

出國報告（出國類別：國際會議）

參加「2023年歐洲總體官方藥品管制實驗室(OMCL)暨歐盟生物藥品官方批次放行(OCABR)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：西班牙

出國期間：中華民國 112 年 6 月 4 日至 6 月 11 日

報告日期：中華民國 112 年 7 月 12 日

摘要

歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡(General European OMCL Network, GEON)係由歐洲理事會(Council of Europe)及歐盟執委會(EU Commission)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)負責網絡內相關活動。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，並於 108 年與歐盟生物藥品官方批次放行(Official Control Authority Batch Release, OCABR)網絡簽訂瞭解備忘錄，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最新檢驗技術及相關管理資訊，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，深化國際合作夥伴關係，並藉由互享生物藥品官方批次放行資訊，達資源共享互惠，持續提升國家實驗室對藥品品質管制之能力，保障國人用藥品質安全。

本署應邀於生物藥品會議發表專題演講「Experiences in application of next generation sequencing for the quality control of residual contents of mRNA vaccines」，分享本署運用次世代定序技術對於 mRNA 疫苗之基因序列監測與殘留核酸分析等檢驗實務經驗，藉此與來自各國之 OMCL 專家交流，提升國際能見度。另外，為擴展本署其他藥粧領域實驗室之國際認證，此行亦藉機與 OMCL 實驗室稽核專家討論年底來臺實地查核規劃及相關準備事項，期盼擴展我國藥粧領域實驗室之國際認可，精進國家實驗室的品質與技術，把關國人用藥品質與安全。

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、	心得與建議.....	27
伍、	附錄.....	28

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)係由歐洲理事會(Council of Europe)及歐盟執委會(EU Commission)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)負責網絡內之行政庶務、相關活動舉辦及人員訓練等。GEON 年會係為網絡內一年一度之重要會議，由歐洲國家之 OMCL 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 OMCL 秘書處)協助辦理，成員間藉由年會就實驗室品質管理、檢驗能力試驗、新興檢驗方法開發、生物性標準化計畫、市售產品後市場監測及生物藥品官方批次放行活動等內容進行實務檢驗經驗交流及資訊互享，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 日已正式成為網絡成員，並於 108 年與歐盟生物藥品官方批次放行(Official Control Authority Batch Release, OCABR)網絡簽訂瞭解備忘錄，深化國際合作夥伴關係，並藉資源互享互惠，持續提升國家實驗室對藥品品質管制之能力，保障國人用藥品質安全。

本年度會議訂 112 年 6 月 5 日至 6 月 9 日於西班牙馬德里召開，為 COVID-19 疫情後首次舉辦之實體會議。會議涵蓋一般性活動(大會、生物藥品會議及化學藥品會議)、歐盟生物藥品官方批次放行網絡(EU OCABR network)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)。本次參與其中四天會議，包括大會、生物藥品會議及

EU OCABR network 會議，並應邀於生物藥品會議專題演講「Experiences in application of next generation sequencing for the quality control of residual contents of mRNA vaccines」，分享本署運用次世代定序技術對於 mRNA 疫苗之基因序列監測與殘留核酸分析等檢驗實務經驗，藉此與來自各國之 OMCL 專家交流，提升國際能見度。除此之外，為展延認證期限及擴展其他藥粧領域實驗室之國際認證，本署研究檢驗組生物藥品科及化學藥品及管制藥品科分別於 110 年度 3 月及 10 月提出申請，並接獲 OMCL 秘書處通知稽核專家將安排於本年度 11 月中旬來臺進行實地查核，此行亦藉機與實驗室稽核專家討論查核規劃及相關準備事項，擴展藥粧領域實驗室之國際認可，以不斷精進國家實驗室的品質與技術，把關國人用藥品質與安全。

貳、 行程及工作紀要

本次於 112 年 6 月 4 日啟程赴西班牙馬德里參與「2023 年歐洲總體官方藥品管制實驗室(OMCL)暨歐盟生物藥品官方批次放行(OCABR)網絡」年會，並於 112 年 6 月 11 日抵返國門，行程及工作紀要詳如下表:

日期	行程/工作紀要
112 年 6 月 4 日(日)~ 112 年 6 月 5 日(一)	啟程(台北-杜拜(轉機)-西班牙馬德里)
112 年 6 月 6 日(二)~ 112 年 6 月 7 日(三)	參加年會一般性活動，包括大會(general session)及生物藥品會議(general biologicals session)
112 年 6 月 8 日(四)~ 112 年 6 月 9 日(五)	參加年會 EU OCABR network 活動，包括疫苗官方批次放行(OCABR vaccine)及人用疫苗官方批次放行(common human OCABR)會議
112 年 6 月 10 日(六)~ 112 年 6 月 11 日(日)	返程(西班牙馬德里-杜拜(轉機)-台北)

參、 會議內容重要摘錄

本次年會由西班牙醫藥暨健康產品局(Spanish Agency of Medicines and Medical Devices, AEMPS)主辦，會議為期 5 天，包括大會、生物藥品會議、化學藥品會議等一般性會議、EU OCABR network 會議、摻偽假冒及不法藥品工作小組會議及 CAP/MRP 會議。

首先，本次會議由 AEMPS 局長 Dr. María Jesús Lamas 及 EDQM 局長 Dr. Petra Doerr 進行開幕致詞，歡迎各國 OMCL 成員專家代表與會及感謝主辦單位對本次會議的用心籌畫，並強調 OMCL 任務的 4 個核心價值，包括醫藥專業管理、溝通互賴與合作、網絡聯盟與互享及資源永續發展，尤其特別感謝各成員對於網絡內事務盡心盡力的貢獻。根據 2022 年統計資料，GEON 已完成 16 家實驗室相互聯合稽核(mutual joint audits, MJA)活動、10 項能力試驗計畫、超過 12,430 批次之生物藥品官方批次放行檢驗、超過 30 種醫藥品之後市場監測計畫及約 5,000 件不法藥物檢驗等工作內容，並勉勵成員應持續努力，以維護創建公共健康環境。

本次筆者參與其中 4 天會議，包括大會(general session)、生物藥品會議(general biologicals session)及 EU OCABR network 會議(OCABR vaccine 及 common Human OCABR)，並應邀於生物藥品會議進行專題演講，分享運用次世代定序技術對於 mRNA 疫苗之基因序列監測與殘留核酸分析等檢驗實務經驗，相關內容重點摘錄如下：

一、 大會

1. GEON 諮詢小組(advisory group) 活動報告

GEON advisory group 主席葡萄牙衛生主管機關 Dr. Maria João Portela 報告 2022 年至 2023 年 OMCL 工作小組活動情形及後續規劃。OMCL 為因應不同類型醫藥產品之後市場調查及品質

監測計畫，截至目前為止共成立 5 個工作小組，包括原料藥檢測(active pharmaceutical ingredient)、摻偽假冒及不法藥品檢測(adulterated and falsified medicines)、單株抗體製劑檢測(monoclonal antibody)、基因治療產品檢測(gene therapy products)及醫療器材/體外診斷試劑檢測(medical devices/ *in vitro* devices)工作小組，其中醫療器材/體外診斷試劑檢測工作小組為今年 2 月新成立的工作小組，成立原因係因應新歐盟醫療器材法規(MDR)及體外診斷試劑醫療器材法規(IVDR)實施，強化歐盟境內醫療器材/體外診斷試劑之後市場品質調查與產品監控與示警等檢驗工作。另外，主席鼓勵 OMCL 成員彼此應多合作交流，互享經驗及資源，為公共健康創造出更多價值，俾利獲取更多外部單位支持及援助，以達永續經營。

2. 會員議題

OMCL 網絡成員目前計有 70 家實驗室，成員資訊彙整如表一。另外，刻正辦理加入網絡成員申請的實驗室，包括本署研究檢驗組化學藥品及管制藥品科、土耳其藥品及醫療器材管理局、吉爾吉斯醫藥品管理局及沙烏地阿拉伯國家食品藥物管理局。

表一：OMCL 網絡成員彙整表

成員資訊 (更新至 2023 年 05 月)				
成員類別	申請資格	現有成員資訊		
		國家	Lab	備註
Full Member	簽署歐洲藥典公約的成員國官方實驗室	33	57	英國、德國、法國、比利時、瑞士、荷蘭、希臘、義大利、奧地利、丹麥、挪威、瑞典、西班牙、葡萄牙等
Associate Member	其他歐洲理事會成員或歐洲藥典委員會觀察員國家之官方實驗室	8	9	台灣、加拿大、澳洲、以色列、新加坡等
Limited Member	曾為 full member 或 associate member，因未遵守規定而喪失部分資格者	1	1	保加利亞(僅執行動物用藥試驗)
Suspended Member	因特殊因素而暫時停止資格者	2	3	白俄羅斯、俄羅斯
		總數	70	

(參考資料：OMCL 網絡成員清單)

3. 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，成員任務包含協助 GEON 運作、定期開會討論 GEON 關注議題並給予建議。原 8 位專家代表中，其中 4 位專家任期已滿，爰本次大會需重新遴選 4 位新成員，分別來自北馬其頓衛生單位 Dr. Katerina Brezovska、法國 ANSM Dr. Françoise Duperray、德國 PEI Dr. Ruth Lechla 及拉托維亞衛生單位 Dr. Guntars Kaspars。

4. 實驗室品質管理系統(Quality Management System; QMS)議題

隨著新版的實驗室認證規範(ISO/IEC 17025:2017)要求，而新版規範相較於舊版主要差異包括：「導入風險管理思維，並加強資訊管理」、「增加對結果判定規則的要求，如何考慮量測不確定度，進而做出判斷」等。參考 2022 年 OMCL 相互聯合稽核 (Mutual Joint Audits, MJA) 缺失報告，常見的主要缺失項目以「結果評估與報告呈現(evaluation and reporting of results)」及「資訊系統管理(managements of computerized system)」兩部分類型占大多數，因此，本年度大會特別針對該兩部分議題進行簡報，相關內容摘錄如下。

(1) 結果評估與報告呈現議題

因應新版的 ISO/IEC 17025 要求，GEON 對於「結果評估與報告呈現」部分修正其核心品質文件(core quality management documents)，並新增多篇附加文件(annex)，包括結果表示(四捨五入/有效數字)、定量試驗結果評估及初始不符合規格(out of specification, OOS)結果確認等品質規

範文件(圖一)。

Structure

Evaluation and Reporting of Results – Core Document:



- Annex 1. Rounding/significant figures
- Annex 2. Evaluation of results from quantitative testing
- Annex 3. Verification of Initial out-of-specification (OOS) results
 - Annex 3.1. General Introduction
 - Annex 3.2. Verification of Initial out-of-specification (OOS) results in quantitative testing
 - Annex 3.3. Verification of Initial out-of-specification (OOS) results in qualitative testing
 - Annex 3.4. Special considerations from animal testing in connection with verification of OOS results



圖一：「evaluation and reporting of results」增修訂之

品質規範文件(參考資料：會議簡報)

核心品質文件修正內容係導入風險管控思維，對於試驗發生 OOS 情形下，應導入詳細決策樹(decision tree)策略進行調查確認，並強調以下基本性原則：

- (a) 除非可以證明試驗無效，否則最初試驗(initial tests)之 OOS 結果不得被拒絕。
- (b) 所有重新測試需要相互地獨立進行，包括從檢體前處理步驟。
- (c) 重新測試執行之最大次數應預先確定及限制，絕不能定義為「直到測試至符合要求為止」。

另外，OMCLs 對於定量試驗之結果評估應考量試驗量測不確定度，尤其針對量測不確定度可能影響到規格界線符合情況時，應適當進行評估，避免影響結果判斷與解釋。可行狀況下，量測不確定度應採用與受測量相同單位或其相對量(如百分比)來表達。

(2) 資訊系統管理(managements of computerized system)

來自德國 OMCL (PEI)講者分享以優良自動化生產規範 (Good Automated Manufacturing Practice, GAMP)對資訊系統管理給予 3 項核心概念：(1)先對資訊管理系統進行風險評估分析、(2)根據不同風險給予適當的驗證程度及(3)驗證程序應盡量簡單化。舉例來說，對於低風險性之資訊系統(如高壓滅菌釜)倘儀器在安裝已進行 IQ、PQ、OQ 驗證後，可不必再額外進行系統驗證；對於較高風險性之資訊系統(如涉檢驗報告數據之資訊管理系統)，應定期給予適當的驗證，其目的係確保分析數據之完整性，但驗證程序應盡量簡單化。

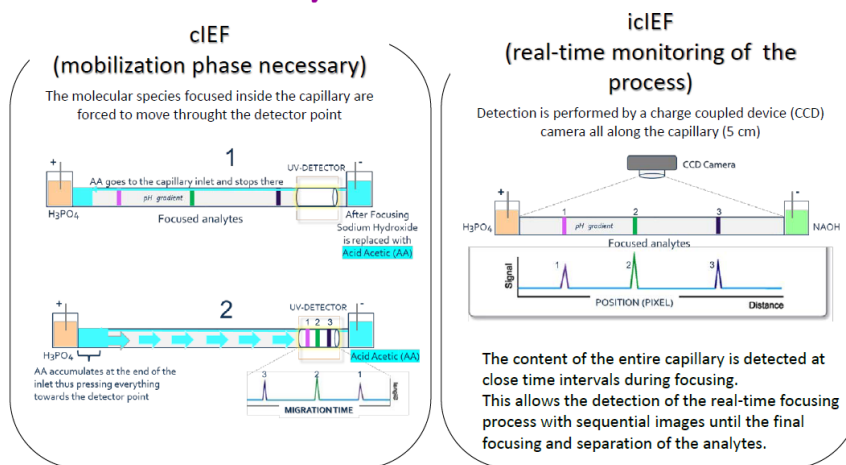
5. GEON 共同議題－毛細管電泳技術(capillary electrophoresis)檢驗應用

毛細管電泳分析技術係分析帶電分子於毛細管電場作用下，因移動速率不同而達到分離的目的。由於其分析操作時間短、分離效率高及所需分析樣品用量少等優勢，該技術已被應用於許多新興生物製劑批次放行之品質管制檢驗，包括單株抗體製劑等電點(isoelectric point)、mRNA 疫苗完整性(mRNA integrity)檢驗分析等，且近年來歐洲藥典單株抗體工作小組(MAB working party)著手進行「capillary isoelectric focusing for recombinant therapeutic monoclonal antibody (2.5.44)」檢驗通則編修。由於該技術因受到許多 OMCLs 關注，爰本年度大會特別就該技術之檢驗應用與 OMCLs 實務經驗進行分享，相關內容摘錄如下。

(1) 單株抗體製劑之等電點檢驗分析

歐洲藥典 MAB working party 負責治療用單株抗體製劑之品目與相關檢驗技術通則編修，近年來以編修單株抗體製劑檢驗方法通則為主，包括「cell-based assays for potency determination of TNF-alpha antagonists (2.7.26)」、「size-exclusion chromatography for recombinant therapeutic monoclonal antibodies (2.5.43)」及「capillary isoelectric focusing for recombinant therapeutic monoclonal antibody (2.5.44)」，其中 2.5.44 通則經專家討論決議應包含 capillary isoelectric focusing (cIEF) 及 imaged capillary isoelectric focusing (icIEF) 兩項技術，兩項技術原理整理如圖二所示。由於大部分 OMCLs 仍以 cIEF 方法分析居多，因此，建立標準化之 icIEF 分析方法為當務之急。當使用 cIEF 及 icIEF 分析相同單株抗體(IgG)檢體時，檢驗結果發現兩者方法之等電點(pI)範圍有些微差異，且評估 icIEF 方法不適合以 pI 作為系統適用性的允收規範，而該些結果將提供給 MAB 專家工作小組作為 2.5.44 通則編修之參考。

cIEF : different systems available



圖二：cIEF 及 icIEF 方法原理(參考資料：會議簡報)

(2) COVID-19 mRNA 疫苗完整性檢驗

有鑑於 mRNA 本身不穩定的特性，容易受環境影響發生斷裂或降解等情況，而斷裂或降解之 mRNA 會影響預期之蛋白質抗原的轉譯能力，進而降低疫苗之效力。因此，mRNA 完整性檢驗為疫苗放行必要之檢測評估項目，以評估疫苗具有正確長度及序列(包含 5-cap 和 poly(A) tail)之 mRNA 比例。

來自德國 OMCL (PEI)講者以 Biotech COVID-19 疫苗 (Comirnaty)為例，分享其與製造廠進行方法轉移面臨的挑戰及其批次放行的實務經驗，其說明執行方法轉移面臨的挑戰，包括(1)系統適用性評估、(2)方法確效及(3)所需檢驗時間及壓力等。另外，本次演講也針對實驗細節提供相關建議，包括樣品前處理方式、結果分析(如 baseline setting 及 major peak definition 等)。目前該方法已應用於 Comirnaty 疫苗之常規性生物藥品官方批次放行檢驗。

6. 總結

OMCL 秘書處主管 Dr. Mallet Laurent 於閉幕致詞中總結以下幾個重點：

- (1) 因應新的歐盟醫療器材法規(MDR)及體外診斷試劑醫療器材法規(IVDR)施行，鼓勵 OMCL 參與醫療器材/體外診斷試劑檢測工作小組，強化歐盟境內相關產品之後市場品質監控檢驗工作。
- (2) 恭喜新通過之 GEON 諮詢小組成員，應持續秉持 OMCL 之核心價值，並爭取外部單位之支持，為公共健康創造出更多價值，以達永續經營之目標。

- (3) 為更瞭解新版 ISO 17025 之要求及針對實驗室常見缺失項目之議題(如結果評估與報告呈現、資訊系統管理等)，將舉辦相關訓練活動，並鼓勵 OMCL 成員參與。
- (4) 運用毛細管電泳技術針對單株抗體製劑等電點分析、COVID-19 mRNA 疫苗完整性之標準化檢驗方法建立，並鼓勵已有相關經驗之 OMCL 未來可以辦理相關檢驗技術教育訓練活動。
- (5) 下次年會暫定 2024 年 5 月 13 日至 17 日於北馬其頓奧赫里德舉辦。

二、生物藥品會議(General Biologicals Session)

生物藥品會議討論議題著重於生物性檢驗技術建立與運用發展、生物性能力試驗及生物標準化計畫等，本署應邀發表專題演講「Experiences in application of next generation sequencing for the quality control of residual contents of mRNA vaccines」，分享運用次世代定序技術對於 COVID-19 mRNA 疫苗之基因序列監測與殘留核酸分析等檢驗經驗，與各國官方藥品管制實驗室專家交流，提升國際能見度。

1. 次世代定序技術(NGS)運用於 mRNA 疫苗序列正確性及殘留核酸檢測

隨著 mRNA 合成技術發展，mRNA 疫苗陸續研發上市對抗新興之傳染疾病。mRNA 疫苗之製造技術不同於其他疫苗(如病毒載體疫苗、基因重組製造之蛋白質次單位疫苗、不活化/去活化病毒疫苗)，其製造是從線性 DNA 模板利用 RNA 聚合酶於無細胞系統(cell-free system)進行體外轉錄(*in vitro* transcription)合

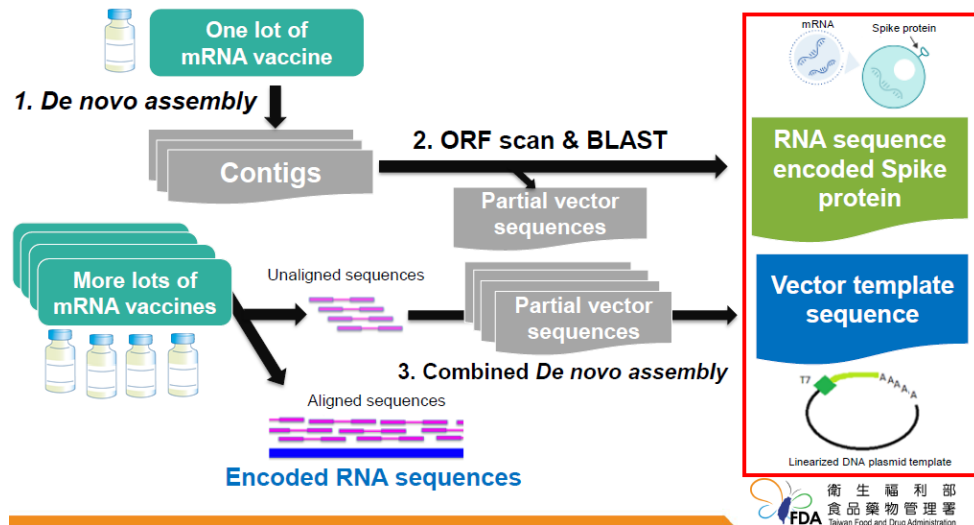
成 mRNA，轉錄後 mRNA 進一步進行純化步驟，其目的係盡可能去除製程中與產品相關的不純物，包含 DNA 模板、雙股 RNA(dsRNA)、殘餘的核苷(nucleoside)等殘留核酸分子，純化後之 mRNA 再與脂質奈米微粒包覆，製備成疫苗成品。為增加 mRNA 安定性或使其於人體內更有效率轉譯出免疫蛋白，mRNA 疫苗中核苷(nucleoside)分子可能進行修飾或優化 mRNA 密碼子(codon)。因此，mRNA 疫苗的序列正確性及製程中殘留核酸不純物檢測為 mRNA 疫苗品質管制檢測重點。

筆者發表專題演講分享本署如何運用次世代定序技術對於 COVID-19 mRNA 疫苗建立基因序列監測與殘留核酸分析方法，內容大致分成 3 部分：(1)mRNA 製程簡介與法規考量，(2)NGS 分析流程、分析方法確認及參考序列(reference sequence)建立策略(如圖三)，(3)結果與討論。本次演講內容引起許多 OMCL 專家迴響，並針對「參考序列建立策略」、「方法確效」及「雙股 RNA(dsRNA)檢測」議題進行討論交流，摘要如下：

- (1) 考量 polymerase 會有 error rates 情況發生，所以定序出來的 encoded RNA 序列需再進一步進行 open reading frame (ORF) scanning，確認轉譯出的蛋白質正確性，且建立參考序列時，需重複地執行確認定序結果一致性。
- (2) 因為 NGS 檢測流程複雜，進行方法確效時，建議以模組化的方式分段進行。
- (3) 針對雙股 RNA 的檢測，NGS 方法有其限制，而該部分的檢測需採其他檢驗方法進行，如 immunoblotting 或 ELISA 方式進行。

Strategy to establish reference sequences

- Establishments of **reference sequences** for lot-to-lot testing of COVID-19 mRNA vaccines



圖三：運用 NGS 建立 COVID-19 mRNA 疫苗參考序列策略

(資料來源：會議簡報)

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

OMCL 秘書處報告去年度生物性能力試驗計畫之執行狀況與未來工作重點，摘要如下：

有關血液病原擴增技術試驗，去年度執行 HCV、B19 及 HAV 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)以上或 HAV(100 IU/mL)以上需檢出；(c)僅容許 1 個結果為不確定。本署生物藥品實驗室參與該 3 項能力試驗，且通過試驗。

- (1) PTS230 HCV NAT 能力試驗，結果 21 家實驗室有 19 家實驗室通過測試，滿意度達 90%，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，該能力試

驗通過率高，表示已多家實驗室具備檢測該試驗之能力。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。

- (2) PTS231 B19 NAT 能力試驗，結果 19 家實驗室有 17 家實驗室達滿意結果(89%)，陽性試驗樣品中含 genotype 1a2 及 genotype 3，該項能力試驗之滿意度相較於往年已提升不少。
- (3) PTS232 HAV NAT 能力試驗，結果 19 家實驗室有 18 家實驗室通過測試，滿意度達 95%，通過之實驗室針對含量較低之 HAV 檢體(濃度低於 100 IU/mL)亦可檢出，表示已多家實驗室具備檢測該試驗之能力。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。

有關血液製劑類試驗，去年度執行項目包括血液製劑產品內毒素試驗(bacterial endotoxin, blood product samples)及白蛋白分子大小分布(albumin molecular size distribution)測定試驗，說明如下:

- (1) PTS233 內毒素(血液製劑)能力試驗，試驗檢體製備係將不同濃度之內毒素混入已合格放行的血液製劑產品製備而成，其中編號 1 及 4 檢體為白蛋白製劑，而編號 2 及 3 檢體為免疫球蛋白製劑。製備後之檢體經 EDQM 內部實驗室以 method D : Chromogenic Kinetic method 測量，其內毒素含量分別為 1.92 IU/mL、74 IU/mL、524 IU/mL 及 199 IU/mL。本次結果 27 家實驗室僅有 14 家實驗室通過試驗，滿意度僅約 52%，試驗通過之實驗室比例偏低。Dr. Laure Taconet 分析不通過試驗實驗室之原始檢測數據，以檢體 4 未通過

比例最多，分析其原因，檢體 4 實測內毒素濃度(199 IU/mL)與檢體標示(50 IU/mL)濃度最為接近。另外，本次參與的 27 家實驗室有兩家實驗室以「重組因子 C 試驗法」執行，且該兩家之檢測結果皆為滿意。

- (2) PTS 234 白蛋白分子大小分布能力試驗，結果 30 家實驗室有 26 家實驗室通過測試，滿意度達 87%，該次能力試驗結果滿意度相較 PTS154(同樣為白蛋白分子大小分布能力試驗)提升不少，且各家實驗室回傳之檢測條件及對於結果積分方式有明顯地協和化。

經徵詢 OMCL 專家建議，2023 及 2024 年預計舉辦之生物能力試驗計畫如圖四及五所示。此外，由於目前生物性能力試驗大多以血液病原檢測或血液製劑類相關試驗為主，所以講者鼓勵 OMCL 成員可對疫苗類生物性試驗提供相關建議。

PTS	Scientific Advisor	Participants	Status
240 – HCV NAT	J. Kreß (PEI)	24*	Reporting phase underway
241 – B19 NAT	A. Reissinger (PEI)	23*	Reporting phase underway
242 – HEV NAT	D. Pullirsch (BASG)	18*	Reporting phase underway
243 – Seasonal influenza vaccine potency (HA content)	B. De Vries (RIVM)	19*	Experimental phase to be completed
244 – Human coagulation factor VIII potency assay	C. Kefeder (BASG)	30*	Experimental phase to start in September 2023

* registered participants

圖四：2023 舉辦之生物能力試驗計畫(資料來源：會議簡報)

2024 Programme

HCV NAT	March/April 2024
B19 NAT	
HAV NAT	
von Willebrand factor assay (ristocetin cofactor)	Q4 2024
Albumin – prekallikrein activator	Q4 2024

➔ Registrations to open in September 2023 online (NEW)

圖五：2024 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)

生物性標準化計畫目的係推動生物藥品品質管制之檢驗標準，計畫內容包括(a)建立生物性對照/工作標準品、(b)檢驗方法(尤其關注動物 3R 替代性方法)建立與確效、(c)推動檢驗方法國際協和化。生物性標準化計畫主要配合歐洲藥典專家群組或工作小組編修需要或建議辦理，目前進行中或新的計畫如圖六所示。

Ongoing/New projects

Selection, BRP and methods:

* new

- Diphtheria toxin BRP replacement of batch 1 (BSP117)
- Anti-A, anti-B hemagglutinins BRPs (BSP126)
- Tetanus toxoids, BINACLE assay (BSP136)
- *In vitro* assay for rabies vaccine, human use (BSP148)
- Non-endotoxin pyrogens in MAT BRR (BSP149)
- Lower content Ig for MSD BRP (BSP150)
- Human Coagulation factor VIII concentrate BRP replacement of batch 6 (BSP161)
- *In vitro* assay for Erythropoietin (BSP162)
- Recombinant major allergens BRPs (BSP163)
- Golimumab BRP (BSP164)
- Hepatitis A virus coating antigen BRR replacement of batch 1 (BSP165)
- Human coagulation Factor IX BRP replacement of batch 3 (BSP166)
- PKA in albumin BRP replacement of batch 7 (BSP167)
- Clostridia (multi-component) rabbit antiserum BRP (BSP168)*
- Heparin Sodium BRP (BSP169)*
- *Cell-based assay and BRP for Glatiramer (BSP170)**
- Diphtheria Vaccine BRP replacement of batch 4 (BSP171)*

圖六：生物性標準化進行/新計畫(資料來源：會議簡報)

OMCL 秘書處報告近一年度已完成之生物性標準化計畫執行結果，摘要如下：

(1) 第二代 C 型肝炎病毒生物性對照標準品建立(BSP158)

BSP158 計畫為 C 型肝炎病毒生物性對照標準品建立，由義大利 OMCL(ISS) Dr. Giulio Pisani 擔任計畫統籌者，邀集 15 家實驗室進行標準品共同標定研究，本署生物藥品實驗室亦有參與該共同標定研究計畫，檢驗數據被參採。本計畫之標定結果訂定該標準品為 960 IU/vial。該標準品已於 2022 年 11 月經歐洲藥典委員會大會通過，且對外販售供應。

(2) Chromogenic assay for pro-coagulant activity (PCA) in human immunoglobulins (BSP143)

BSP143 計畫起源於 2010 年臨床觀察病患在使用特定批次之免疫球蛋白製劑後，出現栓塞等非預期之不良反應，經調查發現該批次製劑中含有凝血因子活性，且該活性係來自於製程中殘留的第十一凝血因子。為確保類似情況再次發生，且考量現行歐洲藥典未有明確規範該項檢驗項目，經歐洲藥典委員會決議於免疫球蛋白製劑相關品目新增凝血相關檢驗項目，爰建立「免疫球蛋白製劑中凝血物質活性測定」標準化檢驗方法蔚為重要。

凝血物質活性測定檢驗方法目前有三種，分別為凝血因子活性呈色試驗法(chromogenic assay)、凝血酶生成試驗(thrombin generation assay, TGA)及非活化部分凝血活酶時間試驗(non-activated partial thromboplastin time, NAPTT)。BSP143 係以 chromogenic assay 方法測定免疫球蛋白製劑中第十一凝血因子含量，共同標定研究結果顯示以現有市售兩種檢測試劑(kits)檢測混有第十一

凝血因子的免疫球蛋白檢體，其第十一凝血因子含量偵測靈敏度可約至 1 mIU/mL(已低於標準 6 mIU/mL)，且不受基質干擾，且該方法已經歐洲藥典血液製劑專家群組(Group 6B)專家審查，並提供作為品目編修參據。

(3) 人用狂犬病疫苗 *in vitro* potency assay (BSP148)

人用狂犬病疫苗效價日前仍以動物試驗(*in vivo* challenge assay)進行評估，但有鑑於國際動物 3R 趨勢，建立替代性之檢驗評估方法蔚為重要。BSP148 計畫係以檢測疫苗中狂犬病糖蛋白含量，並評估其含量與動物試驗中效價之關聯性，期望能以非活體試驗方法(*in vitro* potency assay, ELISA)取代現行動物試驗方法作為疫苗效價品質管制之檢驗方法。計畫大致分為三階段，目前執行至第二階段。第一階段為準備階段，蒐集 ELISA 試驗所需材料、檢體、草擬方法 SOP 及邀請實驗室參與方法共同研究計畫。第二階段為方法共同研究階段，其目的係評估建立的通用性 ELISA 方法之適用性。參與該項研究的實驗室計超過 30 個，包括來自 OMCL、製造廠或學界實驗室，本署生物藥品實驗室亦有參與該項研究計畫，且其檢驗數據已獲參採，日前 OMCL 秘書處已彙整該計畫之共同研究報告，並送至歐洲藥典人用疫苗製劑專家群組(Group 15)進行審查，計畫執行負責人將規劃於今年度 10 月份 Group 15 專家會議報告研究結果及後續第三階段之規劃及工作進度。

三、 歐盟生物藥品官方批次放行網絡(EU OCABR network)會議

EU OCABR network 年度會議包含 OCABR vaccine、OCABR blood 及 common human OCABR 會議，其會議屬閉門會議，僅允許 EU OCABR network 成員及與 EU OCABR network 簽署瞭解備忘錄之非歐盟地區 OMCL 實驗室參與。本署於 108 年 11 月 18 日與 EU OCABR network 簽署瞭解備忘錄，爰具參與會議之資格。

筆者本次參與 OCABR vaccine 及 common human OCABR 會議，議題著重於疫苗官方批次放行檢驗技術及相關管理策略，相關討論摘要如下：

1. 細菌內毒素試驗-重組因子 C (recombinant factor C, rFC)試驗法

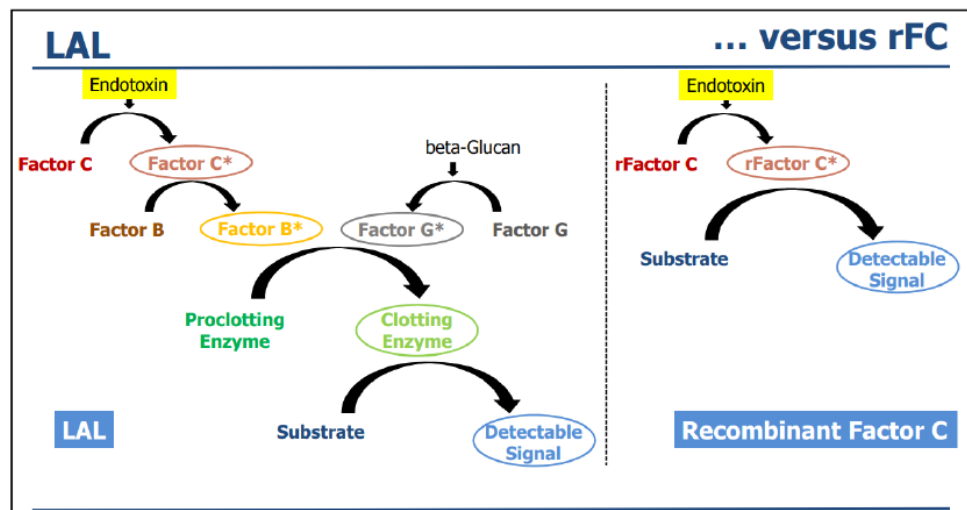
細菌內毒素為組成革蘭氏陰性菌外膜脂多醣複合體的一部分，係為引起熱原反應之分子。一般來說，生物製劑於製造過程中難以避免有細菌內毒素的存在，倘製劑中細菌內毒素含量過高，可能透過注射等方式進入血液而引起熱原反應、內毒素休克或播散性血管內凝血等不良反應。因此，細菌內毒素含量試驗為生物藥品官方批次放行重要之檢驗項目之一，以確保產品品質安全。

細菌內毒素試驗之檢測方式有非常多種，包括凝膠法(gel-clot)、濁度法(turbidimetric method)及呈色法(chromogenic)，且對定量方式又有終點法(end-point method)及動力學法(kinetic method)。內毒素檢測試劑目前以鰲試劑(Limulus Amebocyte Lysate, LAL)占大多數，透過鰲試劑與內毒素反應會產生凝集的特性來偵測內毒素的含量。隨著國際對於實驗動物 3R 發展趨勢及重組因子 C 試劑發展，運用重組因子 C 進行細菌內

毒素試驗標準方法陸續被建立，且於第 165 次歐洲藥典大會通過於歐洲藥典收載「2.6.32. Test for bacterial endotoxins using recombinant factor C」。比較該兩種方法檢測原理(圖七)，其 LAL 檢測法相較於 rFC 檢測法較受 β -葡聚醣(beta-glucan)干擾影響。

How to measure endotoxins ? LAL vs rFC

Reminder – slide from Dr Emmanuelle Charton – EDQM presentation



圖七：LAL 與 rFC 檢測方法原理(資料來源：會議簡報)

比利時 OMCL Sciensano 講者分享使用重組因子 C 進行不同種類疫苗(包括 DPT 類混合型疫苗、腦膜炎疫苗等)內毒素含量測定及方法確效，並研析比較與 LAL 檢測方法間之差異性。Dr. Flore Laurent 提及目前市售之重組因子 C 檢測試劑有兩家供應商，包括 Lonza 及 Biomerieux，而以他們實驗室係使用 Lonza 檢測試劑進行方法確效，確效指標包括實驗重複性(repeatability)、實驗室內再現性(within-lab reproducibility)、檢測極限(detection limit)、線性(linearity)、量測範圍及量測不確度、及與 LAL 試驗法等同性比較等。重組因子 C 試驗法適

用於不同類型疫苗產品之細菌內毒素試驗，且其靈敏度比 LAL 試驗法更佳，但有趣地是就本次確效結果，其檢驗精確度(precision)反而以 LAL 試驗法較佳。

2. 實驗動物 3R 議題

隨著實驗動物 3R 國際發展趨勢，其生物藥品官方批次放行活動所使用的實驗動物用量為 GEON 關注議題。比利時 OMCL Sciensano 講者報告近 3 年各實驗室執行 OCABR 所用實驗動物(包括小鼠、倉鼠)用量。根據統計結果，部分實驗室之實驗動物用量已有降低的趨勢。另外，OMCL 亦持續投入實驗動物替代性檢驗方法的建立，且部分替代性試驗已成功運用於 OCABR 例行性檢驗業務，以達到實驗動物 3R 之精神。日前已使用於 OCABR 例行檢驗業務之實驗動物替代性檢驗方法，包括以單核細胞活化試驗(monocyte-activation test, MAT)代替兔熱原試驗法檢測熱原物質、針對白喉(diphtheria)、破傷風(tetanus)類毒素或疫苗以血清試驗法代替傳統攻毒方式，或以 ELISA 檢測取代動物試驗，以符合實驗動物 3R 精神。

3. OMCL 與製造廠互動之議題

近年來，越來越多 OMCL 陸續向 OMCL 秘書處反應製造廠會因為 COVID-19 疫情緊急需求，提出不同以往之請求。然這些請求可能被部分 OMCL 接受，但也可能被部分 OMCL 拒絕，未達到共識。為使 OMCL 面臨製造廠再度有此類請求時，能有相同的處理方式及準則，OCABR 諮詢小組建議秘書處應趕緊建立相關的共通性指引，相關建議包括如下，

- (1) 不建議 OMCL 同意與製造廠簽署保密協定之請求。

- (2) 執行方法轉移或方法確效時，倘結果有不如預期之處，與製造廠交換檢驗步驟、儀器使用參數訊息是可被允許的。針對檢驗數據建議須經過整理，並輔以說明後再提供給製造廠，且強調 OMCL 應對於結果判定有絕對決定權，並不是由製造廠來評斷。
- (3) 倘製造廠之 lot release protocol 送件資料過於簡略，如缺乏原始檢驗紀錄等，OMCL 需要求製造廠補齊相關資料。
- (4) 對於影響規格偏差之批次產品，製造廠有時會因緊急需求情況下，以風險分析聲明該批次仍可接受使用請求 OMCL 放行。OMCL 評估如有因緊急需求而放行，在該狀況下絕不能提供 OCABR certificates。

肆、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成員，並於 108 年與歐盟生物藥品官方批次放行網絡簽訂瞭解備忘錄，藉由年會與各國實驗室專家代表進行交流，獲取國際最新檢驗技術資訊與管理發展趨勢，並掌握國際間生物藥品品質訊息，特別是可使我國在第一時間獲知國際間有問題之生物藥品相關資訊，幫助我國及時啟動應變機制，確保國人用藥安全。
- 二、有關實驗室品質管理議題，常見實驗室缺失項目以「結果評估與報告呈現」及「資訊系統管理」兩類型占大多數，建議本署持續關注該兩項目之查核重點及品保文件增修情況，確保符合相關國際認證規範，以因應年底 OMCL 稽核專家來臺之實地稽核。
- 三、有關生物藥品會議重點包含：生物性檢驗技術建立與運用發展、生物性能力試驗及生物標準化計畫等，且本署應邀發表專題演講，分享運用次世代定序技術對於 COVID-19 mRNA 疫苗之基因序列監測與殘留核酸分析等檢驗經驗，並且受許多 OMCL 實驗室專家主動前來討論交流，建議持續爭取專題演講機會，以提升國際能見度。
- 四、有關生物藥品官方批次放行會議重點包括：細菌內毒素試驗-重組因子 C 試驗法、實驗動物 3R 及與製造廠互動等議題，並與各 OMCL 交換生物藥品官方批次放行資訊，建議持續關注新興檢驗技術發展及國際生物藥品批次放行管理趨勢，且持續深化合作交流，藉以資源共享方式，攜手合作維護國際生物藥品品質安全，確保我國生物藥品品質安全。

伍、 附錄



會議宣傳海報



與 OMCL 秘書處主管 Dr. MALLET Laurent 合影