

出國報告（出國類別：開會）

參加「2024 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：許家銓簡任技正、岳宗漢技正、范孟棋技正

派赴國家：北馬其頓

出國期間：中華民國 113 年 5 月 11 日至 5 月 19 日

報告日期：中華民國 113 年 7 月 11 日

## 摘要

本署生物藥品實驗室於 107 年 3 月 2 日成為歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡 (General European OMCL Network, GEON) 之準會員 (associate member)，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，本署化學藥品與管制藥品實驗室於 112 年通過 EDQM 實驗室查核 (Mutual Joint Audit, MJA)，將認證範圍擴大涵蓋化學藥品領域。該網絡每年舉辦年會，促進會員實驗室間檢驗資訊交流，深化國際合作夥伴關係，本年度年會為第 29 屆，活動期間共涵蓋 9 場實體會議。本次參加其中會員大會、化學藥品會議、生物藥品會議、OMCL 摻偽藥品工作小組會議及生物藥品官方批次放行會議。參與該會議可獲取各國官方藥品實驗室間最新檢驗技術、市售藥品品質監測執行策略、實驗室品質管理系統之最新發展及能力試驗計畫之未來方向，有助於本署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，並與先進國家交流一般西藥、不法藥品、疫苗、血液製劑等產品之管理現況，深化國際合作夥伴關係，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。

本年度會議於 113 年 5 月 13 日至 17 日假北馬其頓奧赫里德 (Ohrid, North Macedonia) 召開，總計有來自 38 個國家，63 個實驗室，共 230 餘位專家參與，本署本次於人用生物藥品官方批次放行場次 (Human OCABR Vaccine) 中簡報本署 112 年生物藥品檢驗放行現況，與各國實驗室代表交流生物藥品檢驗技術及管理趨勢。並應邀於摻偽藥品工作小組 (Falsified Medicines Working Group) 場次中報告我國執行摻偽藥品及不法藥品檢驗現況，並加入該工作小組，與各國實驗室代表進行檢驗技術交流。

## 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.....	35
伍、 附錄.....	36

## 壹、前言與目的

為因應藥品市場全球化的趨勢，歐洲藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality Medicine & HealthCare, the Council of Europe, EDQM)負責組織協調歐洲各官方藥品管制實驗室(Official Medicine Control Laboratory, OMCL)，建立歐洲總體官方藥品管制實驗室網絡(General European OMCL Network, GEON)。網絡之正式成員(full member)主要為歐洲各官方藥品管制實驗室，其他非歐洲之官方藥品管制實驗室則可加入成為準會員(associate member)。此實驗室網絡之目的主要包括市售藥品品質監測之分工合作、歐洲藥品檢驗報告之相互認可、檢驗標準協和化、最新檢驗技術知識分享及藥品管制策略之共同討論平台。本署生物藥品實驗室業於 107 年 3 月 2 日正式成為 associate member，並於 108 年與歐盟生物藥品官方批次放行(Official Control Authority Batch Release, OCABR)簽訂瞭解備忘錄，本署化學藥品與管制藥品實驗室於 112 年通過 EDQM 實驗室查核(Mutual Joint Audit, MJA)，將認證範圍擴大涵蓋化學藥品領域。參與該會議可獲取歐洲官方藥品實驗室間最新檢驗技術、市售藥品品質監測執行策略、實驗室品質管理系統之最新發展及能力試驗計畫之未來方向，有助於本署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，並與先進國家交流一般西藥、不法藥品、疫苗、血液製劑等產品之管理現況，深化國際合作夥伴關係，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 113 年 5 月 13 日至 5 月 17 日於北馬其頓奧赫里德召開。會議議程涵蓋會員大會(General session)、生物藥品會議(General Biologicals)、化學藥品會議(Pharmaceuticals)、人用生物藥品官方批次放行場次(Human OCABR)、動物用生物藥品官方批次放行/逐批審查場次(Veterinary OCABR/OBPR)、摻偽藥品工作小組場次(Falsified Medicines Working Group)及歐盟分散式審查程序/互認程序工作小組場次(MRP/DCP Working Group)。其中 Human OCABR 場次僅限歐盟及經認可之會員代表參加，工作小組場次則僅由受邀者參加。本次出國人員參加其中四天半之會議，包括大會、生物藥品、化學藥品、人用生物藥品官方批次放行及摻偽藥品工作小組等場次。

本署此行參加本年度人用生物藥品官方批次放行場次(Human OCABR Vaccine 及 Human OCABR Blood)，亦簡報本署 112 年生物藥品檢驗放行現況，包含本署 112 年新核准之 2 家腸病毒疫苗及其放行劑量，並與各國實驗室代表交流生物藥品檢驗技術及管理趨勢。另，本署應邀於摻偽藥品工作小組場次中報告我國執行摻偽假冒藥品及不法藥品檢驗現況，並加入該工作小組。為因應本署未來擬申請有關摻偽假冒藥品檢驗技術之認證，藉由此次參與會議之活動，與各國實驗室代表進行檢驗技術交流。

## 貳、 行程及工作紀要

本次會議參與人員分別於 113 年 5 月 11 日及 12 日啟程赴北馬其頓奧赫里德參加「2024 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，並分別於 113 年 5 月 17 日及 5 月 19 日抵返國門，行程及工作紀要詳如下表：

日期	行程/工作紀要
113 年 5 月 11 日(六)~ 113 年 5 月 13 日(一)	啟程：桃園機場-伊斯坦堡(轉機)-北馬其頓史高比耶機場 備註:1 位 5 月 11 日出發，2 位 5 月 12 日出發
113 年 5 月 13 日(一)	化學藥品會議 (Pharmaceutical session)
113 年 5 月 14 日(二)	化學藥品會議 (Pharmaceutical session)、 會員大會 (General session)
113 年 5 月 15 日(三)	會員大會 (General session)
113 年 5 月 16 日(四)	人用生物藥品(疫苗)官方批次放行場次 (Human OCABR Vaccine)、 摻偽藥品工作小組場次 (Falsified Medicines Working Group) 備註:1 位先回程
113 年 5 月 17 日(五)	人用生物藥品(一般)官方批次放行場次 (Common Human OCABR)
113 年 5 月 18 日(六)~ 113 年 5 月 19 日(日)	返程：北馬其頓史高比耶機場-伊斯坦堡(轉機)-桃園機場

## 參、 會議內容重要摘錄

本次年會由北馬其頓藥品與醫療器材管理局(Agency for Medicines and Medical Devices, MALMED, North Macedonia)主辦，北馬其頓官方藥品實驗室(Center for Drug Quality Control, CDQC)及 Ss. Cyril and Methodius 大學藥學院協辦，會議為期 5 天，包括會員大會、生物藥品會議、化學藥品會議、人用生物藥品官方批次放行場次、動物用生物藥品官方批次放行場次、摻偽藥品工作小組場次及歐盟分散式審查程序/互認程序工作小組場次等。

首先，本次會議由 MALMED 局長、北馬其頓協辦大學之藥學院院長、EDQM 局長(視訊連線)及歐盟藥品品質安全創新部門主管(視訊連線)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。

本次出國人員參與其中會員大會、生物藥品、化學藥品、人用生物藥品(疫苗)官方批次放行、人用生物藥品(一般)官方批次放行、摻偽藥品工作小組等 6 場次會議，並分別於人用生物藥品(疫苗)官方批次放行場次簡報本署 112 年生物藥品檢驗放行現況，於摻偽藥品工作小組報告我國執行摻偽假冒藥品及不法藥品檢驗現況，相關內容重點摘錄如下：

### 一、會員大會 (General session)

#### 1. GEON 諮詢小組(advisory group)活動報告

GEON 諮詢小組主席(瑞士衛生主管機關)報告 2023 至 2024 年 OMCL 工作小組活動情形及後續規劃，有 4 項工作目標，包括網絡成員之資源分享、建立專業檢驗技術量能、與網絡外組織之溝通與合作及尋求財務支持。以下分別說明各項目標執行情形：

##### (1) 網絡成員之資源分享：

舉辦單株抗體含量測定、亞硝酸檢驗等教育訓練。並舉辦稽核員工作坊、電腦化系統確效工作坊，建立量測不確定度、檢驗結果不合格評估等指引文件。

##### (2) 建立專業檢驗技術量能

建立單株抗體檢驗 OMCL 群組、建立醫療器材/體外診斷工作小組、執行吸入劑共同試驗及建立致癌性藥品不純物測試工作小組。

### (3) 與網絡外組織之溝通與合作

OMCL 實驗室代表定期參與國際亞硝胺檢驗技術工作小組，在歐盟執委會(the European Commission)之市場產品監測工作小組會議中報告 OMCL 有關醫療器材測試活動概況，定期參與執法官員工作小組(Working Group of Enforcement Officer, WGEO)會議等。

### (4) 尋求財務支持

代表 OMCL 在藥品管理機關主管(Heads of Medicine Agency, HMA)會議中報告 OMCL 現況，與個別 HMA 成員聯絡，尋求對於 OMCL 儀器設備或相關測試計畫之財務支援。此外，主席也報告網絡成員共同品質管理文件增修訂概況，以及加入會員申請案件進度，並預期有些歐洲理事會成員或歐洲藥典委員會觀察員，將來可能提出加入網絡會員之申請案。

## 2. 北馬其頓官方藥品實驗室(Center for Drug Quality Control, CDQC)

本年度 OMCL 年會在北馬其頓舉辦，CDQC 亦簡單報告期實驗室現況，CDQC 隸屬於藥品及醫療器材管理局(Agency for Medicines and Medical Devices of North Macedonia, MADMED)，約有 27 名人力(含 13 位分析人員)，其下有 4 間實驗室，負責國家後市場監測檢驗、執行 OMCL 藥品品質監測檢驗(market surveillance studies, MSS)、原料藥 API 檢驗、產品上市前(查驗登記或變更登記)或上市後(第 1 批)檢驗、輸入產品檢驗及共同標定計畫等 6 大類業務，亦報告其實驗室加入 GEON 網絡有 8 大益處，包含可免費參加能力試驗(PTS)、可查看 GEON 資料庫、建立及擴大檢驗量能、參加訓練課程、資訊交換、知識及經驗分享、工作分攤及檢體分享及參與 MSS 計畫等。

## 3. OMCL 會員

OMCL 網絡成員目前計有 67 家實驗室，成員資訊彙整如表一，其中德國有 9 個實驗室具正式會員資格，另有 1 個實驗室僅準會員資格。此外，刻正申請加入網絡成員的實驗室，包括有土耳其藥品及醫療器材管理局與埃及藥物管理局。

表一：OMCL 網絡

成員類別	申請資格	現有成員資訊		
		國家數目	實驗室數目	備註
正式會員 (Full Member)	簽署歐洲藥典公約的成員國官方實驗室	34	58*	涵蓋英國、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、西班牙及葡萄牙等
準會員 (Associate Member)	其他歐洲理事會成員或歐洲藥典委員會觀察員之官方實驗室	8	9	台灣、澳洲、加拿大(2 個實驗室)、德國、以色列、哈薩克、摩洛哥及新加坡
停權會員 (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(不含停權會員)		41	67	

\*備註：英國、法國及德國等 10 餘個國家有 2 個以上之 OMCL 實驗室

(參考資料：EDQM 網站之 OMCL 網絡成員清單)

#### 4. 回顧 OMCL 網絡 30 年之成就

今年是第 29 次 OMCL 年會，適逢 OMCL 之 30 週年、EDQM 成立 60 週年及歐洲理事會(Council of Europe, CoE)75 週年，EDQM 藥品主管進行本 OMCL 網絡成功之報告。在過去 30 年間，OMCL 網絡經歷了從概念到實踐的轉變。1989 年，歐盟通過疫苗和血液製品批次放行之法規，為實務需求，國家實驗室間需要有相互承認機制。隨後，歐盟與歐洲藥典秘書處開始合作，以促進此理念的實現。主要工作方向包括建立專家之

間的聯繫、通過實驗室品質保證和建立共同規範與相互信任及建立網絡，並於 1994 年至 1996 年間舉行多次會議並辦理相關活動，包括疫苗和血液製劑相關專題、人類 OCABR 批次放行程序的制定，第 1 次能力試驗及因應歐洲藥典編修而進行 EDQM 之組織重整。

截至 2024 年 5 月，OMCL 網絡已進行 244 次藥品檢驗能力試驗計劃(proficiency testing schemes, PTS)(包含化學性 135 次，生物性 109 次)、12 項不明藥品檢驗(suspicious unknown products, SUP)、64 項市售藥品品質監測計畫(market surveillance studies, MSS)、6 項非法產品調查檢驗(suspected illegal products, MSSIP)。此外，OMCL 在生物性標準品共同標定計畫(biological standardization program, BSP)中亦扮演重要角色。以下回顧歷年成就：

1997 年開始試行實驗室參訪(Mutual Joint Visit, MJV)，2000 年開始試行實驗室查核(Mutual Joint Audit, MJA)。1997 年於 Bled 舉辦會議，首創中央授權產品(centrally authorized products, CAP)的市售藥品品質監測計畫，並於 2000 年在倫敦舉行首次年度 CAP 會議。中央授權產品的市售藥品品質監測計畫之抽樣及檢測計畫之執行，均與 EMA 保持密切聯繫。

2001 年立法規定已承認國家藥品實驗室之定位，包括藥品查驗登記前檢驗，同時，EDQM 也制定文件，明定國家藥品實驗室之功能與角色。中央授權產品的市售藥品品質監測計畫之成功案例包括抗癌藥 proteasome inhibitor 含量超出規格，後續由藥廠調查原因並完成改善；Zoledronic acid 學名藥不純物超標，後續停止生產並回收市售產品。

2018 年 Sartan 類藥物含亞硝胺(nitrosamines)事件，在 OMCL 合作下，快速建立檢驗方法，公布於 EDQM 網站，並於歐洲藥典通則增訂亞硝胺檢驗相關規範。OMCL 的檢驗報告對於協助藥品許可證核發主管機關、查廠人員及 EDQM 發證部門之決策，發揮關鍵角色。

特別值得一提的是，OMCL 網絡在 COVID-19 疫苗的快速批次釋放中發揮了關鍵作用，OCABR 成員展現迅速回應新疫苗上市之能力，在主管疫苗批次放行的實驗室間

分工合作，建立實驗室間及實驗室與藥商間密切溝通管道。此外，一般常規疫苗放行業務亦能維持例行運作。

總結來說，OMCL 網絡(GEON)的成功得益於歐盟執委會(the European Commission)的共同支持及與歐洲藥品管理局的長期合作，各個 OMCL 實驗室及成員均有其貢獻及重要性，OMCL 網絡的發展和成就，不僅提升生物藥品的品質與安全，也對未來可能的挑戰奠定堅實的基礎。

## 5. 歐盟醫藥法規改革

歐盟執委會主管在會中報告歐盟醫藥法規改革的方向與最新進度。這些改革目的在於通過一系列創新措施來應對當前醫藥領域的挑戰，並確保所有成員國公平、及時地獲取藥品。改革方案的核心內容包括：針對最具創新性的藥品(例如孤兒藥和抗微生物藥)制定特定規則，確保短缺時之供應與安全的規範。同時，改革藥品之上市流程，包括審查與標示之要求，並提供強力的獎勵措施以促進藥品可易於取得，亦對抗生素之抗藥性(antimicrobial resistance, AMR)問題提出改進措施。

醫藥法規改革有六大目標，包括確保藥品及時上市、保障藥品價格合理、防止藥品短缺、建立具競爭性的藥政管理框架、打擊抗生素耐藥性，並確保藥品生產和使用的環境永續性。分述如下：

- (1) 藥品可及時上市：為解決歐盟成員國間藥品許可證取得上市的差異(4 個月至 29 個月不等)，修法方向建議提供創新產品的激勵措施，促進學名藥與生物相似藥提早上市，並加快速核發藥品許可證流程。
- (2) 具競爭性的藥政管理框架：由於目前歐盟藥品許可證之核准，較美國或其他地區所需時程較長，相對增加藥政單位行政負擔及藥商成本，因此欲提升歐盟查驗登記審查的效率，提議修法方向為新增快速審查程序，改革 EMA 組織架構以提高行政效率，且對於有發展前景的新藥提供查驗登記前的協助。
- (3) 合理的藥品價格：高價藥品會危害政府健康保險制度，使病患難以取得所需治療藥品，修法方向強調需要增加藥品市場的透明度，促進成員國間有關藥價、支付

政策之協調與合作。

- (4) 防止藥品短缺：為更有效地應對藥品短缺問題，修法方向建議建立藥品短缺早期預警監測機制，加強 EMA 的協調角色，實施預防缺藥計畫，以避免關鍵藥品發生短缺情形。
- (5) 環境永續性：修法方向要求在藥品許可證審核過程加強有關環境風險評估 (environmental risk assessment)，對於已核准藥品也要求執行環境風險評估。
- (6) 打擊抗生素抗藥性：抗生素之抗藥性日趨嚴重，經評估歐洲每年 35,000 人死於抗生素抗藥性微生物感染，預估到 2050 年，全球每年約有 1 千萬人將死於抗藥性微生物。面對 AMR 帶來的嚴重後果，修法方向採取更積極的措施來減少抗生素的不當使用，包括對醫生處方簽的限制及對大眾的教育宣導。
- (7) 歐盟醫藥法規改革，從 2023 年起開始相關修法協商，過程中並與歐洲理事會、歐洲議會等舉行技術會議，法規修正草案目前已經通過歐洲議會完成一讀程序。

## 6. 建立檢驗量能

- (1) 法國 OMCL 實驗室報告生物藥品建立檢驗量能之困難，有 2 大原因，其一為有太多生物藥品之品項需要監測並優化監測計畫，其二為特定之檢驗方法需要人員訓練。有關如何優化生物藥品之品質監測計畫，首先根據風險評估擇定重要參數，再修訂監測計畫，使其更具彈性(flexible)，例如：每一品項由 1 個 OMCL 實驗室檢驗、需確保實驗材料取得、僅選擇適當及重要之實驗參數、學習生物相似性藥品監測計畫之經驗(如由 2 個 OMCL 實驗室分享其可行性研究資訊、開發篩檢方法等)。有關人員訓練部分，要增加經驗分享，例如近幾年已辦理多次教育訓練(107、108 及 112 年辦理單株抗體教育訓練、111 年辦理生物藥品之細胞效價試驗)。有關提升生物藥品檢驗量能之執行策略，諸如要辦理哪些檢驗技術之教育訓練、目前檢驗方法是否足夠涵蓋所有生物藥品，以及是否要投資購買新儀器等，都是有待進一步探討的課題。
- (2) EDQM 報告先進治療藥品(advanced therapeutic medicinal products, ATMPs)之建立

檢驗量能，歐洲把基因治療產品、體細胞產品、組織工程產品及複合型先進治療藥品等 4 大類統稱為 ATMP，在台灣則稱再生醫療製劑。傳統生物藥品與 ATMP 在治療方式、製造流程及臨床試驗等有相當大差異，因此，對於 ATMP 產品之檢驗亦應有不同策略，應該運用新的方法與技術及更多領域專家投入，而不是依靠現有已存在之檢驗方法與監測計畫。在新技術方法方面，建議採用 qPCR 及 dPCR 等更先進的分子生物技術、流式細胞技術(flow cytometry)及動態光散射(dynamic light scattering, DLS)等；在廣納各界專業方面，應持續訓練及教育實驗室人員，以確保檢驗 ATMP 產品之技術能力；此外，實驗室間共同合作、尋找外部專家協助、隨時更新現況及法規資訊、並且培養實驗室人員持續學習及技術開發等，都有助於 ATMP 之檢驗。

#### 7. 實驗室查核 (Mutual joint audit, MJA)

EDQM 對於 MJA 進行簡單更新報告，首先說明 MJA 係透過同儕評估(peer review) 各實驗室是否符合 ISO 17025 最新版本、OMCL 指引及歐洲藥典通則等，以促進品質管理系統(QMS)之一致性，目標為建立各實驗室具檢驗技術能力之品項清單。

目前 MJA 之有效期限為 4 年，係從提供矯正措施後的發布該試驗室取得認證起算，但時常發生實驗室未取得認證更新(renewal)，但繼續使用 MJA logo 的情況，2015~2023 年此差距平均為 9 個月，因此，EDQM 提出幾個替代方案，並擬修正 MJA 相關文件。例如，取得認證時間改從閉門會議(closing meeting)起算，因目前發布各實驗室 MJA 最終報告的時間有差異，另一方面，擬縮短現行提出矯正措施之最長 8 個月時間改成 6 個月，亦評估可提出下次 MJA 的時間從認證到期日前 6 個月延長為 12 個月。

#### 8. 以藥品管理者角度看藥品成分相關亞硝胺不純物檢驗之重要性

2018 至 2020 年間，由於沙坦類降血壓藥、胃藥 Ranitidine 及降血糖藥 Metformin 藥品成分中含有 NDMA 等亞硝胺不純物引發的回收事件，歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)在 2021 年發布矯正措施計畫，主要包括 3 個實施步驟。第 1 步驟由藥商自行評估藥品製劑或原料藥中是否含有亞硝胺不純物的風險。第 2 步驟針對

有亞硝胺不純物風險的藥品，藥商應提交亞硝胺檢驗結果報告給藥品主管機關審查。第 3 步驟為藥商實施矯正預防措施，並提出檢驗規格變更申請。

然而，自 2021 年起，亦發現藥品主成分相關亞硝胺不純物(nitrosamine drug substance related impurities, NDSRI)的議題，之前用來因應沙坦類降血壓藥等所含亞硝胺不純物的補救策略，似乎並不完全適用於 NDSRI 議題，說明如下：

- (1) 有關原矯正措施計畫第 1 步驟之亞硝胺風險評估結果，各藥商回報之評估報告品質參差不一，即使相對完整之評估報告，事後證明並未預測到 NDSRI 風險，原因在於 NDSRI 的形成可能來自藥品原料藥成分與賦形劑中微量亞硝酸酯類作用，其形成機轉相較 NDMA 等小分子亞硝胺不純物更為複雜且難預測。有些因藥商誤判無風險，而未提供檢驗報告的藥品，實際上卻由 OMCL 檢出亞硝胺不純物，這凸顯 OMCL 在亞硝胺不純物檢驗的重要角色。
- (2) 原矯正措施計畫第 2 步驟之提供亞硝胺檢驗報告，OMCL 代表分享其與藥商交涉過程，最初因藥品主成分原料中發現高含量 NDSRI，故要求藥商提供成品中 NDSRI 檢驗報告，藥商回報結果顯示 NDSRI 含量低於偵測極限，但這結果與 OMCL 檢驗結果相差甚遠，因此，藥商 NDSRI 檢驗結果，有必要經由 OMCL 做進一步複驗。
- (3) 原矯正措施計畫第 3 步驟，有藥商提出亞硝胺不純物檢驗規格變更申請，根據藥商申請之文件資料，其亞硝胺含量實測數據符合檢驗規格，變更申請案之書面審查資料似無問題，惟經 OMCL 實際檢驗，其 NDSRI 含量已超出合格標準，不同實驗室檢驗數據存在著落差。為解決並釐清此數據不一致之情況，有賴眾多 OMCL 共同建立亞硝胺檢驗標準，並交換檢驗資訊。

NDSRI 不同於小分子亞硝胺不純物(NDMA、NDEA 等)之處在於其可能因賦形劑品質、供應來源改變、製程改變等因素而影響其生成，因此必須在藥品製劑階段管控，無法僅由藥品主成分原料品質管控，藥品安全性有賴於 NDSRI 相關檢驗。有關藥品中亞硝胺不純物風險之管控，除了由藥商負起責任，並須倚重藥品審查員、查廠稽核員之專

業，而 OMCL 亦扮演關鍵角色。

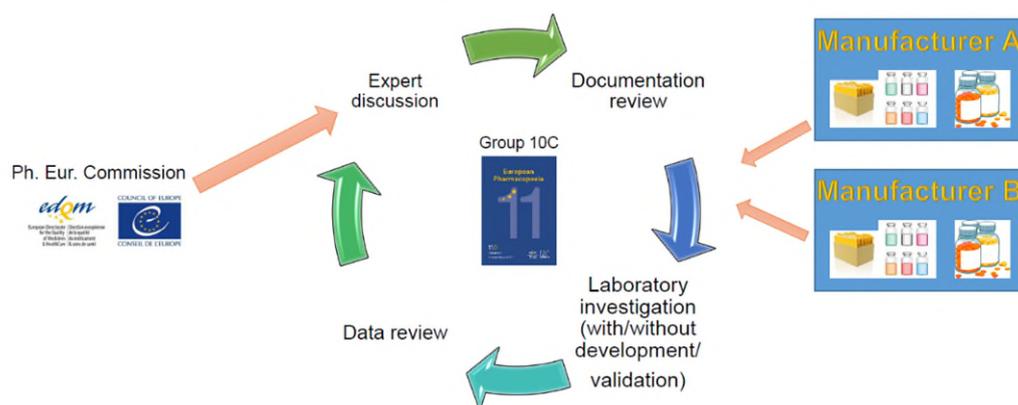
## 9. 歐洲藥典收載分析方法已完成確效

由於 GEON 成員實驗室也會向 ISO 17025 認證機構(national accreditation body, NAB) 申請符合性評鑑，若實驗室採用歐洲藥典收載方法執行藥品檢驗，依據藥典規定，並不需要進行完整分析方法確效，僅需執行系統適用性等方法確認步驟。惟上述共識，在 GEON 成員接受 ISO 17025 認證機構稽核過程中，可能遭受質疑，會被要求說明藥典方法不需執行分析方法確效之理由。GEON 成員在會議中分享有關實驗室面對這種情境，如何應對稽核員的質疑及準備說明資料，提供其他實驗室作為借鏡。

該實驗室首先釐清稽核員所關切之問題關鍵，以建設性的討論方式，提供藥典分析方法之制訂歷程與決策過程，與稽核員達成有效溝通，最終化解稽核員的疑慮。以下概述其準備之資料：藥典收載藥品之品質規格為 GMP 藥廠、藥品許可證申請商及藥品主管機關等單位之重要參考依據。依循藥典所收載之檢驗方法已經過確效，可用來確認藥品是否符一定之品質要求。藥品檢驗除了依循藥典個論記載內容外，同時也應符合藥典通則記載之相關規範。當實驗室採用藥典分析方法，必須先做系統適用性等測試證明該方法可適用於該實驗室當時之儀器與環境條件。

歐洲藥典收載方法均已依據歐洲藥典委員會「Technical guide for the elaboration of monographs」規範進行確效，且該規範之確效項目與 ICH Q2(R1)相符，採用者無須再行確效，惟須進行系統適用性等方法確認步驟。實驗室同時向稽核員說明歐洲藥典個論方法制定歷程如下圖。

## New Monograph: Ph. Eur. Expert Group 10C



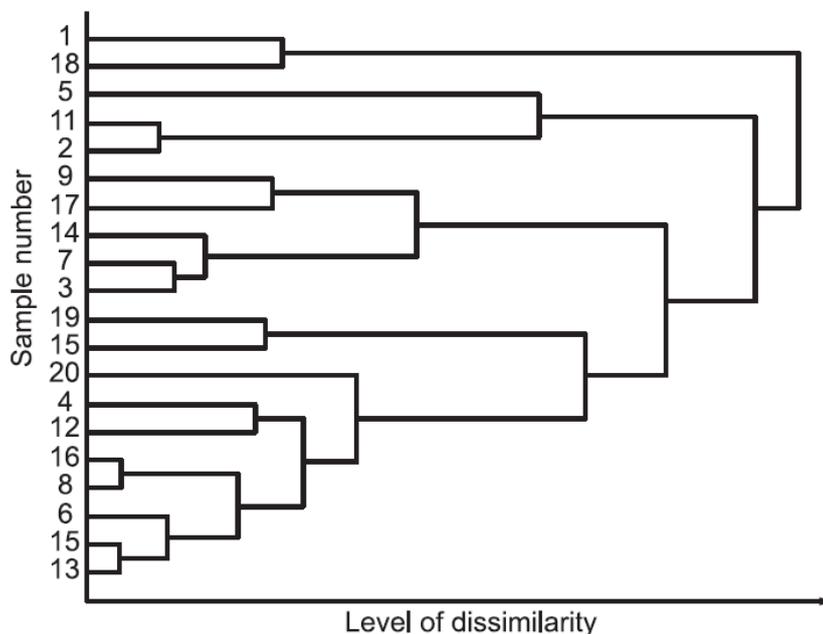
圖一、歐洲藥典個論制定流程(資料來源：會議簡報)

### 10. 原料藥檢驗數據指紋特徵之應用

化學計量學(Chemometrics)利用統計學、數學、形式邏輯學等方法，將原始實驗數據進行多變數資料分析，找出數據的特徵與趨勢，獲得有用的資訊。常用的化學計量學方法有 Principal Component Analysis (PCA)、Clustering、Principal Component Regression (PCR)、Partial Least Square (PLS)等約 10 餘種。其中 Clustering 方法可應用於原料藥檢驗數據指紋特徵分析，其做法是將不同製造廠來源之數批原料藥，分別進行核磁共振光譜(NMR)、X 射線繞射分析(XRD)及殘餘溶劑檢驗(residual solvent)，獲得原始檢驗數據後，合併所有原始檢驗數據再以 Clustering 資料分析，將有相同特徵的檢體數據集中為一群，所有資料分群後再以樹狀圖呈現，由樹狀圖中資料分群所在位置之彼此距離，可判斷不同資料分群間之近似程度，相同製造廠不同批次檢體之檢驗數據特徵通常很接近而位在同一資料分群，藉由分群之結果，可區分原料藥之製造廠來源。此技術常應用於偽劣假藥之判定。

原料藥檢驗數據指紋特徵之分析技術，儘管最初應用於判定製造廠來源，未來亦可應用於原料藥品質研究。採行的方式是利用藥品品質監測計畫抽驗之原料藥檢體，一方面依據藥典或原廠規格進行傳統品質檢驗項目，另一方面也將檢體進行 NMR 等檢驗，並以化學計量學分析數據，利用 clustering 技術，分析同一製造廠不同批次藥品之檢驗數據，找出數據有偏離的批次，可進一步調查該批次原料藥是否因儲存情況、製造場所

不同，或是存在品質異常情況，才導致數據之偏離。藉由此方式，實驗室除了以藥典檢驗項目判定產品是否符合規格，也可能發現其他例行檢驗無法偵測到的品質問題。



圖二、資料分群樹狀圖(資料來源：歐洲藥典第 11.1 版)

## 11. 品質管制系統 QMS 亮點與挑戰 (2014-2024)

在過去十年中，我們見證了一系列重要的發展和變革，這些都對品質管理系統產生了深遠的影響。從文件的發布與修訂到 ISO/IEC 17025:2017 轉版，再到行政程序的自動化，每一步都是為了提高效率和準確性。特別是在 COVID-19 疫情期間，我們不得不迅速適應新的工作模式，從現場稽核轉向遠端稽核，並在之後重新引入現場稽核的同時保留了遠端稽核的選項。這段時間的重要里程碑如下：

### (1) 文件修訂

發布和修訂了關於儀器設備驗證、實驗室環境條件監控、變更控制、電腦系統確效、量測不確定度評估等多個文件。改進了 MJA 程序，將稽核區間從 3.5 年延長到 4 年，並改以風險評估導向之技術稽核。與歐洲稽核組織(Europe accreditation)合作進行聯合稽核，並發佈相關指導文件。自 2022 年後，發佈和修訂了一些新的

指引文件，包括不常執行技術的一般要求、分析員的資格鑑定與重新鑑定、檢驗結果的評估和報告等文件。

#### (2) ISO/IEC 17025:2017 轉版

因應 2017 年 11 月發佈的新版本 ISO/IEC 17025，自 2021 年生效。從 2019 年 1 月起在 MJAs 中使用新標準要求，並優先對尚未認可的 OMCL 依據新標準進行稽核。辦理了多次有關新版規範的培訓與工作坊，確保對新規範的認知一致性。

#### (3) 行政程序自動化

自 2018 年開始逐步實施行政程序自動化，目的在節省時間，避免重複的行政程序，並防止可能的錯誤。為了自動化，使用 Active Collaboration Tool (ACT) 作為業務運作和資訊共享平台，以電腦程式自動化篩選稽核員，提高稽核員選擇程序透明度，此外，該平台讓稽核員報告製作可節省一半的時間，並更容易追蹤後續矯正進度。

#### (4) 因應 COVID-19

在 2020 年 3 月之前，MJA 仍以現場稽核方式辦理。但 2020 年後，因疫情影響，為了業務持續性，將現場稽核轉為遠端稽核。總計在 2020 年進行了 12 次 MJAs，其中 9 次為遠端稽核。疫情緩和後，自 2022 年 6 月起，MJA 重新辦理現場稽核，但仍保留了部分現場部分遠端之混合模式，或完全遠距稽核模式。

#### (5) 結論：

過去十年面臨了許多挑戰，但仍確保了品質管理系統的連續性，實得力於各成員的支持以及所有參與工作小組和稽核的專家、參加培訓和工作坊的同事。

### 12. 綠色分析化學技術

在環保的潮流下，分析化學也需考慮環境永續發展，於是有綠色分析化學(green analytical chemistry)的研究。經估計，若實驗室使用傳統液相層析分析方法，每年將產生 3,400 萬公升廢液，有鑒於此，綠色分析化學的目標在於建立更新穎且有效的分析技術，以取代傳統分析方法，期望能減少或消除有害化學物質的產生，讓實驗室可以更有

效率、更節能的方式完成檢驗。

綠色分析化學採行的策略包括微胞液相層析(micellar liquid chromatograph)、迷你化液相層析(miniaturized liquid chromatography)、改用小管徑、小粒徑填充物之層析管柱、改用乙醇等無害溶劑取代毒性溶劑作為移動相、次臨界水液相層析(subcritical water chromatography)等。綠色分析化學目標為降低對環境的傷害，又可保有傳統液相層析方法的分析方法可靠性。然而，在製藥業的角度，可能因方法轉移需耗時，懷疑綠色分析方法可靠度，而不積極開發。會中 OMCL 成員分享藥品用綠色分析技術之實例如下：該實驗室開發 Rivaroxaban 藥品之含量測定與不純物之綠色分析方法。考量傳統液相層析方法，以乙腈與水混液為移動相，其中乙腈為毒化物，新開發方法將移動相改為乙醇與水混液，主要考慮乙醇之低化學反應性、高沖提力及環境友善度，經測試線性、回收率及精密度等指標均可符合要求，且更為環保。本研究用來評估分析方法綠色指標的方式採用 ACS Green Chemistry Institute 所建立 Analytical Method Greenness Score (AMGS) 指標，分數愈低者愈環保。含量測定改用新開發綠色分析方法可將指標分數從 2366 降至 483，不純物測定改用新開發綠色分析方法可將指標分數從 986 降至 485。該實驗室綠色分析化學之研究經驗，證明綠色分析技術為可行方式，且相較於傳統分析方法，其可靠度並不遜色。

### 13. 總結

EDQM 之生物標準化主管(亦即 OMCL 秘書處)於閉幕致詞中摘要總結本場次會議重點，包括 GEON 諮詢小組報告一年來達成之年度目標、OMCL 網絡 30 年來之成就回顧與未來努力目標、醫藥法規變革、網絡成員檢驗量能之建立與檢驗技術分享、ISO 17025 相關議題之討論與分享、網絡成員共同品質管理系統及 MJA 程序之修訂，以及品質監測計畫成果分享與交流。並預告下次年會訂 2025 年 5 月 19 日至 5 月 23 日假挪威奧斯陸舉辦。

## 二、化學藥品會議 (Pharmaceuticals Session)

化學藥品會議討論議題主要為化學藥品之品質檢驗相關事項，涵蓋 EDQM 所舉辦之能力試驗、品質監測活動概況報告、市售藥品品質監測之成果與經驗分享、實驗室檢驗技術交流，以及規劃中的藥品品質監測計畫參與意願調查。以下擇要說明：

### 1. EDQM 活動報告與回顧

#### (1) 藥品之檢驗能力試驗

EDQM 依照 ISO/IEC 17043 規範，辦理藥品之檢驗能力試驗，提供 OMCL 成員免費參加，其他實驗室可付費參加，實驗室藉由能力試驗結果比對，以確認自身實驗室品質系統與檢驗能力是否有偏離。

回顧 EDQM 於 1994 年舉辦第 1 次藥品檢驗能力試驗活動，為盲樣檢體之 UV 檢測，共有 41 家實驗室參加，經計算 z-score，其中 27 家檢驗結果為滿意。統計歷年至今(2024)年，EDQM 累計已辦理 244 場藥品之檢驗能力試驗，及 12 場不明藥品檢驗(suspicious unknown products, SUP)。目前規劃中的活動，尚有注射劑微粒物質檢測之實驗室間比對、吸入劑型之投與劑量均一度、空氣動力學粒徑檢測等共同試驗。

#### (2) 市售藥品品質監測計畫

對於歐洲各國核准上市之藥品，藉由市售藥品品質監測計畫(market surveillance studies, MSS)，按照各會員國藥品抽驗程序，以共同檢驗標準，監測市售藥品品質，可確保在各成員國市場流通之相同類型藥品的品質一致性。

值此 OMCL 30 週年紀念之際，回顧 EDQM 於 1996 年舉辦第 1 次市售藥品品質監測計畫，係為抗生素 amoxicillin 口服製劑之品質監測，共抽驗 174 件檢體，由 32 個 OMCL 實驗室完成檢驗，結果有 9 件含量測定不合格，36 件不純物項目不合格。統計至今(2024)年，EDQM 累計已辦理 64 次市售藥品品質監測計畫，監測品項涵蓋口服劑型、注射劑、吸入劑、草藥及原料主成分等，目前尚規劃外科手術口罩之品質監測，此外，EDQM 目前累計已辦理 6 次非法產品調查檢驗(MSSIP)。

## 2. 糖漿中乙二醇(Ethylene glycol, EG)與二甘醇(Diethylene glycol, DEG)之檢驗

2022 年 WHO 發布警訊，烏茲別克、甘比亞及印尼等國家發現藥品中含有超量之乙二醇與二甘醇，導致至少 200 位兒童死亡。OMCL 實驗室在國家藥品管理單位要求下，對市售產品進行檢測，以防患未然，抽驗藥品包括止咳藥、止痛藥、抗過敏藥物、抗癲癇藥物及精神用藥等口服液或糖漿製劑，共計抽樣 13 件檢體。檢驗方法為氣相層析儀搭配火焰離子檢測器(GC-FID)，檢驗方法對於 EG 之偵測極限為 0.029 mg/mL，DEG 之偵測極限為 0.025 mg/mL。

結果發現有 7 件產品檢出 EG 成分，參考 ICH Q3C guideline，EG 每日允許最大攝取量為 6.2 mg/mL，參酌各產品服用劑量，以各產品檢出 EG 濃度推算其攝取量，共有 2 件產品之 EG 含量超出規範。另有 1 件產品檢出 DEG 成分，惟因 ICH 文件並無 DEG 每日允許最大攝取量規定，故參考歐洲藥典及美國藥典中 DEG 原料藥之允許限量標準推算，該產品檢出 DEG 含量並未超出標準。

2 件檢出 EG 含量超出 ICH 規範之產品，其超標之程度相對較輕微，已送稽查等單位進行後續處理，惟因其 EG 製造商原料檢驗結果符合規範，且原核准之成品檢驗規格並未涵蓋 EG 檢驗項目，故最終處置尚有待確認。

## 3. 缺藥的因應作為

COVID-19 疫情在法國引發麻醉藥及其他必需藥品短缺危機，於是法國國家藥品安全管理局(ANSM)，積極進口藥品並授權醫院或藥局依處方製備藥品以因應此危機，然而長期而言，藥品需求量居高不下，供應端不穩定等因素，已使缺藥危機成為須長時間面對的挑戰。

法國於 2021 年起規範藥商針對主要醫療必需藥品建立安全存量。於 2022 年及 2023 年再分別授權醫院及藥局，可在藥品短缺時，進行特殊藥品製備程序。在法國 OMCL 協助下，ANSM 發布藥品製備個論(preparation monograph)之標準化文件，作為醫院或藥局依處方製備藥品之指引及品質管控依據，期望緩解缺藥情況，並確保製備藥品之安全與品質。例如 2022 年，兒童用口服抗生素 Amoxicillin 發生嚴重短缺，已達到緊急程

度，ANSM 於網站公布藥品製備個論，以利藥局得採用符合一定標準原料藥供應商之 Amoxicillin 原料，於藥局現場製備兒童用口服抗生素劑型。這些藥局現場製備的藥品，須在 ANSM 監督管理下，由醫院品管部門或其他實驗室檢驗確認品質。藥局現場製備的藥品若通過安定性試驗，亦可將有效期限從 1 個月延長為 2 個月或 3 個月。

ANSM 致力於與其他歐洲國家共同合作，開發不須經查驗登記，而由藥局現場製備的藥品個論，在藥品短缺危機之際，可因應歐洲國家共同面臨的缺藥問題，同時可將製備過程標準化，並管控制備藥品的品質。



**Monographie Préparation magistrale**  
**Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules**  
**réalisées à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée**

---

Arrière-plan technologique et référentiels réglementaires

- ◆ **Ph. Eur. en vigueur**
- ◆ **Bonnes Pratiques de Préparation**, ANSM, 2023
- ◆ **Décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012** relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques

**AMOXICILLINE 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules pédiatriques**

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre  
Code ATC : J01CA04.

La fabrication de ces gélules est proposée dans un contexte de tension d'approvisionnement en spécialités pédiatriques à base d'amoxicilline, où toutes les formes orales et tous les dosages de ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont concernés.  
Une fiche d'utilisation de cette préparation magistrale, qui décrit notamment les modalités de prise de ce médicament, est disponible sur le site de l'ANSM.

**DEFINITIONS**

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique  
NA : Non applicable  
QSP : Quantité suffisante pour

Géule d'amoxicilline : Ne contient pas moins de 90,0 % et pas plus de 120,0 % de la quantité attendue d'amoxicilline.

**FORMULE ET DENOMINATION**

**MONOGRAPHIE DE L'AMOXICILLINE TRIHYDRATEE**

---

Ph. Eur. en vigueur : **01/2013:0260**  
«Amoxicillin» : DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M4100\\_06\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M4100_06_01)

**MONOGRAPHIE DES GELULES D'AMOXICILLINE**

---

Ph. Eur. en vigueur : inexistante  
«Amoxicillin Capsules» : DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M4110\\_05\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M4110_05_01)

圖三、Amoxicillin 現場製備藥品個論(資料來源：ANSM 網站)

### 三、生物藥品會議 (General Biologicals Session)

#### 1. 單株抗體細胞效價試驗法(Cell-based assay for potency determination)

德國實驗室報告抗 CD20 的單株抗體細胞效價試驗，因單株抗體藥品昂貴，市場上一直有偽劣假藥存在，有必要進行或開發本項檢驗方法，分 2 大步驟，第 1 步是從外觀檢查及物理化學試驗做偽劣假藥之初步判定，第 2 步為必要時再進行效價試驗，唯進行效價試驗有其困難度，例如，本方法非例行檢驗項目、需適當設備及人力、方法確效或轉移需要時間、檢驗試劑與標準品有時不易取得且價格昂貴等，以德國實驗室開發本方法為例，需考量點有不同的特異性抗體、不同抗原決定位(epitope)、不同的產品來源(原開發廠與生物相似性藥品)及各廠商有其不同的作業程序(SOP)須尋求方法一致性，本計畫最後由 3 個 OMCL 實驗室參與、測試檢體來自 5 家製造廠共 7 個產品、7 個作業程序(SOP)、4 個細胞株與 2 個方法配盤(assay format)篩選，最後擇定 1 個方法做監測。

#### 2. 生物性能力試驗計畫(Bio PTS)

生物性能力試驗計畫(Biological proficiency testing scheme, Bio-PTS)由主辦單位 EDQM 報告近 2 年現況，112 年完成 5 項，相關結果見下表，113 年預定辦理 5 項，見表二，至於 114 年則暫定 HCV NAT、B19 NAT、HEV NAT、immunoglobulin-protein composition 及 vaccine potency 等 5 項。

#### 3. 生物性標準化計畫(BSP)

生物性標準化計畫(Biological standardization program, BSP)亦由主辦單位 EDQM 報告近 2 年現況，BSP 計畫有 3 個目標，1.建立可連結到歐洲藥典的標準品，2.進行替代方法(因應動物 3R)的確效，3.促進國際協和化。在標準品部分，有 BSP 167 建立使用於白蛋白製劑之 PKA (Prekallikrein activator)標準品，BSP 150 為製備免疫球蛋白標準品，BSP 165 為 A 肝疫苗 ELISA 用抗原標準品，BSP 159 為紅血球生成素(erythropoietin)物化試驗用標準品，以上 4 項均已於 112 年底的藥典大會通過。

表二、112 年 PTS 品項

PTS 編號	品項	主辦實驗室	檢體數	有回復報告數	滿意數	備註
240	HCV NAT	德國 PEI	10	23	23	結果非常好，與以前同
241	B19 NAT	德國 PEI	10	22	20	
242	HEV NAT	奧地利 BASG	10	17	16	參加實驗室有增加
243	Seasonal influenza vaccine potency (HA content)	荷蘭 RIVM	3 (各 4 型)	15	8 或 12 (若含 RDS 值稍大者)	1 家實驗室非例行試驗，不列入滿意/不滿意計算
244	Human coagulation factor VIII potency assay	荷蘭 RIVM	4	25	24	同上

表三、113 年預定 PTS 品項

PTS 編號	品項	主辦實驗室	預估參加數
250	HCV NAT	瑞士 Swissmedic	25
251	B19 NAT	德國 PEI	24
252	HAV NAT	義大利 ISS	23
233	Immunoglobulin total protein	德國 PEI	25
254	Albumin-prekallikrein activator	葡萄牙 INFARMED	26

在分析方法確效部分，BSP148 為狂犬病疫苗之體外效價試驗，採 ELISA 法，已取代傳統動物效價試驗法，本計畫共分 3 期(phase)進行，第 2 期為共標試驗，於 112 年完成，共有 25 家實驗室參加，本署國家試驗亦為其中 1 員，目前進行第 3 期(112 年到 113 年)之實際檢驗結果回報，待資料收集後，將發布成果於 *Pharmeuropa Bio & Scientific Notes* (EDQM 線上發布之免費資訊)，並與歐洲藥典相關之專家小組及 WHO 等各單位討論後續實際應用與執行；BSP 136 為破傷風疫苗中之確認無殘留破傷風毒素(tetanus toxin)之試驗，其稱為 BINACLE (Binding and cleavage)法，用以取代原動物試驗，本法由德國 PEI 實驗室開發，採 2 階段 ELISA 法，第 1 步使標

的物 binding and cleavage 後，第 2 步用 ELISA 測定，之前已完成第 2 期(19 家實驗室)共標實驗，並於 112 年底完成第 3 期(9 家實驗室)之共標實驗，結果證明本法之變異性及偵測極限均可接受，預定 113 年第 2 季發布於 Pharmeuropa Bio & Scientific Notes。

#### 四、OMCL 摻偽藥品工作小組會議

##### 1. 比利時 Sciensano 實驗室報告 MSSIP007：Status of MSSIP007 study on “Nootropics” (非法產品調查檢驗第 007 號：促智物質研究)

在 MSSIP005 報告中，提及未來 MSSIP 研究可能主題為非 INN API (註 1)、SARMs (註 2)、促智物質(註 3)及生物藥品。SARMs 已在 MSSIP006 中涵蓋，並在 2022 年 11 月於荷蘭舉行的摻偽藥品工作組會議上決定啟動 MSSIP007，重點研究促智物質(Nootropics)，研究目的是繪製 GEON 成員國內天然、半合成或合成促智物質在市場上的分佈，並提高公眾和歐盟執委會對這一現象的認識，最終目標是證明在歐洲市場上流通的產品(無論合法或非法來源)中，含有半合成或合成促智物質，這些產品可能對消費者健康構成潛在威脅。範圍包括所有具有促智效果的半合成或合成分子，如 phenylpiracetam、picamilon、adrafinil 等，還包括純化的天然促智分子，如 N-acetyl cysteine、GABA、phenibut、melatonine 等。任何含有天然、半合成或合成促智物質的產品(如藥品、草藥、食品補充劑、化粧品、醫療設備等)，不包含作為娛樂藥物銷售或購買的 Cocaine、安非他命及其類似物。而樣品可來自合法和非法來源，包括通過互聯網購買的樣品。涵蓋時間範圍從 2020 年 1 月到 2024 年 9 月底。

**【註 1】**：INN API，國際非專利藥名(International Nonproprietary Name)，由世界衛生組織(WHO)負責編纂，用於識別藥物的獨特名稱，這些名稱是全球公認且非專利的。這種命名方式有助於標準化藥物名稱，便於醫療專業人員和患者在全球範圍內識別和使用藥物。如 Aspirin (阿司匹林) INN API 為 API: Acetylsalicylic Acid。

**【註 2】**：SARMs (選擇性雄激素受體調節劑，selective androgen receptor modulators)是一類化合物，它們與雄激素受體結合並選擇性地模擬或阻斷雄激素(如睪固酮)的

作用。

**【註 3】**: Nootropics (促智物質)，也稱為智能藥物或認知增強劑，是一類旨在提高大腦功能的物質。這些物質可以是天然的或合成的，目的是改善認知功能，如記憶力、創造力、注意力和動機。

## 2. EDQM 報告 MSSIP008：非法來源抗生素品質監測(Market Surveillance Study on Antibiotics from illegal sources)

在 2023 年 11 月於斯特拉斯堡舉行的 OMCL 摻偽藥品工作小組會議上，討論未來 MSSIP 提案，並決定選擇抗生素作為最佳候選主題。起因是最近歐洲抗生素短缺以及通過網路銷售抗生素的增加，對公共健康構成了嚴重風險，特別是如果發生購買的產品與標示不符。本計畫目標是識別產品中與包裝標示的任何偏差，特別是活性藥物成分 (API) 的鑑別和劑量。目的是鼓勵 OMCL 進行傳統藥典測試，以確定這些產品是否真的是藥品，還是偽藥。範圍涵蓋任何含有抗生素的藥品，包括動物用藥，但不包括抗病毒藥物、抗菌劑、膳食補充劑、化粧品、來自合法來源的產品、未申報 API 的產品。樣品可來自非法來源，包括通過網路上獲得的樣品(無論其來源國)。各實驗室應進行 API 的定性定量檢測，並建議使用實驗室內部方法(*in house*)進行初步篩選，並建議至少進行一次測試，如崩散度、含量均一性、微生物污染等，並收集和評估這些檢驗數據，時間從 2024 年 1 月到 2025 年 9 月底。

## 3. EDQM 報告第 33 次 CMED 會議(Committee of experts on minimising public health risks posed by falsification of medical products and similar crimes) (9-10 April 2024) (減少偽藥和類似犯罪對公共健康構成風險專家委員會)

CMED 會中報告目前趨勢，1.藥品短缺：尤其是 semaglutide 產品、2.非法藥品：偽抗糖尿病藥物(含 liraglutide 或 semaglutide，如 Ozempic 和 Wegovy)，例如在社交媒體上的販賣；或來自印度的 Ozempic 相似藥、3.非法交易：偽造 QR code 碼，非法的醫療設備和食品補充劑等。4.偷竊案：藥品盜竊案例增加、5.未標示卻具有 API 的膳食補充

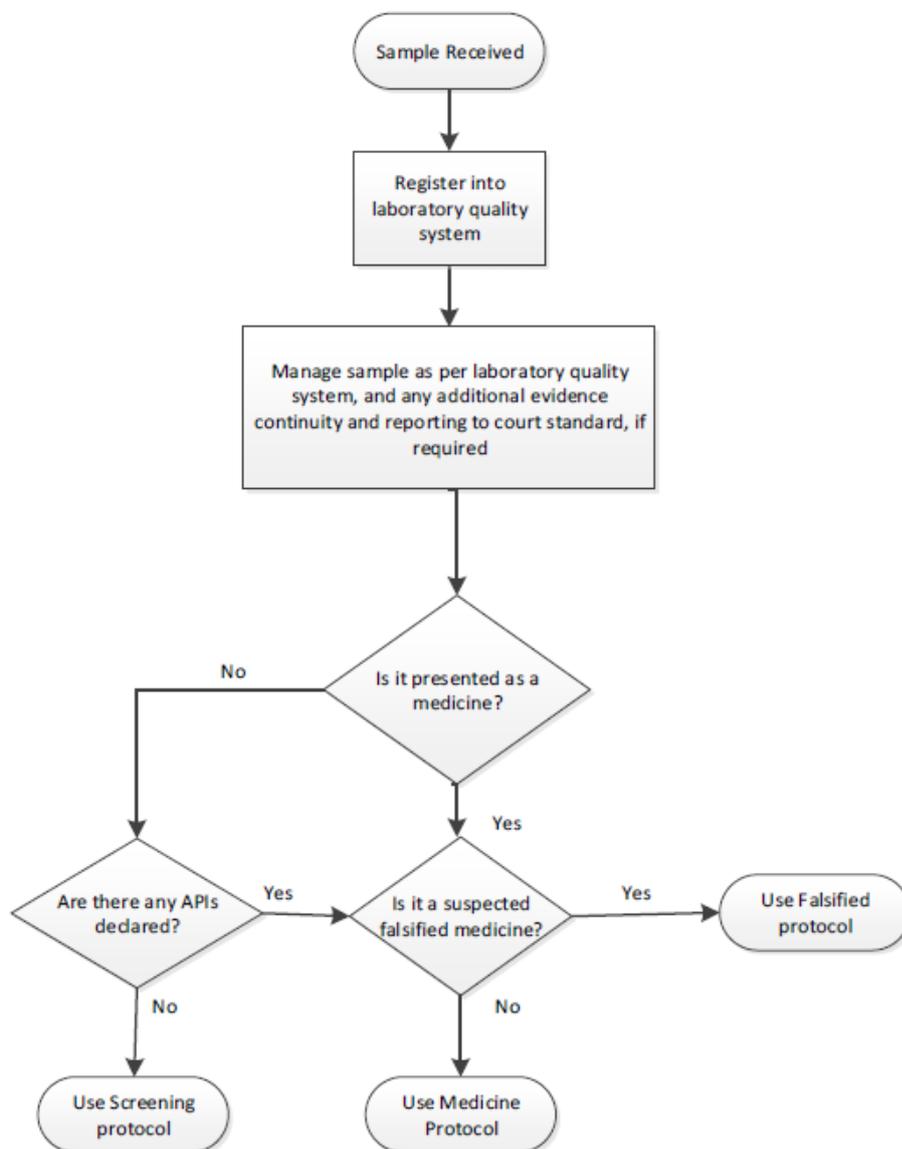
劑、非法網絡藥房等。

CMED 亦介紹 WHO 全球監測和監控系統(GSMS)，用以改善關於偽藥和劣藥醫療產品的數據質量和分析，幫助各國預防、檢測和處理這些產品。GSMS 之功能為收集、分析和報告劣藥的數據，並快速發出相關藥品警訊通知等。而總部在巴黎之 WOA (World Organization for Animal Health)則對劣藥和偽動物用藥的監控，利用監測和分析劣藥和偽動物用藥數據，發佈公開警訊、提出建議及年度報告。

#### 4. EDQM 報告疑似非法交易和偽藥檢測備忘錄(An ‘aide-memoire’ for the testing of suspected illegally traded and falsified medicines)

此文件是為提供給 OMCL 網絡各實驗室在處理涉嫌非法交易和偽藥時的參考指引。文件詳細說明相關的背景、定義、測試程序以及在不同情況下應採取的行動，其主要目的是幫助實驗室在分析涉嫌偽藥或非法藥品交易時，採取一致的行動。文件最初於 2007 年制定，提供 OMCL 實驗室一些關於確認或判定偽藥的實務與理論建議，並在 2015 年與 2018 年進行修訂，包括新的名詞術語與檢驗方法，2019 年修訂版增加識別偽藥或非法 API 的監測計畫。

其測試程序可參考決策樹(decision trees)(如下圖)，根據樣品是否標示含有 API 及其呈現方式(藥品、食品補充劑等)，決定應採取的測試步驟。而實驗室的角色在確定樣品質量扮演關鍵角色，OMCL 實驗室應收集樣品的所有相關資訊，以充分了解樣品背景。OMCL 實驗室亦應遵循法律要求，做出正確且一致的檢驗結果，確保數據在可能的法律程序中是有效的。



圖四、用於決定測試需求的測試程序

#### 5. 臺灣食品藥物管理署(報告人：岳宗漢)報告打擊偽藥的措施-

本署報告我國組織架構、偽藥與不法藥物科負責日常分析、測試方法開發和研究調查，並與其他行政單位和組織合作打擊不法偽藥，包括地方政府衛生局實驗室，進行例行分析和市場調查。一般使用 TLC、GC-MS、LC-MS/MS 等方法檢測中藥和食品中的摻假物質，必要時使用高效液相層析(HPLC-DAD)、液相層析-四極飛行時間質譜(LC-Q-TOF)等其他方法。並於會中介紹 2023 年數個案例，「thin thin sugar」檢測到 Cetilistat 類

緣物、「Mini Candy Double Capsules PLUS」檢測到安非他命和 Clobenzorex、「mentalk® candy」檢測到 Chloropretadalafil 和 Tadalafil、「Hamer®」檢測到 Sildenafil。此外，並報告我國 2023 年出版減重類藥物參考書籍，未來將出版壯陽藥物參考書籍。

## 五、人用生物藥品(疫苗)官方批次放行 (Human OCABR Vaccine)

### 1. 議程簡述

本場次會議在 Biljana 會議室舉行，有 2 位主席，由法國 ANSM 實驗室主管及 EDQM 的 Human OCABR 主管共同擔任，依照會議之前發出之議程草案，本次議程分成 7 部分，第 1 部分為請各實驗室代表同意本議程草案，與會代表無意見則進入下一議程；第 2 部分由各國實驗室代表進行其 2023 年之年度報告(annual report)，一般依各國家之字母依序報告，今年有 5 個正式口頭報告(奧地利、法國、德國、荷蘭及台灣)，其餘由實驗室代表在座位上簡單說明或更新 2023 年現況；第 3 部分由主席對各實驗室之年度報告進行簡要討論及結果綜整；議程第 4 部分由 EDQM 報告疫苗相關之更新文件；第 5 部分安排 3 場科學性演講，分別由比利時、法國及奧地利實驗室報告；第 6 部分為討論一般議題，例如本年度建議新增或修訂之技術性指引及 OCABR 如何與製造廠進行溝通的考量；最後第 7 部分則是臨時動議及散會；以下摘錄部分重點報告或討論分述如下。

### 2. 各國年度報告重點摘錄

- (1) 奧地利 BASG 實驗室報告其蜱腦炎(Tick-borne Encephalitis, TBE)疫苗之效價試驗，已於 2023 年改採體外 ELISA 試驗，取代以往之動物試驗，亦開始放行登革熱疫苗；實驗室目前有 4 個計畫進行中，分別是針對區屈公疫苗(Chikungunya vaccine)、新冠疫苗、新型百日咳疫苗及可自行複製之 mRNA 疫苗。
- (2) 法國 ANSM 實驗室報告其 2023 年放行約 1550 餘批次(含新冠疫苗約 1050 批次)，無檢驗不合格批次，但有 2 批產品因發現製程環境微生物污染與包裝被破壞等因素，最後未在市場上販售；狂犬病疫苗已改採非活體之 ELISA 法，停止動物試驗，

此外，目前有新型六合一疫苗、RSV 疫苗、5 價腦膜炎疫苗及 21 價肺炎疫苗等在進行放行檢驗或上市前文件審查，並持續開發 3R 替代方法，如腦膜炎疫苗之單核球活化試驗法(monocyte activation test, MAT)與重組因子 C 法(recombinant factor C, rFC)。

- (3) 德國 PEI 實驗室報告 2024 年持續辦理 mRNA 新冠疫苗之新病毒株審查及檢驗、屈公疫苗之檢驗與技術指引撰寫、HPV 疫苗新製造廠之疫苗原液第 2 階段檢驗(純度試驗)，另有 21 價肺炎疫苗及流感 mRNA 疫苗等進行方法轉移及預先評估。
- (4) 荷蘭 RIVM (Dutch National Institute for Public Health and the Environment)實驗室首先報告其有進行組織重整，實驗室所在之健康保護中心(Centre for Health Protection)從 4 個部門(department)增加為 5 個，OCABR 業務由 BSI 部門(Dept. Biologicals Screening and innovation)更名為 GNS (Dept. of Medicines)，其主管相同，並繼續執行原有業務。此外，與德國實驗室相同，亦啟動 HPV 疫苗原液之第 2 階段檢驗。
- (5) 臺灣 TFDA 實驗室由筆者報告本署 2023 年共檢驗放行 583 批次，共計 27,846,492 劑(瓶)之生物藥品供國人使用，相較於 2022 年增加放行 100 餘批次產品，並簡述 2 家臺灣廠商自行研發之腸病毒疫苗獲核准，並已放行 14 批次共 23 萬餘劑供國內小孩施打。

### 3. OCABR(疫苗)增修訂文件

EDQM 報告 OCABR 技術指引及一般文件現況，去次會議迄今共增訂 2 篇、修訂 7 篇、草擬中 2 篇技術指引(表四)，另有 12 篇品目之撰稿在規劃中。

表四、2023 年 OCABR(疫苗) 文件增修訂現況

新文件	文件名稱	進度
	Respiratory Syncytial Virus (rDNA) Vaccine	已完成，2023.10.20 實行
	Chikungunya (live attenuated) Vaccine	暫定 2024.8 完成
修訂文件	COVID-19 Vaccine Guidelines	1. Protein Recombinant protein vaccine 2. mRNA vaccine 3. Inactivated vaccine 4. Non-replicating adenovirus-vectored vaccine 因應上述 4 類暫時指引將轉為正常指引(regular guideline)進行修訂
	Oral Cholera (inactive) Vaccine	修訂單價原液之純度檢驗，2024.1.1 實行
	Pertussis Vaccine (Acellular Component, Adsorbed)	BET 試驗由最終產品移到最終原液執行，2024.1.1 實行
	Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Acellular Component), Poliomyelitis (Inactivated), Hepatitis B (rDNA) and Haemophilus Type B Conjugate Combined Vaccine (Adsorbed)	修正家兔熱原試驗為熱原試驗(pyrogenicity testing)，與歐洲藥典用詞一致，2024.6.1 實行
草擬中文件	Meningococcal ACWY conjugated with separate Meningococcal B, combined vaccine	文件第 2 章已完成，第 3 章待各主管機關回覆
	RSV mRNA vaccine	

## 六、人用生物藥品(一般)官方批次放行 (Common Human OCABR)

### 1. 議程簡述

本場次會議在 Biljana 會議室舉行，有 3 位主席，由法國 ANSM 實驗室主管、德國 PEI 實驗室主管及 EDQM 藥品部分(Head of Medicine Division)主管共同擔任，依照議程草案，本次議程分成 13 部分，第 1 部分為請各實驗室代表同意本議程草案，與會代表無意見則進入下一議程；第 2 部分為選舉 2 位諮詢小組成員，任期 4 年，本諮詢小組共有 6 位成員，今年僅有 2 小組改選，且各只有 1 位候選人(疫苗組為比利時實驗室代表，血液組為荷蘭實驗室代表)，本案與會代表鼓掌通過。第 3~10 部分則由 EDQM 及各國實驗室代表做 8 場專題報告；第 11~12 部分討論 OCABR 相關及一般議

題；最後第 13 部分則是臨時動議及散會；以下摘錄部分重點報告或討論分述如下。

## 2. 2019~2022 年實驗動物使用

比利時 OMCL 報告近年各國實驗動物使用量，其主要應用於研究、檢驗、製造及教育訓練，依據 2020 年歐盟 27 國及挪威之報告，總計使用 377 萬餘實驗動物，其中實驗小鼠佔 97.08%，實驗豚鼠佔 2.92%。而依照 2019-2022 年各 OMCL 回報資料之統計分析，實驗小鼠佔 82%，實驗豚鼠佔 18%，歐洲 9 大 OMCL 實驗室每年實驗動物用量從 2019 年約 3 萬隻(檢驗近 600 批次)降到 2022 年之 2 萬隻(檢驗 350 批次)。

## 3. OCABR(一般)增修訂文件

去次 OMCL 年會迄今共增訂 1 篇、修訂 3 篇及草擬中 2 篇技術指引(表五)。

表五、2023 年 OCABR(一般) 文件增修訂現況

新文件	文件名稱	進度
	Common practice guide for interaction with manufacturers (發布於 PA/PH/OMCL (24) 23 R3)	已完成，2024.6.1 實行 (下文有簡述)
修訂文件	EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release 發布於下列4份文件 PA/PH/OMCL (24) 20 DEF •Annex Iif: PA/PH/OMCL (24) 7 DEF •Annex Iig: PA/PH/OMCL (24) 8 DEF •Annex Iih: PA/PH/OMCL (24) 9 DEF	修訂附錄 II，2024.4.1 實行
	Implementation of Technical Documents (發布於PA/PH/OMCL (10) 26 R10)	修訂第 3 章，2024.4.1 實行
	OCABR Added Value Catalogue	更新清單
草擬中文文件	Guideline on mechanism for reducing <i>in vivo</i> testing by OMCLs during OCABR (目前版本PA/PH/OMCL (10) 48 R5)	修訂文件，各主管機關回覆
	Best practice guide for OMCLs when testing for non-EU use	新文件，德國 PEI 實驗持續撰寫中 (下文有簡述)

#### 4. OMCL 實驗室與藥商/製造廠溝通之指引

法國 ANSM 實驗室主管報告今年 6 月 1 日要施行的新文件(Common practice guide for interaction with manufacturers)，其對 OMCL 實驗室與藥商(marketing authorization) 或/製造廠(manufacturers)之溝通討論做技術規範，主要係因應愈來愈多 OMCL 實驗室進行 OCABR 放行檢驗，且新增無經驗的藥商與製造廠須執行 OCABR 程序，已取得產品放行證明，本文件有 3 個主題，1.有關藥商或製造廠要求 OMCL 實驗室簽署保密協定、提供 OMCL 內部詳細實驗方法等，原則上均不簽署及提供，2.有關產品文件或結果審查，其批次放行文件(lot release protocol)需依據規定(特定 OCABR 指引)辦理，有偏差時，應著重說明(解釋)其原因，而非僅發布檢驗結果，3.有關產品檢驗部分，本文件鼓勵製造廠與 OMCL 實驗室討論及進行同步檢驗(parallel testing)。

#### 5. OMCL 實驗室對用於非 EU 國家之產品檢驗指引

德國 PEI 實驗室主管報告仍在草擬中之新文件(Best practice guide for OMCLs when testing for non-EU use)，主要是因應有些 OMCL 實驗室需要對非 EU 國家使用之產品(疫苗或血液製劑)進行批次放行檢驗，且各個 OMCL 實驗室都有其各自之國家規範，現列舉 5 大類情況如下表六，本指引草案尚在撰擬中。

情況	說明/備註
核發 WHO 證明	不在本文件討論
“有”許可證產品從 EU 國家輸出到非 EU 國家	產品在 EU 核可，建議使用同一套放行檢驗
“無”許可證產品從 EU 國家輸出到非 EU 國家	****
從一個非 EU 國家輸出到另一個非 EU 國家	****
從非 EU 國家輸入到 EU 國家	特殊需求產品

#### 6. 產品有效期限(shelf life)不一致議題

奧地利 BASG 及德國 PEI 實驗報主管共同報告有效期限(shelf life)計算之議題，1. 若外盒有效期限以(MM/YYYY, 月/年)表示時，其效期原則到該月之最後 1 天。2.效期少於 1 年之產品，且以 MM/YYYY 標示效期時，常採四捨五入方式標示，如”該月 14

日前”到期之產品，其效期標示為前 1 個月。3.效期計算用產品放行日(date of release)或製造日(date of production)計算，目前均符合規定。4.歐洲藥典疫苗個論(Vaccine for human use)中敘明，效期計算可用效價試驗開始時間(beginning of the assay)計算，如無執行效價實驗時，則依安定性試驗結果以冷凍乾燥日(freeze-drying)或充填日(filling)計算。

依上述效期計算之說明，產品標示之有效期限可能會超過其實際安定性試驗結果，此外，因應 COVID-19 疫情及製造廠之專業分工及委外製造，亦會發生不同製造廠之相同產品，其效期計算不同之情事，因目前歐洲無其他規範，尚須等待 eCTD3.2.P.3.3 及 ICH Q1A 等文件是否有進一步說明。

## 肆、心得與建議

### 一、持續精進藥品管控減少偽劣假藥

為有效因應偽藥的威脅，藉由 OMCL 網絡的運作，使各國能夠共享訊息及資源，如標準化的檢測方法、決策樹和專業知識分享(各種檢測技術和方法，如 GC-MS、LC-MS/MS 和 UHPLC/Q-TOF-MS 等)。有關促智物質及非法來源的抗生素等新興議題的研究，跨國合作不僅提升執法效率，並且可增加打擊偽藥的成功機會。此外，建議可辦理實驗室人員各種培訓計劃與實作課程，提高民眾認知，減少非法藥品的購買和使用，防止偽藥對社會的危害。

### 二、綠色分析檢驗技術之開發

近年國際上及政府均提倡 ESG 永續概念，亦即環境保護(E, environment)、社會責任(S, social)及公司治理(G, governance)等 3 大部分議題，因此，綠色分析也逐步導入檢驗技術之開發，本會議中，北馬其頓官方實驗室報告其綠色分析之應用，於藥品常用之液相層析實驗中，使用乙醇取代毒性化學物質乙腈(acetonitrile)，雖需要進行儀器參數與移動相比比例之調整，但已跨出第一步，建議未來開發新的檢驗技術時，可優先考慮使用環境友善之檢驗試劑，減少毒化物之使用，共同保護環境。

### 三、持續參與 GEON/OMCL 網絡內活動及國際交流

GEON 網絡內有 41 個國家，共 67 個官方藥品 OMCL 實驗室參與，成員中有各歐洲國家、加拿大、澳洲及新加坡等官方代表，可藉此建立與藥品(含生物藥品)檢驗技術之交流管道，建立人脈，並掌握各國管理最新動態與國際接軌，持續精進本署產品之檢驗管理及建立相關技術指引；網絡內每年亦有辦理各項能力試驗、共同研究/檢驗監測計畫、多場檢驗技術與學術交流研討會等，亦可免費參加；且未來本署如有辦理相關國際研討會時，亦可邀請網絡內官方實驗室專家學者來臺交流，提升臺灣在相關領域之國際能見度。

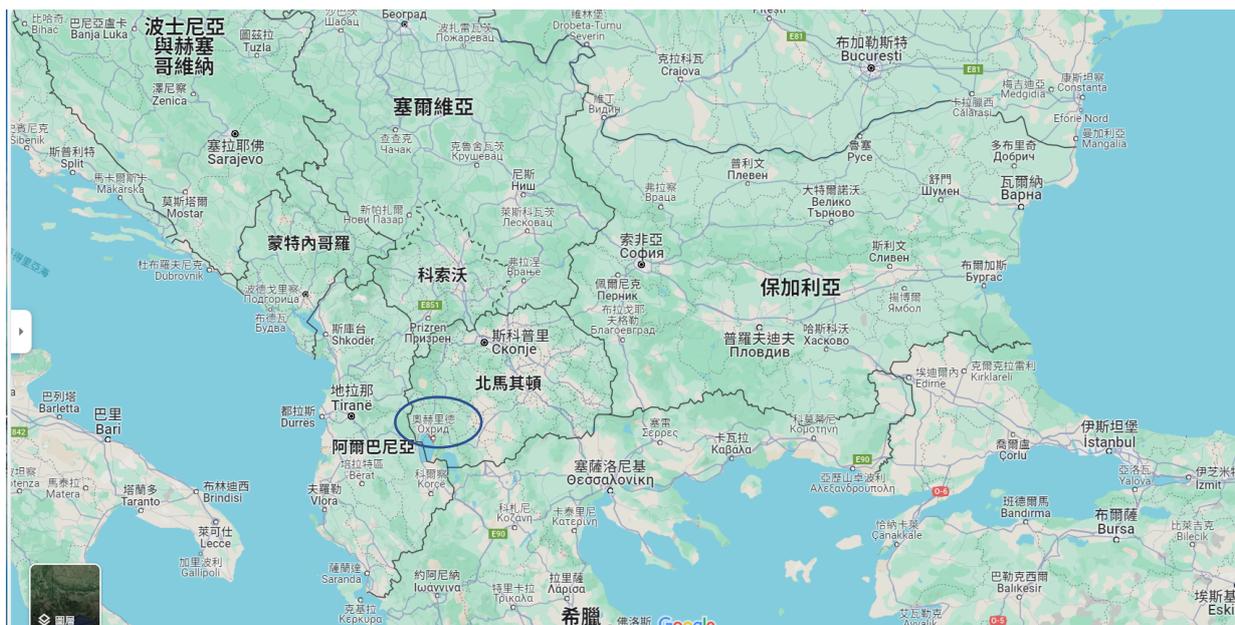
## 伍、附錄



本次年會各國實驗室專家合影



本署參加本次年會合影



本次年會在北馬其頓奧赫里德(Ohrid, North Macedonia)舉辦年會 2 個會議場地(Labino 及 Biljana)



本次年會舉辦會場(Labino 及 Biljana)