「藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記」(草案)

為了加強疫苗類藥品的管理，確保疫苗類藥品的品質及安全，爰依據藥事法第四十二條及七十四條，制定「藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記」(草案)。本基準草案適用於疫苗類藥品查驗登記及檢驗封緘時之品質及安全的要求。

第一條、本基準所稱之「疫苗類藥品」，係指由免疫抗原組成的藥品，經由人體投與後可刺激免疫系統，對疾病或感染源產生預防、改善或治療的效果。

- 一、「疫苗」的組成包括經滅毒處理的活菌、病毒或寄生蟲；去活化的生物有機體；經處理的活細胞；或天然/純化的免疫原（包括於宿主細胞中製造之基因重組成份、共價結合物、合成抗原、聚核苷酸（如質體、去氧核糖核酸疫苗）；表現特定異種免疫原之載體細胞、或帶有免疫原之細胞。包括上述多種疫苗的組合。
- 二、「疫苗類藥品」可包括其他體內診斷用之抗原、微生物蛋白質或細菌毒素（如：肉毒桿菌毒素）成分。

第二條、疫苗類藥品應檢附之資料：

- 一、疫苗類原料藥的定義及化學、製造與管制的要求
- 二、疫苗類原料藥之製造方法
- 三、疫苗類原料藥之製程管制資料
- 四、疫苗類原料藥製程一致性資料
- 五、疫苗類原料藥之規格
- 六、疫苗類原料藥之再製
- 七、疫苗類藥品之組成與特性
- 八、疫苗類藥品之製造業者與設備
- 九、疫苗類藥品之製造方法
- 十、疫苗類藥品之規格
- 十一、容器與封蓋
- 十二、微生物之管制
- 十三、安定性
- 十四、藥理及毒性試驗資料
- 十五、藥物動力學資料
- 十六、臨床使用文獻
- 十七、生物藥品之藥品優良製造規範及確效資料
- 十八、檢驗封緘

第三條、疫苗類原料藥的定義及化學、製造與管制的要求

- 一、「疫苗類原料藥」定義為尚未配方調製的疫苗類活性成分，可為細菌細胞、病毒（活病毒、滅毒病毒、死病毒）或寄生蟲；由細胞中分離（或經再純化）的蛋白質；活體細胞分泌（或經再純化）的抗原以及經由基因重組或合成的醣類、蛋白質或多肽抗原、聚核苷酸（例如質體或去氧核糖核酸（DNA）疫苗）或結合以上的物質。「混合疫苗（combination vaccine）」則應說明其採收過程及與其他抗原結合及調配的各種活性物質。
- 二、疫苗類原料藥化學、製造與管制的要求：

(一)、原料藥之製造，無論是發酵、培養、分離、或合成，通常都是從原料藥生產開始，經過中間物質的製備、特性鑑定、以及純化而製成原料藥。生物性原料藥的品質及純度不能僅依後續的測試來認定，而需依賴製造及合成過程中的管制方能達成。宜執行下列措施以達成正確的管制及最少程度的不純物：

- 1、種源生物及試劑等起始材料的適當品質與純度。
- 2、中間物質加工過程中的管制的制定與運用。
- 3、一致遵守經確效的加工過程。
- 4、適當的藥物最終(放行)管制測試。

三、原料藥的組成與特性：應提供原料藥的說明及特性說明。對混合疫苗，可參考已核准的許可證申請書。

(一)、原料藥的說明：

應包括(但不限於)下列項目：原料藥的生物種名(包括選定的菌株或菌落)或化學名稱，包括已建立的名稱。對(包括微生物細胞)製成的原料藥的細胞來源、細胞部分或已純化抗原的活性成分及合成原料藥的物理及化學性質亦應加以說明。有關原料藥的化學修飾或接合作用應詳細說明，同時應提供存於原料藥內所有非活性物質的表單。

(二)、原料藥的特性：

1、應提供原料藥的特性、純度、安定性和製程一致性的測試。測試結果應包括諸如格式數據、色譜或光譜的清楚影本、膠體或免疫吸附的照片、細胞計量分析的實際圖表、或其他適當格式的實際數據。數據應經完善整理並充分加註指標以利方便審查。定量分析的結果應用實際的數據表示，而不可用一般的「合格」或「不合格」表示。

2、原料藥的物理化學特性資料：

一般而言，物理化學特性鑑定應包括(但不限於)下列各項：

- (1)、紫外線/可見光或質譜儀
- (2)、胺基酸分析
- (3)、胺基酸或核苷酸序列分析
- (4)、醣類之測定，適當的話，再加上序列分析
- (5)、胜肽圖譜
- (6)、双硫鍵位置的決定
- (7)、十二基硫酸鈉—聚丙醯氨凝膠電泳(還原態與非還原態)(Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis, SDS-PAGE)
- (8)、一維或二維(1D 或 2D)等電位焦聚電泳分析
- (9)、高壓液體層析法(HPLC)、氣相層析法(GC)、液相層析法(LC)、或薄層光譜分析(thin layer chromatography)等各種光譜分析法
- (10)、核磁共振光譜分析
- (11)、用以偵測包括去氨基、氧化、加工及凝集等型式的相關蛋白質、胺基酸取代、接合及衍生等變形及諸如硫氨基試劑、尿素、殘餘的宿主蛋白質、殘餘的去氧核糖核酸及內毒素等加工過程之污染物所實施的分析方法

(12)、與其他藥品結合的產物，如多抗原胜肽 (multiple antigen peptides; MAP) 或經進一步化學或酵素修飾的原料藥，應提供額外的物理化學特性資料。包括產品結合或共軛鍵結的程度，未修飾產物的量，游離物的移除 (例如毒素、放射性核酸、連接物等)，及修飾後產物的安定性

3、 生物活性：

(1)、 應提出原料藥的效價和活性之敘述與結果。應提供有關疫苗的進一步特性資料包括 (但不限於) 下列各項：

A、 蛋白質西方墨點分析(Western blot analysis) 或酵素連結免疫吸附分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA) 等鑑別測試

B、 細胞計量分析

C、 適當的神經毒性測試

D、 血清分型

E、 電泳分型 (Electrophoretic Typing)

F、 不活化試驗

G、 中和分析

H、 效價試驗 (Titrations)

(2)、 應提供原料藥之效價及活性證明

依製造業者之參考標準組或其他相關標準執行相關的體內及體外生物活性測試(生物鑑定)，並提供測試的結果。應對每種生物鑑定的規格、對照標準品、測試方法的確效及可接受誤差範圍作完整的說明，同時也應包括於免疫化學或血清學分析中所使用特定抗體的鑑定。

第四條、疫苗類原料藥之製造方法：

應說明原料藥製造及管制的過程，以證明正確的品質管制，及能預防外來因子可能造成的污染。並提供相關的標準操作過程(SOP)資料。

一、原料藥

(一)、 應提供用於原料藥製造的材料表單(培養基、緩衝液、多胜肽合成用之樹脂，化學物質、色層分析用管柱等)，材料的測試與產品規格、或相關基準等參考文獻。商品化的材料，應有供應商的產品規格及分析結果 (製造標準) 證明書。

(二)、 應說明原料藥純化或製程中使用的單株抗體、酵素及其他蛋白質等試劑、特殊胺基酸及其衍生物、或醣脂等來源，包括供應商之證明書、特異性及來源等資料。應提供細胞生長之原料藥，例如：血清、胰蛋白酶等外來因子的測試結果。應對各種成分的用途作說明。

1、 應表列所有使用於製造原料藥與半製品成份之名稱、測試方法與規格，或其參考文獻。對於商業化之原料藥，應有供應商之分析證明與自家檢定結果。

2、 應表列所有使用於製造原料藥與半製品之特殊試劑與材料，如培養基、緩衝液、血清、抗生素、單株抗體、防腐劑。在某些情形，如輔助性之生技產品使用於原料藥之製造過程 (例如單株抗體使

用於親和性色層分析)，應詳述其製備過程及特性。

3、動物性原料藥、試劑及成分的管制：若於製造過程中有使用由動物來源取得之原料藥時，需證明其不含外來物質，如牛海綿狀腦病變 Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) 物質，與其他動物病毒。

4、申請時應有不含有外來物之確效資料或證明。

二、流程圖：應有一份完整製造過程之流程圖，同時應表列其製程管制與試驗項目。

三、製程：製程中，依其材料來源之不同，應有各相關之資料。

(一)、動物來源(包括禽類之受精卵)

用於微生物生長或製造重組蛋白質，及用作疫苗的動物性來源，應視疫苗特性提供(但不限於)下列各項資料：

- 1、動物的物種與年齡
- 2、動物的健康狀況，例如：無特定的病原菌
- 3、外來物質的篩選與檢疫過程
- 4、動物飼養之控管，例如：適當的動物隔離過程
- 5、獸醫監督及實驗室監視
- 6、動物預防接種的說明
- 7、對採收的組織及採用方法的說明
- 8、對於牛製品須註明其地區來源及地點

(二)、病毒來源

對用於疫苗製造的病毒種源作詳細的說明，提供的資料應包括(但不限於)下列各項：

- 1、病毒的起源
- 2、病毒菌株的譜系資料
- 3、種批系統(Seed Lot System)的詳細資料
- 4、維持病毒種源的培養技術

(三)、細胞來源

細胞種批系統(Cell Seed Lot System)：應提供有關微生物細胞、動物來源(昆蟲類、人類及其他哺乳類)之細胞或細胞株之細胞受質資料。

1、微生物細胞

(1)、應對微生物的物種、菌株、已知的表現型特性及基因型特性作說明。用於疫苗原料藥的微生物細胞及衍生物包括：整個細胞的疫苗(活菌或死菌)、天然的溶菌產物或已純化的免疫原、重組的去氧核糖核酸製品、接合物質及質體去氧核糖核酸疫苗。

(2)、應提供製造用各種菌株的歷史及特性鑑定，並對菌株作完整的說明，包括：

- A、單離的起源
- B、物種
- C、生物化學特性(發酵等)
- D、菌株鑑別特性鑑定(血清類型等)
- E、病毒的感染能力(包括已經執行的減毒方法)
- F、已知的基因特性鑑定(標記、插入、剪除等)
- G、質體

H、 菌株突變的機率（遺傳安定性）

2、 動物細胞

- (1)、應說明對於存於動物起源細胞受質內的外來污染因子所採取的預防、排除或不活化措施。
- (2)、初代細胞：應提供製造初代細胞的起源組織及用途說明。提供初代細胞株資料，包括（但不限於）下列各項：
 - A、 動物的物種及年齡，及初代細胞的組織來源
 - B、 該初代細胞出處的動物健康狀況，例如：無特定的病原菌
 - C、 用以確保動物適當性的動物飼養方式（隔離過程等）
 - D、 用以確保動物適當性的獸醫及實驗室監視
 - E、 初代細胞受質製備的說明
 - F、 用以證明無外來因子存在的測試及結果

(3)、細胞株

製造的受質應包含人類或動物來源的連續細胞株或兩倍體（Diploid）細胞株。

- A、 人類細胞受質，應包括使用的材料與方法、起始的組織或器官、種族與地理的起源、年齡、性別及一般生理狀況的說明，如已知捐贈者之疾病史，應提供測試結果。
- B、 動物細胞受質，應包括物種、體系、起始的組織或器官、地理起源、年齡、性別及一般生理狀況，並可能存於細胞內的外來因子。

3、 基因構築體與重組細胞株

對從重組DNA製品及使用重組DNA的細胞受質，應提供宿主細胞，及重組DNA來源及功能的資料，包括：

- (1)、宿主細胞：應說明宿主細胞的來源、相關的表現型及基因型、細胞安定性及特性鑑定的結果。
- (2)、基因構築體(Gene Construct)：應說明引入宿主細胞之基因製備方法，及限制酶切割圖。並提供完整核苷酸序列、表現架構之調節因子、轉譯的胺基酸序列，及重要序列特色。
- (3)、載體：應提供載體的資料，包括載體來源及功能的說明，例如：複製的起源、抗生素耐受性基因、啟動基因及增強基因等。應提供構建載體之限制酶切割圖部位及特性鑑定之重要基因標記。
- (4)、最終基因架構：應說明製造最終重組基因架構的過程，包括基因片段、載體、或其他基因的組合過程加以說明，並提供最終基因架構之限制酶切割圖。
- (5)、重組細胞株：應提供將最終基因架構移轉至宿主的方法、移轉的機制、複製的數量及轉移後宿主細胞內(加入體外遺傳因子)的生理狀況等資料。

4、 細胞庫系統：應說明細胞庫建立的過程，包括：製備細胞庫的方法、低溫保存方式及細胞庫之管制等資料。應避免微生物污染及

防止與其他細胞交互污染。並預防細胞庫儲存環境產生劇烈變化及適當警戒措施，例如：將細胞庫存於不同處的多個冷藏庫內。

(1)、種細胞庫(MCB)：應提供種細胞庫內細胞歷史及特性鑑定。

A、對基因重組製品的種細胞庫細胞受質是指從原始單一細胞複製，含有合適基因構築體之感染細胞。

B、對非基因重組製品，細胞受質是指來自選定用於製備種細胞庫的母系細胞株。應提供選作種細胞庫的兩倍體細胞株資料。

(2)、工作細胞庫(WCB)：應詳述由種細胞庫衍生至工作細胞庫之過程，包括工作細胞庫之鑑別系統、儲存步驟及其細目。對於每一新工作細胞庫，須進行與現有細胞庫各項特性及特性分析之比較。必要時應說明此工作細胞庫之繼代數，以確保其保護性抗原致毒性因子之存在。並應詳述確保培養純度與鑑別之方法與步驟。

(3)、最終產品細胞(最終生產細胞 (End of production cells; EPC)：應說明所使用最終生產細胞之特性，以證明該生產系統之一致性。應包括最終生產細胞表現型與基因型標記之分析結果，以確認其鑑別與純度，並證明其不受外來物質污染。同時應提供該基因構築體之限制酵素分析結果。

(4)、細胞庫之特性與試驗：應說明有關庫存細胞之特性與試驗，包括細胞受質之鑑別、純度與適合性試驗之資料及其結果，以確保其可用於製造。若細胞來源為複細胞動物 (metazoan cells)，應提供對於種細胞庫與工作細胞庫之負荷菌 (細菌及真菌) 與黴漿菌測試結果，以及可能污染該細胞株之病毒檢測結果。

5、細胞培養與採收

(1)、細胞的培養：應對培養過程、生長曲線或生長特性作說明。並提供純度、效價、抗原生產等的管制及測試時間點資料。也應說明對污染管制所採取的措施。

(2)、細胞的採收：應說明原料藥由細胞分離所使用的採收方法 (沉澱、離心、過濾)，並提供採收的標準及產量等資料。對維持採收過程無菌狀態及預防污染所採取的措施加以說明，對生物負荷量試驗監視。如果原料藥在後續處理前需保存，則應說明儲存情況及時間限制。

(四)、純化與後續處理

應說明純化過程，並檢附鑑定、純度、濃度及與產品或非產品有關的不純物的分析測試方法。於培養時使用的抗生素及其他成分 (例如生長因子、抗體)，應於使用前加以排除並確保預防交互污染的過程。

1、執行適當的不活化步驟：應說明

(1)、不活化前的純度。

(2)、去活化的方法及試劑。

(3)、預防凝集及確保不活化劑均質化的方法。

(4)、製造過程中實施不活化或滅菌的階段。

(5)、監視的參數：對去活化或滅菌方法的適當性說明。

- 2、純化步驟：
- (1)、應說明抗原成分純化的目的及原理
 - A、使用的方法，包括如色層分析用管柱、超速離心機、超速過濾器及單株抗體等試劑或設備。
 - B、產量。
 - C、純化過程的測試（例如：ELISA之敏感度及特異性）。
 - D、純化過程中無菌狀態或生物負荷量試驗的監視，及預防污染所採取的警戒措施。
 - E、純化用色層分析管柱及吸附劑之再使用及(或)再生。
 - F、殘餘的不純物及試劑的監視。
 - (2)、流程圖及批次記錄應提供純度、鑑定及生物活性的管制及測試時間點的資料。對純化原料藥之最終認定標準。如果經純化的原料藥在進一步處理前需保存時，應對其儲存情況及時間限制加以說明。
- 3、安定性試驗：應對純化後中間物質在每個過程(例如：吸收、添加穩定劑、添加防腐劑、低壓冷凍乾燥儲存、乾燥)的安定性的加以說明，並執行監視生物負荷量試驗及所採取預防污染的警戒措施。
- 4、去毒性：對類毒素或含有類毒素的疫苗，應說明毒素成分的去毒性過程
- (1)、去毒性所使用的方法及試劑。
 - (2)、實施去毒性的製造過程。
 - (3)、對去毒性使用方法的適當性加以證明。
- (五)、合成之原料藥：合成原料藥包括線性或複合之合成胜肽類及經修飾合成或半合成之免疫原（如 lipopeptides、攜帶蛋白質之胜肽或攜帶蛋白質結合物之多醣體）。
- 1、合成胜肽類：應提供多胜肽合成及純化過程等的資料。
 - 2、經修飾合成或半合成之免疫原
 - (1)、對原料藥或中間物質經化學或酵素修飾製成，如：將免疫原接合至載體、將毒素以酵素或化學方法減毒及純化。此種修飾作用可能會改變原料藥的免疫抗原性、毒性、安定性、或原料藥之藥動學特性。
 - (2)、製造方法：應說明
 - A、為確保結合或修飾方法的適當性，應說明原料藥的說明及標準。
 - B、應說明製造過程及方法、製程管制、產品鑑定及生物活性的測試、以及純化的過程。
 - (3)、產品規格：應檢附每一經修飾原料藥之規格，包含鑑別、純度、效價、物理化學測定及安定性試驗。若該衍生物之檢驗結果將紀錄於藥品最終放行成績書，則每一規格均應提供包含變異性估計值與上下限之確效報告。未反應初始原料藥與製程中試劑之移除步驟須經確效，否則應有其殘餘量規格。
 - (4)、批次記錄：應提供完整(加註簽名蓋章)的代表性批次記錄。

第五條、疫苗類原料藥之製程管制資料：

一、製程管制

應對流程圖中的製程中採樣及測試方法作說明，應建立接受或拒絕該製程中批次的標準。

二、製程確效

應提供可能影響原料藥規格的重要製程或因子所作的確效研究報告。確效研究報告及統計數據應能證明與產品規格及品質相關製程的差異性。

(一)、生長：應依據相關紀錄，提供每個生長過程的生長曲線或生長特性的鑑定。包括能證明抗原製造效率的數據，及在生長情況下能顯示基因標記的安定性數據。

(二)、採收：應依紀錄提供採收的產量、純度及效價。

(三)、不活化：應依紀錄提供不活化或滅菌曲線的描述，也應測量殘餘活性的方法，及敏感度。

(四)、純化：應提供產量、純度及生物活性的資料。並對不純物（試劑、內毒素、細胞蛋白質或核酸及其他殘餘的汙染物）管制。應該採用公認的標準（如：國際單位）來進行比較。

(五)、微生物學：應對製程中，用於培養基滅菌、防腐劑的效率、去污染、細胞廢棄前的去活化確效加以說明。如果該原料藥為無菌藥品時，應符合「無菌製程確效」之相關資料。

三、生物負荷量之管制：對非為無菌狀況下的製程，應對生物負荷量試驗進行測試。

第六條、疫苗類原料藥製程一致性資料：

每種疫苗成分製程至少要用（最好是連續的）三批原料藥以驗證其製程之一致性。應說明對照標準品之建立與使用。

一、對照標準品：應敘述一級對照標準品與工作對照標準品之製備、特性與安定性。應詳述核定新對照標準品之過程與接受標準。

二、放行試驗：應檢附各批次之放行檢驗結果及其他相關資料（如檢驗成績書）。

第七條、疫苗類原料藥之規格：

一、規格

各原料藥之規格與檢驗應包括鑑別、純度、效價（生物活性）、與效價有關之物理化學測定，必要時應含安定性試驗。對於高純度物質，純度應參照理論組成（theoretical composition）表示。於某些情況下，最終放行報告中應包含抗原成分（component antigens）其安定中間產物之檢驗結果，並應提供每項規格之確效評估（包含變異性及信賴區間）。

二、不純物之資料

應包含原料藥中不純物之鑑別與含量分析數據（如凝膠電泳法、管柱沖提、西方墨點法等）。應加以鑑定與定量之不純物包括：

(一)、與產品相關之不純物（如抗原於製程或儲存時產生之變異或改變）

(二)、與製程相關之不純物：

1、培養基成分

2、細胞受質蛋白質或核酸

3、純化過程中未去除之試劑

第八條、疫苗類原料藥之再製 (Reprocessing)：

對於各原料藥可能再製之程序應載明：

- 1、於製程管制或規格中訂定出須再製之條件或標準
- 2、再製步驟
- 3、再製步驟之標準操作程序
- 4、應增加或經修定之製程管制或規格
- 5、批次生產紀錄中應註明再製產品之批號與相關文件
- 6、確保再製批次產品之鑑別、純度、效價與安定性之確效評估

第九條、疫苗類藥品之組成與特性：

一、「疫苗類藥品」係指經配方、調製、充填、包裝供即時使用的最終劑型，可能含有其他活性或非活性成分 包括佐劑、防腐劑、安定劑及(或)賦形劑。疫苗之配方包括稀釋、吸附、與佐劑或添加物混合及(或)減壓冷凍乾燥來製成藥品。

二、應包含最終製品中所有原料藥及賦形劑的資料。如成分中有使用專利的製備或混合物時，應提供完整資料。對人類或動物起源的成分，應提供能證明其無外來因子的測試結果或分析證明書。

三、組成、規格、一製性及確效

(一)、組成

應提供藥品所有成分，包括原料藥及其他內含物，以及其單位劑量。對某些非活性物質，其數量可用濃度百分比或體積莫耳濃度表示。

- 1、原料藥：應提供每種原料藥的表單。
- 2、賦形劑：應提供最終製品內非活性成分的表單、分析證明書或測試方法、測試結果等。賦形劑包括(但不限於)下列各項：
 - (1)、稀釋液(包括其體積莫耳濃度、酸鹼值等)
 - (2)、填充劑
 - (3)、吸附劑(非佐劑)
 - (4)、安定劑(例如醣類、防潮劑)
- 3、佐劑：應包含化學處方，及各種佐劑每單位劑量的數量。
- 4、防腐劑：應提供其化學名稱及商品名，於單劑原料藥中添加防腐劑的目的及效能。

(二)、規格及測試方法：應對產品之鑑定、純度、效價及每批製品之一致性之測試方法加以說明。並提供原料藥的規格，及至少連續三批製品的檢驗成績書：及分析結果。

- 1、性狀：應描述其物理狀態(冷凍乾燥固體、粉末、液體)、顏色、及澄清度。
- 2、鑑別：應描述鑑別試驗之方法及其特异性與靈敏度之評估。
- 3、純度及不純物：應包括成品純度之分析及不純物之鑑別與定量。若該不純物係於製程中加入或形成，應訂定其可接受之範圍與規格。
- 4、效價：應具備該藥品效價分析之資料，包括分析方法之靈敏度、特异性、變異性、及可接受之範圍。
- 5、檢驗成績書：
 - (1)、應註明批號、檢驗日期、檢驗人員及負責人簽名

書

- (2)、應包括所有原料藥及成品之檢驗成績書
 - (3)、應依規格逐項檢驗
 - (4)、原料藥檢驗成績書應為所附成品批次使用之原料藥檢驗成績書
 - (5)、檢驗結果為數值者應以數據表示，檢驗方法為比對標準品者可以「Pass」表示
- (三)、一致性：應提供抽樣計畫，並詳述用以確保成品之鑑別、純度、強度及/或效價之試驗方法，以及各批次間一致性之資料與成品規格，且應包括至少連續三批成品之檢驗成績書及檢驗結果。
- (四)、確效：應提供放行試驗之每項方法的特異性、靈敏度與變異性之確效評估。包括對照標準品及其確效。若使用公定書之分析方法，應說明其來源依據。

第十條、疫苗類藥品之製造業與流程：

- 一、應提供包括委託代理商在內的所有從事藥品製造及測試之製造業者的名稱及住址，並對其責任加以說明。
- 二、應提供藥品的製造流程，包括滅菌操作、無菌處理過程、低壓冷凍乾燥及包裝等過程作詳細的說明。需提供流程圖來顯示製造過程、使用的設備與材料、實施操作的房間或區域，及每一個製造過程中所實施的製程中管制及測試的表單。應提供藥品的總製造記錄(Master Production Record, MPR)，包括完整的吸收(適當的話)、調配、裝填、標示及包裝的製造說明。

第十一條、容器與封蓋：應有製程中所用之容器與封蓋對於原料藥及產品之合適性評估測試，如吸附、可滲出物、生物測試等。並應有儲存期限中容器及封蓋完整性之證明及供應商資訊。若容器或封蓋系統已獲許可，應具備許可證明供參。

第十二條、微生物之管制

應提供「無菌製程確效」中所述之相關資料。

第十三條、安定性

應敘述產品之安定性以訂定其儲藏條件與有效期限，必要時應有半製品或調配原液在特定儲存或運送條件下之安定性及其確效資料。安定性試驗報告應依行政院衛生署公告之「藥品安定性試驗準則」內容確實執行，並檢附實驗方法、統計分析及定量分析方法的確效等資料。

一、安定性試驗計劃書：應提供（但不限於）下列各項安定性測試：

- (一)、效價
- (二)、物理化學規格
- (三)、低壓冷凍乾燥時的水分含量
- (四)、酸鹼值
- (五)、無菌或負荷菌管制
- (六)、經冷凍或解凍後之細胞存活率

二、安定性資料

應提供藥品於最終容器或封閉系統、儲存狀況下，有效期限的結果。對低壓冷凍乾燥儲存的製品，應提供架存期限的數據。冷藏製品，應提供製品

經過冷藏—解凍循環次數後的安定性數據。

第十四條、藥理及毒性試驗資料

疫苗類藥品的菌種（包括亞種）的變更、製程改變、配方改變及結構等些微差異，可能對產品的免疫產生能力及毒理等作用產生重大影響，因此需藉適當的動物模式，觀察產品在活體中產生任何非預期的免疫及毒理作用，並在毒性試驗或臨床試驗時觀察此作用。藥品之藥理及毒性試驗應符合行政院衛生署「藥品非臨床試驗安全性規範」（參考文獻2）。

第十五條、藥物動力學資料

疫苗類藥品之申請應說明其吸收、分布、代謝、排泄及療效等作用。視藥品特性來提供藥動學、藥效學等人體及動物資料以供審核，可參考衛生署出版之「藥品生體可用率及生體相等性試驗基準及相關資料」（參考文獻3）。

第十六條、臨床使用文獻

- 一、疫苗類藥品查驗登記時，除應檢附國外臨床使用文獻等資料外，另應再依據衛生署「藥品優良臨床試驗規範」（參考文獻4）及相關規定申請國內供查驗登記用藥品臨床試驗（得檢附國內臨床試驗報告資料，或同時檢送國內臨床試驗計畫書，以供審查）。惟如欲免除國內臨床試驗，則可依本署歷次免除國內臨床試驗品項之公告，正式向本署申請免除國內臨床試驗。
- 二、疫苗類藥品免除國內臨床試驗之原則（參考文獻5）：原產國已上市、且具有十大先進國採用證明者，其有效性及安全性有發表文獻可資證明，且符合左列各項之一者：
 - （一）、因可受試人數太少，或為預防緊急、嚴重之感染性疾患及／或其併發症，或因特殊需要等，經衛生署審查認定，係為無其他藥品可取代之疫苗。
 - （二）、所申請疫苗之保護效果或抗體反應，有適當之亞裔人種資料以顯示無人種差異(Ethnic Insensitive)，且其所預防之特定微生物(群)，亦無區域性微生物菌種(包括亞型)的差異，或有具體資料顯示其免疫作用對不同微生物抗原，具有交互保護的效果，並有足夠評估國人安全性（例如對盛行率高之國人肝炎患者的疫苗反應等）資料。
 - （三）、疫苗類藥品可免除國內臨床試驗之適用申請條件，以預防接種用主動免疫類疫苗為主。
 - （四）、疫苗類藥品應提供上述之資料向衛生署申請免除國內臨床試驗。衛生署得要求原申請廠商提供具體文獻、資料，包括國內使用之效益評估(Cost-Benefit Analysis) 等資料，以便進行必要之審核工作。

第十七條、生物藥品之藥品優良製造規範及確效資料

- 一、生物藥品之製造及輸入，應符合藥事法及相關規定。
 - （一）、從事人用生物藥品製造業者，應聘具有生物藥品製造專門知識，並有五年以上製造經驗之技術人員，駐廠負責製造。
 - （二）、製造、輸入之藥品應符合「藥品優良製造規範」。
 - （三）、生物藥品原液（原料藥）之輸入，以生物藥品製造業者為限。

- (四)、生物製劑或生物技術產品工廠應有獨立(棟)之廠房，其空氣處理系統亦應各自獨立。
 - (五)、生物製劑或生物技術產品原料藥，應視實際需要，具備必需之製造、加工或分裝、包裝設備。
 - (六)、生物製劑或生物技術產品等應視檢驗需要，設置生菌數試驗、滅菌檢查、熱原試驗、安全試驗、生物檢定等之場所、設施及設備。
 - (七)、為配合我國GMP之實施，確保輸入藥品品質，藥廠確實符合GMP規定，國外藥廠於藥品登記前，應先檢附該廠工廠資料(Plant Master File；PMF)申請備查。生物藥品之輸入，應依相關之基準取得生物藥品之工廠資料(包括原料藥及製劑)。
- 二、藥廠應依「藥品優良製造確效作業基準」(參考文獻6)，以適當之方法，針對下列事項之適當性，進行確效：支援系統(包括供水與空氣處理系統)，設備之安裝、操作及其性能，設備之清潔，製程及各種分析方法等。
- 三、屬於生物藥品特有之確效作業，藥廠應自行檢附資料送審。行政院衛生署亦將適時公告相關之要求。
- 四、藥物工廠、生物製劑製藥廠應於民國九十一年七月前設置動物實驗管理小組。
- (一)、依據動物保護法規定(參考文獻7)，農委會頒佈動物實驗管理小組設置辦法。
 - (二)、國內生物科技、製藥等所有利用實驗動物的機構，都必須成立動物實驗管理小組。成員至少包括一位獸醫師或經由農委會委託培訓單位訓練合格的實驗動物專業人員，負責審查該機構進行實驗動物的研究計畫，監督、並提供有關實驗動物飼養設施改善建議。同時，每年定期向實驗動物倫理委員會提出監督報告。

第十八條、檢驗封緘

- 一、輸入或製造之疫苗類藥品，應申請檢驗封緘後，始得銷售。
 - 二、凡製造、輸入疫苗之廠商，應檢附生物藥品檢驗封緘申請書、包裝清單、原產國國家檢定機構之檢驗合格證明，但原廠若經國家檢定機構認可授權自行檢驗者，可用原廠之檢驗紀錄及成績書代替(上述兩項資料，國產製品得免附)，行政院衛生署核發之藥品許可證及核准容器標籤仿單影印本、生物藥品製程、檢驗方法、規格及有關文獻、本批生物藥品製程及成品之檢定紀錄(含製程分裝數量紀錄)、成績書，向衛生署藥物食品檢驗局申請；國產製品應由該廠自行檢定合格完成包裝後始得為之。經該局審查與規格相符時，即派員查核其輸入運送、貯存之溫度紀錄符合後，抽取樣品檢驗，並將所請封緘之生物藥品悉數先行封存原處，由廠商自行保管，俟檢驗合格後，即派員拆封，按其核准之包裝，個別加貼藥物檢查證以完成封緘手續，並核發「生物藥品封緘證明書」。前述之檢驗，得由本署藥物食品檢驗局依實際需要決定檢驗項目(參考文獻8)。
- 二、基於配合防疫及作業需要下列生物藥品，得由衛生署藥物食品檢驗局以書面審查有關規定資料，並派員查核其輸入運送、貯存之溫度紀錄符合後按其核准之包裝，個別加貼藥物檢查證以完成封緘手續，並核發「生物藥品封緘證明書」。必要時，藥物食品檢驗局仍得抽樣，俟檢驗合格後，再加之封緘。

參考文獻：

- 1、Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product - FDA/CBER/1/5/1999
- 2、87. 6. 24. 衛署藥字第87040788號公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」
- 3、87. 5. 衛生署出版之「藥品生體可用率及生體相等性試驗基準及相關資料」
- 4、85. 11. 20 衛署藥字第85067127號公告之「藥品優良臨床試驗規範」及89. 12. 12. 衛署藥字第0890035812號之相關規定
- 5、87. 12. 30. 以衛署藥字第87074774號，公告第三次公告得免除國內臨床試驗之新藥品，包括疫苗類藥品及治療精神或免疫系統慢性疾病藥品等二類藥品之相關規定
- 6、88. 04. 13. 衛署藥字第88018122號公告「藥品優良製造確效作業基準」
- 7、87. 11. 4. 總統華總(一)義字第8700224370號令公布之「動物保護法」及89. 1. 19. 以(八九)農牧字第890100554號公告之「動物保護法施行細則」
- 8、87. 06. 20. 為簡化生物藥品檢驗封緘申請手續，以衛署藥字第87019495號公告「生物藥品檢驗封緘作業規定」