

計畫編號：DOH99-DC-1011

行政院衛生署疾病管制局九十九年度科技研究計畫

建立我國腸病毒疫苗研發之法規
諮詢及輔導機制

研究報告

執行機構：財團法人醫藥品查驗中心

計畫主持人：詹明曉

研究人員：盧青佑、賴怡君、李逸琦、詹美華

執行期間：99年1月1日至99年12月31日

*本研究報告僅供參考，不代表本局意見，如對外發表研究成果
應事先徵求本局同意*

【報告部份內容涉及研發單位的研究資訊機密，請勿上網或公開閱覽】

目 錄

中文摘要	2
英文摘要	4
壹、前言	5
貳、實施方法	11
參、結果	17
肆、結論與建議	32
伍、參考文獻	35
陸、附錄	37
期末報告個別計畫檢討與建議意見回覆.....	82

不含封面 共 82 頁

建立我國腸病毒疫苗研發之法規諮詢及輔導機制

本研究旨在查驗中心內設置腸病毒疫苗研發的法規諮詢與輔導機制，協助國內研發腸病毒疫苗，於臨床前及臨床試驗之設計與申請進行法規諮詢輔導，以解決疫苗研發所面臨之法規科學問題。並針對腸病毒疫苗提出專一性規範草案，以配合腸病毒疫苗之試驗及採購，俾利腸病毒疫苗順利完成國內之新藥查驗登記。相關成果敘述如下：

- 一、 查驗中心完成【腸病毒 71 型疫苗審查參考要點】之法規研擬，內容包括「腸病毒 71 型疫苗之臨床前審查重點及考量」及「腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點」。
- 二、 截至 10 月底止，查驗中心完成國家衛生研究院疫苗研發中心所提 10 件腸病毒 71 型疫苗研發之法規諮詢案件，以及國光生物科技股份有限公司所提 1 件腸病毒 71 型疫苗研發之法規諮詢案件；均已提供書面建議。此外，共參加了 7 場由國家衛生研究院召開之「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」，提供法規建議。
- 三、 邀請疫苗研究之學者專家擔任查驗中心「疫苗專家諮詢委員會」委員，於 99 年 11 月 15 日召開「腸病毒 71 型疫苗專家諮詢會議」。
- 四、 針對國家衛生研究院疫苗研發中心所提之腸病毒 71 型疫苗研發

諮詢申請，腸病毒疫苗專案工作小組建立腸病毒疫苗快速審查機制，採互動式審查及分階段資料送審的方式，提供研發單位最及時之法規諮詢及輔導服務。經由上述之輔導及審查機制，國衛院疫苗研發中心於 99 年 7 月提出腸病毒 71 型疫苗之 IND 申請，並於 99 年 10 月經衛生署核准執行。

關鍵詞：腸病毒 71 型，腸病毒疫苗，經濟評估，法規諮詢

Development of Enterovirus Vaccine in Taiwan: Regulatory science development and consultation

The study has two purposes: (1) to set up the regulatory framework and the licensing procedures for the development of enterovirus vaccine product in Taiwan, and (2) to provide consultation services to the vaccine research and development team for the marketing approval. According to the expected strategy and project contents, CDE accomplished several important achievements from January 1, 2010 to December 31, 2010:

1. One regulatory draft about EV71 vaccine regulatory issues were addressed for recommendations of policy making and improving the regulatory environment in Taiwan.
2. CDE establishes the “EV71 Vaccine Task Force Working Group” to provide 10 regulatory consultation services to the EV71 vaccine researches from NHRI and ADIMMUNE CORPORATION (ADIM). In addition, CDE attends 7 meetings to discuss with TFDA and NHRI prior to the submission of the EV71 vaccine’s dossier from NHRI. The goal of meeting is to assist NHRI in solving the possible difficulties and challenges occurring during the development phases of vaccine product.
3. One Issue-Oriented Advisory Committee Meeting (IOACM) has been held with experts on November 12, 2010.
4. CDE provides “early and frequent consultation”, “rolling review mechanism” and “priority review” to build up a fast track for EV71 vaccine IND review. The mechanism assists the NHRI’s EV71 vaccine IND application to get the approval by DOH in October.

Keywords: Enterovirus 71, vaccine, regulatory consultation

壹、前言

腸病毒 (enteroviruses) 為一群病毒的總稱，屬於小 RNA 病毒科 (Picornaviridae)。在 1997 年以前，被分類的腸病毒共有 60 餘型，包括小兒麻痺病毒 (Poliovirus) 共 3 型 (1 至 3 型)；克沙奇病毒 (Coxsackievirus)，含 23 種 A 型 (A1 至 A22 型，A24 型) 及 6 種 B 型 (B1-B6 型)；伊科病毒 (Echovirus) 共 30 型 (1 至 33 型，但 8、10 及 28 型除外) 及腸病毒 (Enterovirus) (68 型~) 等。近年來又陸續發現多種型別，依據基因序列分析結果將之重新歸類，分為人類腸病毒 A、B、C、D (Human enterovirus A、B、C、D) 型，其中腸病毒 71 型 (Enterovirus Type 71) 被歸類於人類腸病毒 A 型。

人類感染腸病毒後的臨床表現很多樣，其中很多是無症狀，有些則只有發燒或類似一般感冒症狀，但有些則會出現特殊的臨床表現，如手足口病 (hand-foot-mouth disease)、泡疹性咽峽炎 (herpangina)、無菌性腦膜炎、病毒性腦炎、肢體麻痺症候群、急性出血性結膜炎 (acute hemorrhagic conjunctivitis)、嬰兒急性心肌炎及成人包膜炎、流行性肌肋痛 (epidemic pleurodynia)、急性淋巴結性咽炎 (acute lymphonodular pharyngitis)、發燒合併皮疹 (febrile illness with rash) 等。在所有腸病毒中，除了小兒麻痺病毒之外，以腸病毒 71 型最容易

引起神經系統的併發症。

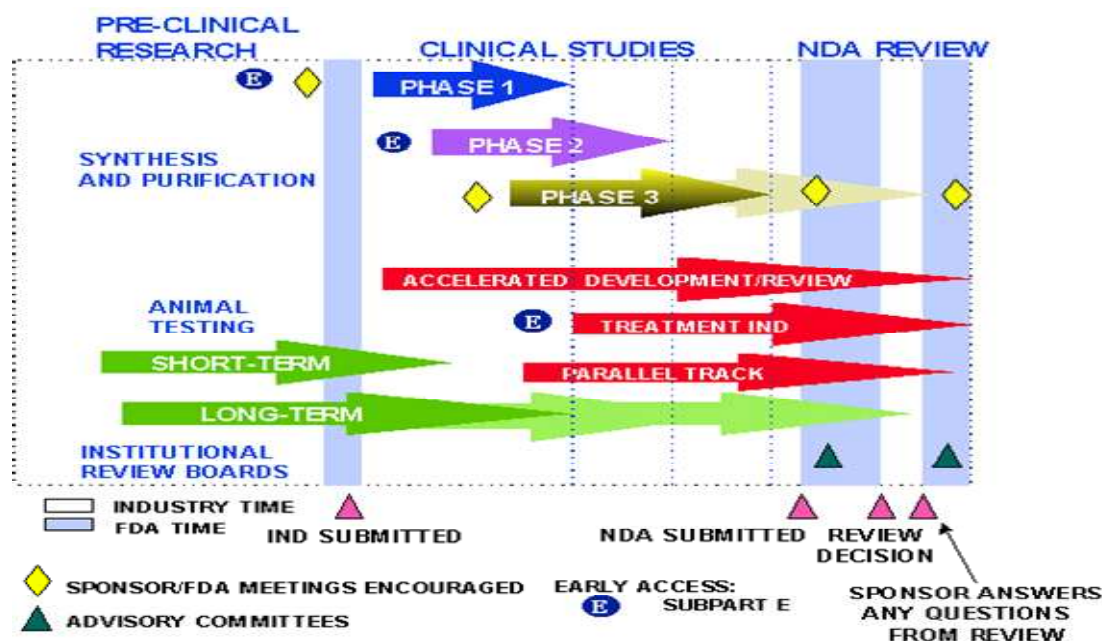
衛生署疾病管制局的資料顯示 [1]：臺灣全年都有感染個案發生，所以腸病毒感染症儼然已是台灣地方性的流行疾病之一。依據臺灣歷年監測資料顯示，幼童為感染併發重症及死亡之高危險群體，重症致死率約在 3.8%至 25.7%之間。引起腸病毒感染併發重症之型別以腸病毒 71 型為主，克沙奇病毒居次；一般腸病毒感染主要常見症狀為手足口病或泡疹性咽峽炎。由全國五百餘個定點醫師監視系統資料顯示，腸病毒疫情每年約自 3 月下旬開始上升，於 5 月底至 6 月中達到高峰後，即緩慢降低，而後於 9 月份開學後再度出現一波流行。以年齡層分析，患者以 5 歲以下幼童居多，約佔所有重症病例 90%；在死亡病例方面，以 5 歲以下幼童最多。

腸病毒感染目前的治療以支持療法為主（如退燒、止痛、輸液治療等），並沒有針對腸病毒的特定藥物。目前有學者利用腸病毒 71 型感染症的動物模式，以分析多種藥物的治療效果 [2]。絕大多數患者會在發病後 7 到 10 天內自行痊癒，僅有少數患者會出現嚴重併發症。有關嚴重併發症患者的治療，目前國內已建立處理準則 [3]。

有鑑於我國每年夏季均出現腸病毒疫情，尤其是腸病毒 71 型常造

成幼兒併發重症，甚至死亡，衛生署疾病管制局自 2001 年開始，即著手研發腸病毒疫苗。未來腸病毒疫苗一旦開發成功，可望透過疫苗接種，以減少因感染腸病毒而造成的嬰幼兒重症及死亡個案。目前，疾病管制局血清疫苗研製中心與國家衛生研究院疫苗研發中心在細胞培養腸病毒 71 型疫苗之開發上已累積相當成果，有機會成為第一項完全由我國自行研發成功的疫苗，因此具有實質的指標意義。(資料來源：台灣人用疫苗研發(含量產技術)計畫)。

疫苗產品上市前之研發過程非常冗長(品質管制及臨床前研究約需 5-7 年、臨床研究約需 3-5 年)，在經由細胞培養技術製備初型腸病毒疫苗後，需進行臨床前研究 (Pre-Clinical Research) 及臨床研究



(圖片資料來源：美國食品藥物管理局)

(Clinical Studies)；研發單位在進行臨床研究之前，需要送臨床試驗

計畫書以進行「臨床試驗計畫審查」(Investigational New Drug Application Review, IND Review)，並在完成 phase III 臨床試驗之後、產品上市前要進行新藥查驗登記審查 (New Drug Application Review, NDA Review) 以取得產品上市許可。研發者需要提供完整詳細的資料，包括：試驗設計、化學製造管制、藥物動力學、藥理、毒理、臨床及統計等資料，並經過 IND 及 NDA 的審查。

疫苗研發過程的每一步驟，均需要相關環境之配合，除試驗設計外，更需要跨領域專業人員提供臨床試驗、查驗登記等相關法規之指導。疫苗無論是國內自行研發或引進國外廠商於國內研發，研究單位及業者在研發的關鍵性階段如果能獲得法規諮詢及相關輔導服務，解決研發過程所遭遇之困難，將能有效縮短產品上市時間、降低疫苗開發的成本。

目前國際上並無腸病毒 71 型疫苗，亦無腸病毒疫苗之法規準則。在查驗登記相關法規方面，可供參考的一般準則為 WHO 之“Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations”；國內相關準則為「藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記」[3]。本計畫將以現有的法規為基礎，配合研發單位的初步成果與專家意見，期能提供臨床前與臨床試驗之法規諮詢輔導。

本計畫將設立專案工作小組，該小組主要負責腸病毒疫苗相關產品研發的法規諮詢輔導，並協助衛生署設立相關法規管理結構及框架之工作，此外，本計畫將建立問題導向之專家諮詢委員會議制度，提供研發單位及廠商與品質及製程管制、病毒學、醫學等各領域專家進行科學討論之機會，以解決研發過程所遭遇之困難。本計畫之執行將協助腸病毒疫苗計畫解決研發過程中所遭遇之臨床前及臨床試驗設計有關的法規問題、建立國內臨床試驗及法規管理等相關機制，加速腸病毒疫苗產業之發展。

本計畫年度工作目標與項目：今（99）年之年度工作目標是建立法規諮詢機制及提出我國腸病毒疫苗審查規範，以促使腸病毒疫苗能儘速試驗上市，因此，預期執行下列事項：

- （1）成立腸病毒疫苗專案工作小組（Enterovirus Vaccine Task Force Working Group）。
- （2）成立專家諮詢委員會（Issue-Oriented Advisory Committee）。
- （3）提供各單位腸病毒疫苗研發的法規諮詢。
- （4）提出「腸病毒 71 型疫苗查驗登記之審查考量重點」建議草案。

(5) 建立腸病毒疫苗快速審查機制。

貳、實施方法

一、實施方法及進行步驟

(一) 成立腸病毒疫苗專案工作小組 (Enterovirus Vaccine Task Force Working Group) :

執行本計畫所有工作項目，工作小組核心成員至少由查驗中心一位熟悉相關法規之專案經理、1 至 2 位生醫領域臨床前審查員／研究員及 1 至 2 位臨床醫師／研究員組成。由 1 位臨床醫師擔任本項疫苗產品工作小組之負責人，專案經理負責計畫溝通、協調及諮詢聯絡窗口。

(二) 成立專家諮詢委員會 (Issue-Oriented Advisory Committee) :

1. 由查驗中心針對腸病毒疫苗產品之特定研發議題，邀請國內外疫苗含技術專家委員與衛生主管機關之單位代表（例如：衛生署藥政處、衛生署疾病管制局、衛生署藥物食品檢驗局等）擔任諮詢委員會之委員。
2. 由查驗中心腸病毒疫苗專案工作小組負責召開「腸病毒疫苗產品專家諮詢會議」。
3. 會議運作方式：

(1) 就查驗中心提供法規諮詢輔導之腸病毒疫苗產品研發進度及特定議題，建立問題導向之諮詢及溝通機制。

(2) 委員將針對疫苗有關產品之品質製程管制、藥理、毒理、病毒學、醫學、法規及管理之問題進行討論並交換意見。

(3) 會議將邀請研發單位列席。記錄將成為未來疫苗相關產品上市申請審查時的重要參考。

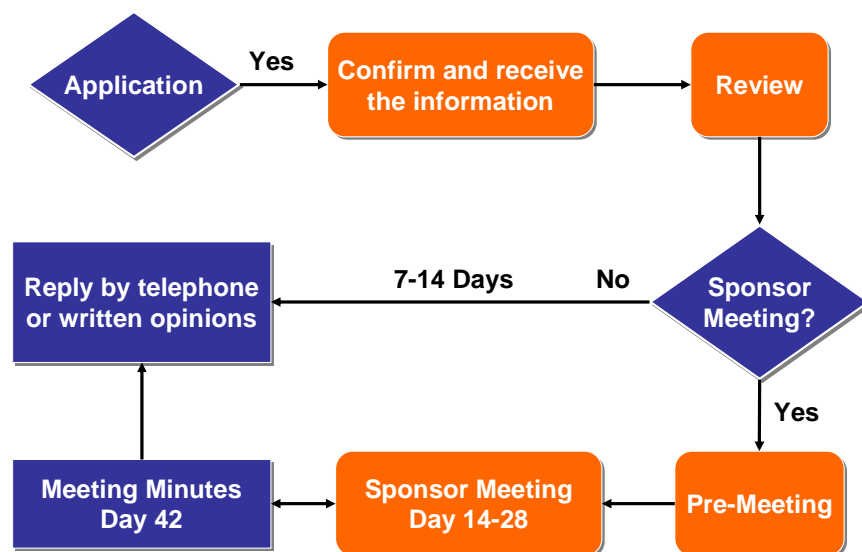
(三) 提供腸病毒疫苗研發的法規諮詢：

腸病毒疫苗申請產品上市，目前可參考國內之現行法規「藥品查驗登記審查準則」以及「藥品查驗登記審查準則－疫苗類藥品之查驗登記」。惟疫苗研發過程中，若能及早了解臨床試驗以及查驗登記之法規要求，可縮短研發時程，因此查驗中心適時提供研發單位法規之諮詢服務，例如評估研發單位其臨床前試驗以及臨床試驗計畫書之可行性，並提供查驗登記須準備之相關文件等相關法規之輔導。

1. 研發單位應提供諮詢必要的資訊：如明確之議題及相關之背景說明、國內外相關文獻或資料。
2. 運作重點：

- (1) 於計畫開始執行時，先邀請腸病毒疫苗主持人進行計畫進度報告，以瞭解其研發進度以及疫苗研發過程所面臨之法規瓶頸。
- (2) 建立腸病毒疫苗產品諮詢輔導，預先協調並建立雙方相互配合作業之共識。
- (3) 腸病毒研發單位向查驗中心提出諮詢服務時，應以書面方式提供諮詢議題與相關背景資料。
- (4) 查驗中心之腸病毒疫苗工作小組應就所提出之問題進行內部討論，並以書面回覆或召開諮詢會議。
- (5) 各項會議記錄將成為未來腸病毒疫苗申請產品上市時的重要參考。

3. 諮詢案件審理之流程如下：



(四) 提出「腸病毒 71 型疫苗查驗登記之審查考量重點」建議草

案：

1. 由腸病毒疫苗專案工作小組負責草案特定議題之討論
或研擬工作

(1) 參加各界舉辦與疫苗研發及產品相關之研討會及專
題演講。

(2) 瞭解國內腸病毒疫苗研發及法規現況。

2. 瞭解國外研發及法規現況

(1) 與國內外研發及法規、管理相關單位及機構進行交流
合作。

(2) 邀請國外與疫苗產品研發及管理相關主管機關人
員、研發單位專家、學界來訪。

(3) 進行國外研發現況及法規研擬相關資料之蒐集及追
蹤。

3. 完成「腸病毒 71 型疫苗查驗登記之審查考量重點」建
議草案

(1) 運用文獻分析法 (Archival Research) 及資料交互參
照法 (Cross Reference) 進行本項工作；

(2) 預計於 99 年 8 月完成草案初稿工作。

- (3) 草案初稿完成後將召開專家諮詢委員會，於會前提供草案內容諮詢專家，並召開專家諮詢委員會進行討論、決議。
- (4) 依委員會意見整理修改後，提送藥政主管單位參考及公布草案，以徵求各界意見。
- (5) 協助藥政主管單位就各界對草案所送意見進行回覆，並完成最後的草案內容修改。

(五) 建立腸病毒疫苗快速審查機制：

由腸病毒疫苗專案工作小組負責腸病毒疫苗快速審查機制特定議題之討論或研擬工作；工作內容如下。

1. Early and frequent consultation：依研發者需要求，提供早期且頻繁的諮詢服務。
2. Rolloing review mechanism：法規單位與研發者之間往返互動的審查，此方式一方面可使研發者及早瞭解產品上市應達到的法規標準，另一方面可協助研發者減少於研發過程錯誤所導致不必要的損失。
3. Priority review (NDA registration)：於新藥查驗登記階段可採優先審查的機制，允許以分階段送審方式進行審查，縮短審查時間。

二、執行進度控管及追蹤：

- (一) 本計畫執行期間由計畫主持人全程負責執行進度的協調、督導，及對外報告。並由協同主持人協助統籌計畫執行、並進行執行進度的追蹤管理，以期完成計畫預定目標。
- (二) 為執行本項計畫，除直接參與計畫執行之人員外，查驗中心其他成員，包括：(1) 負責化學製程管制、藥理、毒理等各項「臨床前」試驗的審查工作的基礎醫學組、(2) 負責臨床試驗審查的臨床組、(3) 負責控制案件審查時程、提供案件審查所需參考的法規資料、擔任對外溝通窗口的專案組，都將適時支援。

叁、結果

本研究旨在財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）內設置腸病毒疫苗研發的法規諮詢與輔導機制，協助國內研發腸病毒疫苗，於臨床前及臨床試驗之設計與申請進行法規諮詢輔導，以解決疫苗研發所面臨之法規科學問題，並針對腸病毒疫苗提出專一性規範草案，以配合腸病毒疫苗之試驗及採購，俾利腸病毒疫苗順利完成國內之新藥查驗登記。本計畫今年度已有之成果敘述如下：

1. 成立腸病毒疫苗專案工作小組（Enterovirus Vaccine Task Force Working Group）：

查驗中心已於一月成立腸病毒疫苗專案工作小組（Enterovirus Vaccine Task Force Working Group）。成員包括二位臨床醫師、一位資深的生物製劑審查員、及一位專案經理。本工作小組的主要任務是：提供人用疫苗產品研發相關的法規諮詢及輔導，並協助衛生署設立相關法規管理結構及框架之工作。

2. 成立專家諮詢委員會（Issue-Oriented Advisory Committee）：

2.1. 查驗中心針對疫苗產品之特定研發議題，邀請國內疫苗臨床及學者專家擔任諮詢專家，一聘二年；已於去年底前完成發聘工作。受邀為查驗中心與疫苗產品有關之專家顧問包括：

林敏雄主任（國泰綜合醫院家庭醫學科）、王志堅部主任（三軍總醫院小兒部）、李慶雲名譽教授（台大醫學院小兒科）、林奏延院長（林口長庚兒童醫學中心）、劉永慶主任（雙和醫院感染科）、黃富源資深主治醫師（馬偕紀念醫院小兒科）、黃立民教授（台大醫院小兒部）、黃昭蓮研究員（中研院分生所）。另外，查驗中心也曾就相關特定議題諮詢施信如教授（長庚大學醫學生物技術暨檢驗學系）。

- 2.2. 原預定於上半年召開一次專家諮詢會議，惟因上半年執行計畫時，並無特定議題需召開專家會議以獲得專家意見，故未舉行。
- 2.3. 查驗中心於 11 月 15 日下午三時正於查驗中心第一會議室召開「腸病毒 71 型疫苗專家諮詢會議」，針對本中心所完成之「腸病毒 71 型疫苗查驗登記之審查考量重點」建議草案，就不活化腸病毒 71 型疫苗臨床前所須執行之測試項目及臨床試驗設計等內容，邀請專家提供建議。與會人員包括：(1) 何美鄉研究員、李慶雲教授、張鑾英醫師、黃立民教授、黃昭蓮研究員、黎煥耀教授、蘇銘嘉教授等七位學者專家，(2) 行政院衛生署食品藥物管理局及疾病管制局等主管單位代表，(3) 財團法人國家衛生研究院、國光生物科技股份有限

公司、基亞生物科技股份有限公司等研發單位／廠商代表、
(4)查驗中心腸病毒疫苗專案工作小組成員及生物製劑審查
員。會議中針對查驗中心所提「不活化腸病毒疫苗之臨床前
審查重點及考量(草案)」、「腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計
參考要點(草案)」進行報告及討論，並就 Cross-reactivity of
EV71 to human brain tissue 議題交換意見。會議紀錄詳如附
件一。

3. 提供各單位腸病毒疫苗研發的法規諮詢：

今年到目前為止，查驗中心共受理回覆 10 件 71 型腸病毒疫苗的法規諮詢案。其中，9 件諮詢案的申請單位為國家衛生研究院（以下簡稱國衛院）疫苗研發中心，1 件來自國光生物科技股份有限公司。

3.1. 國衛院申請諮詢的目的分別為：(1) 第一次 CMC rolling review、(2) 第二次 CMC rolling review、(3) 諮詢第一期臨床試驗設計，提供 protocol synopsis、(4) 第一期臨床試驗設計修正，提供預計修正之內容、(5) 第三次 CMC rolling review、(6) 提供第四版 EV71vac CMC roll-in review 文件與兔子模式毒理試驗最終報告 (7) 提供最終 4 份病毒種庫確效測試的報告、(8) 提供新批次之 batch production

record、(9) 提供 in-use stability 試驗計畫書以及報告。查驗中心皆已提供法規建議函覆申請，各項諮詢摘要如下：

(1) 國家衛生研究院疫苗研發中心 98 年 12 月 16 日提供細胞培養腸病毒 71 型疫苗 (EV 71 vaccine) 之 CMC 第一次 rolling review 文件向中心提出諮詢 (97CONS03026.9 諮詢案)。本案查驗中心已於 99 年 1 月 16 日回覆 (藥查專字 990002 號函)，對於提供的各項 cell banking 與 virus seed system 的檢測項目與結果等文件提供審閱建議。

(2) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 1 月 19 日提供 EV 71 vaccine CMC 部分第二次 rolling review 文件，向查驗中心提出諮詢 (97CONS03026.10 諮詢案)。本案查驗中心已於 99 年 2 月 12 日回覆 (藥查專字 990054 號函)，對於本次提供的品質測試項目與試驗流程進行審閱並提供修正建議。

(3) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 1 月 28 日提出，為提供 EV 71 vaccine 之臨床試驗設計摘要 (protocol synopsis)，請查驗中心提供修正建議 (97CONS03026.11 諮詢案)。本案查驗中心已於 99

年 2 月 9 日回覆（藥查專字 990052 號函），查驗中心建議：於前三位受試者（Block A）應以 one by one 的方式進行疫苗施打，等確定安全性可接受後，再繼續施打 Block B 之 7 位受試者，建議此 10 位受試者均在同一試驗醫院執行，以利即時掌控部並分析不良反應；並對各時間點之檢測項目提供修正建議。

(4) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 4 月 29 日提出，對於前次提出之臨床試驗設計進行修正，諮詢查驗中心是否可接受？（97CONS03026.12 諮詢案）。本案查驗中心已於 99 年 5 月 7 日回覆（藥查專字 990150 號函），查驗中心建議：對於試驗更改為進行兩個劑量（增加低劑量組別）之研究，先施打低劑量予第一位受試者（Block A）後觀察七天，再進入 Block B...等相關試驗設計可以接受，但請疫苗中心註明 DSMB 之評估是在 Block C 所有受試者接受第二季疫苗後 15 天開始進行。

(5) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 4 月 29 日提供 EV 71 vaccine CMC 部分第三次 rolling review 文件，向查驗中心提出諮詢（97CONS03026.13 諮詢案）。本

案查驗中心已於 99 年 6 月 11 日回覆（藥查專字 990182 號函），查驗中心建議：對於目前執行的 EV71 儲存 9 個月之樣本進行 EM examination 的結果有疑慮，應請熟悉操作之單位重新執行 EM examination；另外，對於 EV71vac bulk 及 drug product 的安定性試驗中第一個月有急速下降，但後續至第三個月有維持穩定，應要提出適當的解釋，並持續監控其安定性。

(6) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 6 月 29 日提供 EV 71 vaccine CMC 部分第四次 rolling review 及兔子模式毒理試驗報告文件，向查驗中心提出諮詢

（97CONS03026.14 諮詢案）。本案查驗中心已於 99 年 7 月 30 日回覆（藥查專字 990234 號函），查驗中心建議：對於本次提供之諮詢文件中，兔子試驗動物之 CK 值增加的狀況、dosing site 有 inflammation, perimysium, foci, eosinophils infiltration, periomysium, foci 之現象，具有藥物相關性，另外 3. 組織病理學報告顯示，在高及低劑量組試驗動物的 sciatic nerve，有 infiltration, eosinophils, perinerval, 之現象，上述現象要於臨床試驗時有 close monitor，

並於 ICF 中載明。另外，對於試驗報告中的呈現內容有不清楚的地方，亦請疫苗中心載明及釐清。

(7) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 7 月 30 日提供 EV 71 vaccine 最終四份病毒庫確效測試報告文件，向查驗中心提出諮詢 (97CONS03026.15 諮詢案)。本案查驗中心已於 99 年 8 月 19 日回覆(藥查專字 990252 號函)，查驗中心建議：本次諮詢文件相關試驗報告內容無太大疑慮，惟請疫苗中心要補其報告中應有之 QA 確認之簽名紀錄。

(8) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 8 月 25 日提供 EV 71 vaccine 新批次之 batch production record 報告文件，向查驗中心提出諮詢 (97CONS03026.16 諮詢案)。本案查驗中心已於 99 年 9 月 10 日回覆(藥查專字 990278 號函)，查驗中心建議：本次諮詢文件中，新一批的產品濃縮與病毒不活化步驟略有不同，請疫苗中心說明修改製程的理由及對產品的影響。另外，有部份分析報告未完成，亦請疫苗中心需於後續檢送。

(9) 國家衛生研究院疫苗研發中心 99 年 10 月 8 日提供 EV 71 vaccine 提供 in-use stability 試驗計畫書以及報

告，向查驗中心提出諮詢（97CONS03026.17 諮詢案）。本案查驗中心已於 99 年 10 月 29 日回覆（藥查專字 990382 號函），查驗中心建議：目前提供 EV 71 vaccine In-use stability 之試驗結果，根據其試驗結果顯示疫苗使用 8 小時仍維持其安定性。唯建議應增加無菌試驗樣本數。

3.2. 國光生物科技股份有限公司 99 年 10 月 5 日提出腸病毒疫苗製程中，對於細胞庫與病毒庫的檢測項目與測試執行單位的要求為何等議題諮詢查驗中心（99CONS10110 諮詢案），本案查驗中心已於 99 年 10 月 14 日提供書面意見回覆。查驗中心建議：國光生技公司研發之腸病毒 71 型疫苗，使用 Vero cell 為宿主細胞，細胞庫及病毒庫的建立，應有適當之測試來確保其品質。對於測試的方法須有確效試驗認證，並且執行單位與步驟要符合 GLP 的規範。

4. 查驗中心應要求，就國衛院腸病毒 71 型疫苗 IND 的申請相關事宜，參與會議討論，並提出建議。本年度截至目前為止，查驗中心同仁共參加了 7 場「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」，本會由國衛院負責召開，食品藥物管理局康照洲局長、或鄒玫君組長、或疾病管制局人員擔任主席。各次會議召開之日期及會議討論議

題表列如下：

會議日期	討 論 議 題
99/1/12 (第二次)	由國衛院報告 rolling review 預計之進度，及臨床試驗 PI 與 CRO 公司洽詢的進度。
99/3/2 (第三次)	由國衛院進行(1)腸病毒 71 型疫苗 IND 申請意見回覆、(2)腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃、(3)國衛院疫苗研發中心 GMP 評鑑改善等三項報告。(會議紀錄詳如附件二)
99/4/1 (第四次)	<ul style="list-style-type: none"> • 由國衛院進行(1)腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度、及(2)腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃等二項報告。 • 由查驗中心報告國衛院第二次 CMC 意見回覆之委員意見。 • 會議紀錄詳如附件三
99/5/6 (第五次)	<ul style="list-style-type: none"> • 由國衛院進行(1)腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度、(2)腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃、(3)腸病毒 71 型疫苗 GMP 軟體評鑑申請、(4)腸病毒 71 型疫苗綜合等四項報告。 • 由查驗中心針對國衛院病毒 71 型疫苗規格之部份議題進行報告。 • 會議紀錄詳如附件四
99/6/8 (第六次)	<ul style="list-style-type: none"> • 由國衛院進行(1)腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度報告、(2)腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃報告、(3)疫苗研發中心 GMP 評鑑改善報告。 • 由查驗中心針對國衛院病毒 71 型疫苗 CMC 部份提供建議。 • 會議紀錄詳如附件五
99/7/15 (第七次)	<ul style="list-style-type: none"> • 由食品藥物管理局藥品組針對腸病毒 71 型疫苗 IND 諮詢輔導背景進行說明。 • 由國衛院報告腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度。 • 由查驗中心報告腸病毒 71 型疫苗審查作業。 • 由食品藥物管理局風管組報告 GMP 查核進度。

會議日期	討 論 議 題
	<ul style="list-style-type: none"> • 會議紀錄詳如附件六
99/8/27 (第八次)	<ul style="list-style-type: none"> • 由食品藥物管理局藥品組報告腸病毒71型疫苗IND申請案進度。 • 由國衛院報告腸病毒71型疫苗IND申請進度及GMP評鑑改善報告。 • 由查驗中心報告腸病毒71型疫苗臨床試驗審查報告。 • 由食品藥物管理局風管組報告GMP查核進度。 • 會議紀錄詳如附件七

今年度國家衛生研究院疫苗中心研發之腸病毒71型疫苗已提出臨床試驗申請，疫苗中心於99年7月提出IND申請(查驗中心案號99IND07104)，本次IND申請案為Phase I、台灣多中心之臨床試驗(試驗中心為台大醫院與台北榮民總醫院)，試驗目的為「一項隨機、開放性之第一期臨床試驗，評估於健康受試者接種腸病毒71型疫苗(EV71)搭配含鋁鹽(AIPO4)佐劑之安全性與免疫生成性」，本試驗於99年7月22日由衛生署受理，經查驗中心初審後因有部分試驗報告有缺失，於99年8月20日由衛生署發文補件，請申請者須再針對CMC、藥毒理與臨床部分問題補件說明，後續疫苗中心於99年9月21日完成補件，查驗中心於99年9月27日完成初審報告並回覆衛生署食品藥物管理局(以下簡稱TFDA)。由於本試驗為第一次投予人體之新疫苗產品，依據TFDA規範，須經藥品諮詢委員會討論，因此本案於99年9月29

日於第 1013 次藥品諮詢會員會提會討論，於會中查驗中心對本案進行案件審查結果口頭報告，並回覆委員之提問，本次 TFDA 亦請疫苗中心於當場回覆委員會之提問，本次會議決議為試驗准予執行，後續衛生署於 99 年 10 月 26 日發核准函文予疫苗中心。

5. 拜訪研發單位：

5.1. 國衛院疫苗研發中心的實地參訪安排：

參訪日期是 6 月 21 日。本次主要目的是參訪疫苗研發中心的先導工廠。由先導工廠先進行廠區介紹，後進入先導工廠參觀以病毒性疫苗製劑區中 EV71 疫苗原液製造與成品製造為主的部份，最後並進行綜合討論（紀錄詳如附件八）。

5.2. 拜訪清華大學基因與組織工程實驗室：

參訪日期是 10 月 12 日。本次參訪主要目的是瞭解清大團隊之研發現況與未來發展的規劃，參訪結果分述如下（紀錄詳如附件九）：

（1）針對腸病毒 71 型疫苗的發展，清大團隊是以製造腸病毒之 VLP（Virus like particle 類病毒顆粒）作為其研發技術，目前仍在臨床前試驗的開發階段。

（2）清大研究團隊表示，現階段仍是以臨床前的基礎研究為主，考量其為一學術研究單位與經費來源等問題，

未來若要進入人體之臨床研究則需以技術移轉的方式與有興趣開發此疫苗之生技製藥廠商合作，方能進一步研究與開發。

- (3) 查驗中心於參訪過程中，除了簡介臨床試驗案件申請之資料預備與行政流程外，也針對目前之研究成果進行討論，並就將來臨床試驗案的申請法規方面的要求，提供法規上的建議給研發團隊參考。

6. 提出「腸病毒 71 型疫苗審查參考要點」建議草案：

- 6.1. 查驗中心於 10 月底前完成「腸病毒 71 型疫苗審查參考要點」草案（詳如附件十）；草案分成「腸病毒 71 型疫苗之臨床前審查重點及考量」及「病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點」二部份，並於 11 月 15 日召開「腸病毒 71 型疫苗專家諮詢會議」聽取專家意見，隨後於 11 月 19 日完成草案修改，擬於近日函送與會專家、研發單位、行政院衛生署食品藥物管理局、及行政院衛生署疾病管制局參考。

- 6.2. 腸病毒 71 型疫苗之臨床前審查重點及考量（草案），係針對不活化腸病毒疫苗所寫，並不適用於腸病毒類病毒顆粒（Virus Like Particles, 簡稱 VLP）疫苗。內容分成「化學、製造與管制」、「臨床前安全性試驗及免疫反應」二個章節，分別針對：

疫苗病毒株與細胞種批系統 (Vaccine seed lots and cell banking systems) 的建立及管控、疫苗製造與管控，及免疫反應及有效性、臨床前安全性考量等部份撰寫。

- 6.3. 病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點 (草案)，係參考 WHO 之 “Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations” [5]，EMA 之 “Guideline on clinical evaluation of new vaccines” [10]；國內相關準則為「藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記」，針對腸病毒 71 型疫苗加以整理而成。建議臨床試驗之進行，仍應依第一期、第二期及第三期之順序循序漸進，並應依據衛生署「藥品優良臨床試驗準則」[11]申請國內供查驗登記用藥品臨床試驗。

7. 建立腸病毒疫苗快速審查機制。

國衛院疫苗研發中心於 98 年 12 月份向查驗中心提出腸病毒 71 型疫苗研發之諮詢申請，由腸病毒疫苗專案工作小組負責此案之法規諮詢及輔導服務。輔導諮詢的機制採互動式審查的方式 (Rolling review mechanism)，允許疫苗研發中心以分階段資料送審的方式進行審查，且針對諮詢內容與議題定期召開討論會 (約每個月一次)，查驗中心審查團隊期望藉由密集的溝通與互動討論，提供品質及製程管制、動物試驗、臨床試驗等相關法規之協助與輔導，使研

發單位及早瞭解產品進入臨床試驗應達到的法規標準。

經由上述之輔導及審查機制，國衛院疫苗研發中心於 99 年 7 月提出腸病毒 71 型疫苗之 IND 申請，並於 99 年 10 月經衛生署核准執行。

8. 其他：

8.1. 查驗中心由資深審查員詹明曉醫師及盧青佑博士，擔任腸病毒製劑保證採購五年計畫中，有關研擬腸病毒 71 型疫苗規格工作會議的委員，於 5 月 3 日參加第一次工作會議。

8.2. 查驗中心由資深審查員詹明曉醫師擔任 5 月 26 日召開之「腸病毒製劑保證採購計畫」專案審議會議之審查委員。詹醫師於會中就（1）臨床法規、（2）臨床試驗相關議題、（3）國內研發現況等 3 項，提供意見。

8.3. 國家疫苗自製暨產業發展推動方案：

查驗中心指派詹明曉醫師及詹美華企劃經理參加 9 月 14 日在疾管局 7 樓協調指揮中心由張副署長主持之【研商「國家疫苗產業發展推動架構與運作機制」會議】，並於 9 月 27 日提出疫苗產業推動方案內有關「疫苗法規查驗」之「國產疫苗輔導機制」及「健全疫苗法規，建立國產疫苗審查機制」內容（附件十一），送食品藥物管理局彙整。此外，查驗中

心由陳執行長出席 11 月 11 日在行政院召開，由張進福政務委員主持的【審查「國家疫苗自製暨產業發展推動方案」(草案)及「國家疫苗自製暨產業發展行動計畫」(草案)會議】。

肆、結論與建議

一、本計畫執行目標與工作重點包括：(1) 成立腸病毒疫苗專案工作小組 (Enterovirus Vaccine Task Force Working Group)；(2) 成立專家諮詢委員會 (Issue-Oriented Advisory Committee)；(3) 提供各單位腸病毒疫苗研發的法規諮詢；(4) 提出「腸病毒 71 型疫苗審查參考要點」建議草案；(5) 建立腸病毒疫苗快速審查機制。執行狀況符合預期進度，九十九年一月至十一月之執行進度及現況良好。

二、在法規研擬方面，本計劃完成【腸病毒 71 型疫苗審查考量重點】，內容包括「腸病毒 71 型疫苗之臨床前審查重點及考量」及「腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點」。

三、在法規諮詢及輔導方面，截至 10 月底止，查驗中心完成國內研發單位所提 18 件腸病毒 71 型疫苗研發之法規諮詢案（含七場「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」）。另外，針對國衛院疫苗研發中心之腸病毒 71 型疫苗研發諮詢申請一案，腸病毒疫苗專案工作小組建立腸病毒疫苗快速審查機制，採互動式審查及分階段資料送審的方式，提供研發單位所需之法規諮詢及輔導服務。經由上述

之輔導及審查機制，國衛院疫苗研發中心於 99 年 7 月提出腸病毒 71 型疫苗之 IND 申請，並於 99 年 10 月經衛生署核准執行。

四、腸病毒 71 型疫苗目前國際上並無腸病毒疫苗之法規準則，本計畫查驗中心藉由查考國內外的生物製劑與疫苗審查之相關法規與準則，諮詢疫苗領域之專家學者意見，盡力提供腸病毒疫苗研發現階段應有的技術性建議，並草擬出腸病毒 71 型疫苗審查參考要點之法規指引，此份法規指引相信能對國內外腸病毒產品的研發暨申請臨床試驗之技術性資料準備有實質上的幫助。

五、本計畫所擬定及執行之腸病毒疫苗快速審查機制，以國衛院腸病毒 71 型疫苗研發為例，藉由早期且密集的諮詢服務，以互動式的審查方式，確可提供研發者在研發的關鍵性階段能夠獲得法規諮詢及相關輔導服務，解決研發過程所遭遇之困難，將能有效縮短產品研發時間、降低疫苗開發的成本。

六、疫苗產品目前於國內進行查驗登記審查時，法規的援引是以國內法規為主，不足之處則會參考國際上疫苗審查之相關法規與準則（包括：WHO、ICH、US FDA、EMA…等法規單位之規範），而查驗登記審查時除了法規依據外，還須加上法規科學上的邏輯判

斷與個案審查經驗，並考量公共衛生與國民健康利益，方能對於新疫苗產品之上市許可作出最合適的判斷與建議。疫苗研發過程的每一步驟，除需要相關環境之配合，更需要跨領域專業人員提供品質及製程管制、動物試驗、臨床試驗、查驗登記等相關法規之協助與輔導。由此亦可知，發展台灣疫苗產學的同時，急需同時培養國際級疫苗審查的法規科學人才，才能同時保障及促進台灣全民健康並兼顧產業發展。

伍、參考文獻

1. 衛生署疾病管制局。腸病毒感染併發重症。(Accessed August 14, 2009, at http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease_content.asp&id=1662&mp=1&ctnode=1498)
2. 張鑾英。行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告：以腸病毒 71 型小老鼠動物模式研究其治療及預防方法 (第三年)。計畫編號：NSC 90-2314-B-002-463
3. 衛生署疾病管制局。腸病毒感染併發重症臨床處理注意事項。(Accessed August 14, 2009, at <http://www.cdc.gov.tw/public/Attachment/831713474771.pdf>)
4. 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記，民國 91 年 1 月 31 日發布。
5. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. World Health Organization Technical Report, Series No.924, 2004.
6. 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. FDA guidance for industry (2006).
7. ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceutical, 7/1997

8. CPMP Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, 6/1998
9. US FDA Guidance for Industry: Considerations for Reproductive Toxicity Studies for Preventive Vaccines for Infectious Disease Indications, 9/2000
10. Guideline on clinical evaluation of new vaccines.
EMA/CHMP/VWP/164653/2005
11. 藥品優良臨床試驗準則，民國 94 年 1 月 6 日公布

陸、附錄

附件一：腸病毒 71 型疫苗專家諮詢會議會議紀錄

附件二：99 年 3 月 2 日腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會紀錄

附件三：99 年 4 月 1 日腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會紀錄

附件四：99 年 5 月 6 日腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會紀錄

附件五：99 年 6 月 8 日腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會紀錄

附件六：99 年 7 月 15 日腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會紀錄

附件七：99 年 8 月 27 日腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會紀錄

附件八：腸病毒疫苗研發單位參訪記錄（國衛院／99 年 6 月 21 日）

附件九：腸病毒疫苗研發單位參訪記錄（清大／99 年 10 月 12 日）

附件十：腸病毒 71 型疫苗審查參考要點

附件十一：疫苗產業推動方案內有關「疫苗法規查驗」之「國產疫苗
輔導機制」及「健全疫苗法規，建立國產疫苗審查機制」

腸病毒 71 型疫苗專家諮詢會議 會議紀錄

一、時間：民國 99 年 11 月 15 日（星期一）15：00～17：30

二、地點：財團法人醫藥品查驗中心第一會議室

三、主席：陳恆德執行長

四、出席人員：

諮詢專家：何美鄉研究員、李慶雲教授、林奏延院長（請假）、
林敏雄醫師（請假）、施信如教授（請假）、張鑾英醫師、
黃玉成主任（請假）、黃立民教授、黃金鼎教授（請假）、
黃昭蓮研究員、劉清泉教授（請假）、黎煥耀教授、蘇銘嘉教授（依
姓名筆劃序）

食品藥物管理局：黃淑萍技士、張連成副審查員

疾管局：江正榮科長

財團法人國家衛生研究院：周愛湘博士、劉家齊博士、胡美華護理師、
蕭佳欣副技術師

國光生物科技股份有限公司：張金全副總經理、陳建輝副總經理、
高聖凱副總經理、沈雅慧醫務長

基亞生物科技股份有限公司：林文理總經理、蔡佳澄品質經理

醫藥品查驗中心：陳恆德執行長、林治華副執行長、詹明曉小組長、
賴怡君審查員、盧青佑審查員、李逸琦專案經理、
詹美華企劃經理

推動腸病毒製劑專案辦公室：向明博士、劉士豪先生

五、記錄：李逸琦

六、會議討論事項：

1. 不活化腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量（草案）

1.1. 於第二章中，（二）疫苗製造與管控「4.腸病毒去活化前應經由純化過程
純化病毒。」部分，是否規定每 D-antigen unit 蛋白質含量上限？

- 1.1.1. 對於蛋白質含量上限或比活性的要求應是基於安全性的考量，避免太多的 impurity 殘留在原液中。
- 1.1.2. 若要訂定比活性，應要考量是否有適當且準確的分析方法可檢測比活性。
- 1.1.3. 由於目前全球無腸病毒 71 型疫苗產品核准上市，對於比活性的值是否要訂定允收標準，建議以目前研發階段仍不需要，但可由進行研發的單位或廠商提供相關之資訊建議。
- 1.1.4. 建議於本草案中不用明訂 D-antigen unit 蛋白質含量上限，但廠商於規格中須列入比活性檢測項目，並對於檢測規格訂定及檢測結果提供資訊與說明。
- 1.1.5. 由於部分疫苗產品的製程，可能於 Harvest 階段即進行去活化步驟，建議不用特別限制在「去活化前應經由純化過程純化病毒」。
- 1.2. 於第三章（一）免疫反應及有效性部分，其中「應於第二期臨床試驗前以適當之動物模式執行病毒攻擊性試驗，來評估腸病毒疫苗的保護效力」之規定提請專家提供建議？
 - 1.2.1. 建議應評估腸病毒疫苗是否引起免疫病理反應，但不限定一定要該疫苗研發廠商執行，若有其他單位執行之結果或是文獻資料，可提供以支持疫苗使用之安全性。
 - 1.2.2. 病毒攻擊性試驗是研發過程中必定要執行的項目，建議不要特別限制在第二期臨床試驗前完成。
 - 1.2.3. 於列表中 4.2.1 藥效學試驗 (Pharmacodynamics) : Conducted in young mice and monkey，修改為 young mice “or” monkey；若未來有研究出更適切的 EV71 攻毒試驗的動物模式時，再行更改動物物種。
2. 腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點（草案）報告
 - 2.1. 第一期臨床試驗：在針對目標族群（1.5 個月至 2 歲之幼兒）進行第二期臨床試驗前，應先針對較大年齡兒童進行第一期臨床試驗；試驗設計時應逐步納入較低年齡層之兒童，在較大年齡兒童之安全性確立後，再探討較低年齡幼兒之安全性。
 - 2.2. 第二期臨床試驗：

2.2.1. 於試驗族群內容中，第二段的敘述「第 1 或第 2 劑後出現嚴重反應（如神經學反應）...或在 48 小時內出現全身性過敏反應。」，建議刪除「全身性」三字。【CDE 回應：所謂「48 小時內出現全身性過敏反應」，為引自 WHO 之” Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations”，第 57 頁之 ”a generalized allergic reaction within 48 hours of administration”，用意在於若出現全身性過敏反應，則不應施打下一劑試驗疫苗；但若僅為局部輕微之過敏反應，經試驗主持人評估後在適當安全監測下，仍可考慮施打下一劑試驗疫苗。】

2.2.2. 於安全性評估內容中，對於接種後數天之不良反應觀察，其天數可直接明列為 7 天。

2.3. 第三期臨床試驗：

2.3.1. 於療效評估段「應事先明確定義臨床症狀，如腸病毒 71 型引起之手足口症或疱疹性咽峽炎」內容，因目前腸病毒引起之臨床症狀不一定同時在手、足與口均出現病灶，建議修正為「腸病毒 71 型引起之病症」即可。

2.3.2. 對於接種腸病毒疫苗之受試者，宜追蹤其發生腸病毒重症之機率，以評估對於腸病毒重症之預防效果，此為長期療效追蹤指標之一。

3. Cross-reactivity of EV71 to human brain tissue 議題

3.1. 對於中國大陸學者發表之文獻（Jia et al. Virology Journal 2010, 7:47），其內容說明感染過 EV71 會增加 BBB 的 permeability，因此有可能會造成 IgG 進入腦組織而引起腦炎的風險，相關試驗結果仍屬於研究階段，尚無進一步的証實。

3.2. 以目前國內臨床經驗，對於曾感染 EV71 者，罹患腦炎比例並未明顯增加，因此本研究是否具臨床意義尚待確認。

3.3. 建議可於國內由衛生主管機關發文或提出研究計畫規劃，請國內具經驗之研究機構，重新執行本篇文獻之試驗內容，以驗證該試驗之正確性及再現性。

（以下空白）

「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」紀錄

時間：99 年 3 月 2 日（星期二）上午 9 時 30 分

地點：食品藥物管理局林森北辦公室二樓會議室

主持人：食品藥物管理局藥品及新興生技藥品組鄒政君組長

國衛院何英剛副院長

記錄：郭峰誠

一、主席致詞：敬略。

二、國衛院腸病毒 71 型疫苗 IND 申請意見回覆報告：略。

三、國衛院腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃報告：略。

四、國衛院疫苗研發中心 GMP 評鑑改善報告：略

五、會議結論：

(一) IND 申請審查委員意見回覆報告：

1. 會後國衛院疫苗研發中心儘速將 IND 申請意見回覆。於本周以電子郵件方式傳送至 CDE，以供審查委員審查確認。相關紙本公文則於 99 年 3 月 18 日前送交 CDE。
2. 有關第 10 點回覆意見中所表示之單位，請用較清楚的單位表示。

(二) 臨床試驗設計：

1. 建議邀請藥審會審查委員另行召開專家諮詢輔導會議，協助確認試驗設計架構，爾後再進行相關細節規劃，如此不但可使其符合法規，且亦能提高行政運作效率。

(三) GMP 評鑑改善

1. 產品「防流感疫苗」3 次清潔確效預計於 99 年 9 月完成，委員提醒其須為 3 次連續合格確效。
2. 腸病毒 71 型疫苗下游製程與 H5N1 疫苗下游製程不同，目前腸病毒 71 型製程區尚未經過 GMP 查核，國衛院可

自行邀請 PDA 輔導或申請 GMP 評鑑。

(四) 決議事項：

1. 將邀請藥審會審查委員一同參與專家諮詢輔導會議，請 CDE 建議委員名單，TFDA 負責協調。
2. 建議國衛院於會議前提供會議資料，包括議程、簡報及審查意見回復。

(五) 下次會議時間：

1. 下次會議預定於本週內確認，開會日期將由國衛院負責調查。
2. 有關臨床試驗設計之討論會議，開會日期將由 TFDA 負責調查，預定於兩週內召開。

散 會：上午 11 時

「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」紀錄（稿）

時 間： 99 年 4 月 1 日（星期四）上午 9 時 30 分

地 點： 食品藥物管理局林森北辦公室二樓會議室

主 席： 行政院衛生署食品藥物管理局 康局長照洲

國家衛生研究院 何副院長英剛

出席人員：

食品藥物管理局：鄒玫君組長、王兆儀科長、楊若英科長、黃玫甄女士

財團法人醫藥品查驗中心：賴怡君醫師、盧青佑博士、詹明曉博士、
李逸琦女士

國家衛生研究院：劉滄梧處長、莊再成主任、周愛湘女士、胡美華女士、
曹詠青女士、黃茹蘭女士、黃鈴華女士、蔡佳芸女士、劉家齊博士、蕭佳欣女士、郭峰誠先生

記錄：郭峰誠

六、主席致詞：略。

七、國衛院腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度報告：略。

八、國衛院腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃報告：略。

九、CDE 報告國衛院第二次 CMC 意見回覆之委員意見：略。

十、會議討論：

（六）IND 申請進度報告：

1. 國衛院已於 3 月 4 日將 2 月 10 日之 CDE 意見回覆以電子郵件方式寄送至 CDE。第 3 次 CMC 預計於 4 月份送交 CDE 審視。
2. 在 virus bank 的確效試驗方面，由於國外廠商安排 in vivo assay 的 test duration 為 6 月，故最快 7 月才能提供報告，此部份是超出預計期程，但其他測試如能提早完成，國衛院會儘速將相關報告送交審查。

(七) 臨床試驗設計：

1. 除非是試驗有問題，否則對於與試驗期間之人為問題（如與委員開會），應盡量克服。
2. 目前臨床試驗的醫院選擇，已與台大及北榮接觸，且兩家醫院都表示有極高之意願，國衛院應於會後一～二周內與此二家醫院開會討論試驗相關內容，但根據 CDE 之建議，前 10 人之試驗為 one site，故須與兩家醫院之醫師溝通說明；第二期臨床試驗時，建議應將萬方、長庚、中國、成大等其他衛生署支持的臨床試驗中心納入考慮。

(八) CMC 部份：

1. 有關電顯照片中的小顆粒，國衛院應根據審查委員之意見，儘速針對此部份提出相關數據。
2. 有關審查委員對於 western blot 中，reference standard 與 EV71vac bulk 的 band 的不相同應有數據支持該敘述。國衛院表示由於 reference standard 於實驗中僅作為 positive control，其文字標示是否可改為 reference positive control，如此將可減少委員之誤會。
3. 審查委員表示如果 EZ-PCR mycoplasma detection kit 未執行過 test method validation，則需要併用其他方法（歐洲藥典中有明確規範）。國衛院須再提出 culture method 及 indicator cell culture method 之測試結果作為確認。
4. 有關 bulk release test 中 total protein content 及 viral protein content 之規格限定，由於 EV71 目前無法規可依循，根據歐洲藥典中 Poliomyelitis vaccine 之規範，建議國衛院應記錄每一個 lot 的 viral antigenicity 與 total protein content 的比值，並根據此數據設定允收標準(acceptance criteria)，並納入 bulk or final product releasing testing 中之監測項目。
5. 有關 drug substance (EV71vac bulk) 和 drug product stability studies，根據 1 個月之測試結果顯示產品極不穩定，且 neutralization titer 和 specific IgG titer 的測試方法分析變異度過大，國衛院應要持續記錄每個月此二項之數

值，確認產品是否穩定。此外，neutralization titer 和 specific IgG titer 所設定的 acceptance criteria 太寬鬆，須考量此部份是否適當。

(九) 決議事項：

1. 3 月 2 日開會決議中雖表示國衛院可自行評估是否申請 EV71 生產線的 GMP 評鑑，但國衛院應立即提出 GMP 評鑑申請，以期能儘速針對缺失進行改善。
2. 會議紀錄草稿先寄送與會人員確認修正，且建議日後開會成員納入 TFDA 研檢組代表。

(十) 下次會議時間：

1. 下次會議時間由國衛院於會後儘速調查。

六、臨時動議：無。

七、散 會：上午 12 時。

「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」紀錄（稿）

時 間： 99 年 5 月 6 日（星期四）上午 9 時 30 分

地 點： 食品藥物管理局林森北辦公室二樓會議室

主 席： 行政院衛生署食品藥物管理局 康局長照洲

國家衛生研究院 何副院長英剛

出席人員：

食品藥物管理局：鄒玫君組長（請假）、羅吉方組長（請假）、陳惠芳組長（請假）、王兆儀科長、王德原科長、楊若英科長、潘香櫻科長、黃玫甄薦任技士

財團法人醫藥品查驗中心：賴怡君醫師、盧青佑博士、詹明曉醫師、李逸琦專案經理

國家衛生研究院：劉滄梧處長、莊再成主任、吳如玉主任、周愛湘女士、胡美華女士、曹詠青女士、黃茹蘭女士、黃鈴華女士、蔡佳芸女士、劉家齊博士、蕭佳欣女士、郭峰誠先生

記錄：郭峰誠

十一、 主席致詞：略。

十二、 國衛院腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度報告：略。

十三、 CDE 針對國衛院病毒 71 型疫苗規格之部份議題進行報告：略。

十四、 國衛院腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃報告：略。

十五、 國衛院腸病毒 71 型疫苗 GMP 軟體評鑑申請報告：略。

十六、 國衛院腸病毒 71 型疫苗綜合報告：略。

十七、 會議討論：

（十一） IND 申請進度報告：

1. 國衛院已於 4 月 29 日將第 3 次 roll-in review 送至 CDE 進行審視。IND submission 則將於第 2 季送至 CDE。

(十二) 非臨床議題討論：

1. 國衛院第 3 次 roll-in review 的資料(version C)中 (drug product specification)，並未包含 total protein content、VP2 protein content、immunogenicity information，但國衛院表示可 update immunogenicity study 的部份，而 protein content 目前已與佐劑 formulate，故無法測定。
2. Drug substance 與 drug product 的安定性試驗中，VP2 antigen content of drug substance、unadsorbed total protein content, specific IgG titer and neutralization titer of drug product 除第一個月明顯下降許多，至目前為止所，從 9 個月的 drug substance 以及 3 個月的 drug product 安定性數據顯示，這些數值維持穩定，未來應持續觀察 update 的安定性數據是否仍維持其安定性。
3. 但造成 potency of drug product 在儲架期下降原因不明，是否有 degraded protein 或 partial peptide 產生是未知的，是否會造成未知的免疫毒性反應，故安全性仍值得注意。應於安定性試驗中建立 protein profile 等相關資料。
4. 由於動物試驗的試驗用藥是以儲架期 3 個月的批次(Lot No.:23-06-0101)來執行，故臨床試驗之試驗用藥也應以儲架期 3 個月的 lot 來執行。建議用新的 lot 做臨床試驗，舊的 lot 則須持續測試其穩定性。若將來 update 的安定性數據顯示 protein content 以及 potency 仍不穩定，則須再執行動物試驗已觀察試驗用藥經儲架期後是否對人體安全之疑慮。
5. bulk 的佐劑是在做 immunogenicity 時才與之混合，但 product 與佐劑則已先混合，是否考慮改為疫苗與佐劑分開包裝，使用前再混合。
6. 以目前數據，以 VP2 ELISA 作為 potency 的結果，是否可與 NT titer 的結果 correlation。

(十三) 臨床試驗設計部份：

1. 因為台大試驗醫師考量試驗之安全性，故於試驗設計中新

增低劑量 (5 µg) 組別。更新後的試驗設計已諮詢 CDE，CDE 經諮詢委員後亦同意此更新後的試驗設計。

(十四) 綜合報告部份：

1. 國衛院目前將商請 CRO 協助 IND submission，已於 4 月 9 日送交院內採購，並於規格中訂定須於 45 天內完成。預計 6 月簽約，7 月完成 IND 文件準備，7 月底送交審查，目前同時亦與臨床醫院接洽溝通。建議由院內單位協助加速採購流程。
2. 於進度規劃中增列一欄臨床醫院準備工作時間及修改 IND 送件及 phase I 開始時間。

(十五) 決議事項：

1. Phase I 可採用相同製程的第 2 個 batch 來執行，並等待第 1 個 batch 的 drug product stability 結果，如果結果呈現 IgG 及 NT titer 的變化不大，則可視為穩定。但第 2 個 batch 亦須進行安定性試驗。
2. 新 lot 將仿照舊 lot 先與佐劑混合，並補送相關資料至 CDE 審查即可。
3. 進入 phase I 的同時須建立相關的 protein profile，以解釋安定性試驗中數據下降的疑慮，除不會影響進度外，亦將有助於日後技轉及商品化。
4. 綜合報告部份，於修改、補充相關資料後，康局長將請示署長決定於晨會或署務會議中報告。

六、臨時動議：無。

七、散會：上午 12 時。

「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」紀錄（稿）

時間： 99 年 6 月 8 日（星期二）下午 2 時 30 分

地點： 食品藥物管理局林森北辦公室十三樓生策會會議室

主席： 行政院衛生署食品藥物管理局 鄒玫君組長

國家衛生研究院 何副院長英剛

出席人員：

食品藥物管理局：楊若英科長、許家銓、黃玟甄薦任技士、許倩文、
林意筑、張連成

財團法人醫藥品查驗中心：詹明曉醫師、賴怡君醫師、盧青佑博士、
李逸琦專案經理

國家衛生研究院：劉滄梧處長、莊再成主任、吳如玉主任、周愛湘女
士、胡美華女士、黃茹蘭女士、黃鈴華女士、蔡佳
芸女士、劉家齊博士、賽逸昕女士、蕭佳欣女士、
郭峰誠先生

記錄：郭峰誠

十八、 主席致詞：略。

十九、 國衛院腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度報告：略。

二十、 國衛院腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計規劃報告：略。

二十一、 國衛院疫苗研發中心 GMP 評鑑改善報告：略。

二十二、 會議討論：

（十六） CMC 部份：

1. 國衛院已於 4 月 29 日將第 3 次 roll-in review 送至 CDE 進行審視，並於 6 月 7 日接獲審查意見。第 4 次 roll-in review 預計於 6 月送至 CDE 進行審視。
2. 雖然委外檢測廠商表示 5 項病毒庫確效報告都完成的 deadline 為 7 月 21 日，但國衛院會陸續遞送接獲的檢測報告至 CDE 審查。

3. 有關 CDE 表示電顯照片中背景的小顆粒之問題，國衛院雖表示曾將樣本送請中研院章為浩博士實驗室代為測試，且其結果仍可見背景有許多氣泡。
4. 有關 CDE 審查意見中，對於 Drug product specification 以 dot blot analysis 的方法來確認 EV71vac identity，應注意其所使用的 anti-EV71 monoclonal antibody (MAB979) 是否會 crossreact 其他病毒，國衛院解釋目前院內並無研究使用 Coxsackie virus，且正在篩選僅識別腸病毒 71 型病毒的專一性 monoclonal antibody，或許將來可作為廠商 identity test 之工具。TFDA 研檢組則建議 identity test 可多挑一些 drug product 做檢測。
5. 會中討論建立相關的 protein profile 時程，CDE 表示在 phase I 前若 update 的安定性試驗數據仍維持穩定，依動物試驗之結果，安全性暫無疑慮。國衛院表示預計於 6 月 25 日施作第 2 個 lot 的 stability 的 time point 0 測試點。
6. CDE 提醒國衛院黴漿菌測試若採用 EZ-PCR，需提供確效報告以證明其可取代藥典之黴漿菌測定方法。TFDA 研檢組表示依其經驗，EZ-PCR 之特異性為 100%，敏感性為 60~70%，故最好輔以 culture 方式佐證製程中是否有受黴漿菌污染之可能性。

(十七) 臨床試驗設計部份：

1. CRO 採購案將於 6 月 11 日開標，受試者保險費採購案預計於 7 月 30 日前完成簽約。與臨床醫院間的合約預計於 8 月完成簽署，但為加速過程，可將 protocol draft 先送 CDE 審查。

(十八) GMP 評鑑部份：

1. 有關原料規格部份，可將藥典中之規定與原料規格相互對照，有缺少之部份再設法予以補做。
2. 設備 UF-DIF 前清洗和 LC 後清洗之 TOC 結果預計以 110L 30 小時沖洗之方式 (TOC 值下降至 214 ppb) 進行評估，並訂定允收標準。

(十九) 決議事項：

1. 要求國衛院商請中研院章為浩博士協助確認及解釋電顯照片中背景氣泡問題之成因和解決方法。若電顯照片中背景氣泡為電顯常見之現象，請章博士提供以相同染料染非EV71 病毒之電顯照片供參。
2. 依目前 6 個月 stability 的數據顯示，drug product 儲存於 2~8°C 其 IgG titer 及 neutralization titer 再次下降，bulk 經儲架期 8 個月的 IgG titer 及 neutralization titer，以及 final product 存放於 25°C 相較於 drug product 儲存於 2~8°C 穩定，國衛院詢問未來的 lot 是否要採注射前混合佐劑方式或存放於 25°C 方式，CDE 表示國衛院可自行決定。至於 bulk 注射前再混合佐劑，以及 final product 存放於 25°C，是否可直接用於臨床試驗，CDE 請於 1 周內回覆，但國衛院須提供 CDE 同時有 2~8°C 和 25°C 儲架期 6 個月或 7 個月的 drug product、存放於 25°C 之 bulk 等樣品之 western blot 結果。

(二十) 下次會議時間：

1. 下次會議時間由國衛院於會後儘速調查。

六、臨時動議：無。

七、散會：下午 4 時 30 分。

「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」紀錄

時間：99 年 7 月 15 日（星期四）上午 10 時 30 分

地點：食品藥物管理局林森北辦公室 13 樓生策會會議室

主席：行政院衛生署食品藥物管理局 康局長照洲

國家衛生研究院 何副院長英剛

出席人員(敬稱略)：

食品藥物管理局：鄒玫君、陳惠芳、羅吉方、王兆儀、楊若英、王德原、張連成、黃玫甄

財團法人醫藥品查驗中心：陳恆德、詹明曉、葉嘉新、賴怡君、盧青佑、李逸琦

國家衛生研究院：劉滄梧、吳如玉、周愛湘、胡美華、黃茹蘭、黃鈴華、劉家齊、蕭佳欣、郭峰誠

紀錄：黃玫甄/李逸琦

二十三、 主席致詞：略。

二十四、 食品藥物管理局藥品組腸病毒 71 型疫苗 IND 諮詢輔導背景說明：略。

二十五、 國衛院報告腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度：略。

二十六、 財團法人醫藥查驗中心報告腸病毒 71 型疫苗審查作業：略。

二十七、 食品藥物管理局風管組報告 GMP 查核進度：略。

二十八、 會議討論：

(二十一) CMC 部分：

1. 最主要問題為 EV71vac 成品在安定性試驗中效價嚴重下降，建議要重新檢視目前整個製程狀況，嘗試找出所有可能造成 EV71vac 成品不安定之原因。建議改善純化步驟或嘗試改進配方(formulation)。

2. 安定性試驗效價(Potency/Immunogenicity) 所訂定的允收標準 (acceptance criteria)太寬鬆，但以 EV71 疫苗尚屬研發早期，效價之測試方法仍待建立，可接受 Potency 的允收標準為儲架期 0 month 之 potency 的 $\pm 25\%$ 。
3. 目前若要進行 phase I 臨床試驗，由於有用存放 3 個月的批次執行之動物毒性試驗資料可支持其安全性，建議可將儲架期暫時定為 3 個月，用存放 3 個月內的批次來執行臨床試驗，同時持續更新安定性試驗結果。依據目前的試驗設計，現有安定性試驗數據可支持前 10 位受試者之施打(完成施打所需時間在 3 個月內)，後 50 位受試者施打與否則需視後續安定性試驗結果來評估。但須慎重考慮依目前成品品質所得之臨床試驗結果會被質疑，未來製程改進後勢必得重作臨床試驗。或是先把安定性問題解決再進入臨床試驗。
4. 電顯照片中的背景氣泡問題，國衛院表示是由於操作技術及操作條件差異所致，將 bulk 樣本送請中研院章為浩老師實驗室協助測試最新結果並無發現有先前白色顆粒之情形。但該數據尚未送至 CDE，請國衛院補送資料至 CDE 以供評估。

(二十二) GMP 評鑑：

1. 主要缺失為下游製程及調劑製程使用之 PBS 原料為體外診斷使用，非供人類或動物治療使用。體外診斷使用與供人類或動物治療使用之原料主要差別在於檢驗規格不同，如熱原含量要求不同，國衛院應提出證明，確認目前使用之 PBS 配方原料皆為藥典等級，並確認目前使用之 PBS 熱原試驗符合規範；或是直接更換符合藥典等級的試劑，將疫苗原液(bulk)以符合藥典等級的試劑重新進行 formulation。
2. 所提其他缺失部分，請國衛院儘速將相關改善報告彙整後送 TFDA 風管組，以作進一步審查。

二十九、 結論：

1. 請國衛院慎重檢視目前本疫苗產品儲架期效價(potency)嚴重下降之狀況，建議改善純化步驟或嘗試改進配方(formulation)，找出所有可能造成 EV71vac 成品不安定之原因，否則未來技轉會有相當大的影響及困難度。
2. 請國衛院諮詢疫苗製造的專家，以釐清目前問題所在，並共思改進方法。
3. 若國衛院擬符合規劃中之 milestone，於 9 月進入 Phase I 臨床試驗，則 TFDA 會盡力配合相關審查程序。並請疫苗中心儘速回覆製造廠查廠缺失，及提供病毒庫確效報告。

六、臨時動議：無。

七、散會：上午 12 時。

「腸病毒 71 型疫苗 IND 申請討論會」紀錄(稿)

時 間： 99 年 8 月 27 日（星期五）下午 3 時

地 點： 食品藥物管理局林森北辦公室六樓會議室

主 席： 行政院衛生署食品藥物管理局 康局長照洲

國家衛生研究院 何副院長英剛

出席人員：

食品藥物管理局：鄒玫君組長、陳惠芳組長、王兆儀科長、王德原科長、楊若英科長、黃玫甄薦任技士

財團法人醫藥品查驗中心：陳恆德執行長、林治華組長、詹明曉醫師、賴怡君醫師、盧青佑博士、李逸琦專案經理

國家衛生研究院：莊再成主任、吳如玉主任、周愛湘女士、胡美華女士、曹詠青女士、黃茹蘭女士、黃鈴華女士、蔡佳芸女士、劉家齊博士、蕭佳欣女士、郭峰誠先生

紀錄：郭峰誠

三十、 主席致詞：略。

三十一、 食品藥物管理局藥品組腸病毒 71 型疫苗 IND 申請案進度：略。

三十二、 國衛院報告腸病毒 71 型疫苗 IND 申請進度及 GMP 評鑑改善報告：略。

三十三、 財團法人醫藥查驗中心報告腸病毒 71 型疫苗臨床試驗審查報告：略。

三十四、 食品藥物管理局風管組報告 GMP 查核進度：略。

三十五、 會議討論：

(二十三) IND 申請部分：

1. 有關國衛院送交委員會審查的資料，應要注意邏輯性、data

代表意義、圖片標示要清楚，例如 western blot。

2. 請國衛院重新進行 western blot 試驗，比較舊與新批次試驗疫苗之 western blot profile。
3. 建議國衛院新 lot 執行安定性試驗時，將每個檢測時間點之 tested sample 留存一份於-80°C 冰箱中，待日後可一起 run gel，比較不同儲存時間點其 virus proteins 的變化。
4. 有關 protease activity 的測定，測試樣品的 OD 值落在 standard curve 線性範圍外，無法說明其是否無 protease contamination。
5. 請國衛院將 R&D 的結果彙整為可解釋 stability 下降之可能原因的補充資料。
6. 新 lot 仍以 research use 的 PBS 來配製最終產品，請以符合藥典之試劑來配製(Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 , NaCl and water for injection)。

(二十四) GMP 評鑑：

1. 國衛院已於 8/18 將 GMP 評鑑之改善回覆資料送交 TFDA 風管組審核。
2. 雖然國衛院已提供 PBS 之原料規格及使用 Merck 的 PBS 進行新 lot 的試製，但仍應針對檢測結果提出一個報告。

(二十五) 臨床試驗審查：

1. CDE 根據兔子毒性試驗之結果，建議增加 CPK 之檢測，並於施打每劑疫苗後第三天返診抽血檢驗 CPK；為減少試驗進行的困難度，經主席裁示後改為前 10 位受試者需於施打每劑疫苗後第三天返診抽血檢驗 CPK，若經 DSMB 判定無 CPK 上升疑慮，則後續 50 位受試者可不需在每劑疫苗施打後第三天返診抽血檢驗 CPK。
2. 臨床試驗計畫書中，請將 vital sign 監測時間點敘述更為清楚：(1)請註明 vital sign 包含體溫、脈搏、呼吸次數、血壓 (2)請於 flow chart 中註明，在進行 physical exam 時會一併進行 vital sign 測量 (3) 在 2-hr observation 時，請註明會

- 監測 vital sign，至少第 1 小時與第 2 小時各測一次。
3. 有關提醒受試者注意之項目，應用較白話之措辭去寫明。
 4. CDE 初審建議中表示，未改善疫苗安定性問題前，僅可接受 3 個月存架期之疫苗進行 phase I 臨床試驗，但國衛院表示疫苗放行試驗至少須 6 周，故時程上來不及。
 5. 如國衛院能持續更新相關資料以證明疫苗之安定性，CDE 是否可接受因有新 data 支持安全性可超過 3 個月，進而修正可接受之疫苗存架期。
 6. 國衛院是否可儘速進行存架期 12 個月之疫苗的動物毒理試驗或其他試驗，以確認疫苗之安全性並提供審查委員參考。

三十六、 結論：

4. 請國衛院重新進行 western blot 試驗，比較舊與新批次試驗疫苗之 western blot profile。
5. 請國衛院與 DCB 聯絡，儘速以大鼠及天竺鼠(?)進行存架期 12 個月之疫苗是否會產生急性毒性反應(過敏反應)。
6. 請國衛院儘速彙整相關資料以提供 CDE 於審查會中報告，並於未來一個月改為每週開會一次，會議由國衛院學發處劉處長主持。
7. 請 TFDA 研究檢驗組儘快協助國衛院進行 PBS 的兔子熱源測試。

三十七、 臨時動議：無。

三十八、 散 會：下午 6 時。

腸病毒疫苗研發單位參訪紀錄

一、時間：民國 99 年 6 月 21 日（星期一）10：00～14：00

二、地點：國衛院疫苗中心 苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

三、出席人員：

國衛院疫苗中心：謝世陽 研製組組長、蕭佳欣 病毒製劑區經理、
周愛湘 品質/法規組組長、胡美華 臨床試驗研究專員

黃茹蘭 品質/法規組專員

醫藥品查驗中心：詹明曉小組長、賴怡君審查員、盧青佑審查員、

李逸琦專案經理

四、參訪行程：

10:00 ~ 10:10 廠區簡介

10:10 ~ 12:30 進入先導工廠參觀：病毒性疫苗製劑區中EV71疫苗原液製造與成品製造

12:30 ~ 14:00 綜合討論

五、參訪紀錄：

本次拜訪主要目的以參觀國衛院疫苗中心之先導工廠為主。

1. 國衛院研發的腸病毒 71 型疫苗為 vero cell 培養之 inactivated EV 71 virion vaccines，並添加 AIPO4 作為 Adjuvant。參訪之際，國衛院腸病毒 71 型疫苗臨床試驗申請案與 CDE 審查團隊已展開互動式審查（Rolling review），並進行相關的法規諮詢輔導。
2. 參訪過程中，研發團隊首先簡介廠房之軟硬體設施與各項設備，並就腸病毒疫苗之製程作了詳盡的介紹。
3. 腸病毒疫苗之製程包括：細胞庫建置、細胞培養、以 roller bottle 系統作 cell expansion、病毒培養、純化、去活化...等。
4. 綜合討論中，就腸病毒疫苗之製程與管控相關問題進行意見交流，對於臨床試驗案申請之法規要求，查驗中心亦提供法規上的審查建議給研發團隊參考。

（以下空白）

腸病毒疫苗研發單位參訪記錄

- 一、時間：民國 99 年 10 月 12 日（星期二）14：00～15：30
- 二、地點：清大化學工程系基因與組織工程實驗室 新竹市光復路 2 段 101 號
- 三、出席人員：
- 清華大學化工系：胡育誠 教授、鍾曜吉 博士後研究員、邱心怡 博士後研究員
醫藥品查驗中心：詹明曉小組長、盧青佑審查員、詹美華企劃經理、
李逸琦專案經理
- 四、參訪行程：
- 14:00 ~14:20 胡育誠教授介紹實驗室EV71疫苗之相關研究
14:20 ~14:40 CDE簡介IND申請應準備資料與行政流程
14:40 ~15:30 討論與交流

五、參訪紀錄：

本次參訪主要目的是瞭解清大團隊之研發現況與未來發展的規劃，茲分述如下：

1. 針對腸病毒 71 型疫苗的發展，清大團隊是以製造腸病毒之 VLP（Virus like particle 類病毒顆粒）作為其研發技術，目前仍在臨床前試驗的開發階段，內容包括如下：
 - a. 化學、製造與管控（CMC）：細胞庫與病毒庫確效、EPC（End of production cells）測試、製程開發與放大...等
 - b. 藥理試驗（動物之免有效性與免疫性研究）
 - c. 動物安全性試驗（毒理試驗）
2. 清大研究團隊表示現階段仍是以臨床前的基礎研究為主，考量其為一學術研究單位與經費來源等問題，未來若要進入人體之臨床研究則需以技術移轉的方式與有興趣開發此疫苗之生技製藥廠商合作，方能進一步研究與開發。
3. CDE 於參訪過程中，除了簡介臨床試驗案件申請之資料預備與行政流程外，也針對目前之研究成果進行討論，並就將來臨床試驗案的申請法規方面的要求，提供法規上的建議給研發團隊參考。

（以下空白）

腸病毒 71 型疫苗審查參考要點
(草案)

2010/11/19 版

財團法人醫藥品查驗中心
腸病毒疫苗專案工作小組

壹、腸病毒 71 型疫苗之臨床前審查重點及考量

一、前言

本指引僅係針對不活化腸病毒疫苗，並不適用於腸病毒類病毒顆粒（Virus Like Particles, 簡稱VLP）疫苗。

不活化腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量，因目前國內及國際上並無腸病毒疫苗之法規準則。故其臨床前審查重點及考量以及廠商所需執行之項目，主要參考本國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」、WHO TRS910「Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine -inactivated」、中華藥典以及歐洲藥典不活化小兒麻痺疫苗。

本腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量僅代表目前查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋應依衛生主管機關之指示為準。

二、化學、製造與管制

衛生署已於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】，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，所以本草案僅以表列方式及簡要說明針對不活化（inactivated）腸病毒疫苗提出重點考量，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）疫苗病毒株與細胞種批系統（Vaccine seed lots and cell banking systems）的建立及管控

1. 腸病毒疫苗病毒株與種批系統
製造腸病毒疫苗用病毒株及病毒株種批系統應提供下列各項資料，包括（但不限於）：病毒的原始來源及特性分析、疫苗病毒種批系統及生產方式、繼代培養的代數、無菌及外來微生物等品質測試。
2. 細胞種批系統
疫苗病毒株以細胞培養，其培養的細胞需建立種批系統，且應提供各項資料包括（但不限於）：種細胞歷史來源及特性分析；細胞受質外來微生物（extraneous agents）的檢測，如細菌、真菌、黴漿菌及病毒等；當細胞受質不知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。
3. 病毒株建立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），牛製品如胎牛血清須註明其來源地區及地點。

（二）疫苗製造與管控

1. 疫苗製造須符合藥品優良製造規範。
2. 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。
3. 疫苗原液（Vaccine bulk）放行規格應有比活性（Specific activity: The ratio of the virus concentration determined by a suitable immunochemical method, to the total protein content）之測試參數，並提供相關之測試結果。
4. 細胞培養若使用動物血清，其在最終產品之殘留量每毫升

- 不得多於50 ng。
5. 受質細胞DNA含量，每人體劑量不得超過10 ng。
 6. 應提供腸病毒去活化步驟之方法確效，且以連續五批中間產物來進行測試，來證明去活化步驟可有效的使病毒不活化。
 7. 賦形劑或使用佐劑，須提供分析證明書，若使用非藥典之賦形劑或佐劑，應提供測試方法、方法確效及測試結果。
 8. 疫苗之安定性試驗，參考衛生署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】。
 9. 若為多劑量劑型，須執行使用期間之安定性（In-use stability）以支持其使用期間之效能及安全性。

化學、製造與管制文件建議至少包含下列表列內容

3.2.S	Drug substance 原料藥
3.2.S.1.	General Information 一般資料
3.2.S.2	Manufacture 製造
3.2.S.2.1	Manufacturer 製造商
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls 製程敘述及製程管控 Flow chart including Cell culture, harvest, purification...etc.
3.2.S.2.3	Control of material 原料管控 1. Control of raw materials 起始原料管控 ■ Certificates of Analysis (COA) for all reagents and biological raw materials 2. Virus Seed lot system 疫苗病毒株種批系統 ■ Information of the strain origin ■ Passage history

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identity ■ Free from detectable extraneous agents ■ Genetic stability <p>3. Cell banking system (MCB, WCB and EPC) 細胞種批系統</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Passage history ■ The use of a cell line for the manufacture of vaccine should be based on the cell banking system. ■ The maximum number of passages (or population doublings) by which the manufacture's working cell bank (WCB) is derived from Master cell bank (MCB) should be established. <p>4. Quality control of cell banking system 細胞種批系統品質管控</p> <p>包括但不限於 Sterility, Mycoplasma, Mycobacteria, Identity, General test on the adventitious agents, Species and species-borne viruses and Tumorigenicity</p>
3.2.S.2.4	<p>Control of critical steps and intermediates 關鍵製程及中間產物之管控</p> <p>1. Control of single harvest 單一收集物管控</p> <p>包括但不限於 Identity, Virus concentration, Sterility, Mycoplasma, Residual host cell DNA and Residual host cell protein</p> <p>2. Control of purified harvest 純化製程管控</p> <p>包括但不限於 Identity, Virus concentration and Antigenic activity (the ratio of the virus concentration</p>

	<p>to the total protein content)</p> <p>3. Control of Inactivated harvest 不活化製程管控</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Effective inactivation ■ Inactivation kinetics ■ Sterility ■ Antigen content <p>4. Process validation and/or evaluation 製程確效</p>
3.2.S.3	Characterization 鑑別
3.2.S.4	<p>Control of drug substance 原料藥管控</p> <p>1. Specification 規格: 包括但不限於Sterility, Endotoxin content, Effective inactivation (plaque assay), Residual host cell DNA content, Residual host cell protein, Free formaldehyde, Total protein content and Antigen content</p> <p>2. Analytical methods 分析方法</p> <p>3. Validation of Analytical methods 分析方法確效</p> <p>4. Batch analysis 批次分析</p>
3.2.S.5.	Reference standards 標準品
3.2.S.6.	Container closure system 容器封裝系統
3.2.S.7.	<p>Stability of active Substance 安定性試驗</p> <p>擬宣稱之儲架期、安定性試驗計畫書及試驗結果</p>
3.2.P	Drug Product 藥品
3.2.P.1	<p>Components and Composition of drug product 藥品組成及含量</p> <p>主成分(疫苗原液)、賦形劑及/或佐劑</p>
3.2.P.2	Manufacture 製造
3.2.P.2.1	Manufacturer 製造商
3.2.P.2.2	Description of manufacturing process and process

	controls 製程敘述及製程管控
3.2.P.2.3	Controls of critical steps and intermediates 關鍵製程及中間產物之管控
3.2.P.2.4	Process validation and/or evaluation 製程確效與評估
3.2.P.3	Control of excipients and/or adjuvants 賦形劑及/或佐劑管控 <ul style="list-style-type: none"> ■ Specification 規格 ■ Analytical procedures 分析方法 ■ Validation of analytical procedures 分析方法確效 ■ Justification of specification 規格制定的理由 ■ Excipients of human or animal origin 生物來源管控 ■ Novel excipients 新型賦形劑及/或佐劑管控
3.2.P.4	Control test on the finished product 最終成品管控 <ul style="list-style-type: none"> ■ Specification 規格：包括但不限於Sterility, pH, Volume, Protein content, Potency and General safety (guinea pig and mice) ■ Analytical procedures 分析方法 ■ Validation of analytical procedures 分析方法確效 ■ Batch analysis 批次紀錄 ■ Characterization of Impurities 不純物特性分析 ■ Justification of specification 規格制定的理由
3.2.P.6	Reference standards 標準品
3.2.P.7	Container closure system 容器封裝系統
3.2.P.8	Stability of active Substance 安定性試驗 擬宣稱之儲架期、安定性試驗計畫書及試驗結果
3.2.P.9	Batch Record 批次紀錄

三、臨床前安全性試驗及免疫反應

(一) 免疫反應及有效性

腸病毒疫苗目前無人體使用經驗，疫苗產生之免疫反應與對人類之保護效力關聯性未知，保護效力僅能由實際流行時來評估。因此進入臨床試驗前，須執行至少一種動物以上的免疫性試驗，免疫性試驗內容應包含劑量選擇以及投與次數的探討。應以適當之動物模式執行病毒攻擊性試驗，來評估腸病毒疫苗的保護效力並建議評估是否產生免疫病理反應 (Immuno pathogenicity)。所選擇之動物模式應於無施與疫苗之對照組，以病毒攻擊時能顯現腸病毒之臨床病徵。同時，可選擇一或多個腸病毒基因型 (genotype) 來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)。

(二) 臨床前安全性考量

1. 應於第一期臨床試驗前執行動物毒性試驗，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。執行臨床前動物毒性試驗應符合優良實驗室操作規範 (GLP)。
2. 臨床前安全性試驗之試驗設計，可參考衛生署公告之【藥品非臨床試驗安全性規範】以及WHO Technical Report Series, No. 927, 2005之【WHO Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines】等相關規範。
3. 當疫苗於非臨床或臨床試驗及人體經驗，顯示對於中樞神經系統、呼吸系統、心血管系統、腎臟功能系統有影響時，應執行安全性藥理學試驗。
4. 賦形劑及佐劑，若無人類之使用經驗，則須執行完整之非臨床藥理及毒性試驗以支持其對人體之有效性及安全性。

藥理毒理文件建議至少包含下列表列內容

4.2.	藥理試驗 (Pharmacology)	
4.2.1.	藥效學試驗	■ Immunogenicity (Separately)

	(Pharmacodynamics)	perform or include in the repeat dose toxicity study) <ul style="list-style-type: none"> ■ Challenge/protection studies in young mice or monkey
4.2.2.	Safety pharmacology	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cardiovascular, central nervous systems, respiratory and renal functions ■ May be investigated in separate studies or incorporated in the design of toxicity and/or clinical studies
4.3	毒性試驗 (Toxicology)	
4.3.1	General toxicity studies for adjuvant or excipient if novel	Two species (rodent and non-rodent)
4.3.2	單一劑量毒性試驗 (Single dose toxicity study)	Mice and/or monkey
4.3.3	重覆劑量毒性試驗 (Repeat-dose toxicity study)	Mice and/or monkey
4.3.4.	局部耐受性試驗 (Local tolerance)	May be investigated in separate studies or incorporated in the design of toxicity studies

Reference:

1. 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記 (91/1/31)
2. 藥品非臨床試驗安全性規範，第三版— 89/6/8
3. WHO TRS910 「 Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine -inactivated 」

4. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines Annex 1 2005
5. 不活化小兒麻痺疫苗，中華藥典。
6. Poliomyelitis vaccine (Inactivated) European Pharmacopoeia
7. 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. FDA guidance for industry (2010).
8. ICH Q5A(R1) Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin
9. ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceutical, 7/1997
10. EMEA/CHMP/VEG/134716/2004 Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use 2005

貳、腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點

一、背景說明

目前國際上並無腸病毒 71 型疫苗，亦無腸病毒疫苗之法規準則。在查驗登記相關法規方面，可供參考的一般準則為 WHO 之”Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations”¹，EMA 之”Guideline on clinical evaluation of new vaccines”²；國內相關準則為「藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記」³。下文將以上述準則為基礎，針對腸病毒 71 型疫苗，對臨床試驗相關要求加以整理。

二、臨床試驗

臨床試驗之進行，仍應依第一期、第二期及第三期之順序循序漸進。另應依據衛生署「藥品優良臨床試驗準則」⁴申請國內供查驗登記用藥品臨床試驗。

（一）第一期臨床試驗

1. 試驗目的：

主要目的在於評估疫苗的耐受性與安全性，另在可能的範圍內收集初步的免疫原性（immunogenicity）資料。

2. 試驗族群：

以健康、免疫正常（immunocompetent）之成人為優先。在確立試驗疫苗用於成人之安全性後，後續之第一期試驗應逐步降低受試者之年齡層；當試驗疫苗用於較大年齡兒童之安

全性確立後，再探討用於較低年齡幼兒之安全性。

3. 對照組的選取：

多數的第一期試驗不具對照組；但若包含對照組，則在安全性的評估上可以更客觀。

4. 免疫原性的評估：

收集初步免疫原性資料；宜以中和方式（neutralization assay）檢測抗體濃度，抗體分析的方式需標準化並經驗證。

5. 安全性評估：

不良事件（adverse event）的評估包括局部（如 pain、induration、erythema）與全身性（如 fever、nausea、malaise、headache、anaphylaxis），評估方式須事先確立。對於臨床前資料所觀察到可能的安全議題，需特別注意。由於大多數的反應發生在接種疫苗後數天內，故應特別注意接種後 7 天內的不良事件。對於幼兒族群進行臨床試驗時，幼兒接受疫苗後的所發生的不良事件應同時由父母與試驗主持人（或試驗護士）加以評估。

若疫苗的接種需投予第 2 或第 3 劑，在接受下一劑疫苗前，應詢問對前一劑疫苗的反應，並界定後續接種疫苗的禁忌症，如在給予第 1 或第 2 劑後出現嚴重反應（如神經學反應）、或在 48 小時內出現體溫上升 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 、或在 48 小時內出現全身性過敏反應。對嚴重不良事件（serious adverse event）須主動加以監測。另於實驗室監測方面，應檢測血液與生化（如肝、腎功能）之指標。

6. 其他考量：

應儘量減少併用藥品（包括疫苗），以免干擾安全的評估。

（二）第二期臨床試驗

1. 試驗目的：

在目標族群（target population）探討免疫原性及安全性，以找出最適劑量、投與方式及投與時程。

2. 試驗族群：

目標族群以 1.5 個月至 2 歲之幼兒為主，亦可納入 6 歲以下兒童。

以下狀況之受試者應予以排除：慢性疾病如心衰竭或腎衰竭患者、懷疑有漸進性神經疾患、無法控制之癲癇或嬰兒痙攣症（infantile spasm）、在 1-2 週內有接受其他試驗疫苗者或長期接受抗生素者。在考慮受試者是否可納入試驗時，免疫狀態亦是考慮因子之一，如免疫缺乏者（immunodeficiency）、免疫抑制者（immunosuppression）與早產。對於免疫狀況不佳者，可能無法產生預期的免疫反應。

3. 對照組的選取：

由於目前無已上市之腸病毒 71 型疫苗，故可接受以安慰劑作為對照組；安慰劑可選用佐劑、生理食鹽水或其他種類的疫苗產品。

4. 免疫原性的評估：

由於目前並不明瞭免疫反應與臨床保護力的相關性，故在試驗中應詳細收集免疫原性資料，所有受試者在整個試驗過程中的血清應規則的採取，包括施打疫苗前與施打後的血清，應紀錄抗體的 geometric mean titer、median、standard deviation 與 range。宜以中和方式檢測抗體濃度，抗體分析的方式需標準化並經驗證。

對於初步免疫原性資料，若能達到以下標準，或許可推測後續的臨床保護能力：

(1) 對於原先無抗體者，抗體濃度上升後至少達 $\geq 1:8$

(2) 對於原先已有抗體者，抗體濃度上升至少 4 倍

宜探討對不同基因型 (genotype) 是否具交叉保護力 (cross protection)。另建議可監測 T 細胞反應。

5. 安全性的評估：

不良事件 (adverse event) 的評估包括局部 (如 pain、induration、erythema) 與全身性 (fever、nausea、malaise、headache、anaphylaxis)，評估方式須事先確立。對於臨床前資料所觀察到可能的安全議題，需特別注意。由於大多數的反應發生在接種疫苗後數天內，故應特別注意接種後 7 天內的不良事件。幼兒接受疫苗後所發生的不良事件應同時由父母與試驗主持人 (或試驗護士) 加以評估。如需接種一劑以上疫苗，在接受下一劑疫苗前之注意事項與第一期試驗要求相同。另對嚴重不良事件 (serious adverse event) 須主動加以監測。

(三) 第三期臨床試驗

1. 試驗目的：

確認疫苗的療效與安全性。

2. 試驗族群：

與第二期臨床試驗要求相同，宜選擇腸病毒發生率高之區域以執行臨床試驗。

3. 試驗設計：

以前瞻性、隨機、雙盲、對照試驗為佳，因所提供的療效證據最具說服力。對照組的選取與第二期臨床試驗要求相同。

4. 療效評估：

以「腸病毒 71 型引起之病症」為主要療效指標，即有症狀的患者須經實驗室分析確定為腸病毒 71 型感染者；之後依照接種疫苗與未接種疫苗族群發生「腸病毒 71 型引起之病症」機率，計算疫苗效果 (vaccine efficacy)，計算方式如下：

$$\text{Vaccine efficacy} = \left(\frac{I_u - I_v}{I_u} \right) \times 100\%$$

I_u: incidence in unvaccinated population, *I_v*: incidence in vaccinated population

第三期試驗應可證明腸病毒疫苗優於安慰劑之療效 (superiority)。

第三期試驗應評估免疫原性資料，以確認免疫反應與臨床保護力之相關性。

對於接種腸病毒疫苗之受試者，宜追蹤其發生腸病毒重症之機率，以評估對於腸病毒重症之預防效果，此為長期療效追蹤指標之一。

另應分析所有接受疫苗但仍感染腸病毒 71 型患者，是否與受試者無法產生足夠保護力有關。

在可能的範圍內，應比較施打疫苗與自然感染 (natural infection) 兩者的免疫反應。

5. 安全性評估：

應納入所有試驗中接受至少一劑疫苗的受試者。在臨床前試驗有偵測到可能的安全性議題均應在第一、二、三期試驗中加以評估。隨機試驗需可偵測發生率介於 1/100 至 1/1000 之不良事件。

可考慮設立 DSMB (data safety monitoring board)，以確保

適當的安全監測。

其餘安全性評估的要求與第二期試驗相同。

6. 試驗期間：

試驗期間的考量與試驗目的及流行季節（epidemic season）相關，若以療效為主要目的，則應追蹤至少 2 個流行季節，約 2 至 3 年。若試驗主要目的在於評估某些安全議題，則追蹤時間可能需更長。

7. 批次之一致性（lot to lot consistency）

疫苗為生物製劑，由於製程複雜，故需臨床試驗證實其批次之一致性。常用的方式為同一試驗之不同組別接種不同批次（如三批）之疫苗，檢測其引發的抗體濃度，比較批次間抗體濃度之比值（geometric mean titer ratio），該比值之信賴區間應落在事先界定的範圍內。

參考文獻

1. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. World Health Organization Technical Report, Series No.924, 2004.
2. Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005
3. 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記，民國 91 年 1 月 31 日公布
4. 藥品優良臨床試驗準則，民國 94 年 1 月 6 日公布

4.3 疫苗法規查驗

4.3.1 國產疫苗輔導機制

4.3.1.1 目標

本項工作將協助政策選定之優先發展疫苗產品解決研發過程中所遭遇之臨床前及臨床試驗設計有關的法規問題，以加速疫苗產業之發展。

4.3.1.2 內容概述

疫苗產品上市前之研發過程所需時間非常長，品質管制及非臨床研究(Non-Clinical Research)約需 5 至 7 年，臨床研究(Clinical Studies)約需 3 至 5 年。研發單位在進行臨床研究前，應先完成所需要之非臨床研究並檢送臨床試驗計畫書以進行「臨床試驗計畫審查」

(Investigational New Drug Application Review, IND Review)，並在完成驗證療效與安全性之第三期臨床試驗後，申請新藥查驗登記審查(New Drug Application Review, NDA Review)以取得產品上市許可。研發者需要提供完整詳細的資料，包括：試驗設計、化學製造管制、藥物動力學、藥理、毒理、臨床及統計等資料，並經過 IND 及 NDA 的審查。

疫苗研發過程的每一步驟，均需要相關環境之配合，除試驗設計外，更需要跨領域專業人員提供臨床試驗、查驗登記等相關法規之指導。疫苗無論是國內自行研發或引進國外廠商於國內研發，研究單位及業者在研發的關鍵性階段如果能獲得法規諮詢及相關輔導服務，解決研發過程所遭遇之困難，將能有效縮短產品上市時間、降低疫苗開發的成本。

4.3.1.3 具體措施

本項工作將由行政院衛生署食品藥物管理局與財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）合作，運用查驗中心已建立的法規科學專業輔導能量，進行主動、全面與整合性的法規科學諮詢與深入輔導，並規劃針對疫苗研發產品，提供準備執行臨床試驗或查驗登記的研究單位及個人，於產品開發過程中之非臨床及臨床所需面臨的相關法規、以及臨床試驗計畫書的研擬等諮詢輔導服務，進行個案開發及法規諮詢輔導工作，積極協助相關研究進入臨床試驗。本項工作由查驗中心設立專案工作小組，負責疫苗相關產品研發的法規諮詢輔導，並協助衛生署設立相關法規管理結構及框架之工作。該小組成員除查驗中心疫苗工作小組同仁外，並將依特定議題邀請食品藥物管理局負責疫苗類產品之相關同仁及主管參與運作。此外，為執行本項工作，將建立問題導向之專家諮詢委員會議制度，提供研發單位及廠商與品質及製程管制、病毒學、醫學等各領域專家進行科學討論之機會。各項法規輔導有關之會議記錄將成為未來疫苗申請產品上市時的重要參考，以解決研發過程所遭遇之困難。具體措施如下：

(1) 成立疫苗專案工作小組 (Vaccine Task Force Working Group)：

由查驗中心依特定疫苗需求，負責成立專案工作小組。工作小組核心成員至少由查驗中心一位熟悉相關法規之專案經理、1至2位生醫領域臨床前審查員／研究員及1至2位臨床醫師／研究員組成。由1位臨床醫師擔任本項疫苗產品工作小組之負責人，專案經理負責計畫溝通、協調及諮詢聯絡窗口。此外，並依特定議題，邀請食品藥物管理局負責疫苗類產品之相關同仁及主管參與運作。

(2) 成立專家諮詢委員會 (Issue-Oriented Advisory Committee)：

- i. 由查驗中心針對疫苗產品之特定研發議題，邀請國內外疫苗含技術專家委員與衛生主管機關之單位代表（例如：衛生署食品藥物管理局、衛生署疾病管制局等）擔任諮詢委員會之委員。
- ii. 由疫苗專案工作小組負責召開疫苗產品專家諮詢會議。

iii. 會議運作方式：

- a. 就查驗中心提供法規諮詢輔導之疫苗產品研發進度及特定議題，建立問題導向之諮詢及溝通機制。
- b. 委員將針對疫苗有關產品之品質製程管制、藥理、毒理、病毒學、醫學、法規及管理之問題進行討論並交換意見。
- c. 會議將邀請研發單位列席。記錄將成為未來疫苗相關產品上市申請審查時的重要參考。

(3) 疫苗專案工作小組可協助各經費補助單位，就研究計畫書內臨床試驗設計、與法規科學相關部份，提供審查意見。協助篩選具產品化潛力的疫苗研究計畫，俾助研究資源集中進行重點補助及發展，增加研發的成功率。

(4) 提供特定疫苗研發的法規諮詢：

除前述措施外，本項工作可以隨時受理疫苗研發的法規諮詢申請。疫苗研發過程中，若能及早了解臨床試驗以及查驗登記之法規要求，可縮短研發時程，因此本項工作將由疫苗專案工作小組適時提供研發單位法規之諮詢服務及輔導，例如：協助研發單位評估其非臨床試驗計畫及臨床試驗計畫之試驗設計與規劃能否滿足法規要求。

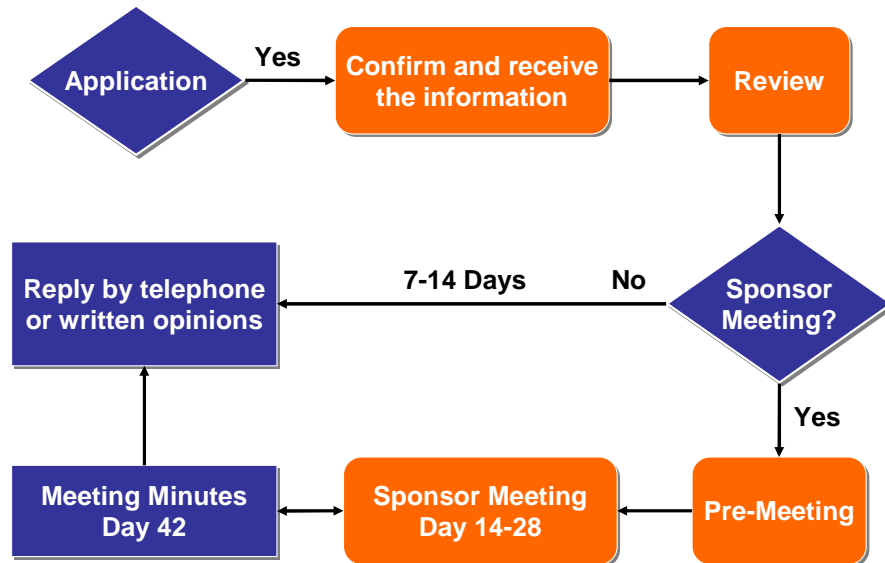
i. 研發單位應提供諮詢必要的資訊：如明確之議題及相關之背景說明、國內外相關文獻或資料。

ii. 運作重點：

- a. 於計畫開始執行時，先邀請疫苗主持人進行研發進度報告，以瞭解其進度以及疫苗研發過程所面臨之法規瓶頸。
- b. 預先協調並建立雙方產品諮詢輔導相互配合作業之共識。
- c. 研發單位提出諮詢服務時，應以書面方式提供諮詢議題與相關背景資料。
- d. 疫苗專案工作小組應就所提出之問題進行內部討論，並以書面回覆或召開諮詢會議。
- e. 各項會議記錄將成為未來疫苗申請產品上市時的重要參

考。

iii. 諮詢案件審理之流程如下：



4.3.2 健全疫苗法規，建立國產疫苗審查機制

4.3.2.1 目標

建立疫苗相關產品之臨床試驗管理法規及指引。協助縮短疫苗產品進入臨床試驗之時間，並建立合理、有效率的查驗登記審查流程。

4.3.2.2 內容概述

疫苗產品申請產品上市，目前可參考國內現行法規包括「藥品查驗登記審查準則」以及「藥品查驗登記審查準則－疫苗類藥品之查驗登記」，其中「藥品查驗登記審查準則－疫苗類藥品之查驗登記」（91年1月31日公布），係為加強疫苗類藥品的管理，確保疫苗類藥品的品質及安全，依據藥事法第四十二條及七十四條所制定，本基準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。

另外，特定疫苗產品的法規有針對去活化新型流感疫苗，參考WHO、ICH、歐盟等相關規定制定的「新型流感疫苗（Pandemic

Influenza Vaccine) 查驗登記指引」(96年6月27日公布), 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, 作為廠商檢附資料之參考。

疫苗產品目前於國內進行查驗登記審查時, 法規的援引是以國內法規為主, 不足之處則會參考國際上疫苗審查之相關法規與準則(包括WHO、ICH、US FDA、EMA...等法規單位之規範), 而查驗登記審查時除了法規依據外, 還須加上法規科學上的邏輯判斷與個案審查經驗, 並考量公共衛生與國民健康利益, 方能對於新疫苗產品之上市許可作出最合適的判斷與建議。

4.3.2.3 具體措施

(1) 在建立疫苗法規方面:

- i. 由疫苗專案工作小組負責就國家優先發展疫苗有關之法規, 進行草案之討論及研擬工作
 - a. 瞭解國內疫苗研發及法規現況。
 - b. 進行國外研發現況及法規研擬相關資料之蒐集及追蹤。
 - c. 與國內、外研發單位與法規、管理相關機構進行交流合作。
- ii. 就國家優先發展之疫苗, 運用文獻分析法 (Archival Research) 及資料交互參照法 (Cross Reference) 進行, 進行特定疫苗法規草案研擬。
- iii. 召開專家諮詢委員會議, 與國內衛生主管機關、研發單位、醫界、生物醫學及法界專家進行討論。
- iv. 進行草案的法條化工作, 並由衛生署簽辦公告之。

(2) 在建立國產疫苗審查機制方面

為建立合理、有效率的疫苗審查機制, 由疫苗專案工作小組負責疫苗審查機制特定議題之討論或研擬工作, 工作內容如下。

- i. Early and frequent consultation: 依研發者需要, 提供早期且頻繁的諮詢服務。
- ii. Rolling review mechanism: 法規單位與研發者之間往返互動

的審查，此方式一方面可使研發者及早瞭解產品上市應達到的法規標準，另一方面可協助研發者減少於研發過程錯誤所導致不必要的損失。

- iii. Priority review (NDA registration)：於新藥查驗登記階段可採優先審查的機制，允許以分階段送審方式進行審查，縮短審查時間。

疾病管制局血清疫苗研製中心
99 年度科技計畫期末成果報告審查會議
個別計畫檢討與建議意見回覆

計畫名稱：建立我國腸病毒疫苗研發之法規諮詢及輔導機制

計畫編號：DOH99-DC-1011

執行單位：財團法人醫藥品查驗中心

主持人：詹明曉

需修正之部分：是否需要說明 immunogenicity vs. efficacy？

意見回覆：有關腸病毒疫苗注射後之 immunogenicity（免疫生成性）

反應與臨床療效之 correlation（關聯性），目前仍無實證資料或研究支持免疫生成性的反應可作為臨床療效之替代指標，也還不知道腸病毒疫苗注射後其 seroconversion rate 或 seroprotection rate 的 cut-off value 為何，因此在所草擬之「腸病毒 71 型疫苗審查參考要點」有關第三期樞紐試驗之主要療效指標選取，仍是建議應為「腸病毒 71 型引起之病症」作為療效指標。