

出國報告（出國類別：其他－研習）

歐洲人用疫苗批次放行訓練

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：鄧子華薦任技士

派赴國家：法國

出國期間：105 年 11 月 7 日至 11 日

報告日期：106 年 01 月 25 日

摘要

疫苗是一種具有生物活性、成分複雜，可使人體產生特異性免疫作用的醫藥品。為了確保疫苗之品質、安全性、有效性及保障民眾用藥安全，歐盟指令 2001/83/EC-2004/27/EC 賦予官方醫藥品品質實驗室對上市前疫苗進行檢驗及審查製造廠文件之權力，並依此衍生出歐盟的主管機關批次放行(Official Control Authority Batch Release, OCABR)程序。本次 EDQM 所舉辦的「歐洲人用疫苗批次放行訓練」，參與的成員共有 55 位，除有多位歐盟衛生主管機關代表外，白俄羅斯、俄羅斯聯邦及波士尼亞與赫塞哥維納等非歐盟國家官方代表及疫苗製造廠亦派員參加，以瞭解歐盟的 OCABR 程序。本次訓練內容涵蓋歐盟疫苗查驗登記程序、OCABR 程序、關鍵成員的功能及作用、官方醫藥品品質實驗室之品管與 OCABR 程序對歐盟以外國家之影響，期許能藉此次訓練，使學員更加瞭解歐盟對疫苗的管理制度及法規，促進彼此溝通交流及協和化。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、會議內容重點摘要	6
肆、心得及建議	29

壹、目的

歐洲醫藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM)為歐洲委員會(Council of Europe, EC)下設之理事會(Directorate)，成立於 1964 年，現位於史特拉斯堡。EDQM 之使命係藉由(1)建立和提供適用於簽署歐洲藥典細則公約(Convention on the Elaboration of European Pharmacopoeia)之國家醫藥品製造及品管官方標準及其他標準、(2)確保該些標準適用於生產藥品之物質、(3)協調 OMCL 網絡之運作，促進其共同合作、分享專業知能以有效利用有限之資源、(4)提供道德性、安全性及品質之標準、(5)與國家或國際組織合作打擊仿冒之醫藥品及類似犯罪、(6)為歐洲藥物使用安全提供政策及示範及(7)建立化粧品和食品包裝之標準和協調管制，促進人類獲得優質藥品和醫藥品保健的基本人權，並透過建立、支持實施、監控實行安全藥物之品質標準及其使用安全，以保障人類和動物之健康，其所建立之標準被世界公認為科學基準，所編撰之歐洲藥典在成員國亦有法律約束力。除歐洲藥典外，EDQM 在輸血、器官移植及消費者保健等議題亦制定供用之指南及標準。

疫苗是一種以微生物製成，分子結構十分複雜之生物製劑，不同於一般醫藥品，疫苗並非作為治療用藥，而是經由口服、吸入或注射到人體內，使其產生特異性免疫作用的醫藥品。因為使用者多為嬰幼兒或健康人體，其品質、安全性及有效性十分重要。除了活性的抗原成分以外，疫苗之佐劑或保藏劑也會影響其品質及效力，由於每批次疫苗皆具有批次間之差異性，因此均需執行嚴格的品管檢驗(QC test)。在歐盟，為了確保疫苗之品質、安全性、有效性及保障民眾用藥安全，歐盟指令 2001/83/EC-2004/27/EC 賦予國家主管機關之官方醫藥品品質管制實驗室(Official Medicines Control Laboratory, OMCL)對上市前之疫苗進行檢驗及製造廠文件審查之權力，並可依據其結果決定疫苗是否放行供民眾使用，更直接影響到疫苗的可及性及公共防疫政策之實行。

EDQM 每年皆會舉辦多場與醫藥品品質管制相關之訓練及研討會，以促進知識技術之交流與協和化，本次 105 年 11 月 8 日至 9 日假史特拉斯堡所舉辦之「歐洲人用疫苗批次放行訓練」參與成員共計 55 人，其背景多為各國衛生主管機關的官方代表，除歐盟成員國外，白俄羅斯、俄羅斯聯邦及波士尼亞與赫塞哥維納等非歐盟國家，亦派員參加以瞭解歐盟的主管機關批次放行(Official Control Authority Batch

Release, OCABR)程序，而疫苗製造廠作為 OCABR 程序要角，亦派員參訓以增進官方與製造廠之間的溝通對話。本次奉派參加此次訓練，期許能達成以下兩項目的：

- 一、了解歐盟 OCABR 程序及其成員之功能，
- 二、了解歐盟 OCABR 程序對歐盟以外國家之影響。

貳、過程

行程

出國人員經奉派於 105 年 11 月 7 日啟程赴法國史特拉斯堡參加歐洲醫藥品品質與衛生保健局所舉辦之「歐洲人用疫苗批次放行訓練」，並於 11 月 11 日返抵國門。出席行程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要
105 年 11 月 7 日	啟程（台北-荷蘭阿姆斯特丹-法國史特拉斯堡）
105 年 11 月 8 日	參加第一日訓練 第一節：法規需求及架構 (Session 1: Regulatory Requirements & Framework) 第二節：OCABR 程序 (Session 2: OCABR Procedure) 第三節：關鍵成員的功能及作用 (Session 3 : Function and Role of Key Players) 第四節：品質系統 (Session 4 : Quality Systems)
105 年 11 月 9 日	參加第二日訓練 第五節：3R 及標準化 (Session 5 : 3R and Standardisation) 第六節：歐盟以外的批次放行及 OCABR (Session 6 : BATCH RELEASE and OCABR beyond the EU) 拜會 EDQM 官員
105 年 11 月 10 日至 11 日	返程(法國史特拉斯堡-荷蘭阿姆斯特丹-台北)

參、會議內容重點摘要

一、歐盟人用疫苗上市許可(Marketing Authorisation)審查制度

醫藥品如欲於歐洲共同體(含 28 個歐盟成員國(EU Member states, MS)及 3 個歐洲經濟區(European Economic Area, EEA)國家(挪威、冰島及列支敦士登))取得上市許可，可依循下列 4 種不同程序進行：

(一)集中審查程序(Centralised Procedure, CP)：當醫藥品以該程序申請上市許可時，申請商須向歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)提出申請案，而 EMA 之人用醫藥品委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)會對該申請案進行評估審查，並於最終向歐盟執委會(EU commission)提出該藥品是否應予上市之科學意見。當歐盟執委會准許該醫藥品之上市許可時，該許可同時在所有 EU 及 EEA 國家生效。此程序的優點為申請商僅需進行一次的申請案，待核准後產品即可於歐盟所有國家上市，可有效縮短產品於歐盟各國申請上市許可並販售供民眾使用之時間。歐盟法規 Regulation (EC) 726/2004 規範 (1)含新活性物質(new active substance)人用醫藥品且其係用於治療 HIV/AIDS、癌症、神經元退化性疾病、糖尿病、自體免疫或免疫缺陷疾病及病毒性疾病、(2)以生物技術製程(如基因工程或 DNA 重組技術)製造、(3)先進醫學醫藥品(如基因療法、體細胞治療法或組織工程醫藥品)、(4)孤兒藥及(5)增強動物性能表現(如增加生長速率或產能)用藥等醫藥品之上市許可需強制性採集中審查程序，而(1)含新活性物質之人用醫藥品但非用於治療上述(2)之疾病、(2)於科學上或技術上創新之醫藥品及(3)其上市許可對人類或動物的健康所造成的影響是涵括整個歐盟層面的醫藥品，則可選擇性採集中審查程序申請上市許可。集中審查程序時程如下：

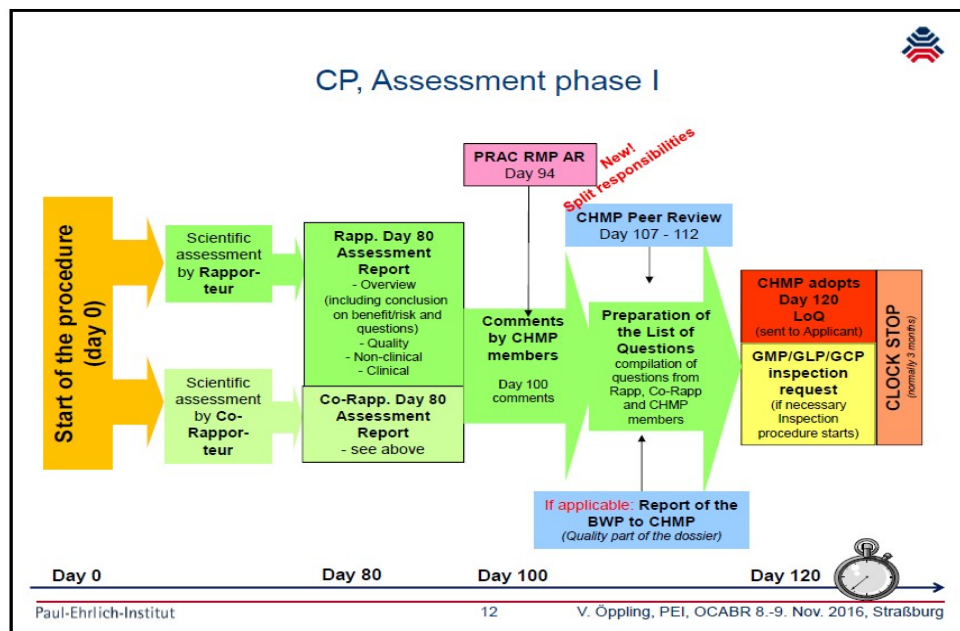
(1)第 0 日：申請商向 EMA 提出申請案，案件分別送交 CHMP 指定的 Rapporteur 與 Co-Rapporteur，通常 Rapporteur 與 Co-Rapporteur 為來自兩個不同國家之專家團隊。

(2)第 80 日：Rapporteur 與 Co-Rapporteur 分別對申請案提出初步審查報告，報告的內容含產品概述(如整體性之風險及效益評估)、藥品品質、非臨床性及臨床性文件之評估及待申請商說明之問題。

(3)第 100 日：其他 CHMP 成員作為同儕審查(peer review)提出意見。

(4)第 120 日：完成初步審查並彙整 Rapporteur、Co-Rapporteur 及其他 CHMP 成員提出之意見，撰寫問題清單並送交申請商，此時程序停止計時並給予申請商 3

個月的時間準備補件。GMP、GLP 及 GCP 之查核可於此時提出申請，如有必要，即可開始查核(圖一)。



圖一、集中審查程序第一階段(摘錄自訓練講義)

(5)第 121 日：待申請商補件後，程序恢復計時，補件資料送交 Rapporteur 與 Co-Rapporteur 做第二階段審查。

(6)第 157 日：Rapporteur、Co-Rapporteur、其他 CHMP 成員及 EMA 提出聯合評估報告。

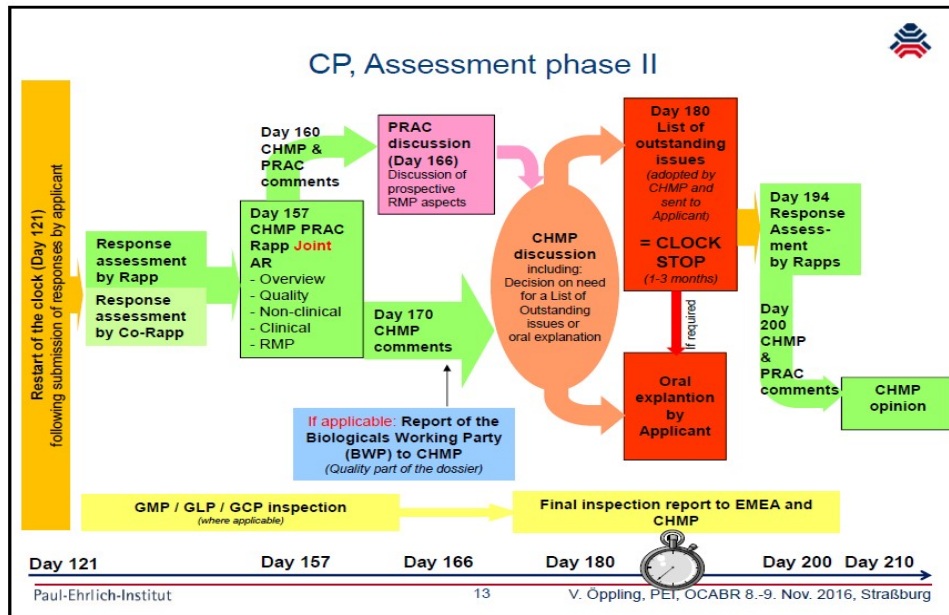
(7)第 166 日：與藥物安全監視風險評估委員會(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)就風險管理計畫進行評估討論。

(8)第 170 日：其他 CHMP 成員提出意見的截止日期。

(9)第 180 日：CHMP 進行討論以決定是否仍有尚待補件的問題，或是否有請申請商口頭說明之需要，此時程序停止計時，待申請商補件或口頭說明後，程序恢復計時。如申請商需補件，則給予 3 個月的準備時間。GMP、GLP 及 GCP 之查核報告最晚需於此時提交給 Rapporteur、Co-Rapporteur 及 EMA。

(10)第 181 日~第 200 日：申請商補件後，程序恢復計時，補件資料經審查後，Rapporteur、Co-Rapporteur、其他 CHMP 成員及 EMA 提出審查意見。

(11)第 210 日：提交正式的 CHMP 審查意見及評估報告(圖二)。



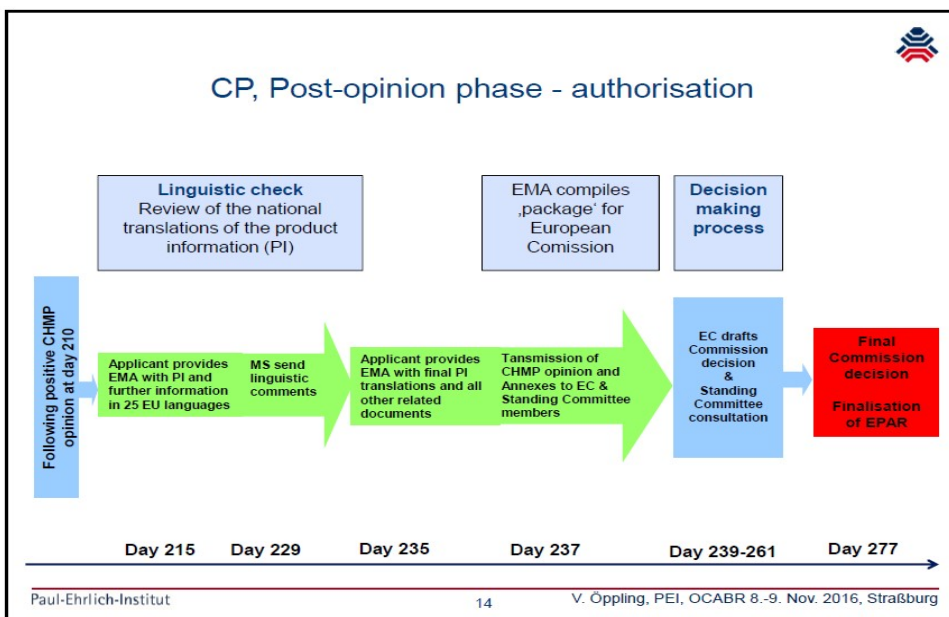
圖二、集中審查程序第二階段(摘錄自訓練講義)

(12)第 215 日：如果 CHMP 審查意見及評估報告係正面的，申請商須提供 EMA 以 25 個歐盟國家語言書寫之產品資訊(如標籤、包裝)供語言審查。

(13)第 229 日：成員國提交產品資訊之語言審查結果。

(14)第 237 日：向歐盟執委會及常設委員會成員提交 CHMP 審查意見及相關附件(25 個歐盟國家語言書寫之產品資訊)。

(15)第 277 日：歐盟執委會做出最終決定，該歐洲公眾評估報告(European Public Assessment Reports, EPAR)予以結案(圖三)。



圖三、集中審查程序第三階段(摘錄自訓練講義)

(二)國家核准程序(nationally authorised products, NAP)：歐盟大多數之醫藥品係藉由國家核准程序取得上市許可，不是因為其於 EMA 成立前即取得上市許可，就是該醫藥品並非歸類於須強制採集中審查程序以取得上市許可。歐盟每個成員國皆有其獨立之醫藥品上市許可制度，醫藥品如選擇採國家核准程序取得上市許可，獲核准後僅能於該國販售。如果醫藥品想取得歐盟多數國家上市許可，且該醫藥品非歸類於須強制採集中審查程序之項目中，則可選擇行相互認可程序或分散審查程序。

(三)相互認可程序(Mutual Recognition procedure, MRP)：相互認可程序及分散審查程序皆需由一個以上國家進行上市許可審查，其結果再被其他成員國相互認可，而相互認可程序適用於已取得歐盟某會員國上市許可之產品，原核准國將作為 Reference Member States (RMS)，為其他有意認可國家(Concerned Member States, CMS)提供產品評估報告，待 CMS 審核並認可後即取得上市許可，該程序可多次申請至產品取得歐盟所有國家上市許可為止。相互認可程序與其他程序不同之處除其全程無停止計時外，產品於程序結束之後僅有全數 CMS 及 RMS 皆核准上市或全數不予核准上市兩種結果，故產品選擇相互認可程序最壞的情況可能導致連原核准國的上市許可皆被撤銷。相互認可程序時程如下：

(1)程序起始前 90 日：申請商請求 RMS 提供產品評估報告。

(2)程序起始前 14 日：申請商將產品檔案提交 CMS，RMS 提供產品評估報告供 CMS 審閱並立案。

(3)第 0 日：RMS 開始相互認可程序。

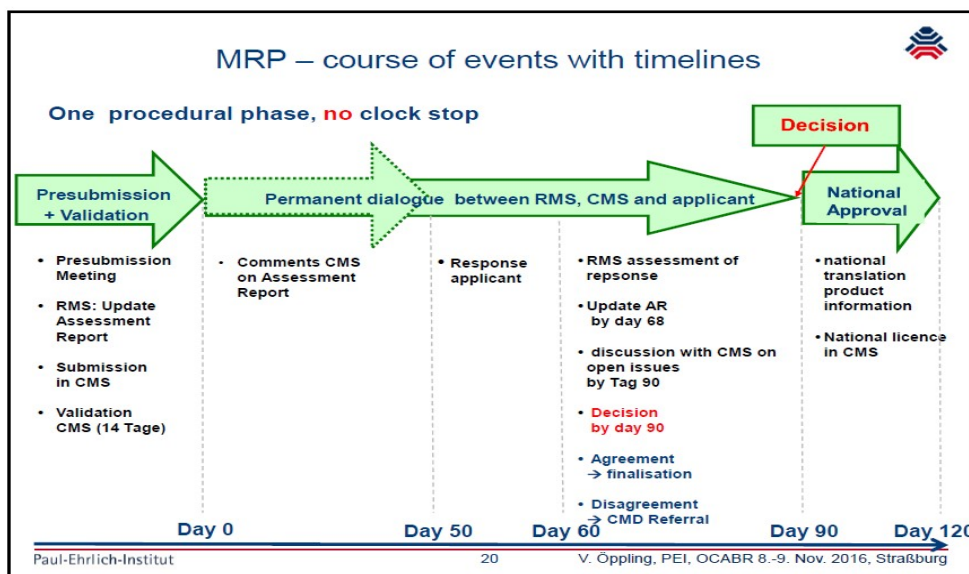
(4)第 50 日：CMS 審閱資料後向 RMS 及申請商回復審查意見。

(5)第 60 日：申請商向 CMS 及 RMS 補件。

(6)第 68 日：RMS 審查完補件資料後，提供最新之產品評估報告供 CMS 審閱，此段期間，CMS、RMS 與申請商之間仍持續對話溝通。

(7)第 90 日：CMS 向 RMS 及申請商告知其最終決定，如果是負面決定，須告知 EMA 之藥品相互認可及分散程序協調組(The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures, CMD)秘書處。審查結果如能達成共識，RMS 即可結束程序，如果是正面共識，CMS 需於程序結束後 30 日內核發產品上市許可，若未能達成共識，RMS 須於 7 日內將歧異之處轉介至 CMD。

(8)第 150 日：案件轉介至 CMD 後若可達成共識，RMS 即可結束程序，若未能達成共識，案件將轉介至 CHMP 進行仲裁。隨後，CHMP 向歐盟執委會及常設委員會成員提交其意見，並由歐盟執委會做出最終決定(圖四)。



圖四、相互認可程序流程(摘錄自訓練講義)

(四)分散審查程序(Decentralised Procedure, DCP)：對於尚未取得歐盟任何會員國之上市許可之醫藥品，如申請商欲同時向於 2 個以上國家申請上市許可時，可選擇分散審查程序。該程序起始前，申請商可選擇 RMS 及 CMS，當 RMS 同意且立案後該程序即開始，分散審查程序時程如下：

(1)程序起始前：申請商與 RMS 討論取得科學面及法規面之建議，至少於程序起始前 14 日將產品檔案提交 RMS 及 CMS 並立案。

(2)第 0 日：RMS 開始分散審查程序。

(3)第 70 日：RMS 發送初步評估報告給 CMS 及申請商。

(4)第 100 日：CMS 審閱資料後向 RMS 及申請商回復審查意見。

(5)第 105 日：CMS、RMS 及申請商進行商議，如果彼此之間未能達成共識，RMS 暫停程序供申請商準備補件，準備時間為 3 個月，必要時得再延長 3 個月。

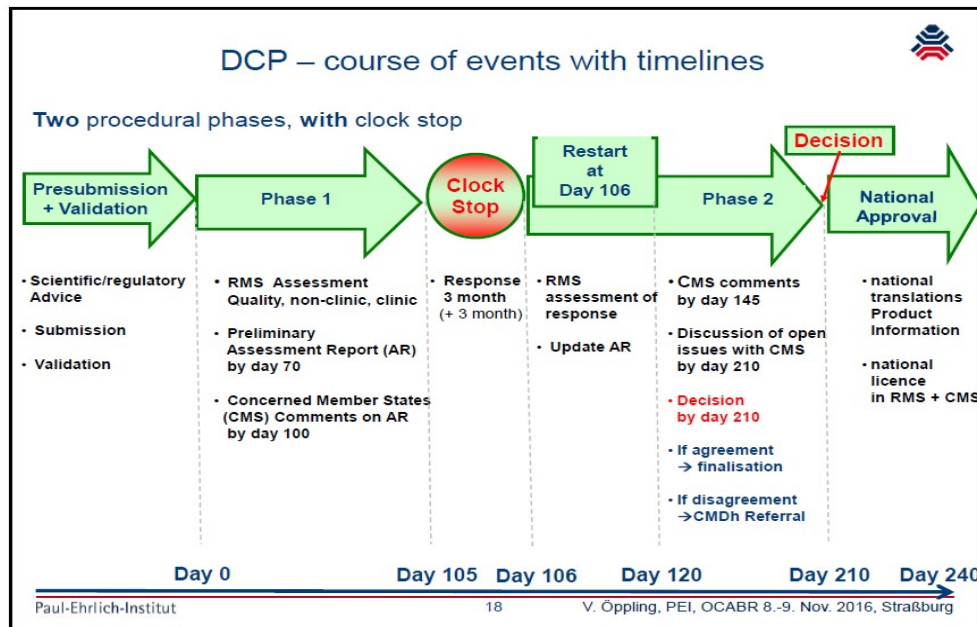
(6)第 106 日：當確認收到補件資料，RMS 恢復程序計時。

(7)第 106 日~120 日：RMS 審查完補件資料後，提供最新之評估報告給 CMS 及申請商。

(8)第 120 日：審查結果如能達成共識，RMS 即可結束程序，如果是正面共識參與程序之所有國家需於 30 日內核發產品上市許可，若未能達成共識，CMS 須於第 145 日將最終評估結果告知 RMS 及申請商。

(9)第 145 日~210 日：CMS、RMS 與申請商之間持續就未達成共識之處對話溝通，並於第 210 日需做出決定，如能達成正面共識即可結束程序，參與程序之所有國家需於 30 日內核發產品上市許可，若未能達成共識則將案件轉介至 CMD。

(10)第 270 日：案件轉介至 CMD 後若可達成共識即可結束程序，若未能達成共識，案件將轉介至 CHMP 進行仲裁(圖五)。



圖五、分散審查程序流程(摘錄自訓練講義)

(五)Article 58 程序：為了幫助及增加低所得及中低所得國家獲得醫藥品之機會，以改善其公共衛生，歐盟於 2004 年頒布了歐盟法規 726/2004/EC Article 58，允許 EMA 之 CHMP 與 WHO 共同合作，就販售於歐盟以外市場之人用醫藥品提出科學意見，需特別說明的是，Article 58 是一項特別的產品審查程序，其審查過程及時程與集中審查程序相似，惟產品經該程序審查後僅可得到一項科學意見，而不能取得歐盟的上市許可。適用該程序的藥物主要係用於預防或治療符合主要公共衛生利益及與群眾健康攸關的醫藥品，如 WHO 擴大免疫計劃(Expanded Program on Immunization, EPI)中的疫苗或 HIV/AIDS、瘧疾或結核病用藥。由於 Article 58 僅限用於歐盟外之醫藥品，作用有限，迄今僅有 7 個正面意見，分別為抗反轉錄病毒用藥(1)Aluvia、(2)Lamivudine、(3)Lamivudine/Zidovudine、(4)六合一疫苗 Hexamin、(5)四合一疫苗 Tritanrix、(6)產後出血用藥 Hemoprostol 及(7)抗瘧疾用藥 Pyramax。自 Article 58 施行以來，對於解決發展中國家之公共衛生挑戰有了重大的進展，如愛滋病與相關疾病造成的死亡人數減少了 29%，瘧疾死亡率下降了 47%。

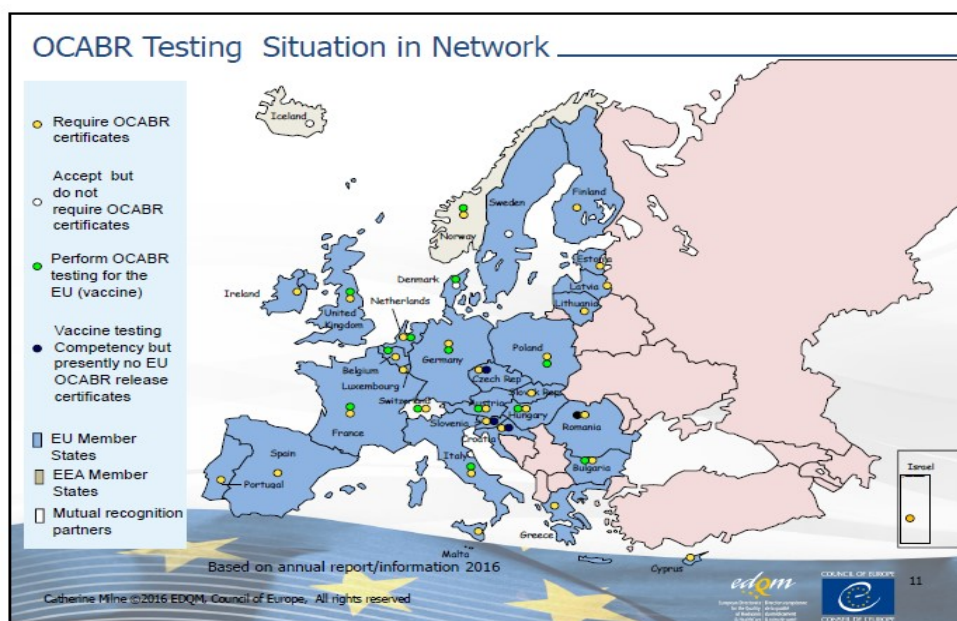
產品上市許可審查是批次放行之重要基石，主管機關及 OMCL 可藉此獲知許多資訊產品，包含製程、方法、規格及安定性等，然而這些資料並非固定不變的，而會因製造廠對產品進行變更持續更新。因此，為了使產品順利上市供民眾使用，主管機關、OMCL 及許可證持有者應持續對話交流以縮短歧異。

二、主管機關批次放行(Official Control Authority Batch Release, OCABR)

(一)背景：為了確保歐盟上市之醫藥品其品質、安全性及有效性，以保障民眾用藥安全，歐盟成員國依據歐盟指令 2001/83/EC-2004/27/EC 建立了一系列包含醫藥品許可證登記、製程 GMP、後市場品質監測以及藥品安全監視(pharmacovigilance)的法規。其中，疫苗及血液製劑因其特殊性，歐盟指令 2001/83/EC-2004/27/EC Article 114 規範每批次疫苗及血液製劑在製造廠檢驗後，產品上市前，國家主管機關(Competent authority, CA)之 OMCL 得進行產品檢驗，同指令之 Article 51 也規範製造廠需對每批次產品進行批次分析及撰寫製程紀錄。因此，國家主管機關依據 OMCL 產品檢驗及製造廠文件審查之結果，對合格者核發批次放行證明書(Batch Release Certificate)之程序即為 OCABR。

為使 OCABR 之執行有所依據，歐盟制定了歐盟主管機關批次放行行政程序(EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release)供成員之 OMCL 執行 OCABR，該行政程序規範的國家現有 28 個歐盟成員國及 3 個歐洲經濟區國家(挪威、冰島及列支敦士登)，而瑞士及以色列作為與歐盟簽定 OCABR 特別協議之國家(以色列於 ACAA 協議中僅限疫苗產品)，亦涵括於 OCABR 網絡(OCABR network)中。此網絡的秘書工作由 EDQM 的 DBO 部門(Biological Standardisation, Network of Official Medicines Control Laboratories and HealthCare Department, DBO)擔任，負責成員間的資訊傳遞及聯繫協調，對於經集中審查程序而取得上市許可之產品，EMA 亦會參與其 OCABR。OCABR 網絡成立的目標便是提供一個資訊交流的平台，推動成員間的相互認可(mutual recognition)、分工(work-sharing)及資源分享，促進主管機關、製造廠、歐盟執委會及歐洲藥典專家團隊之間的交流及協和，使 OCABR 得以順利進行。OCABR 做為一項選擇性程序，執行與否可由網絡中之成員國自行決定，部分成員國在產品上市前甚至不需 OCABR。即便如此，產品的檢驗

結果仍會透過 OCABR 網絡知會各成員國，且其判定結果在各成員國間的相互認可亦具強制性(圖六)。



圖六、各成員國執行 OCABR 之情形(摘錄自訓練講義)

(二)OCABR 流程：如果一項疫苗產品欲於選擇執行 OCABR 之歐盟國家上市，則該疫苗每批次皆需執行 OCABR 並待取得批次放行證明文件後方可販售，其 OCABR 依循下列流程進行:

1. 該國主管機關以正式信函通知產品許可證持有者(marketing authorization holder, MAH)，該產品應依據 OCABR 行政程序及產品個別指南(Product specific guideline, PSG)執行 OCABR，信函上敘明許可證持有者於每批次產品上市前需將檢體及製程品管摘要(summary protocol)送至 OMCL 進行檢驗及審查，且該批次檢體不准許再送至 EU/EEA 其他 OMCL 執行放行檢驗(原則上同批次產品不得有重複檢驗之行為，惟品質監測不在此限)。信函上亦載明許可證持有者需回復主管機關選擇執行 OCABR 之 OMCL 為何，並確保該 OMCL 在 OCABR 中可獲得所需之一切必要文件，包含產品查驗登記資料、詳細之製程中品管檢驗(in-process testing)文件、成品檢驗紀錄、規格、詳細檢驗方法(如標準作業程序)及對照標準品，如果 OMCL 因執行 OCABR 需要更進一步資料時，許可證持有者亦需提供。此外，如果產品有任何經主管機關核可之變更，尤其是涉及成品規格之變更，需立即通知 OMCL，並說明

何時施行該變更(何者係為變更後的第一批產品)。如果該產品尚未有適用之產品個別指南，EDQM 及相關之 OMCL 將共同合作建立一項適用於該產品之產品個別指南供其 OCABR 使用。

2. 當每批次產品上市前，許可證持有者將適量檢體及相關文件送至 OMCL 進行放行檢驗。

3. OMCL 嚴格審查產品的製程及品管紀錄並依據產品個別指南規範之檢驗項目執行檢驗，通常係執行產品之安全性及效價檢驗。檢驗可分為兩階段，在一般情況下，OCABR 僅進行第一階段檢驗，倘若產品有製程重大變更、製造廠變更、不良反應事件通報、製程中有顯著不一致、檢驗方法變更、製造廠或 OMCL 的品管檢驗結果有無預期之變異性或藥品稽查結果不滿意等情形發生，則會啟動第二階段更為詳盡之檢驗。一旦 OMCL 啟動第二階段檢驗，網絡中的成員將立即由資訊交流平台獲知相關訊息。通常產品僅能於短暫的時期內執行第二階段檢驗，除非有其他的規定或協定，而後者則涉及產品個別指南之修訂。

4. OMCL 需於廠商提供所需文件、遞送檢體及繳費等必要步驟完備後 60 日內完成 OCABR，因此 OCABR 常採同步檢驗以爭取時效。待 OMCL 確認產品符合批次放行規範、產品查驗登記及歐洲藥典專章規格，則核發 OCABR 證明書(圖七)，該證明書通常以英文及 OMCL 所在國家文字併行書寫。一般而言，OMCL 僅對成品進行 OCABR，除口服小兒麻痺疫苗因實驗動物 3R's 原則(執行神經毒性檢驗)及肺炎鏈球菌多醣體疫苗因製程複雜等情況才會接受上游產品如單價原液之送驗。如果產品檢驗結果不符合規格，主管機關則核發不符合通知(non-compliant/failure notice)(圖八)，該訊息除會通知許可證持有者外，網絡中的成員，包含其他 OMCL 及主管機關、歐洲藥品管理局、歐盟執委會、EDQM 的 DBO 部門及 OCABR 網絡的觀察員都會立即由資訊交流平台獲知該訊息，惟產品之不符合詳細技術性資訊僅限於網絡成員有需要並提出請求時方提供。如製造廠選擇與 OMCL 進行同步檢驗，而在 OMCL 檢驗完竣前即由廠內檢驗結果發現產品不符合規格，可提出撤案而不會留下不合格紀錄，然而該批產品之撤案紀錄仍會登錄在資訊交流平台以避免廠商將同批產品送至其他 OMCL 執行放行檢驗。為了保障民眾建康，OMCL 需保留每批次產品之 OCABR 檔案至產品末效期後十年，並於網絡成員請求時供其審視相關檔案。

5. 由於歐盟之 OCABR 證明書係發給許可證持有者，當許可證持有者欲於其他成員國販售該批次產品時，需將正式信函及該證明書的影本送至該國主管機關處，主管機關接獲該文件 7 日內如無反對意見，基於相互認可原則，許可證持有者即可於該國販售該批次產品。OCABR 證明書一旦發給許可證持有者後即不可撤回，但是在產品上市後發生因品質或安全性因素而招回之情況時，最初發給 OCABR 證明書之 OMCL 則需發出無效通知(Nullification Notice)，代表最初之 OCABR 證明書已不再具有效力(圖九)。

OCABR Procedure: Certificate

All batches must have a valid certificate when OCABR is required in the MS

Identification of the certificate

Identification of the releasing Authority and legal context

Identification of the product and batch in question and the manufacturer/ Marketing Authorisation Holder

Statement of Compliance with relevant EP monographs and the MA

Signature of responsible person at OMCL/CA

EU OCABR certificates are recognised in all EU/EEA Member States, CH and IL

20

圖七、OCABR 證明書(摘錄自訓練講義)

OCABR Procedure: Notice of non-compliance

Batches that do not comply with the MA receive a notice of failure/non-compliance. **Notice sent to MAH and all OCABR network contacts.**

Identification of the certificate

Identification of the Authority and Legal context

Identification of the product and batch in question and the manufacturer/ Marketing Authorisation Holder

Clear statement of negative outcome and reason

Signature of responsible person at OMCL/NCA

21

圖八、OCABR 不符合通知(摘錄自訓練講義)

ANNEX VIII
EU OFFICIAL CONTROL AUTHORITY BATCH RELEASE
NOTIFICATION OF NULLIFICATION OF CERTIFICATE
For circulation to the involved marketing authorisation holder and Annex III contacts.

This is official notification that:
Name and address of the releasing authority: _____

has found it necessary to consider null and void the EU Release Certificate number _____
that was issued for: _____

Trade name:	..
International non-proprietary Name / Ph. Eur. name / common name:	..
Batch numbers appearing on package and other identification numbers associated with this batch ¹² :	..
Type of container:	..
Total number of containers in this batch:	..
Number of doses per container:	..
Date of start of period of validity:	..
Date of expiry:	..
Marketing authorisation number (member state / EU) issued by:	..
Name and address of manufacturer:	..
Name and address of marketing authorisation holder if different:	..

For the following reason(s):
(e.g. Withdrawal of the batch from the market due to quality or safety concerns – details should be provided).

The above noted certificate is no longer valid for the purpose of releasing the batch in question to the market.

Signed:	..
Name and function of signatory:	..
Date of issue:	..

Notification Number:¹³ _____

圖九、OCABR 無效通知(摘錄自 EDQM 網站)

(三)OCABR 資料庫

為了提供資訊交流及分享，EDQM 自 2009 年起設立了一個 OCABR 資料庫，該資料庫除了有 OCABR 行政程序、產品個別指南、UE/EEA OCABR 聯絡窗口等公開資訊外，部分機敏性資料如 OMCL 批次放行年報、產品啟動第二階段檢驗訊息、OCABR 撤案紀錄及產品 OCABR 紀錄等則僅限 OMCL 管理人(OMCL Administrator, OA)有權限登入該資料庫獲知，且所有成員皆有責任及義務定期提供相關資訊以供 EDQM 更新資料庫。

(四)Article 58 官方實驗室批次符合行政程序(Administrative Procedure for European Official Medicines Control Laboratory of Compliance of Batches under Article 58)

疫苗及血液製劑如經 CHMP 建議其應執行檢驗時，歐盟之 OMCL 即可依據 726/2004/EC Article 58 及 Article 58 行政程序為該產品執行檢驗。Article 58 官方實驗室批次符合行政程序規範的國家為歐洲共同體(European Community)的 27 個成員國，其內容敘明如 CHMP 建議需檢驗後方可販售至歐盟以外國家之產品，於上市

前，科學意見證明書持有者(Scientific Opinion Certificate Holder, SOCH)(其角色類似 OCABR 行政程序中之許可證持有者)需取得由 OMCL 發給之歐洲共同體批次符合證明書(European Community Certificate of Batch Compliance)(圖十)。取得該證明書代表產品業經歐盟 OMCL 依據相關指南及 CHMP 建議之規格進行檢驗並合格，然而該證明書並非正式之官方放行證明，僅係提供給採購國或聯合國採購處做為產品放行參考用之文件，以加速其批次放行流程。

ANNEX Ia	
ARTICLE 58- EUROPEAN COMMUNITY CERTIFICATE OF BATCH COMPLIANCE FOR IMMUNOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE	
Name and address of the control laboratory:	
EC/EEA CONTROL - Finished Product	
Examined under Article 58 of Regulation 726/2004 and in accordance with the Administrative Procedure for European Official Medicines Control Laboratory Certification of Compliance of Batches Under Article 58	
Trade name:
International non-proprietary Name / Ph. Eur. name / common name:
Batch numbers appearing on package and other identification numbers associated with this batch? :..
Type of container:
Total number of containers in this batch:
Number of doses per container:
Date of start of period of validity:
Date of expiry:
Scientific Opinion Certificate issued on (date):
Identification (dossier number, reference code):
Name and address of manufacturer:
Name and address of Scientific Opinion Certificate Holder if different:
This batch has been examined using documented procedures which form part of a quality system which is in accordance with the ISO/IEC 17025 standard. This examination is based on the review of the manufacturer's protocol and the appropriate control laboratory tests as indicated in the relevant EU guideline for this product.	
This batch is in compliance with the specifications recommended by the EMA (CHMP) Scientific Opinion Certificate referenced above for this product and noted in the relevant European Community guideline.	
Signed:
Name and function of signatory:
Date of issue:
Batch Compliance Certificate Number: ..	

圖十、歐洲共同體批次符合證明書(摘錄自 EDQM 網站)

Article 58 行政程序與 OCABR 行政程序類似，僅有部分不同，其程序如下：

1. 對於 CHMP 建議應檢驗後方可販售至歐盟以外國家之產品，CHMP 於 Article 58 審查階段會提供批次符合管制(Batch Compliance Control)時應執行之檢驗項目建議清單。

2. 科學意見證明書持有者得選擇執行檢驗之官方實驗室，通常可選擇一主要官方實驗室及一候補官方實驗室以確保產品檢驗流程無虞，如因產品的複雜性高或官方實驗室之檢驗量能不足，則可由其他或多個官方實驗室共同為該產品進行檢驗，惟仍需有一主要官方實驗室負責彙整其他實驗室提供之結果並核發證明書。在

Article 58 行政程序中，負責發給產品證明書的官方實驗室名單需通報 WHO、EMA 及 EDQM。

3. 由於產品未於歐盟取得上市許可，CHMP 之 Rapporteur 與 Co-Rapporteur、相關 OMCL 及 EDQM 將共同合作而制定一項適用於產品批次符合管制之指南並登錄於 EDQM 官方網站上，此指南形式與 OCABR 之產品個別指南類似，主要係檢驗與產品品質及安全性相關之檢驗項目，惟另含 CHMP 建議之檢驗項目及規格。

4. 當每批次產品上市前，科學意見證明書持有者需將適量檢體及相關文件送至 OMCL 進行檢驗及文件審查。如同 OCABR，OMCL 需於廠商提供所需文件、遞送檢體及繳費等必要步驟完備後 60 日內完成批次符合管制，結果合格者，即核發歐洲共同體批次符合證明書，不合格者則核發不符合證明書，並通報 EDQM、EMA、WHO 及 OCABR 網絡中之 OMCL。如製造廠選擇與 OMCL 進行同步檢驗，而在 OMCL 檢驗完竣前即由廠內檢驗結果發現產品不符合規格，可提出撤案而不會留下不合格紀錄，然而撤案紀錄仍會由 EDQM 通報前述相關組織以避免廠商將同批產品送至其他 OMCL 執行批次符合管制。而批次符合管制相關檔案則由 EDQM 及 OMCL 保留至每批次產品末效期後十年，並於主管機關請求時供其審視相關檔案。

5. OMCL 應於每年提交之年報載明依 Article 58 行政程序執行批次符合管制的產品檢驗紀錄，該機敏性資料僅供 EDQM、EMA、WHO 及 OCABR 網絡中之 OMCL 室進行資訊交流及分享，並不對大眾公開。

三、OMCL 在 OCABR 程序中之功能和作用及其品質管理

OMCL 作為獨立於製造廠之藥物品質檢驗機構，協助主管機關管制人用及動物用醫藥品之品質，其檢驗結果無利益衝突、具有公信力及保密性，其地位亦由歐盟立法所公認。1994 年 5 月 26 日歐盟委員會和歐洲委員決定建立起一個官方藥物管制實驗室網絡(General European OMCL Network, GEON)以加強 OMCL 彼此間之共同合作，提升對人用及動物醫藥品的品質管控，並由 EDQM 於 1995 年擔負起建立該網絡之責任。目前網絡中包含 41 個國家的 69 個 OMCL，在此網絡下各 OMCL 彼此分工，共享知識及技術，提升專業技術，相互認可檢驗結果，跨國境合作共同打擊不法藥品、偽藥或劣藥。在歐盟中 OMCL 具有以下功能：(1)後市場監測計畫抽樣及檢驗、(2)檢驗未具有許可證之藥品、(3)協助審查許可證登記時送審之藥品品質文件、

(4)作為 GMP 審查之技術專家、(5)協助編修歐洲藥典、(6)評估品質缺陷報告及(7)分析偽藥及非法藥物。而其例行檢驗業務包含：(1)一般市售監測計畫(General Market Surveillance Scheme, MSS)、(2)集中審查程序核准上市產品(Centrally authorized products, CAP)之市售監測、(3)相互認可程序及分散式審查程序核准上市產品之上市後監測計畫及(4)人用生物藥品及動物免疫用藥的官方逐批放行。

依據歐盟指令 2001/83/EC-2004/27/EC 所賦予成員國逐批檢驗上市前之疫苗及血液製劑及批次放行之權力，在 OCABR 程序中 OMCL 擔負著該重任，其結果亦被所有成員國相互認可。成為一個稱職 OMCL 的先決條件為：(1)對檢驗方法進行方法確效、(2)培訓有能力之檢驗員、(3)對設備進行維護及驗證、(4)擬訂再試(re-testing policy)政策及管理超出管制(Out of Specification, OOS)結果、(5)對於歐洲、國際或內部標準之批次摘要管制圖擬訂審查之標準作業程序、及(6)對檢驗數據進行趨勢分析，並藉由實驗室通過認證、定期稽核及參與能力試驗計畫確保其品質。雖然上述條件為 OMCL 執行 OCABR 之先決條件，OCABR 卻是一項持續前進且不停止之程序，為確保產品之放行時效不被延遲，擁有內部及外部的支援系統及產品採同步檢驗是非常重要有效的策略，因產品在生產結束時直接提供給 OMCL 進行檢驗，無需等待所有製造廠品管檢驗和最終包裝步驟完成，可有效節省放行時程。雖然同步檢驗可爭取放行時效，且在 OMCL 檢驗完竣前由廠內檢驗結果發現產品不符合規格時，製造廠可提出撤案而不會留下不合格紀錄，惟該批產品之撤案紀錄仍會登錄在資訊交流平台並即時通報其他 OMCL，以避免廠商將同批產品再送至其他 OMCL 執行放行檢驗，故製造廠對產品採取同步檢驗亦十分小心謹慎。

OMCL 在 OCABR 程序中占有重要地位，肩負著產品放行檢驗之重責，再加上 OCABR 強制性相互認可之特殊性質，為確保其檢驗品質及結果具公信力並有助於相互認可，OMCL 需要一套協和化之品質管理系統。OMCL 擁有完善之品質管理系統具有之優勢包括：(1)控制檢驗程序以降低錯誤之風險、(2)檢驗過程及結果具可追溯性、(3)增進檢驗結果之可信度，有助推動相互認可、(4)促進實驗室間之合作、交流及協調，有助資源使用及成本降低，最終達到保障公共衛生及健康之目標。OMCL 品質管理系統奠基於 ISO/IEC 17025 測試和校正實驗室能力的一般要求，OMCL 指南/文件及歐洲藥典要求等共同標準，並藉由通過認證、定期稽核及參與能力試驗計畫等確保其符合品質管理要求。

(一) GEON 品質管理計畫(Quality Management (QM) Programme)始於 1997 年，在為期兩年之計畫前期階段，成員間商定建立及實施品質管理系統之通用方法，由於成員間之檢驗結果與數據交流日益增多，擁有一協和化之品質管理計畫十分重要，自 1999 年起此計畫更加強了施行強度，以協調 OMCL 品質管理政策之協和化及導入 ISO/IEC 17025 品質標準，該計畫之一般性活動包含：

1. 相互聯合訪問(Mutual Joint Visits, MJVs)：相互聯合訪問係由 EDQM 負責組織規劃，其目標係協助新成立或尚未建立品質管理系統之 OMCL 導入品質管理系統，或在其建立品質管理系統的過程中給予相關建議。

2. 相互聯合稽核(Mutual Joint Audits, MJAs)：定期稽核已建立品質管理系統之 OMCL，確保其符合 ISO/IEC 17025 需求、GEON 品質管理指南(General European OMCL Network Quality Management Guidelines)及歐洲藥典規範，稽核結果滿意之 OMCL 即核發相互聯合稽核結果滿意聲明書(圖十一)。相互聯合稽核之稽核團隊係由稽核員及稽核協調員組成，其中，稽核員為 GEON 的成員，具備稽核品質管理系統之專業訓練，而稽核協調員(Audit co-ordinator)則來自 EDQM，負責組織稽核計畫及做為計畫中之品質專家或技術專家。



圖十一、相互聯合稽核結果滿意聲明書(摘錄自訓練講義)

3. 教育訓練計畫：定期舉辦教育訓練計畫以訓練訪問員及 OMCL 中之品質管理人員，提升 OMCL 實驗室品質。

4. 撰寫品質管理指南及相關建議文件：由 GEON 中的專家負責編撰一系列之指南供 OMCL 參考依循，旨在支持 OMCL 符合 ISO/IEC 17025 需求之標準，同時又考量特定之 OMCL 環境。該指南公告於 EDQM 官方網站上正式被 OMCL 採用且執行，從法律觀點來看，該些指南並沒有約束力，但偏離其內容則需要一個合理的、科學性的理由(圖十二)。



圖十二、GEON 品質管理指南列表(QM guideline) (摘錄自訓練講義)

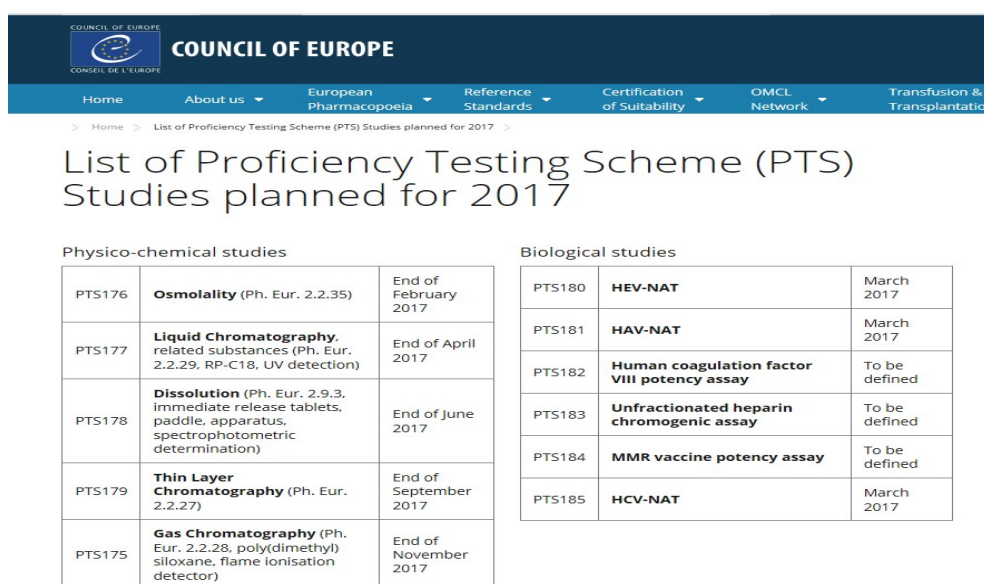
(二)能力試驗計畫 (Proficiency Testing Scheme, PTS)

能力試驗計畫是利用不同實驗室間參與特定之試驗或分析，藉實驗室間比對的方式來評估個別實驗室的分析能力，為一種外部評估實驗室品質之工具，可用於提升實驗室內部之品管。EDQM 的 D-Lab 部門依據”ISO/IEC 17043 能力試驗的一般要求”負責規劃及定期舉辦能力試驗計畫，目標係確保 GEON 中之實驗室試驗結果可相互比對，亦可用於評估實驗室之表現，其能力試驗計畫又可分成二類：

1. 物理化學性試驗 (Physico-chemical tests)：包含高效液相層析法 (high performance liquid chromatography, HPLC)、定量試驗 (volumetric titrations)、氣相層析法 (Gas Chromatography, GC)、原子吸收光譜分析 (Atomic Absorption Spectrometry, AAS)、可見光/紫外光分光光譜分析 (UV/VIS Spectrophotometer)、溶劑殘留試驗 (residual solvents) 等試驗項目。

2. 生物性試驗(Biological tests)：如疫苗及血液製劑產品之效價試驗(細胞試驗或 ELISA)、血液製劑之血液病原如 HCV、B19 之核酸擴大檢驗法(Nucleic Acid Amplification Testing, NAT)及生物治療藥品之細菌內毒素含量試驗等，惟因實驗動物 3R's 原則，EDQM 不舉辦涉動物試驗之能力評定計畫。

目前 EDQM 每年皆會舉辦能力試驗計畫，並公布於其官網上，參加對象不限 OMCL，製造廠或民間實驗室亦可付費申請參與能力試驗計畫(圖十三)。



The screenshot shows the EDQM website header with the Council of Europe logo and navigation menu. The main heading is 'List of Proficiency Testing Scheme (PTS) Studies planned for 2017'. Below this, there are two tables: 'Physico-chemical studies' and 'Biological studies'.

Physico-chemical studies			Biological studies		
PTS176	Osmolality (Ph. Eur. 2.2.35)	End of February 2017	PTS180	HEV-NAT	March 2017
PTS177	Liquid Chromatography, related substances (Ph. Eur. 2.2.29, RP-C18, UV detection)	End of April 2017	PTS181	HAV-NAT	March 2017
PTS178	Dissolution (Ph. Eur. 2.9.3, immediate release tablets, paddle, apparatus, spectrophotometric determination)	End of June 2017	PTS182	Human coagulation factor VIII potency assay	To be defined
PTS179	Thin Layer Chromatography (Ph. Eur. 2.2.27)	End of September 2017	PTS183	Unfractionated heparin chromogenic assay	To be defined
PTS175	Gas Chromatography (Ph. Eur. 2.2.28, poly(dimethyl) siloxane, flame ionisation detector)	End of November 2017	PTS184	MMR vaccine potency assay	To be defined
			PTS185	HCV-NAT	March 2017

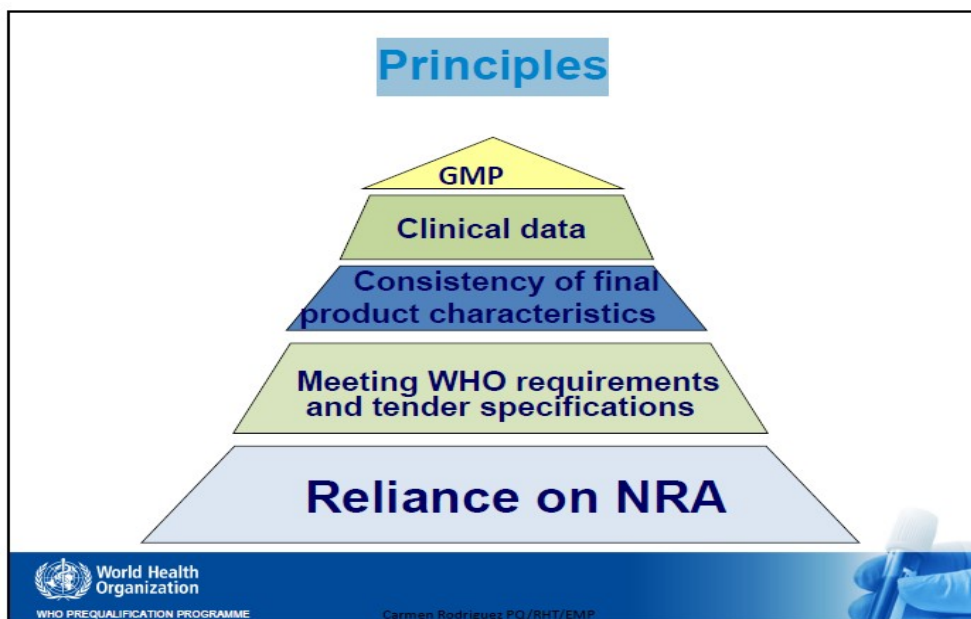
圖十三、2017 年 EDQM 能力試驗計畫(摘錄自 EDQM 官網)

四、歐盟以外的批次放行

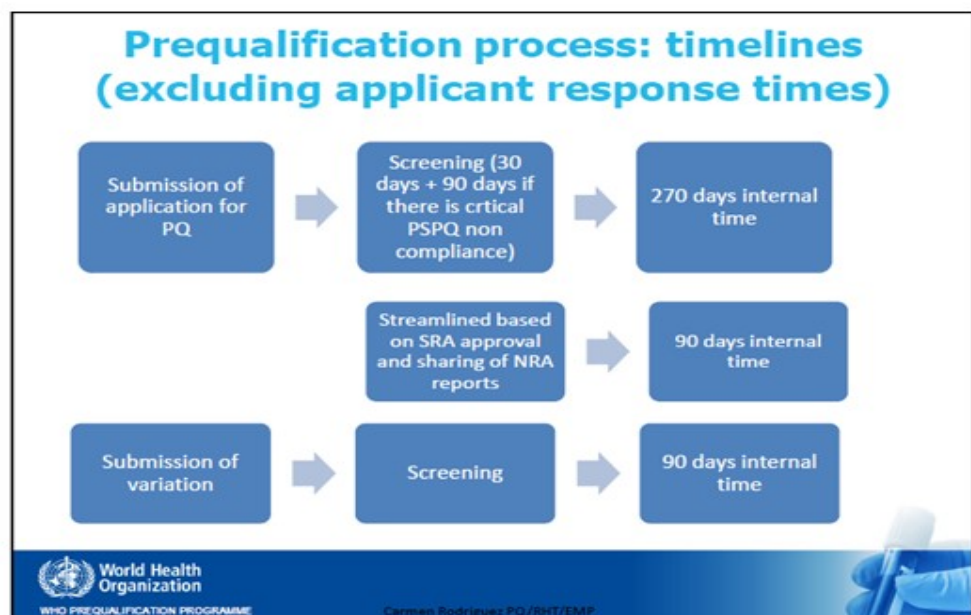
(一)疫苗預審計畫(vaccine prequalification programme)與 OCABR

為使聯合國採購機構(UN purchasing agencies)了解採購疫苗之品質、安全性及有效性等資訊，確保候選疫苗適用於目標族群之免疫計畫，符合規格及品質標準，WHO 必要性醫藥品及健康產品組(Essential Medicines and Health Products, EMP)下之 Prequalification Team Coordinator 發起了疫苗預審計畫，該計畫之原則及審查時程如圖十四及圖十五。而候選疫苗須為：(1)具有許可證或科學意見已被 EMA 接受之疫苗產品、(2)具有相對應之 WHO 技術指南(Technical Report Series, TRS)、(3)被列於 WHO 優先疫苗清單中之產品。在疫苗預審計畫中，原產國的國家主管機關(National

Regulatory Authority, NRA)是十分重要的基石，其負責：(1)疫苗批次放行、(2)定期查廠並通知 WHO 重大之 GMP 查廠偏差、(3) 對於產品安全性及有效性之上市後監測計畫，並通知 WHO 重大之疫苗注射後不良反應(Adverse Events Following Immunization, AEFI)事件及(4)通知 WHO 撤案或回收之疫苗批次及許可證暫停 (suspension)之資訊。因此，為確保其能力及可信度，計畫起始前 WHO 會先評估 NRA 功能是否足夠，並就 NRA 後續對於持續監督管理疫苗的潛在性問題與其進行溝通，計畫開始後，則與 NRA 簽訂資訊交流之協議。



圖十四、疫苗預審計畫原則(摘錄自訓練講義)



圖十五、疫苗預審計畫時程(摘錄自訓練講義)

疫苗預審計畫審查的過程包含：(1)對品質檔案進行科學性審查、(2)對臨床研究數據進行科學性審查、(3)檢品檢驗、(4)與權責 NRA 進行諮詢、(5)查廠。其對製造面的考量點主要為：(1)製程及品管檢驗(含其確效)方法、(2)品管及安定性試驗之規格、(3)生產商業規模疫苗之量能及一致性、(4)符合 WHO 建議及聯合國的招標規格(包含盒瓶籤及仿單)、(5)人員和設備、(6)符合 GMP 規範、(7)對聯合國目標族群的臨床研究數據及(8)與計畫相關之其他審查重點，並會與原產國 NRA 就：(1)對疫苗的監督管理狀況及監管行動、(2)該疫苗在原產國之臨床試驗表現(如果有時)、(3)產品的品質評估，如該製造廠近期 GMP 查廠的表現、(4)由產品批次放行結果之趨勢，評估規格符合性等方面進行諮詢。在檢品檢驗方面，製造廠需建立提供給 UN 的疫苗批次清單，UN 則藉由疫苗預審計畫核准函通知製造廠每批次疫苗所需的留樣量，再依 WHO 每年建立之檢驗計畫中抽 3 至 5 批次疫苗提供給合約實驗室進行檢驗。而計畫通過後，製造廠亦需就(1)產品變更資訊、(2)疫苗注射後不良反應(AEFI)、(3)可能衝擊產品品質、安全性及有效性或供應之問題及(4)定期更新產品安全性概況，持續與 WHO 進行交流溝通。對疫苗使用國及其 NRA 而言，疫苗預審計畫之優點在於其代表所使用的疫苗經過品質保證，可節省有效資源並將其應用於其他優先事項，且 WHO 也會藉由後續一系列檢品檢驗、重新評估、稽核或將不符合規格的疫苗自供應清單中移除等行動來對該疫苗持續監控，以確保民眾之健康安全。

歐盟之 OMCL 對於產品採 OCABR 或其他程序，如 Article 58 或批次放程序 (lot release) 放行，端視產品最終販售地點而定，所採行的檢驗項目及規格也會隨之調整，產品放行時所取得之證明書亦有所不同。本次訓練經 Waterloos 博士說明，該國 OMCL 對於販售供 WHO 使用之疫苗另有非歐盟國家批次放行證明書(non-EU release certificates)，惟取得該類證明書之疫苗僅經文件審查、趨勢分析而無檢品檢驗，且其檢驗項目及規格係依據 WHO TRS 技術文件(圖十六)。不論疫苗之放行在歐盟採何種程序，皆經 OMCL 嚴謹之審查，以保障民眾取得安全有效之疫苗。

➤ Batch Release certificates

➤ Non-EU release certificates

- ✓ After critical review of the production & control protocol
- ✓ Trend analysis

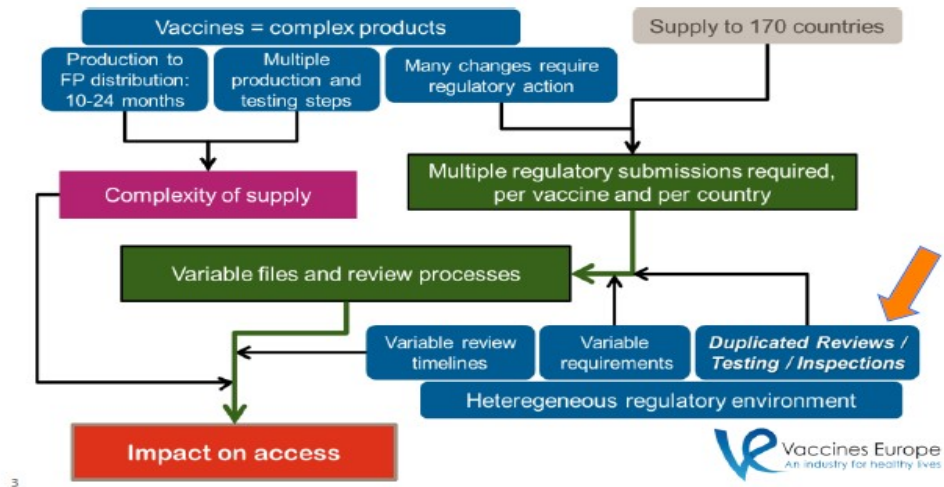


圖十六、非歐盟國家批次放行證明(摘錄自訓練講義)

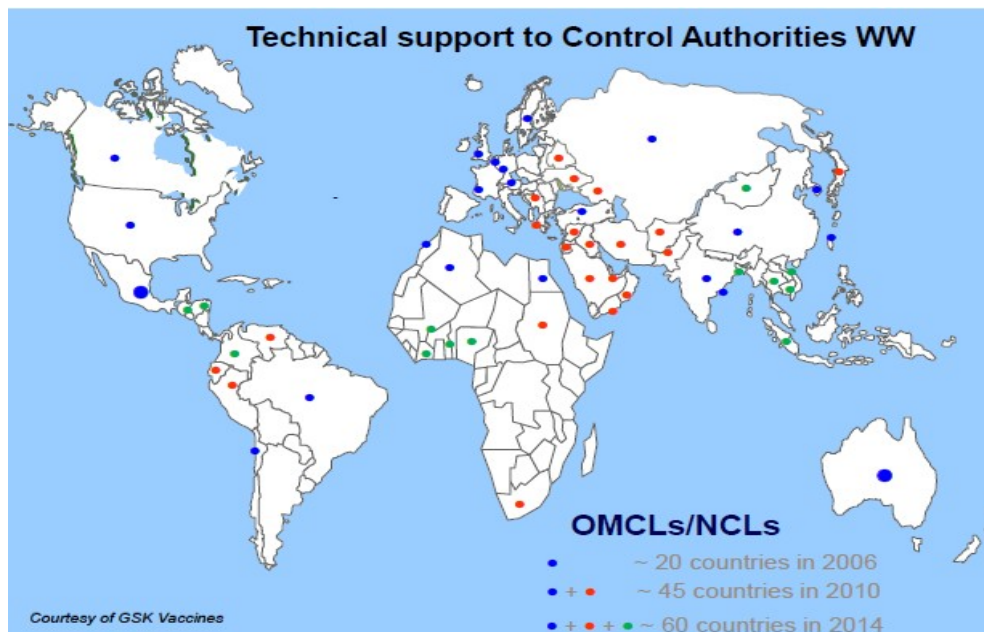
(二)製造廠對歐盟以外之國家執行批次放行看法

疫苗是一種以微生物製成，分子結構十分複雜之生物製劑，與其他作為疾病治療用途之醫藥品不同，疫苗係供健康人體使用以產生對特定疾病之免疫性，因此其安全性及有效性十分重要。由製造面來看，疫苗因製程複雜且各階段皆有相對應之製程管制，從開始製造到成品配送至少需要 10~24 個月。在法規面，由於產品非供單一國家販售，如有變更皆須依據各國法規檢附不同的審查文件進行變更申請，再加上重複性的文件審查、品管檢驗、不同的批次放行時程，種種皆對疫苗供應鏈產生衝擊(圖十七)。然而，疫苗產品因為其特殊性，除歐洲對其採行批次放行之策略外，大多數國家皆依循 WHO 指引執行疫苗批次放行，成立 OMCL 或 NCL 負責批次放行檢驗(圖十八)。

Challenges around vaccine testing and batch release



圖十七、疫苗批次放行檢驗之挑戰(摘錄自訓練講義)



圖十八、各國主管機關成立 OMCL/NRL 現況(摘錄自訓練講義)

對製造廠而言，每批次疫苗在放行前已由製造廠進行檢驗，相同之檢驗可能在出口前再由原產國 OMCL/NCL 重複檢測，這些相同之檢驗可能再由輸入國重複檢測，講者甚至提及，以現今之疫苗全球化的供應鏈來說，單一批次疫苗於販售至世界各國的過程中，可能經歷 10 次放行檢驗，幸而目前大多數產品僅重複進行 3 至

4 次放行檢驗。該些重複檢驗的過程所需的時間可能使疫苗剩餘之有效期不足將其配送給患者使用。

OMCL/NCL 身為疫苗供應鏈的一部分，它們可直接影響疫苗的可取得性。在批次放行檢驗中，由於產品的規格係於申請許可證時即核定，如製造廠與 OMCL 採取不同的分析方法或實驗室間如儀器設備、操作人員等之不同，也可能使試驗變因被放大，讓檢驗數據超出管制範圍致使合格產品被判定為不合格。此外，為了維持獨立性或基於某些政治因素，部分國家的 OMCL 不願意與製造廠對話溝通，或者採用的檢驗方法不一定符合當前的歐盟法規趨勢(如歐盟法規 2010/6/EC 所述 3R's 原則或活體試驗較差之再現性等)，倘遇部分品管檢驗需仰賴製造廠提供廠內試劑及標準品，重複檢驗亦造成試劑標準品須時時更新，間接導致產品變更增加，再加上有些 OMCL 的檢驗員流動率太高亦會使其檢驗變異性增大，上述種種皆會影響民眾取得疫苗之便利性，亦是製造廠對疫苗販售於歐盟外國家時所面臨之挑戰。對製造廠而言，其認為各國主管機關應將管理審查重心放在會影響產品品質之當地要素，如地方供應鏈、冷鏈管理或偽藥的流竄等，而非進行重複性之品管檢驗，並加強該些知識之融合及共享。

五、EDQM 之能力試驗計畫及實驗室資訊管理系統 (Laboratory Information Management System, LIMS)

透過長官引介，本次訓練結束後得以與 EDQM D-Lab 部門之 Sylvie Jorajuria 博士及資深技術人員 Noud Pijnenburg 就其能力評定計畫與 LIMS 進行會談，會談重點摘要如下：

(一)能力試驗計畫：如同前文所述，EDQM 的 D-Lab 部門負責規劃及定期舉辦能力試驗計畫，供 OMCL、製造廠或民間實驗室參加以評估個別實驗室的分析能力及提升實驗室內部之品管。本次與 Jorajuria 博士會談得知 EDQM 每年公告進行之能力試驗計畫項目，係由 EDQM Director 及 DBO 與 D-Lab 部門成員所組成之委員會進行討論而定，該委員會會檢視前一年度能力試驗計畫之結果，如前次試驗結果不滿意者則列於優先考量清單，如有 OMCL 希望其舉辦之能力試驗項目，亦會列於優先考量清單中。本次會談中，Jorajuria 博士亦提及因為每年欲參與 EDQM 能力評定計畫之實驗室為數不少，且非歐盟國家實驗室亦可申請參加，所以檢體的供應數量及

配送是 EDQM 舉辦能力試驗計畫一項很大的困難點，此外，為了使能力試驗計畫之結果客觀詳實，如單一試驗項目參加的實驗室少於 6 家時，該試驗當年度將不會舉行。

(二)EDQM 之 LIMS 其架構可分為 5 大項目，其中：

1. **Studies and Request** 項目：供計畫主持人(Study Director)編輯欲進行之實驗，設定試驗人員及檢體量，檢體管理部門接收到訊息時即會配送檢體至指定實驗室。

2. **Protocols** 項目：供人員查詢應執行之檢驗項目與其標準作業流程(SOP)並供登載檢驗結果，計畫主持人亦可由該項目得知各項檢驗進度與結果。此外，該項目因自動連結至其他文件管理系統進行更新，僅會提供最新版之檢驗 SOP 供人員使用，可避免因誤用舊版次文件所造成之偏差。

3. **Samples** 項目：用於檢體管理，供人員查詢檢體派送、領用及庫存等情形，為了落實檢體管理，該系統亦設定了未填寫檢體領用紀錄則無法登載檢驗結果之機制。

4. **Qualifications** 項目：供各項人員資格認可、試驗認證及設備確效等結果管理。

5. **Resources** 項目：供各項設備、試劑耗材及管柱等檢驗資源管理之用，其中，設備細項可紀錄設備最近之校正時間及設定校正週期，供系統於日後設備校正週期即將到達前產生提醒訊息，而試劑耗材等細項可供登錄其基本資料、有效期限及庫存量，當發生試劑耗材逾期或庫存量不足等情形時，亦會發出提醒訊息，強化該些資源之管理，避免因資源不足而延宕檢驗工作。

EDQM 之 LIMS 管理功能十分強大，有許多設定好之內部防錯及加強管理機制，並持續進行更新改版以周詳其管理功能，惟礙於會談時間有限，Pijenburg 先生僅能就該系統進行粗略之介紹及功能展示，尚未能詳盡且深入的說明每一個細項之作用。

肆、心得及建議

一、建立生物藥品檢驗結果趨勢分析資料庫，以早期發現問題

為了確保民眾使用疫苗等生物藥品之品質、安全性及有效性，本署肩負起這些生物藥品批次放行之重責大任，並對每批次產品進行製造廠文件審查及檢品檢驗，以保障民眾用藥安全及防疫政策得以順利進行。比較本國封緘檢驗制度在審查及檢驗階段與歐盟 OCABR 程序之不同，係歐盟 OCABR 程序另含檢驗結果趨勢分析，惟趨勢分析須建立在龐大的資料庫系統基礎上。建議未來本署可以逐步蒐集這些檢驗結果，並建立資料庫進行分析，有助於發現製造廠檢品檢驗結果之偏離趨勢或偏差以早期進行介入或輔導。

二、整合實驗室資訊管理系統，強化實驗室品質保證系統

與 EDQM 資深技術人員 Pijnenburg 先生的會談中得知，EDQM 之 LIMS 系統架構雖然簡單，管理能力卻十分強大，其分為五大項目，再由五大項目延伸出其他細項，為了落實管理功能除建有設定好之內部防錯機制，亦建有如設備校正，試劑耗材逾期或庫存量不足等提醒功能，並依據系統使用情形持續進行更新改版。建議本署未來可將現階段較分散式的各項實驗室資訊管理系統，逐步整合成為一個訊息資料相互連結之大系統，並建立各項檢驗流程追蹤、內部稽核、防錯及提醒功能，強化實驗室品質保證系統。

三、增進製造廠與主管單位溝通交流，使檢驗封緘程序更順暢

在歐盟，疫苗廠於產品提出上市許可申請前之半年至一年前，通常會先行與主管單位進行接觸，就產品上市許可的行政流程或其他專業部分請法規單位提出建議，以確保未來上市許可流程能順利進行。在疫苗批次放行檢驗部分，製造廠也會在提出上市許可申請案前即與 OMCL 接觸，並就雙方的儀器設備及方法溝通確認，給予 OMCL 足夠的時間進行儀器添購，新興檢驗技術轉移及檢驗方法確效，使得未來產品上市後之批次放行檢驗得以順利進行。目前本署亦鼓勵製造廠在產品申請上市許可前，提供原廠品管檢驗項目及標準作業流程等技術文件供審查及溝通，使產品正式申請上市許可之流程更為流暢，建議未來可持續加強與製造廠間之對話交流，使檢驗封緘流程更為順暢。