

副本

檔 號：

保存年限：

行政院衛生署食品藥物管理局 公告

10478

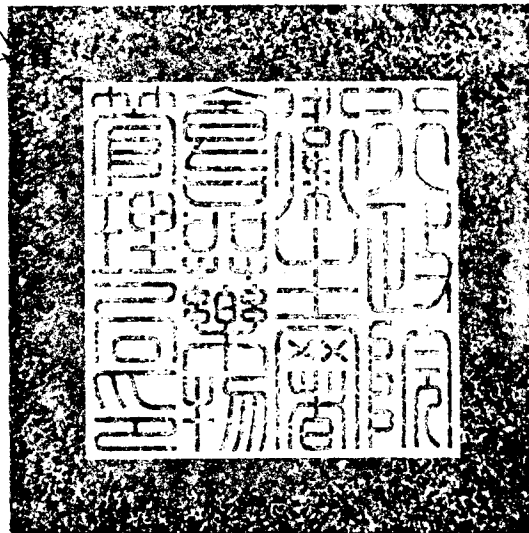
台北市中山區建國北路二段87號10F之1

受文者：中華民國西藥代理商業同業公

發文日期：中華民國99年10月28日

發文字號：FDA藥字第0991413225號

附件：如文



主旨：公告修正「新型流感疫苗（Pandemic Influenza Vaccine）查驗登記指引」。

公告事項：

- 一、公告機關：行政院衛生署食品藥物管理局
- 二、公告內容：詳如附件
- 三、本公告另載於衛生署食品藥物管理局網站（網址：<http://www.fda.gov.tw>）之「本局公告」網頁。

副本：台灣區製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市進出口商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣醫院協會、中華民國生物產業發展協會、財團法人醫藥品查驗中心、本局企科組、本局藥品組

局長 康照洲

接洽：

會查驗登記與法規委員會

刊會評。

黃聖東

杜文憲

裝

訂

線

新型流感疫苗（Pandemic Influenza Vaccine）查驗登記指引

前言

全球新興流感疾病可能發生於任何季節，疫苗之發展及應用速度乃是防疫措施之關鍵步驟。為了加速疫苗之查驗登記審查流程，本署乃根據藥政管理法規，並參考WHO、ICH、歐盟等相關規定制定本指引，內容包括化學製造與管制、臨床前安全性試驗及免疫反應、臨床試驗應提供之研究結果資訊，以提供廠商檢附資料之參考。

第一章 通論

一、本指引僅係針對去活化新型流感疫苗，並不適用於減毒（live attenuated）之新型流感疫苗。

二、新型流感疫苗之送審資料及審查，可以分為新型流感模擬疫苗核心文件（core pandemic dossier）及新型流感疫苗文件兩階段進行。新型流感模擬疫苗（mock-up vaccine）核心文件，應於非流行期（inter-pandemic period）建立及審核；一旦發生大流行時，即能以新型流感病毒變異株之疫苗（即新型流感疫苗）的資料審核，以達快速審查及即時上市之目的。

（一）新型流感模擬疫苗核心文件

1. 核心文件內容應包括模擬疫苗之製造與品質管控、非臨床試驗及臨床試驗，以做為日後流感大流行發生時，新型流感疫苗資料的基礎。
2. 新型流感模擬疫苗與未來實際使用之新型流感疫苗的製造與管控、抗原含量、佐劑（adjuvant）及給予途徑應相同。
3. 新型流感模擬疫苗所選擇的抗原，應不同於目前流行期間之流感病毒，以利於評估新型流感模擬疫苗之免疫生成反應。

（二）新型流感疫苗文件

1. 檢附內容只須包含新型流感疫苗更新的品質資料送審，以達快速審查及即時上市之目的。
2. 相關臨床資料則於全球新興流感發生期間，使用新型流感疫苗時同時收集。

第二章 化學、製造與管制

本署於91年1月31日公告【藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記】，涵蓋之疫苗種類範圍實已包含各種不同生物來源及製造方法之疫苗，公告內容中對於疫苗「化學製造與管制」所應檢附資料已有詳細列舉及說明，所以本指引只針對去活化 (inactivated) 新型流感疫苗與其他疫苗不同之處提出重點考量，至於「化學製造與管制」應檢附資料的詳細內容則請參考【藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記】內文。

一、新型流感模擬疫苗核心文件

(一) 候選之新型流感模擬疫苗病毒株 (Candidate influenza vaccine virus)

1. 新型流感模擬疫苗所用之疫苗病毒株之選擇及特性分析(抗原性、基因型及表現型)應由世界衛生組織合作中心 (WHO Collaborative Center) 或核可的參考實驗室 (approved reference laboratory) 執行與發布；必要時，由本國之衛生主管機關訂定。選用之模擬疫苗病毒種批系統及生產方式，則由疫苗廠商自行建立。

2. 建立模擬疫苗候選病毒株

模擬疫苗候選病毒株可能源自鳥類、豬、或人類，由下列方法之一衍生而得：

- (1) 重新組合病毒 (reassortant virus) 包含已除去鳥類高致病性病毒基因片段之血球凝集素 (haemagglutinin, HA) 基因、神經氨酸酶 (neuraminidase, NA) 基因及減毒後人類流感病毒 (例如 A/PR/8/34 (PR8)) 之其餘6個片段。重新組合病毒可以用反向遺傳技術 (reverse genetics) 在哺乳類細胞製備，並於雞蛋或細胞內生產。
- (2) 重新組合病毒包含非致病性病毒的血球凝集素基因及神經氨酸酶基因，加上PR8的其餘6個片段。重新組合病毒可以用傳統方式在雞蛋裡製備，或是以反向遺傳技術在哺乳類細胞製備。
- (3) 非重新組合 (non-reassortant) 之新野生型流感病毒(包含致病性或非致病性病毒)。其操作生產需要在適當的生物安全等級實驗室內進行 (請參閱世界衛生組織“WHO biosafety assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines”)。

3. 模擬疫苗候選病毒株的品質

傳統上，世界衛生組織實驗室於雞蛋內建立流感疫苗病毒株，以供疫苗製造廠使用。如果以反向遺傳技術建立之疫苗病毒株，則須於哺乳類細胞培養，應至少符合下列條件，來確保病毒株的品質及安全性：

- (1) 所使用的細胞受質 (cell substrate) 已被核准作為人類疫苗生產，或已經被用於其他相關臨床試驗中，並具有可接受的安全性。細胞受質應提供的資料可參考國際相關法規³。一般而言，資料應包括 (但不限於) 下列各項：

- (i) 種細胞 (cell seed) 歷史來源、分離及培養過程、特性。神經來源的

細胞，例如neuroblastoma，因有海綿狀腦病變物質的疑慮，因此，不適合做細胞受質。

- (ii) 細胞受質於培養過程中的穩定及一致性。
- (iii) 細胞受質生物安全的管控應包括(但不限於)外來微生物(extraneous agents)的檢測。外來微生物則包括細菌、真菌、黴漿菌及病毒。
- (iv) 如使用已知具有致腫瘤性(tumorigenicity)的細胞受質時，疫苗純化過程應使每一人體使用劑量的疫苗，所含的殘餘細胞DNA小於10 ng。當不知細胞受質是否具有致腫瘤性時，則需以生產時細胞培養的最大代數(maximum population doubling level)或超過最大代數的細胞，來進行致腫瘤性試驗。

- (2) 以反向遺傳技術建立之模擬疫苗候選病毒株，所用之動物性來源原料，須證明其不含外來病原，如TSE(Transmissible Spongiform Encephalopathy)，牛製品須註明其來源地區及地點。
- (3) 以反向遺傳技術建立之模擬疫苗候選病毒株，須於哺乳類細胞培養，應評估其可能感染外來污染物(病毒、細菌、真菌、黴漿菌等)之風險性。
- (4) 保持詳細的實驗室紀錄，紀錄內容應記載同一時段內，只處理一種病毒或其DNA的程序，以防止交叉汙染。
- (5) 模擬疫苗候選病毒株的抗原性、基因及表現特性，由世界衛生組織合作實驗室或中央衛生主管機關評估及訂定。病毒致病性的去除可以用世界衛生組織核准之動物試驗(例如雞及雪貂的致病性試驗)來證明⁴。
- (6) 提供病毒株建立之方法步驟、測試規格及結果。可參考【藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記】第四條第三項二款。

4. 模擬疫苗候選病毒株的安全性

有關病毒生產之生物安全性等級及規格，請參閱世界衛生組織“Production of pilot lots of inactivated influenza vaccines from reassortants derived from avian influenza viruses”及“WHO biosafety assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines”⁴。

(二) 疫苗種批系統(vaccine seed lots)的建立及外來微生物測試

- 1. 由世界衛生組織合作中心取得之減毒新型流感模擬疫苗病毒株，若因特殊之理由需進行基因的修飾，需執行動物試驗以評估此病毒株仍維持減毒之特性，例如雞或雪貂致病性試驗。
- 2. 疫苗生產用之病毒種批系統，可以在雞胚胎蛋(embryonated hens egg)或是細胞株建立。
- 3. 應採用適當之分析方法證明種批系統的血球凝集素(HA)和神經氨酸酶(neuraminidase, NA)抗原仍維持其特性鑑別度(identity)。通常，由世界衛生組織取得之專一性抗血清來測試HA和NA抗原之特性鑑別度，若無，可以聚合酶連鎖反應(Polymerase chain reaction, PCR)的方法取代。
- 4. 以反向遺傳技術建立之模擬疫苗候選病毒株，其疫苗種批系統需證明血

- 球凝集素和神經氨酸酶之基因是否維持基因穩定性 (genetic stability)。故應檢測工作細胞庫 (Working Seed Virus) 及三批次生產細胞庫 (End of Producing Seed Virus) 之HA及NA基因序列以評估其基因穩定性。
5. 病毒種批系統應執行外來微生物測試。外來微生物的測試項目，可參考國際相關法規規定^{5,6}，整理說明如下：
 - (1) 如果病毒種批系統是在雞胚胎蛋內建立，則蛋應來自無特定病原 (SPF) 狀態的雞群。病毒種批系統之測試，應包括細菌、真菌、黴漿菌及病毒 (例如相關的avian virus) 檢測。
 - (2) 如果病毒種批系統是在細胞株內培養建立，細胞庫及病毒種批系統之安全管制，應包括細菌、真菌、黴漿菌、分枝桿菌 (Mycobacteria)、一般病毒、相關病毒檢測及反轉錄病毒檢測。
 - (3) 相關病毒種類的選擇，應考量分離病毒株用細胞及生產用細胞對病毒的感受性 (susceptibility)。此外，當細胞受質對人類病毒 (例如RSV、Epstein-Barr virus、CMV等) 具感受性時，則須檢測之。
 6. 對於有時間性限制之疫苗生產，生產業者可以發展較快速之測試方法，例如多標的陣列PCR等，但是測試方法需要經過確效證明。

(三) 新型流感模擬疫苗之生產

1. 生產製程與管控

- (1) 疫苗生產的製程檢附資料，參考【藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記】第四條至第九條。
- (2) 疫苗最終產品的異常毒性試驗，宜參考【中華藥典第六版—流行性感冒疫苗 (裂解病毒體，不活化)—雜質檢查及其他規定(5)異常毒性試驗】⁷。異常毒性試驗方法可參考【中華藥典第六版】附錄六「生物製品相關測定法」(一) 血清疫苗異常毒性試驗法。

2. 疫苗效價分析

- (1) 新型流感疫苗之血球凝集素含量，可能不同於一般流感疫苗單株使用之15 μ g含量。
- (2) 一般之流感疫苗血球凝集素抗原含量以單輻射免疫擴散法 (single radial immunodiffusion; SRD) 測定，但新型流感的單輻射免疫擴散法所需要的試劑可能無法取得。
- (3) 替代之效價分析可以採用其他試驗，如蛋白質含量、小動物免疫生成反應等，但所採用方法需經過確效證明，以支持其適用性。

3. 賦形劑、防腐劑及佐劑

- (1) 參考【藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記】第九條說明，提供最終產品內非活性成分的表單、分析證明書或測試方法及測試結果等。如無人類使用經驗，則須提供相關資料支持其安全性及有效性。
- (2) 多劑量劑型所添加之防腐劑，於使用期間及儲存期限內應評估其效能。

4. 安定性

- (1) 參考本署92年12月11日衛署藥字第0920331936號公告「藥品安定性試驗基準：生物技術/生物性藥品之安定性試驗」。
- (2) 以新型流感模擬疫苗核心文件為基礎，測試新型流感疫苗安定性之試驗計劃書宜先準備之。

二、新型流感疫苗文件

(一) 新型流感疫苗參考病毒株

1. 新型流感疫苗參考病毒株，須由世界衛生組織合作中心或參考實驗室提供，並評估其抗原性、基因及表現特性；必要時，可由中央衛生主管機關訂定。參考病毒株的種批系統及生產方式則由疫苗製造業者自行建立。
2. 建立流感疫苗參考病毒株
 - (1) 新型流感疫苗參考病毒株可能源自鳥類、豬、或人類，以第二章、一、(一)、2.【建立模擬疫苗候選病毒株】建議之三種方法之一建立。
 - (2) 如果新型流感病毒株具有高度致病性者，將以反向遺傳技術修改使其不具致病性。
 - (3) 亦可以利用一抗原性與流感病毒相等之非致病性病毒來發展疫苗。
3. 疫苗參考病毒株的品質
其品質要求相同於第二章、一、(一)、3.【模擬疫苗候選病毒株的品質】。
4. 安全性考量（生物封鎖）
 - (1) 新型流感疫苗操作過程之安全等級請參閱世界衛生組織“Production of pilot lots of inactivated influenza vaccines from reassortants derived from avian influenza viruses”及“WHO biosafety assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines”，動物實驗證實病毒沒有致病性後，才可以進行疫苗生產。
 - (2) 流感發生後疫苗生產的風險考量及生物安全等級，將會由世界衛生組織及/或中央衛生主管機關檢閱，國家及地區性之安全管理亦應一併考慮。

(二) 疫苗種批系統建立及外來微生物測試

1. 同第二章、一、(二)【疫苗種批系統（vaccine seed lots）的建立及外來微生物測試】的說明。
2. 非流行期間，測試結果無慮後才可用來生產疫苗。
3. 流行期間為了爭取時效，可以先使用較快之測試法（例如PCR測試病毒及黴漿菌，縮短無菌測試培養時間等）來篩選生產用病毒，但方法需要經過確效證明。相關法規建議之測試（例如黴漿菌、無菌測試等）宜同時進行，以證明沒有外來微生物的污染^{5,6}。

(三) 新型流感疫苗之生產

1. 生產製程與管控

- (1) 同第二章、一、(三)、1.【生產製程與管控】的說明。
- (2) 申請查驗登記時，至少須提供一批新型流感疫苗成品之動物免疫反應試驗結果。
- (3) 上市後，應執行連續至少三批成品之動物免疫反應試驗，以證明製程之一致性。

2. 疫苗效價分析

- (1) 依據新型流感模擬疫苗臨床試驗結果，新型流感疫苗含有之血球凝集素含量可能不同於一般流感疫苗單株使用之15 μ g含量。
- (2) 如果單輻射免疫擴散法所需要的試劑當時無法取得，可以使用其他確效可測試新型流感疫苗效價的方法取代。但當取得單輻射免疫擴散法的試劑時，則應以其作為效價測試方法。

3. 賦形劑、防腐劑及佐劑

如第二章、一、(三)、3.【賦形劑、防腐劑及佐劑】之說明。

4. 架儲期

- (1) 應依據新型流感模擬疫苗核心文件之試驗計劃書，執行新型流感疫苗安定性測試。
- (2) 如使用期間，發現規格測試結果異常，應通知有關單位。

第三章 臨床前安全性試驗及免疫反應

一、一般考量

新型流感模擬疫苗對於人類之免疫反應與新型流感疫苗的保護效益關聯性是未知的，新型流感疫苗之保護效益僅能由實際發生大流行時來評估。因此以動物模式執行病毒攻擊性試驗的免疫反應數據及保護效益可以用來幫助評估新型流感模擬疫苗及新型流感模擬疫苗的保護效益。

二、 新型流感模擬疫苗核心文件

(一) 保護效力之證實(Proof-of-Concept of Protection)

1. 應以適當之動物模式（雪貂為較佳之動物模式）執行病毒攻擊性試驗（challenge studies），以支持新型流感模擬疫苗具有保護效益。當臨床使用佐劑時，應於病毒攻擊性試驗中評估佐劑在有效性上所扮演之角色。
2. 應先以疫苗同種病毒 (homologous vaccine virus) 執行病毒攻擊性試驗。
3. 必要時，宜選擇一或多個異種病毒 (heterologous viruses) 執行病毒攻擊性試驗以提供疫苗是否具有交叉保護效力(cross-protection)。
4. 執行攻擊性試驗，宜評估（但不限於）試驗動物之病毒排放(viral shedding)，體溫、體重之減少、行為及臨床之症狀如打噴嚏及白血球數目等參數。
5. 攻擊性試驗也應收集免疫反應數據，以了解抗體反應與疾病之關聯性。
6. 攻擊性試驗數據建議於進入臨床試驗前完成。

(二) 臨床前免疫反應

1. 進入臨床試驗前，需要至少一種小型動物（例如雞、小鼠、雪貂等）的免疫性試驗數據。
2. 免疫性試驗內容包含探討劑量的選擇，以及投與第一劑之後多一劑(或以上)之作用。
3. 動物免疫性試驗亦可支持生產製程的一致性，尤其是在製程確效方面。故應檢附最先之三批次新型流感模擬疫苗之免疫力試驗數據以證明產品製程的一致性。
4. 臨床前免疫反應試驗應評估體液性以及/或細胞性（humoral and/or cell mediated）之免疫反應，評估項目應包括血清陽轉率（seroconversion rates）、幾何平均抗體值（geometric mean antibody titers）或細胞性之免疫反應（cell-mediated immunity）。若可行，宜評估產生保護效益之功能性免疫反應，如中和性抗體（neutralizing antibodies）⁸。
5. 以動物模式所產生之免疫反應不一定能預測在人體之免疫反應及臨床保護效益⁸。

(三) 臨床前安全性考量

1. 裂解（split）或次單元（subunit）疫苗的製程與一般已上市流感疫苗或與已有上市許可之模擬疫苗製程相似，則可考慮不需再執行常規的臨床前安全性試驗。

2. 如疫苗是由一全新製程生產或全新的劑型時，則需執行完整之臨床前安全性試驗。
3. 沒有人類使用經驗之疫苗佐劑，應以佐劑單獨以及與疫苗抗原合併之兩種方式，評估安全性。
4. 完整之臨床前安全性試驗宜包括：單一劑量毒性試驗、重複劑量毒性試驗、局部耐受性試驗、藥效學試驗（包含免疫反應與保護效益，安全性藥理學試驗），生殖與發育毒性（reproductive and developmental toxicity）試驗以及基因毒性試驗（genotoxicity）和致癌性（carcinogenicity）試驗⁸⁻¹²。
5. 有關臨床前安全性試驗之試驗設計，使用動物之物種、性別、年齡、數量，劑量、給藥途徑、對照組別，試驗觀察之變相等詳細說明，可參考【WHO Expert committee on biological standardization 2005. Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines】、【ICH Harmonised Tripartite Guideline S5A】以及本署【藥品非臨床試驗安全性規範】等相關規範⁸⁻¹²。
 - (1) 單一劑量毒性試驗宜至少使用一種動物，其目的為測試並發現人體使用之安全劑量。若試驗當中發現毒性作用時，則應進一步確定劑量與反應之關係^{9,10}。
 - (2) 重複劑量毒性試驗中使用之動物物種，應選擇對疫苗抗原足以產生適當免疫反應者，宜使用兩種（或以上）的哺乳類動物來證實，一種為齧齒類【例如大鼠（rat）或小鼠（mouse）】，另一種為非齧齒類動物（例如兔子），雄、雌兩性動物的數量須相同，每個劑量組使用雄、雌各10隻或以上動物。投予途徑應與未來人體臨床使用的給予途徑相同。劑量範圍應至少評估至未來人體臨床使用的最高劑量。投予次數應不少於未來人體臨床使用的次數。試驗中應包括對照組。觀察與檢驗項目建議包括：每日觀察試驗動物的症狀，記錄試驗動物顯示的毒性及藥效作用，定期測量動物的體重及食物消耗量，進行血液檢驗，進行血清生化檢驗、免疫生成反應以及組織病理檢驗等^{8,9,10}。
 - (3) 流感疫苗給予對象為有懷孕可能或屆於懷孕年齡層婦女時，需要執行生殖毒性試驗⁹。執行生殖與發育毒性試驗時，宜使用兩種的哺乳類動物，一種為齧齒類（例如大鼠或小鼠），另一種為非齧齒類動物（例如兔子），每個劑量組需16-20隻懷孕動物¹¹。投予途徑應與未來人體臨床使用的給予途徑相同。劑量範圍應至少評估至未來人體臨床使用的最高劑量。投予次數為臨床投予次數+1。投予疫苗之時間次數應在胚胎著床至硬腭（hard palate）閉合以及懷孕結束之間，同時需考量動物交配前投予以及追加接種之必要性。觀察與檢驗項目建議包括：幼胎子宮外生存力、幼胎吸收耗損、流產、胎兒體重以及外觀形體等^{8,11,12}。
 - (4) 安全性藥理學試驗評估疫苗對於生命功能維持系統之影響。當疫苗顯示會影響生理功能（例如：中樞神經系統、呼吸系統、心血管系統、腎臟功能）時，應執行安全性藥理學試驗^{8,9}。
 - (5) 基因毒性試驗和致癌性試驗原則上不需執行，但若是疫苗成分中含有全新之疫苗佐劑或賦型劑時，則此新成份有可能需要執行之⁸。
 - (6) 局部耐受性試驗之評估，可以於單一劑量毒性試驗或重複劑量毒性試驗

中一併執行之。

三、 新型流感疫苗文件

- (一) 申請查驗登記時，唯一需要之臨床前試驗資料為至少一批新型流感疫苗成品之動物免疫反應試驗結果。
- (二) 於上市後繼續生產期間，應執行連續至少三批成品之動物免疫反應試驗，以證明產品製程之一致性。

第四章 臨床試驗應提供之研究結果資訊

一、一般考量

- (一) 臨床試驗資料的審查，分為研發新型流感模擬疫苗以及新型流感疫苗二個階段進行。
- (二) 新型流感模擬疫苗核心文件中，應該包括臨床效益和安全性資料。在非流行期間取得之資料，為針對大多數無法偵測到免疫力的族群，接種新型流感模擬疫苗之臨床試驗資料。
- (三) 若新型流感疫苗與新型流感模擬疫苗具有相似的本質和相同的生產製造方式，則以新型流感模擬疫苗核心文件中的結果推估至新型流感疫苗上，將可接受。
- (四) 於新興流感期間實際使用的新型流感疫苗，應提供額外新增之臨床試驗資料，以證實其臨床效益和安全性；風險管理計畫(Risk Management Plan)應一併提供。
- (五) 由於預期不同年齡層的人，對於新興流感期間的新型流感病毒具有不同程度的部份免疫力，因此目前用於評估【去活化流感疫苗之年度變異株】申請時之評估免疫反應的標準，用來評估新興流感期間的新型流感疫苗，並不清楚是否合適。因此仍然應該努力取得任何與臨床預防效益相關的新資訊，並呈現於後續的研究設計中。
- (六) 於非流行期間，研究新型流感疫苗的免疫反應（尤其是在孩童身上）之臨床試驗計畫書，以及研究新型流感疫苗接種後所產生免疫反應和臨床效益之相關性的臨床試驗計畫書，應事先準備齊全。
- (七) 相關之臨床試驗計畫書應遵循本署之【藥品優良臨床試驗準則】。

二、新型流感模擬疫苗核心文件

於實際發生新興流感之前，欲評估新型流感模擬疫苗於臨床上保護效益的臨床試驗，實際上無法執行。所以提供一個關於描述新型流感模擬疫苗的免疫反應之詳細核心文件，對於未來新型流感疫苗的研發是必需的。

於查驗登記申請時，申請者須提供接種疫苗後六個月之免疫反應與安全性報告。

(一) 試驗族群

1. 傳統去活化流感疫苗效益評估之臨床試驗，一般受試者區分為 18~60 歲以及 60 歲以上兩個年齡層。在六個月內曾接受流感疫苗的健康志願者不得參加臨床試驗，以免疫苗的免疫反應結果評估受到干擾^{14,16}。

2. 新型流感模擬疫苗核心文件之資料，可能僅來自於 18 歲以上之健康成人，可以包括，或是不包括超過 60 歲的受試者。

3. 孩童資料

在獲得健康成人的資訊用以支持核心資料的同時，建議最好同時具有關於健康孩童安全性方面的初步資料。針對孩童之臨床試驗結果應檢送至法規單位，以支持核心資料之變更。

當新興流感發生之際，宜優先評估孩童族群對於新型流感疫苗所產生免疫反應。於查驗登記申請時，針對孩童之臨床試驗必須在適當的風險管理計畫下方可執行。

(二) 臨床試驗設計

1. 臨床試驗設計，應直接的比較不同劑量的抗原、佐劑以及各種不同的疫苗接種時程。

2. 應該要適當選擇各個臨床試驗的受試者人數，以能夠滿足其試驗目的^{15,16}。

3. 應執行年齡、族群之分層分析。

(三) 免疫反應之評估標準

1. 對於免疫反應之評估標準，目前要求至少 40 HI titer (hemagglutination inhibition titer) 以上。但是此一評估標準，對於新型流感疫苗不一定正確。

2. 在目前沒有其它評估標準可遵循的前提之下，建議接種新型流感模擬疫苗所產生的免疫反應，應該要能符合目前對於流感疫苗要求的三個免疫反應之評

估標準^{14.16}。

- (1) 於年齡層18~60歲之成年人，應執行下列的免疫反應血清學評估，並同時達到下列三個標準：
 - (i) 血清陽轉率（seroconversion）或者顯著之抗體（antihaemagglutinin antibody titer）增加之數目應>40%；
 - (ii) 幾何平均值增加>2.5倍；
 - (iii) 受試者達到HI titer \geq 40 或SRH titer $>$ 25 mm²之比率（proportion）應>70%。
- (2) 於年齡層大於60歲之老年人，應執行下列的血清學評估，並同時達到下列三個標準：
 - (i) 血清陽轉率或者顯著之抗體增加之數目應>30%；
 - (ii) 幾何平均值增加>2.0倍；
 - (iii) 受試者達到HI titer \geq 40 或SRH titer $>$ 25 mm²之比率應>60%。
3. 若以上三個標準無法同時達成，建議以其他方式分析免疫反應，如中和性抗體的測量，且於可能的範圍探討細胞免疫反應。
4. 宜選擇一個或數個臨床試驗中心，進行中和性抗體的測量。
5. 抗體分析方法宜經適當確效證明。
6. 在臨床研發過程期間，由於持續積累資訊的彙整，對於現行之疫苗免疫反應評估標準與臨床保護效益之間的相關性之假設，有可能需要重新定義之；且疫苗施打之劑量、時程、佐劑添加與否，均可能修改。
7. 研發新型流感模擬疫苗的廠商應該與法規主管單位在適當的時間進行諮詢。

(四) 預防接種時程

1. 考量到人類對於新興流感病毒均不具備抗體(naivety)免疫力，且使用的是去活化疫苗，因此在新興流感期間只接受一劑的疫苗接種可能並不恰當。
2. 必需評估初次預防接種即接受兩劑量（或更多），並且輔以佐劑之可能性。
3. 最佳劑量以及接種時程表之選擇應該依據下列幾點加以評估：

- (1) 疫苗因素：譬如抗原類型和劑量、任何佐劑含量。
 - (2) 人口因素：譬如年齡、對新型流感病毒不具備抗體之狀況。
 - (3) 客觀環境情況：例如在已經有病毒傳播、迫切必需達到免疫保護效益的地方，不同於在較不迫切的情況下（譬如前線醫療保健工作者）。
- 4.所有使用於新興流感期間的新型流感疫苗，宜具有相似的預防接種時程。

(五) 安全性評估

- 1.疫苗安全性資料庫應該要能充分反映出頻率大約1%左右之副作用。
- 2.後續安全性的評估至少應該持續追蹤6個月。
- 3.在後續的研究中，必須具體地陳述在臨床試驗發展期間，出現之任何有關安全性的新問題。
- 4.去活化新型流感疫苗中可能有thiomersal或其他佐劑存在，thiomersal的使用應侷限在極小含量。而有關佐劑之安全性問題，亦應在臨床試驗中仔細研究。

(六) 核准上市後之承諾

- 1.在新型流感模擬疫苗核准的同時，申請者應該提供完整之臨床試驗計畫書，以評估新型流感疫苗的免疫反應、預防疾病保護效益以及安全性，做為核准上市後之承諾的一部分。
- 2.於評估免疫反應時，宜對其他異種病毒株(heterologous strains)的免疫反應作進一步評估。
- 3.應追蹤完成初步接種後至少六個月的免疫生成反應，以評估是否需要追加接種。

三、新型流感疫苗文件

(一) 初期核准使用

若最後研發之新型流感疫苗和新型流感模擬疫苗相似，僅病毒株不同且接種時程並無變更時，則新型流感疫苗將以新型流感模擬疫苗的病毒變異株方式申請核准使

用，並且只著重在品管議題上審核，而無需臨床試驗的資料。

(二) 核准使用後之臨床評估

- 1.若在緊急情況下使用新型流感疫苗，則取得新型流感疫苗之免疫反應、預防疾病保護效益以及安全性資訊將非常重要。
- 2.新型流感疫苗之免疫反應、預防疾病保護效益以及安全性累積的資訊，應該是跨國、跨公司之公共衛生議題，快速的分享資訊所得將有助於提供新型流感疫苗後續的研發、研究預防接種時程變更等。

(三) 免疫反應評估標準

- 1.當新型流感疫苗的供應足夠所需時，申請者應執行各個年齡層以及高危險族群之免疫反應研究。
- 2.宜優先評估孩童之免疫反應。
- 3.適當的臨床試驗計畫書應事先準備妥當。若新型流感模擬疫苗適合使用於新興流感期間，則之前研發新型流感模擬疫苗的核心文件應依據新的資訊加以補充。
- 4.初期的新型流感疫苗接種後免疫反應資訊，應該盡速送達法規單位，提供做為劑量調整建議的再次評估。
- 5.在臨床試驗納入的受試者應該小心追蹤其流感症狀的發生。由這群受試者所獲得的資訊，應該用來研究提供足夠保護效益所可能需要的免疫學評估標準。

(四) 臨床保護效益

- 1.於新興流感期間，將會有不同廠商提供的新型流感疫苗，同時在不同的地區接種注射，因此最後只能評估施與預防接種後整體的預防疾病效益。
- 2.有關疾病的診斷以及偵測疾病的方式，宜事先定義清楚並且一致性使用。
- 3.在新興流感期間，有可能需要重新思考其疾病的診斷以及偵測疾病的方式是否適當而加以重新定義之。
- 4.臨床上的指標宜包括針對不同年齡所分析之罹病率及死亡率，以及住院的比率。

(五) 安全性評估

1. 因為新型流感模擬疫苗在臨床試驗中受試者的人數有限，因此其於實際使用後的安全性資訊非常的重要，尤其是高危險族群以及孩童族群的安全性資訊更需特別注意。
2. 除了評估接種疫苗之後立即產生的局部和全身性副作用以外，對於非常罕見的副作用（例如Guillain-Barré syndrome），亦需要長期追蹤評估。
3. 對於新型流感疫苗而言，大規模的安全性資料將來自於新興流感爆發期間疫苗實際使用的經驗。
4. 上市後安全性資料更新報告(PSUR)應該定期提供給法規單位。

參考文獻

¹ CPMP/VEG/4717/03 Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorization application.

² 行政院衛生署91年1月31日公告【藥品查驗登記審查準則－疫苗類藥品之查驗登記】。

³ European Pharmacopoeia 4th edition, 2002. Ph. Eur. 5.2.3. Cell substrates for the production of vaccines for human use.

⁴ WHO Expert committee on biological standardization 56th report. Biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines.

⁵ European Pharmacopoeia 4th edition, 2002. Ph. Eur. 01/2002:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated), 01/2002:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated), 01/2002:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated); Ph. Eur. 5.2.2. Chicken flocks free from specified pathogens for the production and quality control of vaccines; Ph. Eur. 2.6.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use.

⁶ CPMP/BWP/2490/00 Note for guidance on cell culture inactivated influenza vaccines.

⁷ 中華藥典第六版，民國95年。

⁸ WHO Expert committee on biological standardization 2005. Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 927, 31-63.

⁹ CPMP/SWP/465/95 Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines.

¹⁰ ICH Harmonised tripartite guideline S6: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals.

¹¹ ICH Harmonised tripartite guideline S5A: Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility.

12 行政院衛生署89年6月【藥品非臨床試驗安全性規範】第三版。

13 Elena A. Govorkova, et al. Immunization with reverse-genetics-produced H5N1 influenza vaccine protects ferrets against homologous and heterologous challenge. *Journal of Infectious Diseases*, 2006; 194:159-67.

14 CPMP/BWP/214/96 Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines.

15 EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 Guideline on clinical evaluation of new vaccines.

16 新型流感疫苗之臨床試驗. *Acta Paediatrica Taiwanica*. 2006; Vol. 47 Suppl. p.18-22