

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

**赴美國華盛頓特區參加 2011 年世界  
疫苗大會（World Vaccine Congress,  
Washington DC, 2011）**

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：王德原科長

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 100 年 04 月 10 日至 04 月 16 日

報告日期：中華民國 100 年 07 月 11 日

## 目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
壹、人用疫苗發展歷程-----	5
貳、疫苗安全與效價試驗國際規範基準-----	11
參、美國 FDA 生物製劑研究評估中心疫苗管理更新措施-----	14
肆、加拿大衛生部人用疫苗批次放行計畫-----	20
四、心得與建議-----	23

## 一、目的

在美國首府華盛頓特區舉辦的世界疫苗大會（World Vaccine Congress, WVC），係邀集了世界各國與人用疫苗有關的國家主管機關、流行病學與免疫學研究機構、疫苗研發機構、疫苗製造廠及建廠協力機構等各領域專家、學者，就人用疫苗的管理規範、創新技術、臨床發展、檢驗測試、GMP 生產、疾病控制等專業面項，提供專題演講與意見交流機會。

本年度世界疫苗大會（World Vaccine Congress, Washington DC, 2011）在 2011 年 4 月 11 至 14 日假華盛頓特區舉辦第五屆會議，該會議共有世界衛生組織、美國衛生部（Department of Health and Human Services, HHS）、食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）與疾病管制中心（Center for Disease Control and Prevention, CDC）、紐約州衛生廳、加拿大衛生部（Health Canada）、英國衛生保護局（Health Protection Agency, HPA）、歐盟等國家、區域主管機關及國家檢定實驗室專家與會，且如賽諾菲安萬特（Sanofi Pasteur）、葛蘭素史克（GSK）、百特醫療（Baxter）、默沙東藥廠（MSD）、諾華藥廠（Novartis）等全球各大疫苗製造廠亦在會中報告疫苗最新發展。

本次有機會奉派參與該會議，係為能了解世界衛生組織及美國、歐洲等先進國家，對人用疫苗安全管制的新發展，亦期能對人用疫苗的歷史軌跡與創新研究，能有更多的了解，以期能達到下列三項目的：

- 一、能了解當前世界衛生組織架構下，通行全球的疫苗安全管制程序，並與本局現行自查驗登記至檢驗封緘作業的管制系統進行比較，以期能改善本組作業流程，提升我國使用疫苗安全品質，與世界接軌。
- 二、能對人用疫苗研發、製造、管制之最新技術與應用有所認知，以作為本組規畫未來疫苗領域科技研究及後市場監測計畫之策略方向，並有助於加速辦理新型疫苗上市查驗與批次放行業務的效率與品質。
- 三、能與國外主管機關專家及其他機構疫苗領域專家建立聯繫窗口，以加強全球疫苗安全資訊交流，作為日後進行技術領域國際合作之基礎。

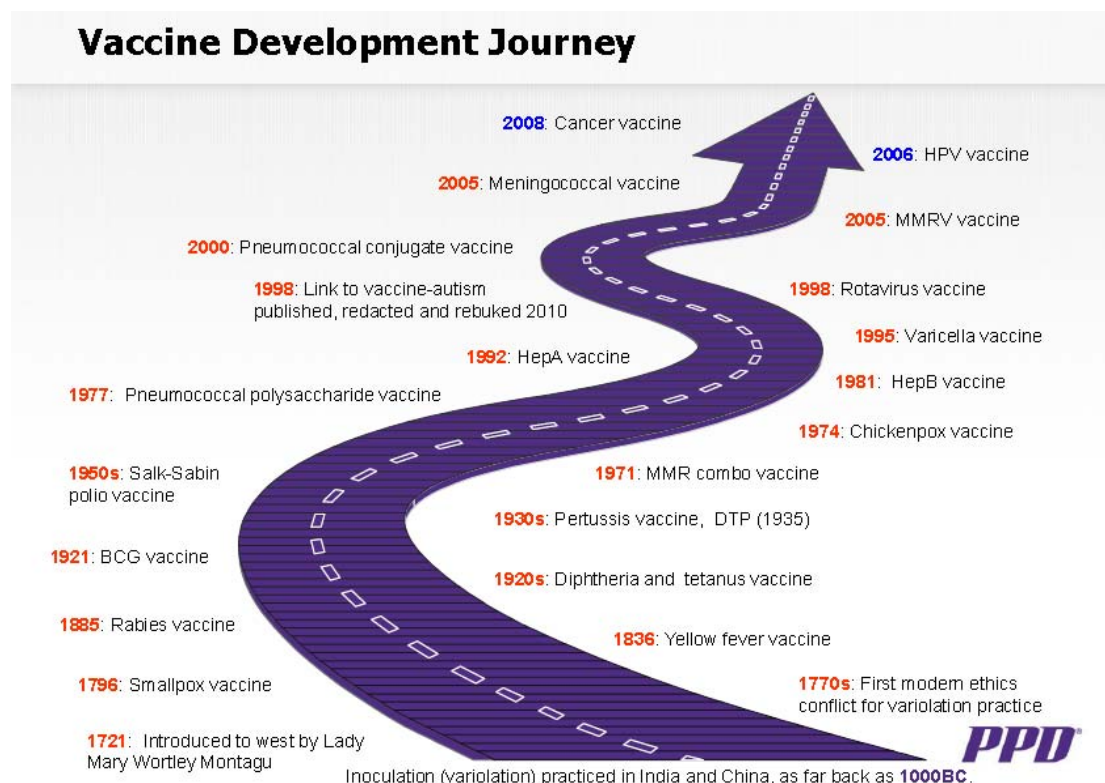
## 二、行程與工作紀要

日期	工作記要
四月 十日	啟程（台北→日本東京轉機→美國華盛頓特區）
四月十一日	報到、世界疫苗大會第一日會議
四月十二日	世界疫苗大會第二日會議
四月十三日	世界疫苗大會第三日會議
四月十四日	世界疫苗大會第四日會議
四月十五日	返程（美國華盛頓特區→日本東京轉機）
四月十六日	抵日本東京轉機返台

### 三、會議內容重點

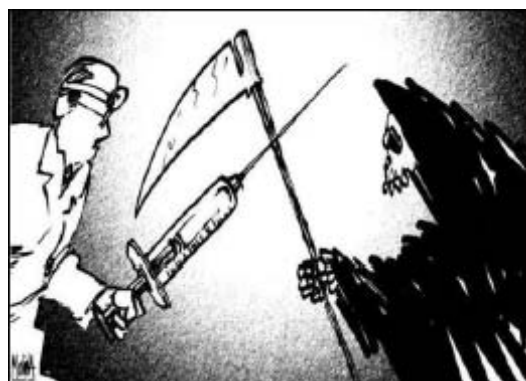
#### 壹、人用疫苗發展歷程

回溯人用疫苗的發展歷史可知，早在西元前 1000 年左右，在東方的文明古國中國與印度已開始進行天花（variolation）的預防接種措施（inoculation）（如



下圖一所示)，而西方世界持至西元 1721 年，經由啟蒙時代女性思想家瑪莉·薇特雷·蒙塔古（Mary Wortley Montagu）女士的引介，正是將東方古文明的預防接種概念帶至西方世界，至西元 1796 年由金納醫師發展出第一支人用疫苗、天花疫苗（smallpox vaccine），到 19 世紀科學家接許研發出黃熱病及狂犬病兩種病毒性疫苗，進入 20 世紀，伴隨微生物學自 19 世紀末起的突飛猛進，20 世紀可說是疫苗研發進展最快速的時期，預防肺結核的卡介苗、白喉、破傷風、百日咳等類毒素、沙克與沙賓小兒麻痺疫苗、麻疹、水痘、B 型肝炎等病毒性疫苗、肺炎鏈球菌多醣類疫苗等，階在此時期上市供民眾接種使用，進入 21 世紀，運用新生物技術，將人類乳突瘤病毒發展成類病毒顆粒（virus like particle, VLP）型疫苗，用以預防子宮頸癌之發生，除將疫苗在傳染病防治領域的運用發會到極致，更將疫苗運用治癌症預防的新境界。

然而，過去百年來疫苗成功發展，卻對目前的公共衛生造成削弱群眾免力的隱憂，因為為數眾多的疫苗雖然有效阻止致死的傳染病持續危害人類社



會，卻也使得當今年輕世代輕忽死亡疾病感染的嚴重後果，此外，類似 MMR 疫苗導致孩童自閉症等（Wakefield's Autism story in 1998）的負面研究報導，亦使民眾對於疫苗接種安全性失去信任，新科技與新技術亦鮮少被用來研發新疫苗，例如預防結核病感染的卡介苗（Bacille Calmette-Guerin vaccine, BCG vaccine）在西元 1921 年發展成功，但使用至今日已超過 90 年，未曾有任何新技術應用其中。

面對人用疫苗工業的發展歷史，可發現對於該產業的最大挑戰來自於該產業的成功發展。例如：

- 疫苗研發成功縮限商業市場發展。

因為科技進步逐漸提升疫苗效價，此舉形同減低了疫苗的使用量。

而過去一百多年來，疫苗發展著重在對抗區域流行或全球大流行的傳染病，而疫苗提供有效的保護力價，亦使得傳染病出現大流行的機會降低。

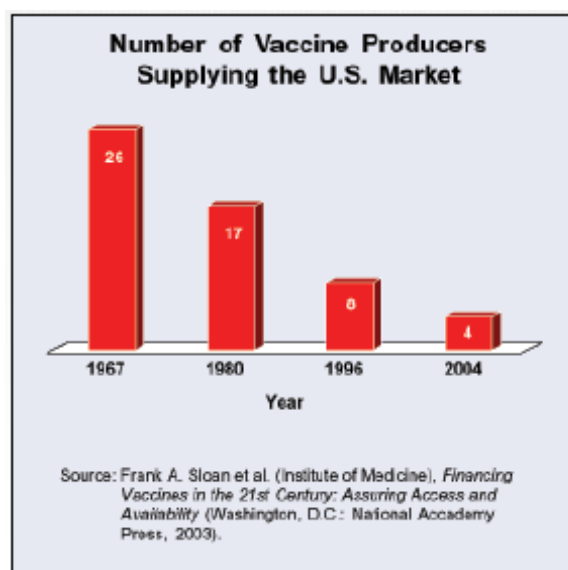
- 疫苗自研發至上市須面對高強度的法規要求。

該等要求導致疫苗單價高，影響政府採購計畫。

疫苗品質標準須以嚴苛的確效程序驗證。

- 新技術應用在疫苗研發製造需面對極嚴苛的上市審查程序。
  - ◆ 新設計疫苗需要新的分析方法驗證效價。
  - ◆ 臨床前試驗須使用新的動物模試驗證新概念。

因此，若以美國市場為例，由右圖二可看出，自 1967 年至 2004 年將進 40 年間，供應美國市場的疫苗製造廠由 26 家銳減為 4 家。此對全球防疫作戰的影響不可謂之不大。



### ● 疫苗產業的轉變：自預防走向治療（Shift from Prophylactic to Therapeutic Vaccines）

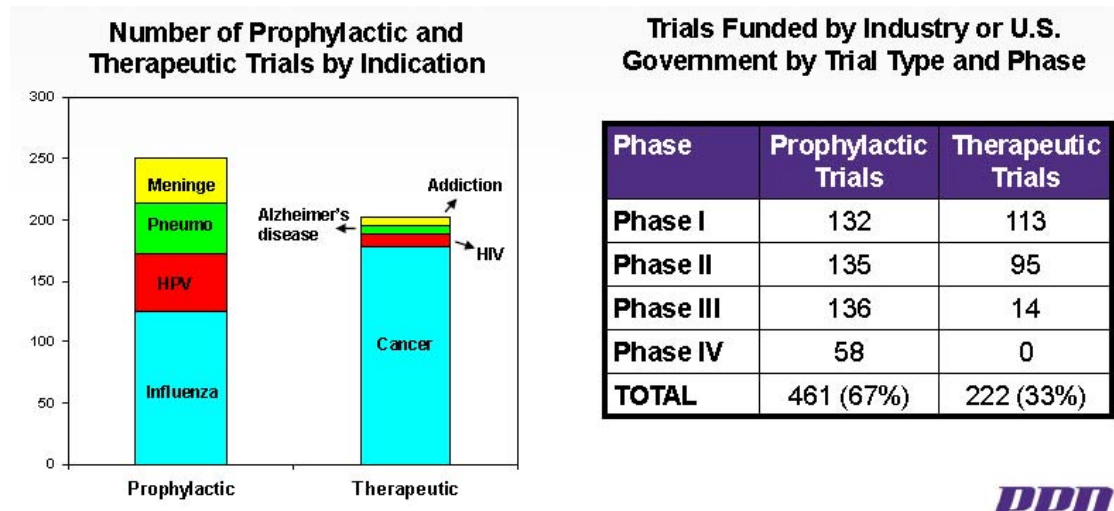
歷經一百多年來的發展，目前全球疫苗產業正在進行整體的蛻變，因應特殊防治標的、或區域需求，疫苗製造廠正全力發展新興疫苗對抗過去未曾被納入考量之新興病原，包含以下三類產品：

- 如對抗癌症等之治療性疫苗（therapeutic vaccines）。
- 如對抗阿茲海默症（Alzheimer's disease）、糖尿病（diabetes）、心臟病（heart attack）、多發性硬化症（multiple sclerosis）與巴金森氏症

(Parkinson's disease) 等慢性或神經退化性疾病的保護性疫苗 (protective vaccines)。

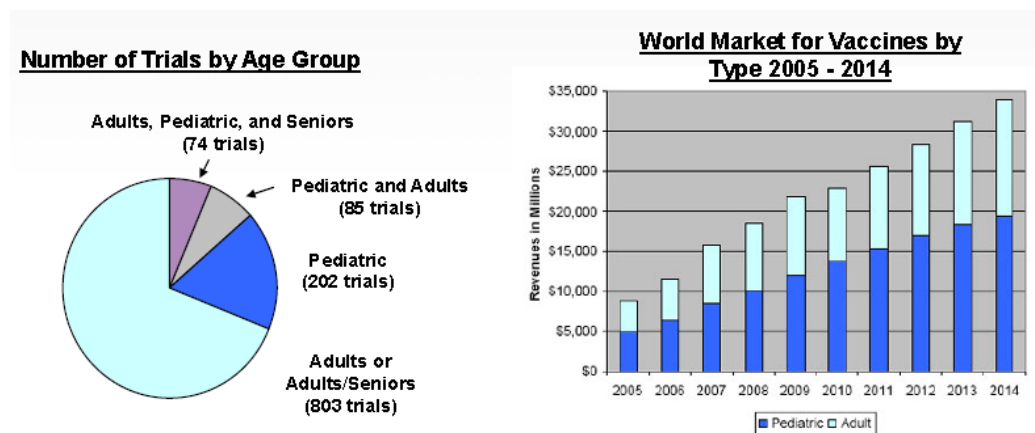
- 對抗伊波拉病毒 (Ebola virus)、EB 病毒、西尼羅病 (West Nile virus) 毒、鉤端螺旋體等新興感染原的預防性疫苗 (preventable vaccines)。

以美國為例，由下圖三可看出，雖然絕大多數試驗尚處於第一與第二階段臨床試驗，目前治療性疫苗臨床試驗的比重已上升至整體疫苗臨床試驗總數的 33%，而這些臨床試驗，背後皆有製藥廠或政府機關在經費與政策上的挹注。



- 疫苗產業的轉變：自嬰幼兒使用走向成人使用 (Shift from Pediatric to Adult Vaccines)

因應全球人口成長減緩，多國人口結構已由鐘型結構轉變為倒金字塔結構，中老年人口比例逐年提高，因此成人與老人使用疫苗需求亦逐年增長，以 2010 年統計資料可知，嬰幼兒疫苗用量占去年全球疫苗銷售量的 55-60%，而若以年齡層區分，至 2011 年 1 月，全球嬰幼兒用疫苗共有 202 個臨床試驗計畫在執行，但成年與老人用疫苗則有 803 個臨床試驗計畫在執行 (下圖四左圖)。且以 2005 至 2010 年數據趨勢預估，成人疫苗市場仍呈現逐年上升趨勢 (下圖四右圖)。



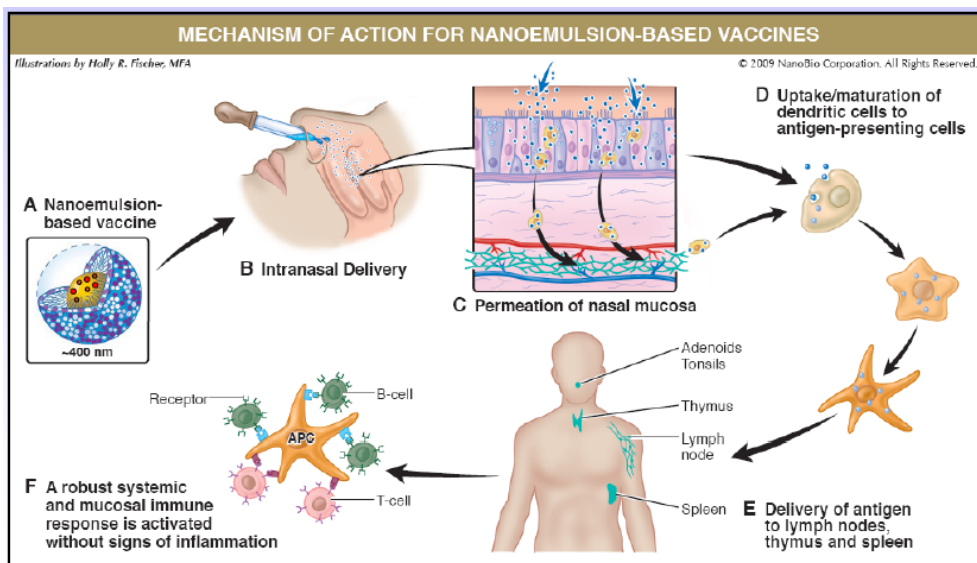
- 新技術與新疫苗發展



面對未來的疫苗需求，多項新興技術將被應用於疫苗研發，例如運用植物基因表現系統與高通量生物反應器來生產抗原、採用基因轉殖載體系統作為疫苗抗原釋放工具、開發黏膜接種、鼻腔接種等無針頭系統之非傳統預防接種途徑、開發多合一型疫苗減少接種次數以及採用新型佐劑以降低抗原使用劑量等（圖五）。

■ 奈米乳糜微粒技術之新型佐劑

如下圖六所示，此科技原理借助奈米技術，將抗原包覆在 400 奈米直徑



的乳糜微粒中，在以鼻腔黏膜注射方式，將抗原接種至人體。目前已在小鼠動物試驗中以 GFP 螢光蛋白驗證，成效顯著。

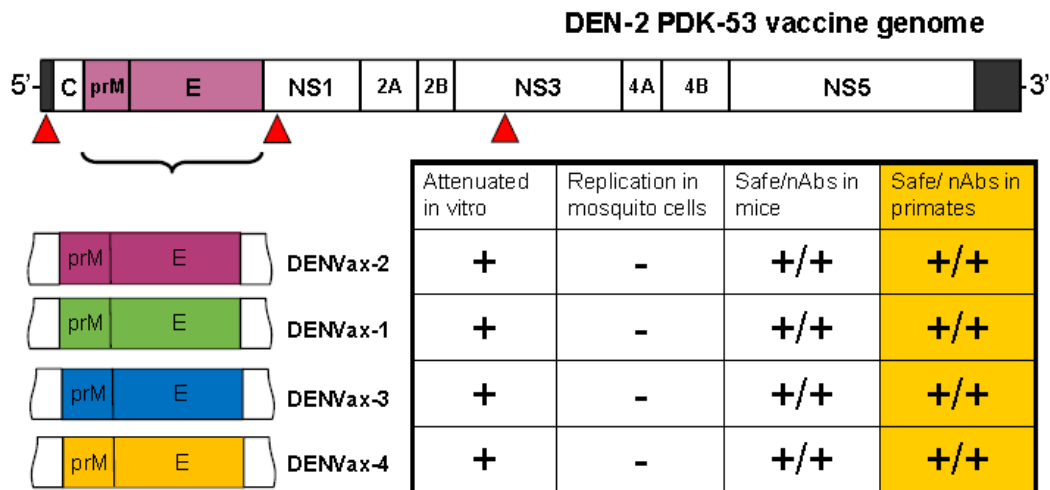
■ 口服薄膜型輪狀病毒疫苗（下圖七）





■ 第一至四型登革熱病毒嵌合體疫苗 (Dengue Viral Chimeric Vaccine)

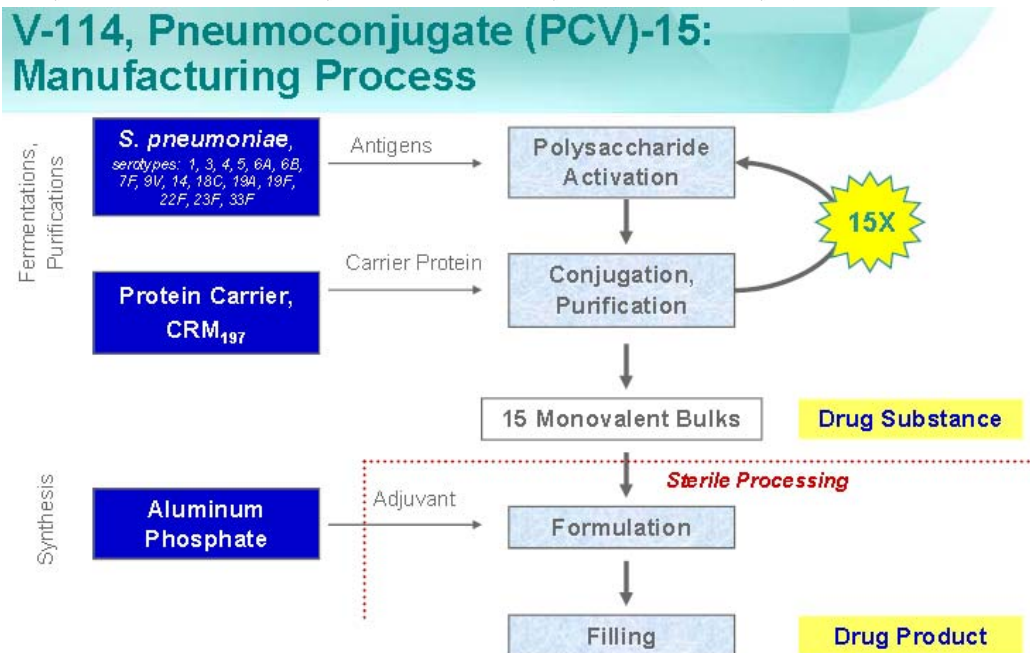
至於發展中的新型疫苗，則以第一至四型登革熱病毒嵌合體疫苗，為目前最有可能完成三期臨床試驗的新興疫苗，我國之登革熱疫情始終難以有效控制，該類疫苗未來亦有引進國內之必要性。此嵌合體病毒疫苗，係將四型登革熱病毒與黃熱病病毒疫苗株進行鑲嵌（下圖八），



使其喪失人體內增殖感染能力。目前全球已有多家疫苗廠在發展，部分產品最可能在 5 年內完成臨床評估，取得上市許可。

■ 15 價接合型肺炎鏈球菌 (下圖九)

目前國內核准之肺炎鏈球菌疫苗有非 23 價接合型疫苗 (MSD) 以及 7 價 (Novartis)、10 價 (GSK)、13 價 (Novartis) 價接合型疫苗，而



MSD 藥廠發展的 15 價接合型疫苗已在美國進行第三期臨床試驗中，預計今年會完成評估，2012 年可取得上市許可。此疫苗亦為國內下一波可能引進的候選新興疫苗。其第三期臨床試驗初步結果顯示（下圖

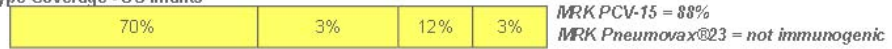
十)，該疫苗可對抗的肺炎鏈球菌包含第 1、3、4、5、6A、6B、7F、

## V-114, Pneumoconjugate (PCV)-15 and Other Pneumococcal Vaccines

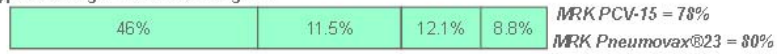
### Number of serotypes and invasive pneumococcal disease coverage

	4	6B	9V	14	18C	19A	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	33F	22F	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	
WYE PCV-7 (Prenar®)																										
GSK PCV-10 (Synflorix)																										
WYE PCV-13 (Prenar®Plus)																										
MRK PCV-15																										
MRK Pneumovax®23																										

#### Serotype Coverage - US Infants



#### Serotype Coverage - US Adults ≥ Age 65



Merck PCV-15 provides coverage of serotype 6A, which accounts for ~7% of invasive pneumococcal disease in US elderly, and is missing from Pneumovax®23

9V、14、18C、19A、19F、22F、23F、33F 型共 15 種血清型，對美國 2 歲以下嬰幼兒保護力價可達 88%，對 65 歲以上老人保護力價可達 78%。

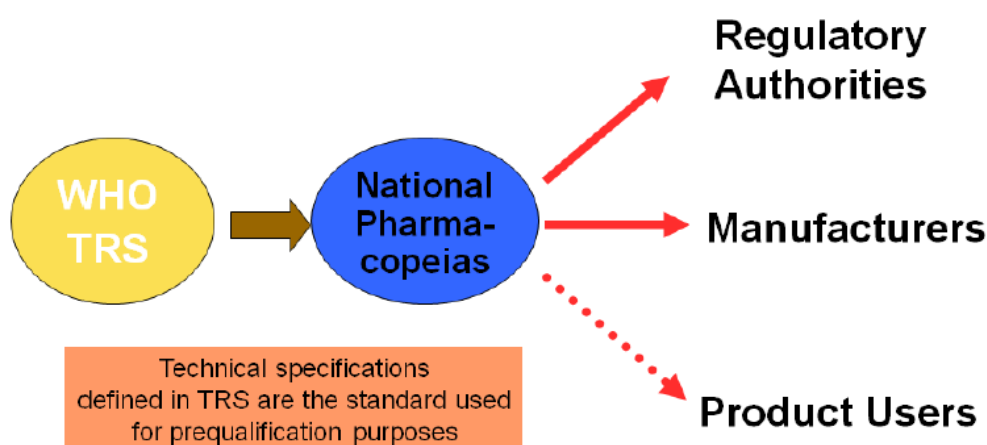
## 貳、疫苗安全與效價試驗國際規範基準（International Regulatory Requirements for Vaccine Safety and Potency Testing）

### ● 世界衛生組織與疫苗管理

世界衛生組織（World Health Organization, WHO）在全球人用疫苗的安全與效價試驗國際規範基準領域具重要地位，其中 WHO 所屬合作中心（Collaborative Center, CC）、即由美、歐、日等先進國家之國家實驗室所組成之「生物標準化專家委員會（Expert Committee on Biological Standardization, ECBS）」扮演關鍵角色，ECBS 係 WHO 委任各國國家主管機關或國家檢定實驗室的科學家、學術研究機構學者、國際公共衛生團體專家以及製藥產業代表等共同組成，負責針對疫苗、血液製劑、細胞治療產品及體外診斷試劑等產品之製造、上市許可與管制，提出建議與制定標準，而 ECBS 係完全基於科學原則與公共衛生量，做出相關標準決定與建議，供世界各國國家主管機關、製造廠與消費者共同參照使用。

英國的生物製劑標準與管制研究所（National Institute for Biological Standard and Control, NIBSC），則是接受 WHO 與 ECBS 委託，負責供應全球國家實驗室與疫苗製造廠生物性國際標準品（International Standards, IS）的重要機構，此外，WHO 亦針對如狂牛症、SARS 等全球性特殊健康風險議題，負擔起建立全球性管理規範的責任。

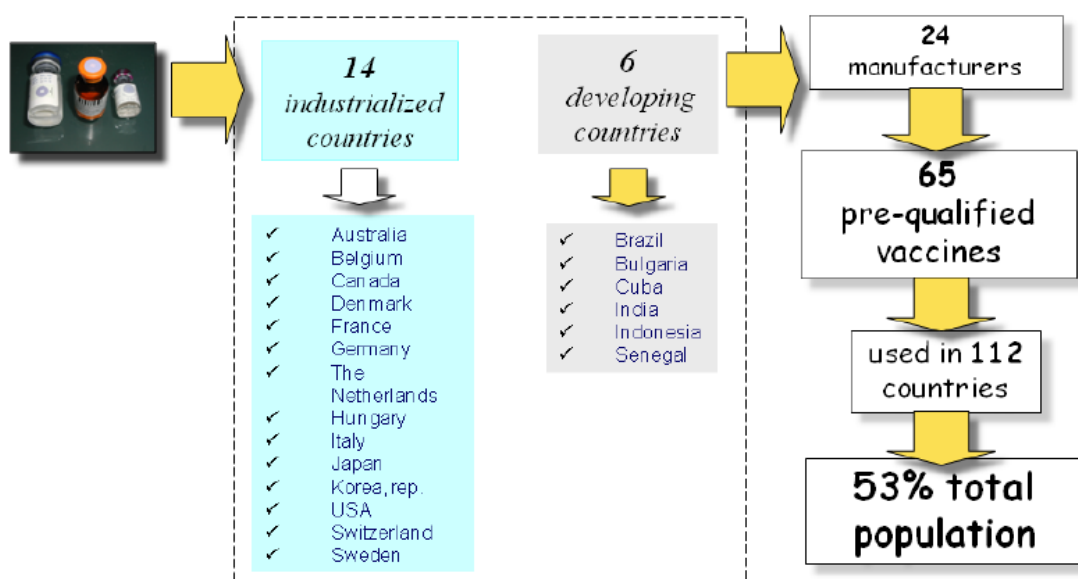
WHO 利用全球人用疫苗規格調和化程序，建立全球一致的管理標準，如下圖十一所示，基於人用疫苗事先審查（prequalification）需求，WHO



生物標準化專家委員會對於各國常用疫苗，撰寫稱之為 Technical Report Series（TRS）的技術文件，作為各國對疫苗製劑的技術規格標準，而如美國藥典、歐洲藥典等國際藥品公定書，再將這些技術標準文件納入其中，成為各國國家主管機關（National Regulatory Authorities, NRA）、製造廠甚

至使用這些產品的消費者的參照規範。

透過此一程序，WHO 更建立一套確保疫苗品質保障的事先審查機制，迄 2010 年底，WHO 已建置完成澳洲、比利時、加拿大、丹麥、法國、德國、荷蘭、匈牙利、義大利、日本、南韓、美國、瑞典與瑞士等 14 個已開發國家，以及巴西、保加利亞、古巴、印度、印尼與塞內加爾等 6 個開發中國家，共 24 家疫苗製造廠生產的 65 種疫苗之事先審查程序，這 24 家疫苗製造廠負責供應全球 112 個國家所使用的疫苗，此一數量約佔全球人口總數的 53%（下圖十二）。



#### ● WHO 在疫苗研發與管制所需動物試驗的角色

WHO 基於科技研究與計畫性需求考量進行疫苗相關動物試驗方法研究。該類研究反應出目前 WHO 所轄 193 個會員國的共同需求與規範。WHO 生物標準化專家委員與相關國家實驗室人員，針對疫苗評估需求，開發、建立替代性、或改良現有疫苗檢驗之動物試驗模式，並撰寫相關規格。

WHO 持續尋求確保人用疫苗品質與安全所需實驗動物的適當使用。例如，建立用於減毒活病毒口服小兒麻痺疫苗之神經毒性試驗（polio neurovirulence testing, polio NVT）的替代性動物試驗模式。目前 WHO 已撰寫並發布 TRS 904 號技術文件：以基因轉殖小鼠試驗作為猴子神經毒性試驗的替代方法（TRS 904, 2002. Transgenic mouse test introduced as alternative to monkey neurovirulence test）。然而此替代性動物試驗模式，尚需充分評估基因轉殖小鼠是否具有完全取代猴子神經毒性試驗的等效性，此外，該替代試驗的未來可行性，仍有下述挑戰：

1. 各國國家主管機關或國家檢定實驗室是否具有獨立進行基因轉殖小鼠

試驗的能力。

2. 評估基因轉殖小鼠試驗是否用於不活化小兒麻痺疫苗。
3. 是否仍需要建立如非放射性同位素方法、MALDI-TOF、微陣列雜交、高通量平行序列法等分子生物學試驗方法用於活病毒疫苗的基因組安定性監測。

## ● WHO 目前在疫苗品質管制的活動

### ■ 批次放行檢驗指引 (Lot release guidelines)

WHO 建議輸出與輸入疫苗的國家主管機關或國家檢定實驗室之間，對官方批次放行檢驗之動物試驗結果，可開始嘗試建立相互認可機制，以減少對實驗動物的用量。

### ■ 腮腺炎疫苗神經毒力試驗 (Mumps vaccine neurovirulence tests)

WHO 要求各國國家主管機關或國家檢定實驗室，應針對腮腺炎疫苗病毒株，建立並執行該病毒之猴子神經毒力試驗體系，已評估腮腺炎病毒疫苗株的基因組安定性。

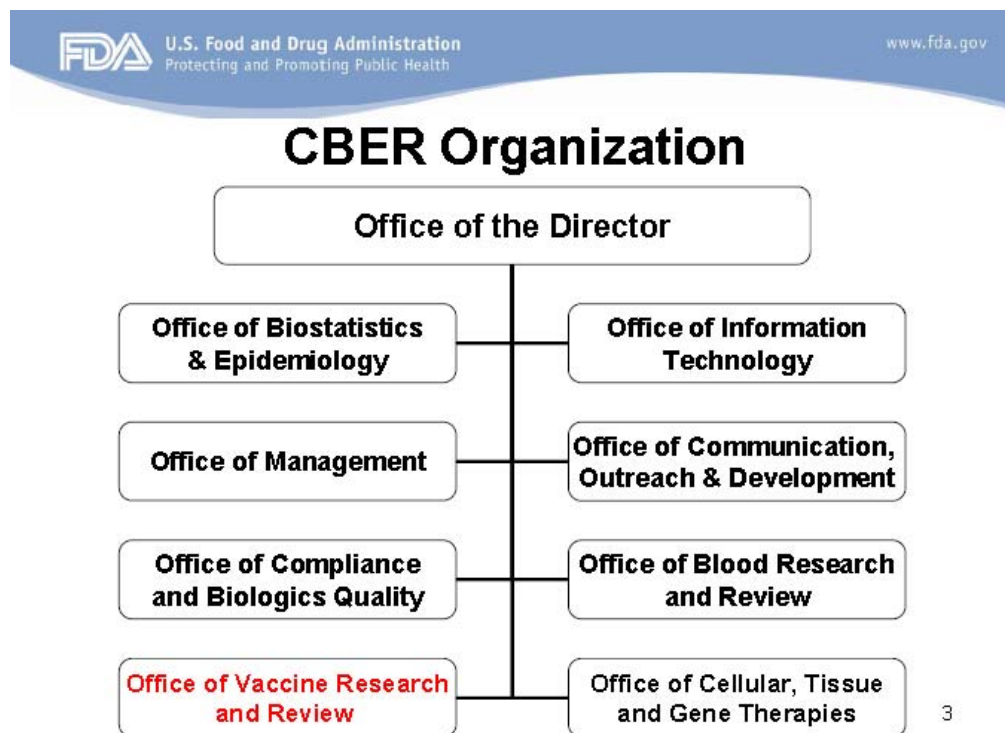
WHO 亦建議發展該神經獨立試驗的國際共同研究(collaborative study)。

總結而論，WHO 目前對疫苗品質管理的活動，係著重在確保用於確認疫苗安全及品質的實驗動物之適當運用，此外，WHO 基於科學與政策需求啟動相關研究，並透過國際共同研究、國際標準物質的供應等實證科學，建立新的疫苗管理規範。

## 參、美國 FDA 生物製劑研究評估中心疫苗管理更新措施 (Update on Vaccine Activities of Center for Biologics Evaluation and Research, FDA, United States)

### ● 生物製劑研究評估中心組織架構 (CBER Organization)

生物製劑評估研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 隸屬於美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, United States, US FDA)，由下圖十三所示，在主任辦公室 (Office of the Director)



之下設有生物製劑品質與符合辦公室 (Office of Compliance and Biologics Quality)、血液研究審查辦公室 (Office of Blood Research and Review, OBRR)、疫苗研究審查辦公室 (Office of Vaccine Research and Review, OVR)、細胞、組織與基因治療辦公室 (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies, OCTGT)、生物統計與流行病學辦公室 (Office of Biostatistics and Epidemiology)、管理辦公室 (Office of Management) 及交流、訓練與製造廠支援辦公室 (Office of Communications, Training and Manufacture's Assistance) 等六個分支部門。CBER 以創新技術促進公共衛生 (innovative technology advancing public health) 作為單位中心願景，包含下述三項子願景：

- 保護與改善美國甚至全球公眾與個人健康。
- 促進安全、有效產品及有希望的新技術之開發、核准與評估。
- 強化 CBER 成為卓越的生物製劑管理組織。



CBER 中心使命則為：確保包含疫苗、血液與血液製劑及細胞、組織與基因治療等用於預防、診斷與治療人類疾病、症狀或損傷之生物製劑類產品的安全、純度、效價及效用 (to ensure the safety, purity, potency, and effectiveness of biological products including vaccines, blood and blood products, and cells, tissues and gene therapies for the prevention, diagnosis, and treatment of human diseases, conditions or injury)

- **疫苗研究審查辦公室的任務 (OVRR Mission)**

CBER 疫苗研究審查辦公室之主要任務，為「確保安全、有效之疫苗、過敏原製劑等相關產品的供應，以保護、強化公共衛生安全 (The mission of the Office of Vaccines Research and Review (OVRR) is to protect and enhance public health by assuring the availability of safe and effective vaccines, allergenic extracts, and related products.)」。OVRR 透過下述五種業務達成此一目標。

- 發展有關疫苗等相關生物藥品安全與效用上市前審查之規範、政策與程序。
- 辦理疫苗等相關生物藥品之上市前臨床研究 (investigational new drug applications, INDs) 審查，以評估這些產品的安全性與效用。
- 辦理製造廠申請之防疫用疫苗等相關生物藥品上市前查驗登記 (biologics license applications, BLAs)，以確認產品安全性與效用，並發起批次放行檢驗等相關管理活動。
- 派遣疫苗產品專家參與製造廠 GMP 查核行動，確認符合 CBER 相關標準與規範。
- 規劃並執行與疫苗等相關生物藥品之研發、製造、安全、效用有關之科技研究。

- **2010/11 年 OVRR/CBER/FDA 核准的新疫苗 (Vaccine Approvals in 2010/11)**

- 取得新藥查驗登記：

- ◆ 2010 年~

- 13 價接合型肺炎鏈球菌疫苗 (Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine, Prevnar 13)。
- 四價 (Group A, C, Y, W) 接合型腦膜炎鏈球菌疫苗 (Meningococcal [group A, C, Y and W] conjugate vaccine, Menveo)。



- ◆ 2011 年~
  - 第 4、7 七型腺病毒口服減毒活病毒疫苗( Adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live, oral )。
- 新增適應症之變更登記
  - ◆ 2010 年~
    - 第 6、11、16、18 型人類乳突瘤病毒疫苗( Human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 vaccine, Gardasil )。
  - ◆ 2011 年~
    - 口服減毒腺病毒第四、七型活病毒疫苗 ( Zoster vaccine, live attenuated vaccine, Zostavax )。
- 流感疫苗有關資訊 ( **Influenza Vaccine Portfolio** )
  - 美國已核准上市之大流行型及季節型流感疫苗
 

美國目前已核准上市之季節型流感疫苗 ( seasonal influenza vaccines ) 有下列二類 7 種，分別為：

    - ◆ 不活化病毒、肌肉注射型疫苗 ( inactivated vaccines, intramuscular )
      - Afluria® (CSL)
      - Agriflu® (Novartis)
      - Fluarix® (GSK)
      - FluLaval® (IDB-GSK)
      - Fluvirin® (Norvatis)
      - Fluzone® (Sanofi Pasteur)
    - ◆ 減毒活病毒鼻腔注射型疫苗 ( live-attenuated vaccines, intranasal )
      - FluMist® (Medimmune)

美國目前核准上市之大流行單價型流感疫苗 ( monovalent pandemic influenza vaccines ) 有下列三類 6 種，分別為：

    - ◆ 不活化肌肉注射型 H5N1 禽流感疫苗 ( inactivated H5N1 influenza vaccine, intramuscular )
      - Sanofi Pasteur

- ◆ 不活化肌肉注射型 A 型/H1N1 新流感疫苗 (inactivated influenza A/H1N1/2009 monovalent vaccine, intramuscular)
  - CSL
  - IDB-GSK
  - Novartis
  - Sanofi Pasteur
- ◆ 減毒活病毒鼻腔注射型 A 型/H1N1 新流感疫苗 (live-attenuated influenza A/H1N1/2009 monovalent vaccines, intranasal)
  - Medimmune
- 美國 2011/12 年季節型流感疫苗病毒株
 

依據 CBER 之疫苗專家諮議會於 2011 年 2 月 25 日的會議，決定美國 2011/12 年季節型流感疫苗建議病毒株與 2010/11 年相同，為下列三種：

  - ◆ Influenza A (H1N1) 為 A/California/7/2009 (H1N1)-like virus
  - ◆ Influenza A (H3N1) 為 A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus
  - ◆ Influenza B 為 B/Brisbane/60/2008-like virus
- 目前仍在美國發展中的流感疫苗
 

尚處於 Pre-IND 或 IND 階段者，包含政府機構、學術機構與產業在內共有將近 30 家機構，提出超過 100 件以上的臨床前及臨床試驗。這些研發中的疫苗，包括：

  - ◆ H5N1、H1N1 等大流行型流感疫苗、三價 (H1N1、H3N2、B) 流感疫苗、四價 (H1N1、H3N2、2 種 B) 流感疫苗及其他具有大流行潛力的 H7、H9 亞型流感疫苗。
  - ◆ 使用 MDCK、Vero 或昆蟲細胞培養製程的流感疫苗。
  - ◆ DNA 流感疫苗與融合蛋白 (fusion proteins) 流感疫苗。
  - ◆ 使用新型佐劑系統 (novel adjuvant system) 流感疫苗。
- OVRP/CBER 的科學家為擴大供應流感疫苗所做的努力
  - ◆ 開發高產量及高免疫生成性最佳化的流感疫苗病毒株。
  - ◆ 開發替代方法以更快速製備與校正疫苗檢驗用試劑及標準物質。

- ◆ 建立現行流感疫苗 SRID 效價試驗方法標準化程序（包含全球試藥協和化）。
- ◆ 開發流感疫苗新效價試驗方法，以改善方法精確度與靈敏度，部分分析方法甚至無須新試劑。
- ◆ 加速現行無菌試驗培養 14 日觀察程序，以因應疫苗大流行或緊急時刻之檢驗需求。

● 外來物質否定試驗（**Adventitious Agent Testing**）

■ 外來物質（Adventitious Agents）

外來病原係指非經故意引介進入生物製劑製程中的微生物（unintentionally introduced into the manufacturing process of a biological product），這些微生物概略包含細菌（bacteria）、真菌（fungi）、黴漿菌（mycoplasmas）、立克次體（rickettsia）、原生動物（protozoa）、寄生蟲（parasites）、傳染性海綿狀腦病物質（TSE agents）及病毒（viruses）。其中以外來病毒污染最難以檢測，而外來病毒污染的來源，亦大約包含下列三種原因：

- ◆ 來自捐贈者物種的病毒。
- ◆ 來自細胞繼代培養的過程。
- ◆ 來自產品製造過程。

■ 新技術的應用

目前除電子顯微鏡鏡檢、病毒感染細胞培養等傳統病毒檢測方法，以大量用於細胞培養製程的疫苗、基因工程製劑等產品原料物質之外來病毒否定試驗，然而新型分子生物學技術衍生的新技術，業已被嘗試用於外來病毒否定試驗，其中，由以 2010 年二月美國加州大學舊金山分校團隊，利用高通量基因組分析技術（high through-put megagenomic analysis）與核酸微陣列雜交系統，分析國境內 8 種活病毒疫苗之病毒基因組穩定性，發現口服減毒輪狀病毒疫苗（oral live-attenuated rotavirus vaccine）遭豬隻環狀病毒第 1 型（porcine circovirus type 1, PCV-1）核酸污染事件為代表，顯示新檢驗分析技術將使發現未預期外來病毒事件的機率大增。然而這些革命性新技術較傳統方法複雜，因此國家主管機關及製造廠需審慎評估使用新技術的風險，例如：

- ◆ 這些技術通常未提供分析靈敏度。
- ◆ 試驗數據再現性通常未知。

- ◆ 分析方法之選取、標準化與確效未進行評估。
- ◆ 建立新型病毒/致病原的新感染分析方法通常需花費數年之長時間建立。

目前美國 CBER/FDA 刻正進行現行疫苗外來物質否定試驗的相關審議，以評估將新技術整合入現行檢驗機制的政策可行性，另將 OVRP 有關鑑別細胞成分的科技研究計畫擴展到新技術領域，並要求製造廠提出運用新技術進行外來物質否定試驗的計畫。

因此 CBER/FDA 在 2010 年發布「產業基準 (Guidance for Industry: Characterization): 用於生產對抗傳染病之細胞培養製程病毒性疫苗及相關生物起始物質的適當品質 (Characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases.)」，除規範疫苗製造廠需將胰蛋白酶等豬來源試劑納入豬環狀病毒檢驗外，亦建議製造廠使用所有可取得之最新技術，對外來物質進行全面篩檢。

但在各國國家主管機關或國家檢定實驗室之間，仍需就新技術的運用與規範進行調和，此新技術用於疫苗製程仍屬發展中階段。

## ● CBER 的國際合作

CBER 基於疫苗管理需求，與歐盟醫藥品管理局等其他國際組織已建立資源共享協議，優先推動協助產品發展全球化計畫，工作內容包含成立國際工作小組、人員交換交流計畫及對等科學建議。

CBER 因具有檢驗實驗室，其本身亦屬於 WHO 架構下之 WHO 合作中心 (WHO Collaborating Center, WHO CC)，協助美國 FDA 參與 WHO 推動開發中國家網絡活動，加入 WHO 所屬全球疫苗安全諮議委員會 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS)、生物標準化專家委員會與專家策略諮議小組 (Strategic Advisory Group of Experts) 等活動。

CBER 及其實驗室亦為數種 WHO 事先審查疫苗的參考國家主管機關及參考實驗室，並成為 WHO 年度季節性流感病毒株篩選參考實驗室網路 (WHO Reference Laboratories Networks) 之成員。

## 肆、加拿大衛生部人用疫苗批次放行計畫 (Health Canada's Human Vaccine Lot Release Program)

### ● 加拿大衛生部生物及基因治療組疫苗評估中心

疫苗評估中心 (Center for Vaccine Evaluation, CVE) 隸屬於加拿大衛生部 (Health Canada) 生物及基因治療組 (Biologic and Genetic Therapies Directorate, BGTD) 的生物製劑評估中心 (Center for Biologics Evaluation, CBE)。

BGTD 為加拿大人用生物製劑與放射線同位素藥品聯邦主管機關，依據食品藥物管理法受理製造廠申請生物製劑與與放射線同位素藥品安全、效用與品質相關業務，BGTD 管轄產品包含加拿大或其他地區生產的全血與血液製劑 (blood and blood products)、病毒、細菌與癌症疫苗 (viral, bacterial and cancer vaccines)、基因治療產品 (gene therapy products)、人體組織器官 (human tissues and organs) 及異種移植物 (xenografts)。

CBE 則為 BGTD 之下負責管理全血與血液製劑、病毒、細菌與癌症疫苗、基因治療產品、人體組織器官及異種移植物的單位，主要業務為辦理前述產品在加拿大的上市前查驗工作，以及以風險為基礎的批次放行計畫。CBV 則為 CBE 中專責執行人用疫苗批次放行計畫的實驗室。

### ● 批次放行計畫

加拿大衛生部執行之人用疫苗批次放行計畫 (Lot Release Program) 之法源，係來自於加拿大食品藥物管理法第 c.04.015 節之授權 (section c.04.15 of the *Canadian Food and Drug Regulations*)。該段落主要描述藥品製造業者有關 Schedule D (生物製劑) 批次放行計畫規範，並自 2005 年 6 月 1 日生效。

批次放行計畫為以風險為基礎的管制計畫，依據產品風險，將生物製劑區分為 4 個評估小組 (evaluation group)，每一小組具備不同等級的規範要求，而批次放行計畫提供加拿大衛生部能加強監控如人用疫苗等高風險生物製劑品質安全的程序。

Risk	Group	Approval Stage	Protocol Review	Targeted Testing
Highest	1 (a / b)	Pre-	Yes	Yes
↓	2	Post-	Yes	Yes
	3	Post-	Yes	Periodic
Lowest	4	Post-	No	No

以上圖十四為例，1 至 4 級評估小組，數字越大代表產品風險越高，而在風險越高的小組，須執行完整的批次製造紀錄審查及產品檢驗，在風險低的小組，則可省除部分檢驗項目。

- **第 1 級評估小組 (Evaluation Group 1) : Pre-approval**

歸類在第 1 級評估小組的人用疫苗，係屬於上市前 (pre-approval) 或尚在進行臨床試驗階段的新興產品，具高風險性，又可再細分為 Group 1a 與 1b 二小組，Group 1a 內的疫苗屬於申請臨床試驗 (Clinical Trial Application, CTA) 階段的產品，疫苗檢體可能須經 CVE 檢驗，通常依據批次製造紀錄審查 (protocol review) 結果據以放行。

Group 1b 內的疫苗則屬於申請新藥查驗登記 (New Drug Submissions, NDS) 或變更登記 (Supplementary NDS, sNDS) 階段的產品，依據批次放行計畫規定，CVE 須至少執行三批次產品檢驗及批次製造紀錄審查，以確認產品品質一致性。

- **第 2 級評估小組 (Evaluation Group 2) : Post-approval**

歸類在第 2 級評估小組的人用疫苗，係屬於已取得上市許可 (post-approval) 的產品，須逐批執行全項產品檢驗 (targeted testing) 與批次製造紀錄審查，簡要程序說明如下：

1. 製造廠逐批送交疫苗檢體與批次製造紀錄至 CVE。
2. 每一批疫苗檢體進行效價 (potency assay) 與安全性試驗，並審查批次製造紀錄。
3. 完成檢驗與審查工作，核發該批疫苗放行文件 (release letter)。

在加拿大，大部分的已上市疫苗歸類於此一評估小組。

- **第 3 級評估小組 (Evaluation Group 3)**

歸類在第 3 級評估小組的人用疫苗，亦屬於已取得上市許可 (post-approval) 的產品，須逐批執行批次製造紀錄審查，但採取逐批抽項檢驗 (periodic testing)，簡要程序說明如下：

1. 製造廠逐批送交疫苗檢體與批次製造紀錄至 CVE。
2. 每一批疫苗檢體審查批次製造紀錄，但僅在部分批次進行效價 (potency assay) 與安全性試驗。
3. 完成檢驗與審查工作，核發該批疫苗放行文件 (release letter)。

在加拿大，少部分已上市很多年的老疫苗歸類於此一評估小組。

- **產品重新分類 (Product Reclassification)**

所有剛取得上市許可的人用疫苗，皆被歸類在第 2 級評估小組，而疫苗製造廠可向 BGTD 申請將疫苗重新歸類至第 3 級評估小組。

BGTD 在受理製造廠重新分級申請後，將依據該疫苗產品標的族群的不良反應，以及產品品質與檢驗歷史資料，進行重分級評估，前述歷史紀錄，包含歷史製程資料 (history of manufacture process)、生物製劑產品年度報告 (Yearly Biologic Product Report, YBPR) 及產品檢驗、製造廠查核及不良反應通報安全資料等。

因此，加拿大衛生部 BGTD 部門所屬 CVE 執行之批次放行計畫，以有效降低加拿大國民使用疫苗的風險，並確保品質安全無虞的疫苗供應不間斷。



#### 四、心得與建議

我國人用疫苗的管理，基本上與世界各國雷同，新疫苗申請上市查驗登記前，皆須經過臨床前動物試驗與三階段臨床試驗進行安全與效用的評估，之後在經過查驗登記審查技術文件、疫苗檢驗等程序，製造廠亦須通過 GMP 規範的查核，在取得上市許可後，依據藥事法 74 條的規定，每一批國外輸入或國內製造的疫苗，尚須經過嚴謹的檢驗封緘程序，確認疫苗運送條件與品質檢驗皆符合許可證核定規格，之後始放行給國人接種使用。這樣的流程，與 WHO 要求各會員國成員國家主管機關或國家檢定實驗室，針對疫苗所做的管制程序大致相符，顯示當前我國國人使用的疫苗風險，皆與世界各國相同。

而從本次赴美國華盛頓特區參加 2011 年世界疫苗大會的會議經驗得知，就疫苗管理層面而言，與西藥及基因工程蛋白藥物的管理趨勢不同，在 WHO、歐盟架構下的美國、日本、英國、法國等先進國家、區域，並未有如同國內近年來業者不斷要求主管機關對生物藥品藥政法規鬆綁的措施，反之，基於人用疫苗等生物藥品的高污染風險與製程不確定性，美國 CBER/FDA、英國 NIBSC、德國聯邦疫苗血清管理局（Paul-Ehrlich Institute, PEI）、法國 AFSSAPS、日本國立感染症研究所（National Institute of Infectious Diseases, NIID）等國家實驗室，更加徹底落實人用疫苗有關的規範發布、進行安全品質研究、強化檢驗監測、製造廠 GMP 查核及辦理批次放行檢驗等工作的執行，以因應全球疫苗使用的需求。

以流感疫苗的供給為例，為避免突發性流感大流行或季節性流感疫情擴大，各國衛生主管機關無一不全力以赴確保國內疫苗供應無虞，然而各國被 WHO 事前認可的疫苗廠僅 65 家，其中僅少數疫苗廠具備生產流感疫苗能力，再者，依據 WHO 規範的疫苗批次放行檢驗要求，各國爭取到一定批量流感疫苗後，先進國家的國家主管機關或國家檢定實驗室仍須進行批次放行檢驗，並不會為了疫苗供應時程而省略此一程序，但可就加速檢驗流程部分，開發新檢驗方法，以在確保疫苗安全效用前提下，加速疫苗放行時間。

此外，疫苗批次放行檢驗系統，係 WHO 為確保每批次生產的疫苗安全品質無虞，要求有能力的國家所進行的上市後管制措施，目前在歐美國家中，美國 CBER/FDA 係最早實施此一制度的國家，加拿大衛生部 CBE/BGTD 則到 2005 年正式實施疫苗批次放行檢驗。英國 NIBSC、法國 AFSSAPS、德國 PEI 等歐洲國家實驗室，則皆屬於歐盟醫藥品品質組（European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM）官方醫藥品管制實驗室（Official Medicines Control Laboratories, OMCL）系統下，分工輪值辦理疫苗批次放行的國家實驗室，目前加拿大衛生部 CBE/BGTD 亦屬於 OMCL/EDQM 之成員。亞洲區域目前基於國家生物製劑檢驗能力，僅有日本 NIID、韓國 KFDA、我國 TFDA 研究檢驗組及中國大陸 SFDA 所屬事業機構中國食品藥品檢定研究院四個國家實驗室，辦理疫苗批次放行檢驗工作。

我國疫苗批次放行稱為生物藥品檢驗封緘作業，自民國 68 起辦理迄今業已超過 30 年，歷來攔截多批品質異常疫苗，避免流入國內市場，保障國人用藥安全。然而我國生物藥品批次放行檢驗系統，在歷經 99 年本局成立後業務調整，僅剩研究檢驗組生物藥品及新興生技藥品檢驗科繼續辦理疫苗檢驗研究工作，現

有人力、經費與實驗室規模雖尚能維持疫苗查驗登記規格審查、產品件驗及後續批次放行檢驗作業順利進行，但已難有更大突破，對於未來疫苗管理與安全管制之風險存有相當成的隱憂，應及早檢討因應對策，以免日後突發性疫苗安全性事件發生時難以即時、有效處理疫苗危機。

本次出國參與會議所見所聞，對研究檢驗組疫苗相關檢驗工作有相當大的幫助，提出數點建議如下：

1. 應參考加拿大衛生部 CEV/CBV/BGTD 執行疫苗批次放行計畫方式，將各類疫苗依風險不同予以分類，並明確訂定各等級疫苗執行批次放行的檢驗項目與程序。
2. 應就國內可能引進新興疫苗或國內製造廠研發的新疫苗，進行效價試驗方法標準化研究，並建立檢驗所需生物性國家標準物質的供應體系，以加速新型疫苗上市時程，並有效掌控新疫苗品質與安全。
3. 應持續派員參與類似國際會議與技術性研習會，除可擴大了解疫苗領域管理及檢驗技術最新發展，更可落實與國外管制疫苗的國家實驗室，建立交流機制的機會。
4. 應對人用疫苗品質安全特性有正確認知，提供更多資源來加強國內疫苗安全管制程序，以落實藥求安全的目標，並間接協助國內疫苗製造廠（疾病管制局血清疫苗研製中心、國家衛生研究院疫苗研究中心、國光生物科技股份有限公司）提升品質與安全管制的的能力。