

新冠疫苗專案製造或輸入技術性資料審查基準

110 年 6 月

一、適用範圍

新冠疫苗專案製造或輸入技術性資料審查基準(下稱本基準)適用於主成分為高度純化重組蛋白質之疫苗產品。制定本基準之目的，在說明疫苗開發廠商於申請專案製造或輸入時，須提交送審的化學製造與管制、非臨床及臨床等技術性文件，其具體應呈現之內容。

本基準為食品藥物管理署(下稱食藥署)目前對 COVID-19 疫苗之審查考量，隨審查時累積的疫苗相關資料、最新國際法規科學發展趨勢與疫苗研發科技進展，本基準將適時調整，以兼顧國際法規協和與國內公衛需求。申請者如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可以檢具資料提出個案討論，另外，食藥署亦保留額外要求技術性資料之權利。

食藥署於 109 年 10 月制定「COVID-19 疫苗於台灣取得 EUA 應具備之技術性資料要求」(如附件)，供國內有意研發 COVID-19 的疫苗業者了解及準備申請專案製造或輸入所應檢附之文件資料。

二、法源依據

(一)依據藥事法第 48-2 條，為因應緊急公共衛生情事之需要，中央衛生主管機關得專案核准特定藥物之製造或輸入，不受藥事法第 39 條及第 40 條之限制。

(二)另依據藥事法第 48-2 條第 3 項授權訂定之「特定藥物專案核准製造及

輸入辦法」，其中第 3 條規定，向中央衛生主管機關申請特定藥品之專案製造或輸入者，應檢附下列文件、資料：

1. 完整預防或診治計畫書及相關文獻依據。其計畫書內容，包括因應緊急公共衛生情事之申請目的及足以顯示利益大於風險之資料。
2. 所需藥品數量及計算依據。
3. 藥品之說明書。
4. 國外上市證明或各國醫藥品集收載影本；無法檢具者，應檢附產品製造品質資料、動物安全性試驗報告、人體使用資料及風險利益評估報告替代之。

三、化學製造與管制審查考量

(一)疫苗原液 (Vaccine Bulk)

1. 一般資料 (General Information)

- (1) 命名：應提供蛋白質原料藥之命名，如 INN、藥典名、化學名、公司或廠內代碼、其他非專利名稱，如各國慣用名稱、USAN、JAN、BAN、及 CAS 編碼。
- (2) 結構：應提供胺基酸序列、蛋白質二、三、四級結構分析、轉譯後修飾(如醣化)及分子量。
- (3) 一般性質：應概述物理化學特性、生物活性及作用機轉。

2. 製造 (Manufacture)

- (1) 製造廠：應提供製造場所的名稱與地址。若製造廠有任何增加、刪除或改變，均應予敘明。
- (2) 製程及製程管制之描述：應提供或更新製造過程，包含細胞來源、細胞選殖過程、細胞庫的製備過程、製造的原物料、純化方式，並簡述安全性相關的製程管制。
- (3) 物料管制：應提供與生物安全性相關物料之管控資料，如細胞株/庫、病毒株/庫規範，動物或人來源之原物料須有安全性評估與檢驗成績書；若取自反芻動物來源，則須提供動物產地與無海綿樣腦病變的聲明。
- (4) 關鍵步驟及中間體管制：應提供關鍵步驟與中間體之測試項目及允收標準，並另應提供製程中對外來汙染源的監測與管控。
- (5) 製程確效及/或評估：應提供原料藥之製程確效計畫書(protocol)與報告書及完整以至少 4 株標準病毒(model virus)執行之病毒清除研究(viral clearance study, VCS)資料。
- (6) 製程開發：應提供製程開發相關資料，如製程依據或規格制定之合理性。製程及/或製造場所於製程開發時若有顯著變更，應提供適當批次之比較性試驗(comparability study)分析結果進行說明及討論。

3. 特徵及結構鑑定 (Characterization)

(1) 結構解析及其他特徵：應提供原料藥之結構鑑定與圖譜解析及其他物理化學性質相關資料。

(2) 不純物：應提供與安全性相關不純物的管控資料。

4. 原料藥管制 (Control of Drug Substance)

(1) 規格：應提供原料藥規格及允收標準 (acceptance criteria)。

(2) 分析方法：應提供原料藥規格之分析方法。

(3) 分析方法確效：應提供檢測安全性相關之分析方法確效數據。

(4) 批次分析：應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據及臨床批

次之原料藥檢驗成績書(Certificate of analysis, CoA)、臨床試驗

用批次與申請專案製造或輸入批次的關聯性。

(5) 規格合理性之依據：應提供制定原料藥規格及允收標準(應包含

不純物)之合理性依據，不純物之規格訂定除毒理試驗資料支持

外，應根據批次製造經驗、安定性數據及臨床試驗資料，必要

時做適度調整。

5. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)：應註明

係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，應註明來源、純

度標定程序；如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量(或

效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。

6. 容器封蓋系統 (Container Closure System)：應提供包裝材質、規格、

分析方法及檢驗成績書等。

7. 安定性 (Stability)

- (1) 安定性概要及結論：應提供安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件與暫定之再驗期/架儲期。
- (2) 安定性試驗計畫書及承諾：應提供試驗計畫書及承諾，試驗計畫書應包含預定執行之安定性試驗種類、儲存條件，及用以監測安定性之測試方法。
- (3) 安定性試驗數據：應表列代表性批次之數據，及用於臨床試驗之原料藥安定性試驗結果。

(二)其他小分子原料藥 (Other Drug Substance)

1. 一般資料 (General Information)

- (1) 命名：應提供原料藥之命名、公司或廠內代碼。
- (2) 結構：應提供化學結構(包括立體結構)、分子式及分子量。
- (3) 一般性質：應提供基本物理化學特性。

2. 製造 (Manufacture)

- (1) 製造廠：應提供製造場所的名稱與地址。若製造廠有任何增加、刪除或改變，均應予敘明。
- (2) 製程及製程管制之描述：簡述製造過程，應包含使用之起始物、試劑、溶劑及催化劑等。

- (3) 物料管制：應提供起始物之結構、來源、規格及檢驗結果。
- (4) 關鍵步驟及中間體管制：應提供關鍵步驟與中間體之測試項目及允收標準。
- (5) 製程確效及/或評估：應提供原料藥之製程確效計畫書(protocol)與報告書。此項資料可以「原料藥之製程確效計畫書及批次製造紀錄」代替。
- (6) 製程開發：應提供相關資料，如製程依據或規格制定之合理性。製程及/或製造場所於製程開發時若有顯著變更，應提供說明及討論。

3. 特徵及結構鑑定 (Characterization)

- (1) 結構解析及其他特徵：應提供原料藥之結構鑑定與圖譜解析及其他物理化學性質相關資料。
- (2) 不純物：已知或未知之不純物應於原料藥規格中進行管制。

4. 原料藥管制 (Control of Drug Substance)

- (1) 規格：應提供原料藥規格及允收標準。
- (2) 分析方法：應提供原料藥規格之分析方法。
- (3) 分析方法確效：應提供測試原料藥之分析方法確效資料，包含確效報告及實驗數據等。依據分析方法確效作業指導手冊或ICH Q2 執行分析方法確效。原料藥分析方法若依據藥典，可無

須執行確效，應提供分析方法適用性報告。

(4) 批次分析：應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據(如 IR、HPLC)及原料藥檢驗成績書。

(5) 規格合理性之依據：應提供制定原料藥規格及允收標準(應包含不純物)之合理性依據，不純物之規格訂定應提供毒理試驗資料支持。

5. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)：應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，應註明來源、純度標定程序；如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量(或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。

6. 容器封蓋系統 (Container Closure System)：應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。

7. 安定性 (Stability)

(1) 安定性概要及結論：應提供安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件與暫定之再驗期/架儲期。

(2) 安定性試驗計畫書及承諾：應提供試驗計畫書及承諾；試驗計畫書應包含預定執行之安定性試驗種類、儲存條件，及用以監測安定性之測試方法。

(3) 安定性試驗數據：應表列代表性批次之數據，及用於臨床試驗

之原料藥安定性試驗結果。

(三) 中間體 (Intermediate)

1. 組成 (Composition)：應提供中間體的組成資料。
2. 製造 (Manufacture)
 - (1) 製造廠：應提供製造場所的名稱與地址。若製造廠有任何增加、刪除或改變，均應予敘明。
 - (2) 製程及製程管制之描述：簡述製造過程，應包含混合過程之參數及製程中管制 (in-process controls) 等。
 - (3) 關鍵步驟及中間體管制：應提供關鍵步驟與中間體之測試項目及允收標準。
 - (4) 製程確效及/或評估：應提供製程確效計畫書(protocol)與報告書。
3. 中間體管制(Control of Intermediate)
 - (1) 規格：應提供中間體之規格及允收標準。
 - (2) 分析方法：應提供中間體之分析方法。
 - (3) 分析方法確效：應提供分析方法的確效資料，包含實驗數據等。
 - (4) 批次分析：應提供代表性批次之檢驗結果、分析數據及中間體之檢驗成績書。
4. 容器封蓋系統 (Container Closure System)：應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。

5. 安定性 (Stability)

- (1) 安定性概要及結論：應提供安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件與暫定之再驗期/架儲期。
- (2) 安定性試驗計畫書及承諾：應提供試驗計畫書及承諾；試驗計畫書應包含預定執行之安定性試驗種類、儲存條件，及用以監測安定性之測試方法。
- (3) 安定性試驗數據：應表列代表性批次之數據，並提供更新之臨床試驗安定性試驗結果。

(四)成品 (Drug Product)

1. 成品性狀及配方組成 (Description and Composition of the Drug Product)：說明劑型，並列出單位劑量的配方組成，列明各成分在處方中的作用。
2. 藥劑開發/起源發現經過 (Pharmaceutical Development)：應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論，必要時應執行比較性試驗。
3. 製造 (Manufacture)
 - (1) 製造廠：應提供製造場所的名稱與地址。若製造廠有任何增加、刪除或改變，均應予敘明。
 - (2) 批次配方：以表格的方式列出批次配方。

- (3) 製程及製程管制之描述：簡述並圖示製造流程，包含製程步驟，各物料加入順序，無菌產品應含滅菌過程。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。
- (4) 關鍵步驟及半製品管制：應提供關鍵步驟及半製品管制與允收標準。
- (5) 製程確效及/或評估：應提供成品之製程確效計畫書(protocol)與報告書。
4. 賦形劑/佐劑管制 (Control of Excipients/Adjuvants)：賦形劑/佐劑若為藥品查驗登記審查準則所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，不須提供技術文件，可僅提供檢驗成績書；若使用新賦形劑/佐劑，則應提供其製程、檢驗規格、分析步驟及規格之合理性。
5. 成品管制 (Control of Drug Product)
- (1) 規格：依劑型特性提供成品規格及允收標準。
- (2) 分析方法：提供所使用之檢測方法。
- (3) 分析方法確效：應提供分析方法之確效數據。
- (4) 批次分析：提供測試結果、分析數據與檢驗成績書。
- (5) 不純物特徵及結構鑑定：已知或未知之不純物應於成品規格中進行管制。

(6) 規格合理性之依據：應提供資料以支持規格訂定之合理性。

6. 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)：應註明係一級標準品或工作標準品。應註明其來源、批號及標示含量(或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。

7. 容器封蓋系統 (Container Closure System)：應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。

8. 安定性 (Stability)

(1) 安定性概要及結論：應提供安定性試驗檢測項目、分析方法、允收標準、儲存條件與暫定之再驗期/架儲期。

(2) 安定性試驗計畫書及承諾：應提供試驗計畫書及承諾；試驗計畫書應包含預定執行之安定性試驗種類、儲存條件，及用以監測安定性之測試方法。

(3) 安定性試驗數據：應表列代表性批次之數據，並提供更新之臨床試驗安定性試驗結果。

(五)本基準就 CMC 技術文件要求未詳盡處，仍可參酌中華藥典、歐洲藥典、美國藥典等最新版國際藥典有關疫苗通則及相關試驗方法的規定。

四、非臨床審查考量

(一)疾病增強評估

疾病增強係指接種疫苗後無法產生保護作用，反而使得疾病程度

更加嚴重之現象，又可稱為抗體依賴性增強(antibody-dependent enhancement, ADE)或呼吸道疾病增強(enhanced respiratory disease, ERD)。目前針對 COVID-19 疫苗造成疾病增強的可能性及作用機轉仍不清楚，初步認為可能的原因是疫苗誘導產生的抗體或其他物質，增加了病毒感染程度或是增強了感染引起的發炎反應。以冠狀病毒疫苗的開發經驗而言，嚴重急性呼吸道症候群(SARS)和中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(MERS)病毒疫苗的動物試驗已顯示疫苗誘導疾病增強的可能性。除了冠狀病毒疫苗外，呼吸道融合病毒(respiratory syncytial virus)和登革熱病毒的疫苗的臨床試驗也顯示這些疫苗誘導的疾病增強可能導致受試者疾病惡化和死亡率增加。

基於前述的發現，研判 COVID-19 疫苗可能具有疾病增強之風險，因此 COVID-19 疫苗皆應針對疾病增強風險進行整體評估，評估內容包含疫苗所誘導的 Th1/Th2 免疫反應傾向(如 Th1/Th2 cytokine 以及 IgG subclass 之比值)、SARS-CoV-2 抗原特定抗體及中和抗體效價。

一般認為若候選疫苗引發的免疫反應為 Th2 傾向，此類型的疫苗具有較高的疾病增強疑慮；反之，若引發的免疫反應為 Th1 傾向，則疾病增強的疑慮較低。因此，為評估該候選疫苗於動物體內是否會造成疾病增強，若候選疫苗引發的免疫反應為 Th1 傾向，則應提供至少一個動物物種之攻毒試驗(animal challenge study)，若疫苗引發之免疫

反應未傾向 Th1，則應提供至少兩個動物物種之攻毒試驗。此外，若候選疫苗引發的免疫反應為 Th1 傾向，則動物攻毒試驗得與該候選疫苗之首次人體臨床試驗同步進行。若候選疫苗引發的免疫反應不為 Th1 傾向，於該候選疫苗之首次人體臨床試驗申請時，即應檢附第一個物種的攻毒試驗結果，並於人體臨床試驗期間，同步執行第二個物種的動物攻毒試驗。於申請專案製造或輸入時，需統整前述之動物攻毒試驗結果並提供試驗報告供審。

動物攻毒試驗應使用相關物種(relevant species)及經過適當驗證符合效度的動物模式進行。此外，亦應評估疫苗的抗感染/疾病預防作用(保護力)與免疫反應，如 SARS-CoV-2 抗原特異性抗體效價、中和抗體效價和細胞免疫反應。疾病增強風險的評估項目應包含免疫病理學(immunopathology)、病毒量(viral load)或病毒效價(viral titer)、體重或其他臨床表徵，並且能透過肺臟組織病理檢驗評估疫苗誘導疾病增強的風險。試驗中所使用的分析方法應經過適當的驗證，以確保能產出可靠的評估結果。

(二)安全藥理

安全藥理試驗應依照我國「藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)」設計與執行，且須符合藥物非臨床試驗優良實驗室操作規範(Good Laboratory Practice, GLP)。SARS-CoV-2 疫苗產品須至少提供心血管、

呼吸與中樞神經系統之功能性評估，各項觀察指標可併入單(重覆)劑量毒性試驗中觀察。另外，若單(重覆)劑量毒性試驗使用之動物物種不適合用於評估心血管功能，則於臨床試驗中應加強心血管系統之監測，如心電圖、心跳、血壓等項目。

(三)單(重覆)劑量毒性

單(重覆)劑量毒性試驗應依照我國「藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)」設計與執行，試驗須符合 GLP 規範，且評估項目須包含中和抗體分析。此外，應說明動物物種選擇依據與物種數量的合理性，且試驗動物的疫苗施打次數須大於或等於擬於臨床施打之次數。

(四)基因毒性

本項目適用於含新化學成分如新佐劑或新賦形劑之疫苗產品。基因毒性試驗應依照我國「藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)」設計與執行，且須符合 GLP 規範。當疫苗產品含有新化學成分時，須提供該成分之標準試驗組合結果。

(五)生殖發育毒性

生殖發育毒性試驗應依照我國「藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)」設計與執行，且須符合 GLP 規範。此外，應說明提供物種選擇與物種數量之合理性。試驗動物進入懷孕期前，應投予足夠次數之疫苗產品使試驗動物產生最大之免疫反應，以完整評估疫苗產品對生殖發

育之潛在影響。若重覆劑量毒性試驗中，生殖器官之病理組織結果未觀察到特殊變化或毒性，則可以該結果取代生殖與發育毒性第一期試驗(fertility and early embryonic development study)對生殖力之評估。疫苗產品須提供生殖與發育毒性第二期試驗(embryo-fetal development study)與第三期試驗(pre- and postnatal development study)之結果，以支持其使用於孕婦或具生育能力且未避孕婦女之安全性。

(六)局部耐受性

局部耐受性試驗應依照我國「藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)」設計與執行，且須符合 GLP 規範。局部耐受性可併入單(重覆)劑量毒性試驗進行評估(以 Draize Scoring 或其他合適之方法評估)。

(七)其他試驗

其他試驗將視個案產品特性而定，如幼齡動物毒性試驗，評估項目請參考「藥品非臨床安全性規範(第五版)」。

五、臨床審查考量

(一)臨床療效指標及替代療效指標選擇

臨床試驗之療效評估指標，原則上應以預防感染、或預防感染引發的疾病為主要療效指標，一般要求為經實驗室檢測確認之 COVID-19 (laboratory-confirmed COVID-19)，或是經實驗室檢測確認之 SARS-CoV-2 感染(laboratory- confirmed SARS-CoV-2 infection)。病毒學上的確診方

式可採用反轉錄聚合酶鏈鎖反應(Rreverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)檢驗，或以監測血清學的方式作為代替。檢驗方法於使用前須經過驗證(validation)，於必要時須提供方法學驗證的相關文件。

實驗室檢測確認之 COVID-19，其疾病定義須於試驗計畫書中事先描述，目前國際上建議為 SARS-CoV-2 感染合併下列至少一項臨床症狀，包括：發燒或寒顫、咳嗽、呼吸困難或急促、倦怠、肌肉痠痛、頭痛、味覺或嗅覺喪失、喉嚨痛、鼻塞或流鼻水、噁心或嘔吐、腹瀉等。但仍建議申請者與試驗執行單位隨時關注衛生組織針對 COVID-19 疾病定義發布的更新，以利於必要時增加不同定義的分析群體作為敏感度分析。

此外，建議同時提供疫苗對於預防嚴重 COVID-19 有效性資料，可設定為主要療效指標或次要療效指標，若作為次要療效指標，不一定需要納入統計假說檢定的計算。若實驗室檢測確認之 SARS-CoV-2 感染並未納入主要療效指標，建議將無論是否有症狀的 SARS-CoV-2 感染設定為次要或探索性療效指標，並提供分析結果。

考量在部分地區難以執行大規模疫苗療效驗證試驗，爰參考國際法規發展趨勢，以免疫橋接(immuno-bridging)方式，採用免疫原性如中和抗體作為替代療效指標(詳見「保護力相關的免疫反應指標」)，衡量申請專案製造或輸入之疫苗誘發產生的免疫原性結果是否與已專案核准之疫苗相當，作為支持申請專案製造或輸入疫苗的佐證。使用替代療效

指標獲專案核准之疫苗，後續仍須完成第三期療效確認性試驗(confirmatory trials)以證明確實達到臨床上的效益。

選擇採用免疫原性作為替代療效指標者，必須證明該疫苗之中和抗體效價不劣於已專案核准之疫苗，針對前述所稱「不劣於」之標準，說明如下：

- (1) 原型株活病毒中和抗體幾何平均效價比值(geometric mean titer ratio, GMTR)的 95%信賴區間下限須大於 0.67。
- (2) 該疫苗的血清反應比率(sero-response rate) 95%信賴區間下限須大於 50%。血清反應率依據國內已施打之專案核准疫苗 60%原型株活病毒中和抗體累積分布量設定。
- (3) 採上述兩個方式進行統計分析比較，兩者皆須達標才算成功。
- (4) 若 WHO 釋出中和抗體之保護力相關指標的閾值數據，則參考 WHO 標準設定血清反應率的比較條件。

(二)免疫原性 (immunogenicity)

1. 描述 COVID-19 疫苗的免疫特性

免疫特性的描述應包括免疫反應的抗體種類(如中和病毒的功能性抗體、IgG 結合抗體)、連續劑量的抗體反應強度變化、免疫記憶、追加效應等。申請者可提供疫苗誘導 T 細胞依賴性的能力評估，及抗體交叉反應(cross-reactivity)作為附加資料。申請者須提供該疫

苗自早期臨床試驗開始累積之免疫原性資料，作為支持所選劑量方案的理由，此外，已完成或接近完成之早期臨床試驗亦須提供，作為免疫原性消逝的長期追蹤資訊。

2. 保護力相關的免疫反應指標

鑑於早期對 COVID-19 疾病的了解尚且不足，欲證明 COVID-19 候選疫苗之保護力，最直接的方法為採用臨床療效為主要分析指標所設計的大型隨機分配安慰劑對照試驗。然而隨著對 SARS-CoV-2 的免疫學特性逐漸明朗，加上實證上具有初步療效的疫苗陸續獲得緊急授權並廣為施打，在某些地區執行傳統大規模、長期的安慰劑對照試驗，可預期將有執行上的困難和倫理上的疑慮。因此，以免疫反應(immune response)作為替代療效指標(surrogate endpoint)，在控制良好的臨床試驗中合理的連結或預測疫苗療效，或採用可預測療效的免疫指標(如 immune correlate of protection，ICP)作為主要療效的替代指標，在國際間已開始進行討論，可能有機會作為核准 COVID-19 疫苗的依據，此部分可以持續關注國際發展趨勢。

在 ICP 的合理性部分，基於 SARS-CoV-2 是一種全新發現的病原體，其流行病學、自然病史研究、長期有效性等資訊仍不斷更新，建議採用群體資料回推的免疫原性指標 (population-based correlation of protection)來探索該指標預測療效的實證強度，因為其

合理性相較於採用 SARS-CoV-2 自然病史所獲得的實證資訊為高。若規劃以群體資料回推的免疫原性指標作為試驗的主要分析指標，應優先選擇功能性抗體，如中和抗體(neutralization antibody)。若要採用 IgG 結合抗體等非功能性抗體作為主要免疫原性指標，則該指標預測療效的證據強度，須滿足替代療效指標的操作定義。

雖然目前獲得緊急授權的 COVID-19 疫苗，其臨床試驗顯示，疫苗誘發的中和抗體反應對許多候選疫苗的療效，具有重要的貢獻。但由於與療效相關的免疫原性指標可能來自不同平台的疫苗產品，其抗原結構特性、抗原遞送方式和佐劑差異等，皆可能影響體液免疫(humoral immunity)反應和細胞媒介免疫(cell-mediated immunity)反應兩者對療效貢獻的比例，進而影響抗體指標對療效的統計相關性。因此建議申請者提前與食藥署討論所選取的免疫原性指標、證據強度及橋接的對照產品是否合宜。

3. 檢驗方法學

用於評估免疫原性的最終實驗室方法須經標準化，並應於執行臨床試驗前進行驗證。若規劃採用免疫原性指標連結或推估療效，其標準操作程序、方法學驗證的文件，及通過驗證的實驗室名單，須於申請時一併提供。如果可能，建議於中央實驗室(central laboratory)進行免疫原性指標相關的分析檢驗。

(三)安全性

申請 COVID-19 疫苗專案製造或輸入時，除須提供用以支持專案申請之臨床試驗期中分析結果，另須提供該疫苗自早期臨床試驗開始累積之安全性資料，因已完成之早期臨床試驗相對可提供較完整之安全性追蹤結果。考量疫苗誘發免疫的反應期及相關不良反應的觀察期，來自臨床試驗中所有受試者於完成完整的試驗疫苗接種方案後，安全性追蹤時間中位數至少須達到兩個月。且所提交之安全性實證資料應致力於滿足以下要求，以符合風險利益評估：

1. 安全性資訊樣本數

在鎖定數據資料庫後提交申請時，需有足夠人數以呈現嚴重不良事件及特別關注的不良事件，建議需有接種試驗疫苗(與申請產品同劑量方案)的受試者至少 3000 人，於接種最後一劑疫苗後至少追蹤 1 個月，且所有受試者於接種最後一劑疫苗後追蹤時間中位數至少 2 個月的累積安全性資料。若以一個獨立事件發生機率的統計原則計算，樣本數為 3000 名受試者的臨床試驗有 95% 的機率可偵測發生率千分之一的不良事件。

2. 預設及非預設紀錄的不良事件(solicited and unsolicited adverse event)

至少須於接種每一劑試驗疫苗後 7 天內紀錄預先設定的局部或全身性不良事件，以供評估疫苗之反應原性(reactogenicity)，而

非預先設定紀錄之不良事件(unsolicited adverse events)至少須於接種每一劑試驗疫苗後 21 至 28 天內評估。

3. 嚴重不良事件(serious adverse events)、引發額外醫療返診之不良事件(medically attended adverse events)或特殊關注不良事件(adverse events of special interest)

須追蹤至接種最後一劑試驗疫苗後至少六個月，另須依照各別疫苗產品特性決定安全性追蹤時間是否須再延長。

4. 特殊族群的次族群安全性分析

- (1) 65 歲以上之年長者為重要的目標族群，建議宜達到臨床試驗之受試者總人數的 20%以上，以偵測此族群不良事件之發生率。舉例來說，若試驗疫苗組共收納 3000 名受試者，其中應有 600 名為 65 歲以上年長者。

- (2) 宜提供其他特殊族群，如醫療上高風險、青少年、肥胖、懷孕婦女等族群之安全性資訊。青少年族群的建議人數為至少 300 名接種試驗疫苗之受試者。

5. 疫苗相關疾病增強風險 (vaccine-associated enhanced disease, VAED)

疫苗相關疾病增強風險(VAED)，或稱做呼吸道疾病增強風險(enhanced respiratory disease, ERD)，是所有 COVID-19 疫苗開發中持續受到關注的風險訊號，亦是申請專案製造或輸入時的一項重要資訊。惟，若申請時尚無 VAED 相關資訊可提供，可接受暫

不提供。在核准專案製造或輸入後，仍應持續監測試驗中之 VAED 發生率，並且應將 VAED 項目列入持續收集安全性及有效性資料的計畫中，理想上需有至少一至兩年的追蹤數據，並應視追蹤結果決定是否須再延長追蹤時限。

(四) 批次一致性臨床試驗 (Lot-to-lot consistency)

必要時申請者將被要求提交以免疫原性執行的臨床批次間統計相等性(equivalency)分析，以支持試驗疫苗之批次製程的一致性。一般而言，此類試驗設計可以整合在用以支持專案申請之臨床試驗中，理想上須提供三個具有相同配方的產品批次來執行臨床試驗。批次一致性臨床試驗將配合產品製造品質一致性資料一起評估，考量緊急公衛需求下研發之疫苗產品，其製造時程可能與一般疫苗開發時程不同，建議申請者檢具製程批次規劃資料，提前與食藥署討論相關試驗設計架構。

(五) 核准專案製造或輸入後的後續考量

疫苗獲核准專案製造或輸入後，申請者有義務規劃或配合食藥署要求，持續收集進行中的試驗結果、上市後安全性及疫苗效果(effectiveness)等資料，以確認風險利益狀態並未隨時間改變。另可能依各疫苗產品特定之風險，決定是否須執行額外之上市後研究。

「獲核准專案製造或輸入」並非試驗可提前解盲的主要理由，申

請者亦應盡力確保持續進行之臨床試驗，其受試者人數可產出符合計畫書預定的分析結果。如預期因受試者退出發生後續資訊收集流失，應於申請專案製造或輸入時同時規劃未來資料流失的分析策略。

COVID-19 疫苗於台灣取得 EUA 應具備之技術性資料要求

COVID 19 Vaccine EUA 應檢附之技術性文件 - CMC 部分

CMC 項目	應檢附之技術性文件	EUA
1. 疫苗原液 (Vaccine Bulk)/化學藥品之原料藥		
1.1 一般資料	a. 命名; b. 結構; c. 一般性質	○
1.2 製造 ^{*1}	a. 製造廠	○
	b. 製程與製程管制之描述	○
	c. 物料管制	○
	d. 關鍵步驟及中間體管制	○
	e. 製程確效及/或評估	○
	f. 製程開發	○
1.3 特徵及結構鑑定	a. 結構解析及其他特徵	○
	b. 不純物	○
1.4 疫苗原液管制/化學藥品之原料藥	a. 規格	○
	b. 分析方法	○
	c. 分析方法確效	○
	d. 批次分析	○
	e. 規格合理性之依據	○
1.5 對照標準品或對照物質		○
1.6 容器封蓋系統		○
1.7 安定性	a. 安定性試驗概要及結論	○
	b. 安定性試驗計畫書及承諾	○
	c. 安定性試驗數據	○
2. 中間體 (Intermediate)		
2.1 組成		○
2.2 製造 ^{*1}	a. 製造廠	○
	b. 製程與製程管制之描述	○
	c. 關鍵步驟及中間體管制	○
	d. 製程確效及/或評估	○
2.3 管制	a. 規格	○
	b. 分析方法	○
	c. 分析方法確效	○
	d. 批次分析	○
2.4 容器封蓋系統		○
2.5 安定性		○
3. 成品 (Final Filled)		
3.1 成品性狀及組成配方		○

CMC 項目	應檢附之技術性文件	EUA
3.2 藥劑開發/起源發現經過		○
3.3 製造 ^{*1}	a. 製造廠	○
	b. 批次配方	○
	c. 製程及製程管制之描述	○
	d. 關鍵步驟及半製品管制	○
	e. 製程確效及/或評估	○
3.4 賦形劑管制		○
3.5 成品管制	a. 規格	○
	b. 分析方法	○
	c. 分析方法確效	○
	d. 批次分析	○
	e. 不純物特徵及結構鑑定 ^{*2}	○
	f. 規格合理性之依據	○
3.6 對照標準品或對照物質		○
3.7 容器封蓋系統		○
3.8 安定性	a. 安定性試驗概要及結論	○
	b. 安定性試驗計畫書及承諾	○
	c. 安定性試驗數據	○

O: 必備之技術性文件;

*1: 若以臨床試驗二期之藥品技術性資料申請 EUA，則 EUA 之製造廠與生產批量應與臨床二期之製造廠與生產批量相同。

*2 如遇特殊佐劑或其他賦形劑成分添加，導致不易於最終成品階段執行不純物特徵與結構鑑定；則應於該佐劑或賦形劑成分添加之前，執行相關之不純物特徵及結構鑑定。

COVID 19 Vaccine EUA 應檢附之技術性文件 - Pharm/Tox 部分

EUA 申請時應檢附之非臨床安全性資料		要求	備註
疾病增強評估 ^a	動物攻毒模式之疾病增強評估 (含 immunopathology, viral load or titer, BW...etc.)	○	非 Th1 傾向，則需提供至少 2 物種之動物攻毒試驗。
安全藥理	呼吸系統之功能性評估	○	
	中樞神經系統之功能性評估	○	
	心血管系統之功能性評估 ^b	○	
單(重覆)劑量毒性	完整試驗報告 ^{c, d}	○	
基因毒性 ^c	完整試驗報告[標準試驗組合 (standard battery)]	○	
生殖與發育毒性	完整試驗報告 [含器官形成時期之胚胎發育試驗 (EFD)及週產期前後之幼胎發育試驗 (PPND)]	○	
局部耐受性	Draize Scoring (或其他合適之評估方法)	○	
幼齡動物毒性	完整試驗報告 ^{c, d}	△	視個案及產品特性而定。
其他試驗		△	視個案及產品特性而定。

a: 須足以評估臨床最低及最高劑量之疾病增強風險。

b: 若未提供動物試驗資料，則須於臨床試驗中加強監測。

c: 須大於或等於臨床施打次數。

d: 評估項目請參考藥品非臨床安全性規範第五版，且須包含中和抗體分析。

e: 本項目適用於含新化學成分之產品(例如，含新佐劑或賦形劑)。

COVID 19 Vaccine EUA 應檢附之技術性文件 - 臨床部份

EUA 申請時須檢附之項目	要求	備註
1. 人體使用資料：指該項產品所執行過的臨床試驗報告，及期刊文獻	○	- 所提之人體使用資料應為風險效益評估報告的原始資料依據。 - 可包含尚未發表之文獻。
2. 風險效益評估報告：		
(1) 療效：疫苗保護力或初步療效評估，免疫原性， ≥ 65 歲族群免疫原性。	○	初步療效得以免疫原性做科學上合理的連結或推估
(2) 安全性：安全性分析總群體及特殊族群次群體人數，綜整各期別臨床試驗的安全性分析，特殊族群安全性評估，重大安全性事件(AE of Special Interest)評估，疾病增強反應的評估。	○	- 需有接種試驗疫苗(與申請產品同劑量同 regimen)的受試者至少 3000 人於接種最後一劑試驗疫苗後至少追蹤 1 個月的安全性資訊，且試驗中所有受試者於接種最後一劑試驗疫苗後之追蹤時間中位數至少 2 個月。 - 特殊族群必須包含≥ 65 歲以上成人，此族群人數宜具有適當檢定力。 - 特殊族群宜提供醫療上高風險、青少年、肥胖、易受傷害(vulnerable)、懷孕婦女、族群差異等資訊。
(3) 批次一致性臨床試驗結果。	○	原則上以 3 批次來執行。

(以下空白)