管制能力，並與國際接軌，完善我國品質管制評估體系，確保國人用藥品質及安全。
- 二、有關實驗室品質管理議題，為因應 2017 年版 ISO 17025 之實施，OMCL 導入風險管理思維，改善聯合稽核程序及進行相關文件轉換計畫，並規劃辦理稽核員之教育訓練，建議本署持續關注相關查核重點及品保文件增修情形，確保與國際接軌，為未來稽核專家來臺實地稽核作準備。
- 三、單株抗體製劑係由重組技術於哺乳類細胞培養產製，製程恐有宿主細胞核酸或蛋白質殘留之風險，另其高單價之特性，成為不肖人士製造偽劣藥新標的。近年來，國際不法單株抗體製劑事件陸續發生，然國際藥典尚未收載相關檢驗方法，有鑒於此，網絡成立單株抗體檢驗工作小組，藉由成員間互享檢驗技術及資源，共同合作打擊不法產品，並規劃辦理實務教育訓練課程，本署已獲同意於今年度 11 月參與該工作小組舉辦之偽生物藥實務訓練課程，建議本署持續關注相關發展並積極參與該工作小組舉辦之活動。
- 四、有鑑於我國使用之疫苗等生物藥品多來自於歐洲，且國際曾發生假疫苗及流感疫苗變色等事件，為即時掌握國際生物藥品品質相關訊息，保障國人用藥安全，本署刻正辦理與歐盟生物藥品官方批次放行網絡簽署合作備忘錄，會後前往與負責該業務之專家討論相關申請事宜，期盼簽署

及早完竣，以利未來雙方合作及資源互享，共同維護國際生物藥品品質安全。

五、有關化學藥品會議關注之亞硝胺汙染沙坦類藥品事件，EDQM 協調 13 個 OMCL 實驗室成立檢驗工作小組，並配合歐洲藥典沙坦類藥品個論及相關檢驗通則編修提供支持性數據，我國應持續關注相關發展，瞭解先進國家之管理發展趨勢，以便即時與國際同步。

六、有關生物藥品會議重點包含：生物製劑外來病原檢測之最新發展及參考物質建立，並概述生物性能力試驗計畫與生物性標準化計畫之進度與結果。所提之外來病原檢測參考物質建置計畫係作為次世代定序技術方法標準化與確效之需求，我國應持續關注相關技術發展，及瞭解先進國家對於該技術之管理發展趨勢，以便我國之相關產品檢驗管理發展與先進國家接軌。

七、本次赴英國倫敦參加會議順道參訪 NIBSC，與病毒性疫苗檢驗研究實驗室、血液病原檢驗研究實驗室及流感資源中心之專家會面進行技術交流與討論，並爭取參與生物性國際標準品共同標定研究計畫，增進國際合作，提升本署國際能見度。建議持續與國際級實驗室專家建立聯絡管道，即時掌握國際資訊，並派員實地研習交流，精進我國檢驗能力，以完善我國品質管制評估體系。

## 陸、 附錄



會議宣傳海報



與 EDQM 局長 Dr. Susanne Keitel 合影



與 EDQM 秘書處主管 Dr. Karl-Heinz Buchheit 合影