

# 臨床試驗疫苗品質與管控的考量重點

李元鳳<sup>1</sup>

## 前言

先進國家的生物製劑包括疫苗相關法規及審查經驗奠定並促進其疫苗類藥品的研發及上市。但是，不論是一般性或個別疫苗的法規，大多是針對查驗登記階段的藥品，今年四月七日舉行的「新疫苗製劑開發之法規科學」培訓課程則是介紹臨床試驗階段疫苗品質管控的重點，包括物料及細胞株生物安全性的考量及 CMC 技術性資料的準備。此次課程內容大致分為疫苗的特性介紹、物料及細胞株病毒測試的考量、及試驗階段疫苗品質與管控的要求，分述如後。

## 一、疫苗的特性

疫苗類藥品是生物製劑中種類最多的藥品，因此個別差異性大，法規考量更是依產品種類及臨床效能而異。依照抗原的種類可以參考的相關法規整理如下表一。

表一：疫苗抗原種類與參考法規

抗原的種類	參考法規
減毒或不活化的病源微生物	個別疫苗的法規或藥典規範，例如流感疫苗
純化或經由基因工程產生的蛋白質	基因工程藥品相關法規或個別疫苗的法規或藥典規範，例如 HPV 疫苗
Synthetic peptide	Synthetic peptide 相關規範 (FDA)
多糖類 (free 或 conjugate form)	個別疫苗的法規或藥典規範，例如嗜血桿菌疫苗
DNA	DNA 疫苗法規 (WHO, FDA)
Viral vector	基因治療產品相關法規 (FDA、EMA)
Cell-based	細胞治療產品相關法規 (FDA、EMA)

而依據疫苗的臨床功能則可以分為預防性及治療性疫苗，但是在疫苗的品質上，不論是預防性及治療性疫苗，法規的要求大致是相同的，詳如表二。

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組

表二：預防性及治療性疫苗之比較

特質	預防性疫苗	治療性疫苗
Population	Healthy subject	Usually patient
Clinical outcome	Decrease microbial infection and/or transmission	Cure or postpone disease progression (usually as a 2 <sup>nd</sup> line strategy)
Regimen	Low dose, episodic	Usually high dose, continual (more like a drug)
Evaluations in early trial	Safety, immunogenicity	Safety, immunogenicity
Regulatory evaluation	Emphasis on safety Efficacy	Benefit/risk assessment Efficacy
Public expectation	Highly concern and sensitive to the potential risks	Less concern regarding the potential risk

## 二、細胞株病毒測試的考量

相同於一般生物製劑，疫苗類藥品生物安全性相關的風險評估包括細胞種類、細胞被病毒感染的接受性 (susceptibility)、來源及分離過程、是否使用動物來源的物料 (例如牛血清，豬胰蛋白酶)、產品製造過程是否可能受到污染、細胞庫測試的結果、病毒清除步驟及確效等。不論是製造廠商或是法規單位，皆宜以上述各方面的因素評估藥品的整體安全性。此次課程介紹了物料的管控及細胞株的測試的重要性。細胞株的測試項目一般包括 (但不限於) 細菌、真菌、黴漿菌 (mycoplasma)、分枝桿菌 (mycobacteria) (限疫苗產品)、一般病毒 (細胞培養及動物試驗)、反轉錄病毒、致腫瘤性 (tumorigenicity) 試驗等。除了上述的試驗外，亦需要病毒特殊測試 (specific test)，特殊測試的項目依細胞種類及物料來源而不同，需要個別考量測試病毒的種類。此外，以輪狀疫苗產品測到 PCV 病毒 DNA 為例，說明法規單位對於細胞株品質的管控較以前更嚴謹。

## 三、試驗疫苗品質與管控

臨床試驗階段疫苗的品質注重在產品安全相關的特性及管控，製造場所亦應遵守 cGMP(PICS)的原則，技術性資料的準備建議參考 CTD M3 的項目內容。在科學研究階段，可以從數方面準備資料，包括疾病對象、抗原特性及疫苗使用的合理性、物料來源及管控、細胞株來源及分離歷史等。每一臨床階段試驗前，資料可以包括更新的製造過程、批量，分析方法，容器，安定性數據等。如果疫苗與佐劑併用，二者混合前後 (premix, field mix) 皆需要一定的規格檢驗。

雖然分析方法及製造過程的確效試驗是隨著試驗過程中分析方法或製程的更新或改善而建立，但是由於生物製劑來源物料及製程比較容易被污染，產品比較不安定性，因此，在早期臨床試驗階段。對於與安全性相關的分析方法及關鍵

製程的確效即宜有相當的敘述，以符合當下數據的掌握及製程管控的基礎。

## 結語

合理的試驗藥品品質需要研發單位與法規單位共同的合作與努力，期望這次試驗疫苗品質及管控的介紹，有利於產品的研發及臨床試驗的進行。

## 參考資料

1. Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological IMP in clinical trials, draft, EMA, 2010
2. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for FIH clinical trials with investigational medicinal products, EMA, 2007
3. Ph. Eur. 5.2.3: Cell substrates for the production of vaccines for human use
4. USP <1050>: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin