

行政院及所屬各機關因公出國報告書  
(出國類別：研修)

研修混合疫苗之製造、品管  
及確效等 cGMP 實務

行政院研考會/省(市)研考會 編號欄
J2/ c09103549

行政院衛生署藥政處  
出國人：行政院衛生署藥物食品檢驗局  
出國地區：日 本  
出國期間：中華民國九十一年六月十二日至七月六日  
報告日期：中華民國九十一年八月九日

薦任科員 林建良  
薦任技正 陳作琳  
薦任技士 周清邦

系統識別號:C09103549

公務出國報告提要

頁數: 37 含附件: 否

報告名稱:

研修混合疫苗之製造、品管及確效等cGMP實務

主辦機關:

行政院衛生署

聯絡人/電話:

王玲紅/23210151#507

出國人員:

林建良 行政院衛生署 藥政處 薦任科員  
陳作琳 行政院衛生署 藥物食品檢驗局 薦任技正  
周清邦 行政院衛生署 藥物食品檢驗局 薦任技士

出國類別: 進修 研究

出國地區: 日本

出國期間: 民國 91 年 06 月 12 日 -民國 91 年 07 月 06 日

報告日期: 民國 91 年 08 月 28 日

分類號/目: J2/西醫 J2/西醫

關鍵詞: cGMP確效作業,流行性感冒疫苗,吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗)

內容摘要: 本次研修重點: 一、拜會財團法人日本國際醫療團及厚生勞動省醫藥局, 了解日本藥品之GMP法制。二、參訪日本國立感染症研究所村山分室, 了解日本流行性感冒疫苗之現況。三、至社團法人北里研究所生物製劑研究所, 進行流行性感冒疫苗及吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗之製造、品管及確效等cGMP實務之研修。本次研修發現日本在職務上分工很細, 如國立感染症研究所對於百日咳疫苗之檢定, 僅其效價及特殊毒性試驗即成立一室, 同時進行百日咳之開發及研究, 因此其成員在此特定領域能有所專精, 但在其相關之確效等cGMP實務方面則無法提供任何資料。反之, 國內從事相同職務之成員可算是通才, 舉凡疫苗、血液製劑等生物製劑、體外診斷試劑之檢定及研究、檢驗基準之訂定, 甚至配合cGMP之查廠等無所不包, 雖然在某特定領域或許不若其專精, 但在其他方面之涉獵廣博, 卻也值得我們自豪, 其辛勞之處也非外人所能體會。這次赴日研修實習「混合疫苗之製造、品管及確效之cGMP等實務」, 在製造及品管方面確實學到不少, 但美中不足的是主要研修單位之北里研究所生物製劑研究所尚未完成全面確效。由於日本1994年4月將確效(Validation)觀念加入「醫藥品之製造管理及品質管理規則」, 自1996年4月開始實施; 在1997年4月制定「生物學製劑等製造管理及品質管理基準」, 確定生物製劑必須實施GMP。但實施至今, 水準仍參差不齊, 產品之品質落差也大。因此, 建議在國外工廠資料審查(PMF)時, 應嚴加把關, 必要時輔以到廠查核方式進行為佳。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

行政院及所屬各機關因公出國報告書  
(出國類別：研修)

研 修 混 合 疫 苗 之 製 造 、 品 管  
及 確 效 等 cGMP 實 務

行政院衛生署藥政處  
出國人：行政院衛生署藥物食品檢驗局  
出 國 地 區：日 本  
出 國 期 間：中華民國九十一年六月十二日至七月六日  
報 告 日 期：中華民國九十一年八月九日

薦任科員 林建良  
薦任技正 陳作琳  
薦任技士 周清邦

## 摘要

本次研修重點：

- 一、拜會財團法人日本國際醫療團及厚生勞動省醫藥局，了解日本藥品之 GMP 法制。
- 二、參訪日本國立感染症研究所村山分室，了解日本流行性感冒疫苗之現況。
- 三、至社團法人北里研究所生物製劑研究所，進行流行性感冒疫苗及吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗之製造、品管及確效等 cGMP 實務之研修。

本次研修發現日本在職務上分工很細，如國立感染症研究所對於百日咳疫苗之檢定，僅其效價及特殊毒性試驗即成立一室，同時進行百日咳之開發及研究，因此其成員在此特定領域能有所專精，但在其相關之確效等 cGMP 實務方面則無法提供任何資料。反之，國內從事相同職務之成員可算是通才，舉凡疫苗、血液製劑等生物製劑、體外診斷試劑之檢定及研究、檢驗基準之訂定，甚至配合 cGMP 之查廠等無所不包，雖然在某特定領域或許不若其專精，但在其他方面之涉獵廣博，卻也值得我們自豪，其辛勞之處也非外人所能體會。

這次赴日研修實習「混合疫苗之製造、品管及確效之 cGMP 等實務」，在製造及品管方面確實學到不少，但美中不足的是主要研修單位之北里研究所生物製劑研究所尚未完成全面確效。由於日本 1994 年 4 月將確效 (Validation) 觀念加入「醫藥品之製造管理及品質管理規則」，自 1996 年 4 月開始實施；在 1997 年 4 月制定「生物學製劑等製造管理及品質管理基準」，確定生物製劑必須實施 GMP。但實施至今，水準仍參差不齊，產品之品質落差也大。因此，建議在國外工廠資料審查 (PMF) 時，應嚴加把關，必要時輔以到廠查核方式進行為佳。

## 目 次

壹、 研修目的	-----	1
貳、 研習人員	-----	1
參、 行程與工作記要	-----	2
肆、 研修內容重點：		
(一) 財團法人日本國際醫療團簡介	-----	3
(二) 厚生勞動省醫藥局簡介日本藥品之 GMP 現況	-----	4
(三) 日本國立感染症研究所村山分室介紹日本流行性感 冒疫苗之現況	-----	13
(四) 社團法人北里研究所生物製劑研究所研修流行性感 冒疫苗及吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗之製造、 品管及確效等 cGMP 實務	-----	19
伍、 心得與建議	-----	27
陸、 致謝	-----	28
柒、 附錄		
附錄一：日本藥品申請查驗登記之收費標準		
附錄二：日本生物製劑之檢驗費及所需檢體數		
附錄三：日本生物製劑之國家標準品及參照品		

## 壹、研修目的

為順應世界潮流及促進製藥工業提昇技術與管理水準，確保國產藥品品質，我國目前正極力推行 cGMP 之確效作業。又由於疫苗為需具高深製造和品管技術之特定藥品，國內疫苗製劑廠如國光生物科技股份有限公司即將上市之混合疫苗（流行性感冒疫苗及吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗）為日本技術轉移，因此如能學習與國內製藥工業型態類似的日本疫苗廠之製造、檢驗、確效及管理等作業，將對我國疫苗 cGMP 實施能有實質之助益。

## 貳、研習人員

機 關 名 稱	職 稱	姓 名
行政院衛生署藥政處	薦任科員	林建良
行政院衛生署藥物食品檢驗局	薦任技正	陳作琳
行政院衛生署藥物食品檢驗局	薦任技士	周清邦

## 參、行程與工作記要

日期	工作記要
6月12日	啓程(台北→東京)
6月13日	拜會財團法人日本國際醫療團 厚生勞動省醫藥局(於日本國際醫療團會議室) 介紹日本藥品之 GMP 法制
6月14日	日本國立感染症研究所村山分室 介紹日本流行性感冒疫苗之現況
6月17日 至 7月4日	社團法人北里研究所生物製劑研究所 流行性感冒疫苗及吸著白喉破傷風精製百日咳混合 疫苗之製造、品管及確效等 cGMP 實務
7月5日	評價、報告會(於財團法人日本國際醫療團)
7月6日	返程(東京→台北)

## 肆、研修內容重點：

### (一) 財團法人日本國際醫療團

六月十三日前往日本國際醫療團進行拜會，該機構為日本外務省及厚生省共管之財團法人機構，於1967年（昭和42年）成立，目的為協助開發中國家推展醫療事務並提昇其海外同胞之保健。其業務包括：(1)協助開發中國家，特別是東南亞推展醫療情報事業。(2)藉由巡迴醫師團與日本海外同胞健康諮詢，進而推動海外同胞之保健事業。(3)其他與國際合作事業團相關之業務。

首先，由理事長大谷明博士說明此次研修之行程，並對日本疫苗供應情形作一簡介：

日本原有六家人用疫苗製造廠，分別為北里研究所、千葉血清研究所、阪大微生物研究所、武田藥品工業株式會社、Denka生研株式會社、化學及血清療法研究所，但千葉血清研究所已於今年三月停業，所以目前僅有五家疫苗製造廠負責製造全國預防接種之疫苗。其中北里研究所、阪大微生物研究所、化學及血清療法研究所為非營利之法人機構。由於日本在二次大戰後，流行性疾病橫行，因此日本政府支持其國內疫苗廠之設置，而這些疫苗廠亦皆配合國家之預防接種政策。

日本目前所有疫苗皆由其國內生產，僅有黃熱病疫苗由國外進口，由國立感染症研究所進行無菌試驗及安全性試驗，檢驗合格後才進行封緘交由特約醫療機構使用，供前往海外疫區之旅人接種用。日本因醫療網密集，再加上疫苗接種為國家政策，因此除白喉、破傷風、精製百日咳類混合疫苗（DTaP、DT）外，並未推行其他混合疫苗；至於麻疹、腮腺炎及德國麻疹疫苗（MMR），由於在推行時發現有腦膜炎之副作用，現在雖有許可證但未生產，目前生產使用者僅為單價疫苗。

由於疫苗為預防醫學不可或缺，因此各國皆致力於自行生產，但WHO研究認為疫苗生產牽涉國民生產毛額（GNP）及人口數之雙重因素，唯有國民生產毛額高、人口數多之雙重條件下，才有自製疫苗的需要，反之則需仰賴進口。而疫苗首重品質管理，其接種效果除了不發病，病例減少，流行範圍縮小外，得病時之症狀減輕也可顯示其預防效果。



近來，日本以疫苗預防流行性疾病已獲良好成效，因此致力於疫苗之開發，並逐漸轉移目標協助開發中國家如土耳其、菲律賓、埃及等國家做品質管理工作。目前，依據 WHO 之五大方針來發展疫苗：(1)製造方法簡單，(2)確實進行品質管理，(3)價格低廉，(4)接種時不會疼痛，(5)接種一次可終身免疫。有關細菌疫苗方面，從前是以培養基接種菌株，刮下生長之細菌後殺死製成疫苗，由於是全菌體副作用大，目前已改用純化技術來精製疫苗，可改善從前之缺點；但純化時不能過當，否則將失去其抗原性。至於病毒疫苗方面，則從原先接種動物或胚胎以增殖病毒，進步到以細胞培養方式來增殖，進而減毒（或不活化、純化）製成疫苗製劑。未來，疫苗之發展將以核酸疫苗、混合疫苗為趨勢。另外，有機水銀已限制使用，而硫柳汞是疫苗中常見之保藏劑，雖然日本現今已不生產硫柳汞，但因仍有庫存，因此目前還在使用，將配合政策修改，改為不含硫柳汞之單劑量疫苗。

## (二) 厚生勞動省醫藥局

六月十三日下午在日本國際醫療團會議室，由厚生勞動省醫藥局監視指導・麻藥對策課主査松尾憲介先生為我們介紹日本藥品之 GMP 法制。

日本於 1976 年 4 月開始實施「醫藥品之製造管理及品質管理相關基準」之行政指導；1979 年 10 月修改藥事法，制定「醫藥品之製造管理及品質管理規則」，自 1980 年 9 月開始實施；又於 1993 年 4 月修改藥事法，規定實施 GMP 為核發製造許可證之先決條件，於 1994 年開始實施；並於 1994 年 4 月將確效（Validation）觀念加入「醫藥品之製造管理及品質管理規則」，自 1996 年 4 月開始實施；1997 年 4 月開始實施監視中新藥之 GMP。

由於疫苗及血液製劑等生物製劑之製造有高度管理之必要，因此在 1997 年 4 月制定「生物學製劑等製造管理及品質管理基準」，確定生物製劑必須實施 GMP，故將生物製劑、國家檢定藥品暨遺傳工程藥品、細胞培養藥品之製造場所於製造許可之要件上、管理營運之要件上、以及原有之「醫藥品之製造管理及品質管理規則」作部份之修正，並自 1997 年 10 月開始實施；又於 1999 年 4 月在「藥局等構造設備規則」中追加生物學製劑等製造場所之構造設備方面的要件，做為製造許可之先決條件。當

生物學製劑實施 GMP 時，其規則及基準要求較一般藥品為嚴，具體的要求包括清潔之保持、特定器具機械類之專用化、製劑污染之防止、製造場所作業人員之健康診斷、污染物之處理、製造及試驗所使用微生物的株（菌株、病毒株、細胞株等）之記錄、製造用動物之健康管理、製造試驗記錄等相關事項均須遵守規定。

其生物學製劑包括疫苗、治療用之血清、毒素、抗毒素（自免疫血清中分離出之抗體）、血液製劑等生物學的製劑，另外國家檢定之醫藥品如干擾素（Interferon）等應用遺傳工程技術製造之藥品、應用細胞培養技術製造之藥品等亦包括在內。

在其藥事法中規範製造設施須符合 GMP，第十三條更規定實施 GMP 為核發製造許可證之先決條件。當製造設施不能符合 GMP 時，厚生勞動省將不核發製造許可證（藥事法第十三條），命令其改善設施，並禁止製造廠使用這些設施直到完成改善為止（藥事法第七十二條、七十二之三條）。GMP 適用範圍包括藥品的有效成份（原料藥）、化學及生物學藥品、放射性藥品、疫苗、人類血液及血漿衍生製劑、維生素、礦物質及生藥，不包含殺蟲劑、體外診斷試劑、醫療用氣體、作成粉末或切碎之生藥、藥局開設者利用該藥局設備及器具所製造之藥品、紗布及脫脂棉等經厚生勞動大臣指定者。日本現有的 GMP 基準分為一般藥品之 GMP 基準，及針對無菌製劑、生物學製劑、血液及血漿衍生製劑、放射性藥品等設定更嚴格之 GMP 基準。在日本生物學的製劑基準中規範疫苗及血液製劑之製法、性狀、品質、貯藏方法、有效期限等相關事項。

日本醫藥品及醫藥部外品之製造管理及品質管理規則依 GMP 之基準概要，對下列各項分別予以規範：

#### 1. 人員

藥廠應分別設置製造管理部門及品質管理部門，各部門並應設負責人管理之。

依醫藥品及醫藥部外品之製造管理及品質管理規則第六條，製造管理部門之業務包括製造指導書之製作、原料及製品之保管、製造場所及設備之清潔、點檢整備之確認、作業人員之衛生管理等之記錄及記錄之保存等。如為生物製劑製造廠，其業務還包括：

- (1) 製程之污染防制措施。
- (2) 發酵等利用生物化學技術的場所，溫度、pH 等製程管制之必要事項須持續進行監測。
- (3) 微生物等之色層分析裝置等需有防止污染之措施，必要時應進行內毒素之測定。
- (4) 培養條件之維持。
- (5) 製造場所之非必要人員進入之管制。
- (6) 無菌區及清淨區作業人員進出之管制。
- (7) 製造區作業人員不得從事動物管理相關工作。
- (8) 無菌作業衣、口罩等之使用、健康診斷之實施、健康狀態之報告等無菌區及清淨區作業人員之衛生管理。
- (9) 作好使用動物之飼育管理，防止使用患傳染病之動物。
- (10) 污染物及動物屍體應予適當處理，使無健康保健上之障害。
- (11) 製造用種株之取得、其名稱、取得日期、來源機構名稱、生物學之性狀及試驗日期、繼代培養之情形等相關事項應作成記錄，並予以保存五年。
- (12) 痘疱病原體、有芽胞病原菌、結核菌等之製備場所使用之器具器械上應標識製品之種類，其他製品不得使用。

醫藥品及醫藥部外品之製造管理及品質管理規則第八條規範品質管理部門之業務範圍，如為生物製劑製造廠，其業務還包括：

- (1) 檢體應予適當標示區分，以防混雜及避免交叉污染。
- (2) 應於製品製程中之適當階段進行必要的試驗管制。
- (3) 試驗檢查所使用種株之取得、其名稱、取得日期、來源機構名稱、生物學之性狀及試驗日期、繼代培養之情形等相關事項應作成紀錄，並予以保存五年。

## 2. 文件及紀錄

藥廠必須完成製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書及品質管理基準書四種文件。

製品標準書須依各品目個別作成，含製造承認日期及製造許可日期、製造程序、製造管理及品質管理相關資料。生物學製劑之製品標準書尚須包含：

- (1) 作為原料使用之從人、動物、植物與從微生物所得物之名稱、本質及性狀、成份及其含量的規格。
- (2) 飼育管理的方法、製造及試驗檢查所使用之動物的規格須記載。

製造管理基準書為製造操作程序，從原料及資材之購入至最終產品之放行之相關事項，包含中間製品之保管、製品之保管、製造工程之管理及其他必要事項。

製造衛生管理基準書為規範製造場所及作業人員之衛生管理、作業室、設備、器具等，並包含作業人員之健康狀況、作業服之管理及其他必要事項。

品質管理基準書為對藥品進行適當之品質管理，包含檢體之採樣方法、試驗檢查結果之判定方法及其他必要事項。

3. 原料及材料之管理
4. 製程管制
5. 確效

確效係指能證實製造廠之構造設備及其順序、製程之製造管理及品質管理的方法確實能持續穩定的導致預期的結果，並作成文件保存，目的在於保證能持續穩定的製造出符合既定規格及品質之藥品。

確效依其內容、目的分為先期性確效、併行性確效、變更時之再確效、定期再確效、回溯性確效。確效的實施對象為製造工程、製造及其支援系統、洗淨等之作業。

疫苗等之製造在藥事法及相關法令中有嚴格之規範，必須進行品質之確保。疫苗之製造販售依藥事法必須有製造業之許可，而符合法令規範之構造設備是取得製造疫苗等品目許可之先決條件，對於構造設備之查核、試驗製品之檢查等必須進行嚴格之審查。因此持有許可之製造廠於製造相關品目有變更時，或追加相關場合也有許可之必要。

當製造品目追加或要變更許可時必須要實施確效，此時要有先期性確效。先期性確效為工業化研究之結果或既有產品有變更會影響品質時進行，變動要因有原料及資材之物性、操作條件等，須個別為之，目的在於保證能持續穩定的製造出符合既定規格及品質之藥品。先期性確效之實施項目有四項：

- (1) 製造設備之適合性的確認。
- (2) 機器、儀表之校正。
- (3) 操作性能之確認：含製造程序、操作條件之確認。
- (4) 實際生產規模之確認。

併行性確效為製造許可取得後依照實際生產之規模及條件所實施的確效，或變動條件在容許範圍內之製程管理之確認，或在製造許可更新時所實施之確效。

同樣的，在製造許可更新時，已通過確效者有異動時須進行再確效。對於藥品品質特性有重大影響者如原料、資材、製造程序、製造工程、場所、構造設備變更時，必須進行再確效，或對特定變動之要因進行先期性確效。

要訂定回溯性確效及定期再確效等之實施時期及實施項目，利用以往試驗檢查相關之數據及製造紀錄，以統計學的方法來分析進行之。

## 6. 怨訴及回收處理

藥廠對於藥品品質等相關之怨訴應進行原因之調查，並將調查結果及處置方式作成紀錄，並予保存三年。

藥廠對於因藥品品質等相關理由而回收者，應就其回收至回收原因之究明、製造管理、品質管理相關必要之處置內容作成紀錄，並予保存三年。

## 7. 內部稽核

## 8. 教育訓練

訓練對象為藥品之製造管理及品質管理等有關人員，進行藥品製造相關理論之教育、實地的訓練，其具體內容為讓作業人員瞭解相關法令包括 GMP 概論、製造衛生管

理概論、製造場所相關 GMP 概要、實地訓練含實際作業  
關連事項等。

這類訓練在生物製劑製造廠有更嚴格之要求：

- (1) 微生物學、醫學及獸醫學等相關教育訓練之實施。
- (2) 無菌區域及有病原性微生物使用區域之作業人員  
應進行微生物防止污染相關必要措施之教育訓練。

至於 GMP 之設備面，有省令之藥局等構造設備規則來規範  
其硬體設備：

- (1) 適當場所、設備機器。
- (2) 製造區域適當之採光、照明、換氣、清潔、污染防  
止相關設施。
- (3) 貯藏設備。
- (4) 試驗檢查設備等。

省令之藥局等構造設備規則定有基準分別規範之：第六條為  
無菌製劑、第七條及第八條第二款為生物學製劑、第八條為不構  
成批次之血液製劑、第九條為放射性藥品。

疫苗之構造設備是依藥局等構造設備規則第七條之生物學  
的製劑基準行之。從微生物之貯藏、接種後之動物管理、微生物  
之培養基移植、培養、培養後之微生物採取、不活化、殺菌等依  
實際需要設置相關設備。又原液之稀釋用液之調整、稀釋、分裝  
及容器之封口、製造及試驗所使用之器具器械等之消毒亦依實際  
需要設置相關設備。疫苗之製造應與其他藥品有明確區隔，有獨  
立之場所；痘孢病原體等使用時，場所設備依製劑種類專用化，  
並依實際需要進行必要之隔離。又室內之天花板、牆壁及地面應  
採用易於清潔及消毒之材質、動物之飼育管理設備、培養基及其  
他稀釋用液之調整設備、使用之器具器械、容器等之洗淨及消毒  
設備、動物屍體類之污染物焚燒設備及污水淨化設備、作業員之  
專用更衣室、貯藏設備之恆溫裝置等、測量儀表之使用也被規  
範。另外，疫苗類生物學製劑等之構造設備還須嚴格規範之事項  
大致如下：

- (1) 清淨區之排水裝置應有防止污水回流之設施。
- (2) 病原性微生物等應有適當之管理及密封不外洩。
- (3) 獨立之品管試驗檢查室。
- (4) 獨立之動物管理設施。

具體上，清淨區及無菌區之天花板、牆壁及地面應保持平滑無裂痕、縫隙及無粉塵發生，廢液之排水設備應有防止污染之設施。清淨區及無菌區應不設置排水口，排水設備之排水口應有防止污水回流之裝置。又製造區與其他區域應有明確劃分，其空氣處理系統應各自獨立，無菌操作區視情況具備進行正壓管理之構造設備。製造及試驗檢查使用相關動物之管理設施、飼育室與其他區域應有分別之空氣處理系統，接種室及動物解剖室亦應分開。

輸入藥品應與國產藥品有相同之品質確保，輸入販賣業者對於藥品之輸入、製品管理及品質管理應遵守事項在平成五年（1993年）4月由藥物局長公告「輸入藥品及醫療用具品質確保之相關基準」定之。其基本內容須符合平成十一年（1999年）6月省令化之「醫藥品及醫藥部外品之輸入販賣管理及品質管理規則」及「醫療用具之輸入販賣管理及品質管理規則」。輸入藥品應符合「輸入GMP管理（GMPI）」。在藥事法第十三條及二十三條規定輸入販賣業者GMPI之遵守為輸入販賣業許可之先決條件。其主要內容為：

- (1) 輸入販賣業者與原製造廠約定之事項。
- (2) 輸入販賣業者須對原製造廠之適切實施製造管理及品質管理事項作確認。
- (3) 製品之進出、保管及試驗檢查等之實施的基準書。
- (4) 在GMP相互承認締結國家，其製造廠所作試驗檢查結果經確認，則可取代輸入販賣業者之試驗。

GMPI之「醫藥品及醫藥部外品之輸入販賣管理及品質管理規則」規範如下：

- (1) 人員
- (2) 文件及記錄

輸入販賣業者必須完成製品標準書、輸入販賣管理基準書及品質管理基準書三種基本文件。

製品標準書係輸入販賣業者將輸入販賣管理及品質管理所有相關訊息納入，就輸入之各品目個別作成，大致上含輸入承認事項、製造廠及製造所名稱、出產國及其他必要事項。

輸入販賣管理基準書是規範營業所、製品等之保管、

輸入販賣管理等其他必要事項。

品質管理基準書為對營業所、藥品之品質進行適當之品質管理，包含檢體之採樣方法、試驗檢查結果之判定方法及其他必要事項。

但是，「醫藥品及醫藥部外品之輸入販賣管理及品質管理規則」第七條定有品質管理之特例，即日本與出產國為 GMP 相互承認締結國時，出產國製造廠所作試驗檢查結果經輸入販賣業者確認，則除外觀檢查外之其他試驗檢查結果可取代輸入販賣業者之試驗。當然，經輸入販賣業者確認之檢查記錄，其規格項目須有科學的根據，並且須具整合性及同等性。

在醫藥品及醫藥部外品上，締結相互承認之輸入國有德國（1986 年）、瑞典（1987 年）、瑞士（1988 年）、澳洲（1993 年）。在醫療用具上，日本與政府交涉承認之輸入國有美國、歐洲連合加盟國（EU）、澳洲。

- (3) 與原製造廠約定之事項
- (4) 輸入販賣管理及品質管理
- (5) 怨訴及回收處理
- (6) 內部稽核
- (7) 教育訓練

GMP 查核，依據藥事法第八十一條及政令，製造許可及製造設施相關 GMP 查核由負責之厚生勞動大臣將部份查核權限委任都道府縣知事進行。但是，生物學製劑及放射性藥品之製造設施不在委任範圍內，此部份仍由厚生勞動省進行查核。委任部份是由都道府縣之藥事監事員進行製造設施的查核，未委任之生物學製劑及放射性藥品之製造設施則由厚生勞動省藥事監事員進行查核。

GMP 查核方面，厚生勞動省負責：

- (1) 制定 GMP 基準及指導方針。
- (2) 對全部設施進行查核之權限。
- (3) 對生物學製劑及放射性藥品之製造設施進行定期查核。
- (4) 進行稽查員訓練



以全國之稽查員為訓練對象，分為一週之高級研修（專門領域研修，每年一次，研修生八十名）、五週之技術研修（國立公眾衛生院研修，每年一次，研修生三十名）、合同模擬查核研修。所謂合同模擬查核研修，即每年在日本全國藥品或醫療用具製造廠同意下，以都道府縣之藥事監事員為對象至藥廠實地查核，其查察結果於藥廠旁進行意見交換，目的在使各都道府縣之藥事監事員，查核技術向上提升，並使查核水準一致化。

- (5) 訂定都道府縣之查核等指針。
- (6) 都道府縣查核結果報告及其它藥事相關必要訊息之回應。

依據藥事法第六十九條及七十七條，由藥事監事員進行GMP查核，而藥事監事員是由厚生勞動大臣或都道府縣知事任命。藥事監事員之資格為藥劑師、醫師、牙科醫師、獸醫師或從事藥物行政有一年以上經驗者。藥事監事員之職務尚包括無承認、無許可、不良藥品、未正確標示藥品之監視、或虛偽誇大廣告之取締。2001年4月時日本國內之藥事監事員的總數為3,551名，其中厚生勞動省有69名，都道府縣有3,482名；又其中藥品GMP稽查員有857名。至2002年4月時日本國內之藥事監事員的總數為3,534名，其中厚生勞動省有64名（厚生勞動省本省有38名，地方厚生勞動省16名，國立感染症研究所10名），都道府縣有3,470名；又輸入藥品GMP稽查案（GMPI）有520件，藥品GMP稽查案有1,469件，輸入醫療用具稽查案（GMPI）有903件，醫療用具GMP稽查案有1,784件。

於下列情況下將進行GMP查核：

- (1) 提出許可申請。
- (2) 提出變更許可申請。
- (3) 請求發給GMP證明。
- (4) 通常查核。
- (5) 其他，當藥品品質發生問題或緊急時。

依據2001年4月時之統計，日本國內藥品之製造業者有1,543家，藥品輸入販賣業者有565家，合計2,108家；醫療用具之製造業者有1,892家，醫療用具輸入販賣業者有936家，合計2,828家。

平成七年一月，厚生勞動大臣將部份設施 GMP 查核權限委任都道府縣知事進行。厚生勞動大臣許可設施之 GMP 查核對象包括生物學的製劑、國家檢定醫藥品、應用基因重組技術製備之醫藥品、應用細胞培養技術製備之醫藥品等生物製劑、醫藥品、或放射性藥品之製造業及輸入販賣業。依據統計，1999 年 4 月 1 日至 2000 年 3 月 31 日止實施 GMP 查核之設施數，藥品之製造業者有 1,536 家，藥品輸入販賣業者有 1,345 家，合計 2,881 家；醫療用具之製造業者有 1,882 家，醫療用具輸入販賣業者有 806 家，合計 2,688 家；平均每個設施每年檢查一次。

由於疫苗、血清類製品在製造技術上發生少許失誤時會對其品質產生重大影響，所以其製造相關者應自行進行嚴格的試驗及檢查。同時，疫苗類為被指定須經國家檢定之醫藥品，其品目依據之檢定基準、標準品及參照品之訂定，以及進行試驗之機關為國立感染症研究所。每一批製品均須依據檢定基準進行檢定，且在製造之中間階段進行必要之品質管制，例如麻疹疫苗，在原液及最終成品之兩個階段均須進行國家檢定。製劑受理檢定時之檢體是由都道府縣藥事監視員抽取，經嚴格密封後送到國立感染症研究所進行檢驗。疫苗、血清類生物製劑須經檢定合格，貼上檢定合格證紙後之最終製品才能上市販售。但是，經國家檢定合格之生物製劑，因為其品質很容易發生變化，因此須對其貯存溫度進行嚴格之管理。目前，此等須經國家檢定之疫苗、血液製劑共有 77 品目。

其他藥事法規範者包括：

- (1) 販賣、製造等之禁止（第六十五條）。
- (2) 廢棄、回收等之命令（第七十條）。
- (3) 檢查命令（第七十一條）。
- (4) 改善命令等（第七十二條）。
- (5) 自主回收之報告（第七十七條四之三項）。
- (6) 緊急命令（第六十九條之二項）。
- (7) 許可之取消（第七十五條）。

### (三) 日本國立感染症研究所

#### 1. 簡介

為加強基礎研究，及指導抗生素及疫苗等之開發及品質管理，厚生省之附屬試驗研究機關國立預防衛生研究所於 1947 年（昭和 22 年）設立；1950 年由原先編制的 3 個研究部擴充為 12 個研

究部；並於 1955 年（昭和 30 年）自東京大學附屬傳染病研究所遷至品川廳舍。1958 年（昭和 33 年）在應付小兒麻痺大流行時，體認到試驗製造及檢定設施之必要性，故於 1961 年（昭和 36 年）建造武藏村山廳舍（村山分室），作為疫苗檢定之用；1963 年（昭和 38 年）設立病毒中央檢查部，1965 年（昭和 40 年）設立麻疹病毒部。為使供應檢定及研究所需之猴類有一定之品質，於 1978 年（昭和 53 年）在茨城縣設立筑波醫學實驗用靈長類中心及分所。基於考量將研究部門與品質管理部門分開，於 1992 年（平成 4 年）秋，研究部門自品川廳舍移至現在之新宿區戶山（戶山研究廳舍），而另一方面品質管理部門（疫苗、血液製劑等）則集中在村山分室。在這期間因有新感染症 AIDS 對應問題，所以新設 AIDS 研究中心。1997 年（平成 9 年）1 月以國立多摩研究所為分所，作為麻瘋病研究中心。同年 4 月，為突顯研究所設置之目的，國立預防衛生研究所改名為國立感染症研究所。

其業務範圍包括：

- (1) 感染症相關之基礎、應用研究。
- (2) 感染症相關檢查系統之確保。
- (3) 感染症之監視計畫，及其情報收集、分析與提供。
- (4) 國家檢定、檢查業務及生物製劑、抗生素等品質管理相關研究。
- (5) 國際合作活動。
- (6) 訓練計畫。

目前村山分室有病毒第一部、病毒第二部、安全性研究部、病毒製劑部、細菌・血液製劑部、放射能管理室、動物管理室、基因解析室、AIDS 研究中心、生物安全管制及研究室、附屬圖書館。

其中，安全性研究部負責疫苗、干擾素、血液製劑、抗生素及其他生物製劑之安全管制，其組織編制包含：

- (1) 生物統計室：對生物製劑之試驗結果及相關副反應作統計分析。
- (2) 一般毒性室：對生物製劑之異常毒性試驗、熱原試驗及其他一般安全性試驗進行評估及管制。
- (3) 無菌性保證室：進行生物製劑之無菌試驗及無菌性保證之相關研究，亦進行黴漿菌（mycoplasma）感染之研究。
- (4) 毒性病理室：進行生物製劑之神經毒性試驗的病理學檢查及其相關研究。

(5)物理化學分析室：進行生物製劑之物理化學試驗及其相關研究。

病毒製劑部負責小兒麻痺疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、德國麻疹（風疹）疫苗、水痘疫苗等活病毒疫苗及狂犬病疫苗、流行性感感冒疫苗、A 型或 B 型肝炎疫苗、日本腦炎疫苗等不活化疫苗、cytokines 等之國家檢定及其相關研究。另外，還協助 WHO 及 EPI（預防接種擴大計畫）作免疫學之調查、診斷、診斷抗原之提供、技術訓練、受理國內流行性疾病相關病毒之檢驗、分離病原體之分析等。其組織編制包含：

- (1)麻疹病毒室：進行麻疹疫苗之檢定、效價試驗法之探討、品質管理相關之基礎研究。分離收集野生病毒、構成蛋白之抗原構造相關基礎解析及分子免疫學分析、麻疹病毒免疫抑制機制之探討、簡便抗麻疹 IgM 抗體測定法之開發研究等。
- (2)德國麻疹病毒室：進行德國麻疹疫苗之檢定、及相關標準品之製造，對德國麻疹及先天性德國麻疹症候群之免疫學及分子免疫學、胎兒德國麻疹出生前之基因診斷、德國麻疹病毒之分子生物學等之研究。
- (3)腮腺炎病毒室：進行腮腺炎疫苗之檢定及檢驗方法之改良等相關研究。又腮腺炎病毒基因序列之決定、RT-PCR 及 SSCP 之組合及病毒株及野生株之簡便分型法的確立。
- (4)腸內病毒疫苗室：進行小兒麻痺疫苗之檢定及相關研究、病毒安全性及副作用、效果之相關研究、小兒麻痺病毒神經毒性力之相關基礎研究。
- (5)不活化病毒疫苗室：進行 A 型、B 型肝炎之檢定、效價試驗法之探討、品質管理相關之研究、A 型肝炎之血清免疫學及分子免疫學的探討、A 型肝炎病毒之中和抗原構造、基因構造及機能的相關研究。
- (6)Cytokines 室：進行 cytokines 製劑、干擾素製劑之品質管理及相關研究，包含干擾素製劑天然型、基因重組型 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  製劑之效價試驗。

細菌及血液製劑部負責活菌疫苗（BCG）、菌體成分（非細胞性）疫苗（百日咳菌、肺炎球菌）、類毒素（白喉、破傷風等）、抗毒素及其體內診斷藥（精製結核菌素）等細菌製劑、抗生素製劑、血液製劑之國家檢定、及其製造、檢定必要之標準品之製造、維持、管理及提供、生物製劑之品質管理、改良、開發及宿主免疫等之相關研究。由於抗生素耐受菌之出現及蔓延、及相關院內

感染症之急迫性已成為社會問題，因此也進行其相關之基礎與臨床研究。其組織編制包含：

- (1) 細菌製劑第 1 室：乾燥 BCG 疫苗及精製結核菌素之國家檢定、及其製造、檢定必要之標準品之製造、維持、管理與提供、及相關之研究。結核菌成份之生體及其影響之相關研究，結核之預防治、診斷法、治療法等之開發及相關基礎研究。
- (2) 細菌製劑第 2 室：百日咳疫苗及其菌體成分疫苗之國家檢定、品質管理之相關研究。呼吸系統感染之細菌，尤其是百日咳菌之病原性的解析及感染防禦機制相關之基礎研究。又百日咳之預防治、診斷法、治療法等之開發及相關基礎研究。
- (3) 細菌製劑第 3 室：白喉、破傷風等類毒素(疫苗)、細菌毒素、蛇毒等之抗毒素之國家檢定、品質管理等，及其改良等之相關研究。上述製劑對疾病之預防、診斷、病態及病原性之分析、治療法之開發研究。
- (4) 抗生素製劑室：抗生素藥品之試驗檢查及其試驗法之相關研究。抗生素標準品及其效價試驗用標準試驗菌之維持及管理，對新開發抗生素藥品之基準設定進行相關審查及檢討，抗生素之性狀與活性之相關基礎研究。另外，臨床分離抗生素耐受菌及耐受機制之解析與免疫學上之探討。
- (5) 血液製劑室：免疫球蛋白製劑及凝固因子製劑等血液製劑之國家檢定及其品質管理之相關研究。
- (6) 輸血病態室：血型判定用抗血清、抗人 HBs 抗體球蛋白之國家檢定、體外診斷試劑 (HBs 抗原診斷試劑、HCV 抗体診斷試劑) 等之檢驗。

動物管理室負責實驗動物設施之適當維持與管理，及生物製劑之國家檢定及與各種研究用實驗動物之飼育管理，包括定期之微生物監測及環境監測。另外，還進行實驗動物之感染症、感染症研究用動物模式之開發研究。村山分室之動物房共 2 處，一處剛蓋好正在測試，尚未遷入使用，一處使用中者之一樓為清淨區 (clean)，動物包括兔子及豚鼠；二樓分為兩區，一區為無特定病原區 (SPF)，動物包括小鼠及大白鼠 (rats)，一區為傳統飼養區 (conventional)，動物為猴子。以微生物管制等級來分為：

- (1) SPF 區：第一級，使用無特定病原動物，飼養在 barrier 系統，並供給無菌材料。
- (2) 清淨區：第一級，使用無特定病原動物，但飼養之環境的控制不如 SPF 嚴格 (如飼料未經滅菌)。

(3)傳統飼養區：無微生物管制動物，僅猴子作幾項病原檢查。

動物屍體無感染性者由業者收取焚化，有感染性者裝入袋內加水滅菌後由業者收取焚化。

## 2. 日本白喉破傷風精製百日咳疫苗現況

日本自 1981 年開始改用白喉破傷風精製百日咳疫苗，目前已有二十年歷史。由於只接種幼兒，故患病死亡者大多為四十歲以上未接種之中年人，在五十年代時期每年約有一千多人因破傷風而死亡，現今則大約每年有 50 至 90 例；百日咳則每年有 100 例。

目前生產白喉破傷風精製百日咳疫苗之廠商中，千葉血清研究所已於今年四月停止生產，而化學及血清療法研究所為水準較高之單位。以白喉、破傷風類毒素為例，WHO 規定只要 $\geq 1,500$  Lf/mg PN 即可，但日本目前有些可達 3,000 Lf 以上。另外，疫苗之接種方式 WHO 為肌肉注射，日本則為皮下注射。

在精製百日咳疫苗之效價檢定（腦內攻擊法）方面，WHO 建議之免疫期為 2 週，日本則為 3 週。

為求檢驗方法規格國際統一，目前正積極整合中。

## 3. 日本流行性感冒之現況

六月十四日拜會日本國立感染症研究所，由病毒製劑部田代真人部長介紹日本流行性感冒之現況。

日本流行性感冒疫苗從四十幾年前就開始生產，七十年代後針對六至十五歲之中、小學生每年免費接種兩次，因為此族群之學童抵抗力差、過著集體生活，且感染流行性感冒後可能傳染給家人造成流行，因此採強制接種。但此種政策持續二十幾年仍未將流行性感冒控制，而且患病之小孩只需休息數日，並未造成嚴重之肺炎或死亡情形，又因經福馬林處理之不活化疫苗有造成罹患腦膜炎而死亡之陰影存在，所以一經媒體披露後引發社會不安，反對疫苗接種之活動因而開始，人們開始認為接種不但無益且有風險，更有侵犯人權之虞，因此不讓小孩接種。因此從 1985 年開始改為接種須經父母同意，但此時依舊受媒體影響，接種流行性感冒疫苗者不多。1994 年預防接種法修改，流行性感冒疫苗不在強制接種範圍內。厚生省雖無法提出具體接種之效果，但

由於接種者會減低感染時之症狀，因此建議小孩及老人接種，不過媒體依然作負面之報導。過去於中、小學生免費接種兩次之年代每年須生產兩千萬劑流行性感感冒疫苗，1994年只須三十萬劑，造成行政崩潰，又因疫苗滯銷製造廠由八家減為五家，為疫苗廠之黑暗期。但到了1997年，由於香港 H5N1 禽流感造成十八人感染六人死亡，當時新型流行性感感冒有造成流行之風險，加上病毒致病性強，死亡率為 30%。為對抗此波流行，WHO 提出生產 H5N1 疫苗，當時日本由於流行性感感冒疫苗每年只生產三十萬劑，雞胚蛋一時供應不足，無法即時生產供應全日本一億人份之疫苗，因而已體認到唯有雞胚蛋穩定的供應，才能穩定的生產流行性感感冒疫苗。自此，流行性感感冒疫苗廠便在前一年八月即與養雞場簽約，以供應來年五月至七月之生產旺季所需。

此外，日本為高齡化社會，老人罹患流行性感感冒常併發肺炎造成死亡，又基於新型流行性感感冒必須平時準備，故 1997 年開始重新構築疫苗對策。1998 年厚生省成立研究班，對六十五歲以上老人進行試驗，針對疫苗之安全性及有效性進行三年研究，結果證明疫苗對老人為安全的。另外，血清抗體的指標亦經確認，證實老人每年只要接種一次即可。而經比較接種與未接種之研究顯示，接種流感疫苗死亡率降低 1/5，併發肺炎住院者僅有一半，降低了 1/3，而未接種者則有併發肺炎造成死亡的例子發生，因此流感疫苗之安全性及有效性亦經確認，與美國疾病管制局報告一致。

2001 年 11 月預防接種法再次修改，針對 65 歲以上老人同意接種者提供免費流行性感感冒疫苗，此時由於一年僅接種一次，生產量因而降低 1/2，故每年生產一千二百萬劑疫苗（約 25 至 30 批），恢復為 15 至 20 年前之情況。

由於流感疫苗有突變之特性，生產之病毒株每年不同目前由 WHO 與全世界 120 個機關合作進行調查工作，目前由四個 WHO 合作中心分別為：美國疾病管制局、英國 NIBSC、澳大利亞之 TGA 及日本國立感染症研究所進行研究，其他機關之檢體皆送至此。於此四個地點進行抗原及遺傳基因之分析，根據數據推測下一季流行之病毒株。流感一般流行於北半球之高峰期為一月至二月、南半球則為七月至八月。於北半球，

一個半至兩個月期間大約為每年四月份，日本政府則須做好病毒株之準備。WHO 是於二月份推薦當年之病毒株，日本是於三月進行分析，而於三月底四月初決定當年之病毒株。由於日本之病毒株是由國立感染症研究所指定，並於作成種株後賣給廠商，因此日本生產流感疫苗之病毒株皆相同，與歐美廠商使用類似病毒株之情形不同，因為歐美政府並未指定使用何種病毒株生產，只是接受 WHO 推薦，利用抗原相似之病毒株進行疫苗之生產。另外，由於流感基因分成八段輪流調整抗原表現，因此實驗室可自行重組出基因不同但抗原表現相同之病毒株。

日本生產疫苗必須合乎日本生物學之製劑基準，相當於 WHO 制訂之最低標準，據此規定進行疫苗製造及檢定，並於國立感染症研究所進行國家檢定，特別是疫苗之安全性及有效性，合格後由厚生省發給許可證。安全性強調無菌及無熱原，而有效性之老鼠的抗體中和試驗，則以三年前引進國外之 SRID (Single Radial Immuno-diffusion) 方法取代。由於日本與英國 NIBSC、美國 FDA 及澳大利亞 TGA 合作出疫苗標準品來評價各國生產之疫苗，因此其疫苗品質與國際標準是一致的。

日本每年約有一萬株病毒於各地收集，分發至 74 個研究所進行分析工作，並將主流病毒及抗原特殊株約 500 至 1000 株送至本所進行分析選出三株候補株，進行遺傳因子及抗原之分析，並視其於雞胚中之繁殖力及抗原表現之穩定性，並同時比較與去年接種者之血清是否可與候補病毒株反應，以找出合於生產效益之病毒株，並將此株生產後提供給廠商，廠商則以繼代十代以內之病毒株來生產疫苗。

#### (四) 社團法人北里研究所

##### 1. 簡介

北里研究所是由以發現破傷風菌純粹培養法及破傷風免疫抗體之北里柴三郎創立於 1914 年，於 1918 年被認可為社團法人之非營利機構。其後於 1954 年成立北里研究所病院，1961 年於千葉縣柏市開設家畜衛生研究所，1954 年成立學校法人北里學園 (北里大學)，1972 年成立東洋醫學總合研究所，1983 年成立肝臟病研究中心，1986 年東洋醫學總合研究所成為日本最先被指定之 WHO 傳統醫學合作中心，1987 年肝臟病研究中心也被指定為 WHO 病毒性肝炎研究合作中心，同年也成立 Bio-latric



Center。又於 1989 年在埼玉縣北本市開設北里研究所醫學中心（KMC）病院，1993 年生物製劑研究所（原技術部）及家畜衛生研究所遷至北本市之北里研究所醫學中心，同年原研究部改為基礎研究所，並成立醫療環境科學中心。1998 年開設熱帶病研究中心（也是 WHO 研究合作中心），1999 年成立北里護理專門學校，而 Bio-latric Center 改名為臨床藥理研究所。

目前，北里研究所之主要業務範圍分為三方面：

- (1) 研究：進行人類、動物疾病及治療法之相關研究，包含 8 個研究所及 3 個 WHO 研究合作中心。
- (2) 醫療：2 所醫院（分別有 250 病床及 450 病床）及疫苗之製造供應。
- (3) 教育：醫護人員及學生之教育、社會啓蒙活動，並設有北里大學（衍生自原北里研究所，總合生命科學七學部：醫學、看護學、藥學、醫療衛生學、藥理學、獸醫學、水產學）、護理專門學校。

北里研究所在東京都白金地區有基礎研究所、生物機能研究所、熱帶病研究中心、東洋醫學總合研究所、肝臟病研究中心、臨床藥理研究所、醫療環境科學中心、北里研究所臨床、北里大學、北里研究所病院；在埼玉縣北本市地區有生物製劑研究所（負責疫苗製造）、家畜衛生研究所、北里研究所醫學中心（KMC）病院及北里護理專門學校。目前共有 1315 員額，包括醫護人員、研究人員、技術人員及疫苗製造人員等，其中疫苗製造廠約有 200 名左右員工（含臨時工）。又北里研究所 2002 年預算數是 275 億日圓，其中疫苗預定收益為 70 億日圓。

## 2. 生物製劑研究所

本次研修之生物製劑研究所，面積為 12,412 平方公尺，其中流行性感冒疫苗製造區有 1,545 平方公尺，吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗（DTaP）製造區有 784 平方公尺，其他疫苗之製造區 2,991 平方公尺，充填區 1,583 平方公尺，包裝區 1,313 平方公尺，儲存區 765 平方公尺，品質管制部門 1,468 平方公尺，行政部門等 1,963 平方公尺；2002 年 1 月統計員工數為 196 人。由北里研究所理事會之理事（目前為荒井節夫先生，原理事相澤主稅博士於 6 月 30 日退休）綜理事務，生物製劑研究所所長為鈴木雄次郎博士，其組織架構為：

- (1) 製造第 1 部門（細菌性疫苗）。

- (2) 製造第 2 部門 (不活化病毒性疫苗)。
- (3) 製造第 3 部門 (活病毒性疫苗)。
- (4) 製造第 4 部門 (動物疫苗)。
- (5) 製劑部門 (Formulation 及包裝)。
- (6) 品質管理部門。
- (7) 品質保證部門 (含 GMP 管理)。
- (8) 研究開發部門。
- (9) 市售後調查部門。
- (10) 藥事部門。
- (11) 市場開發部門 (Marketing Promotion)。
- (12) 學術法務部門。
- (13) 事務部門。

其生產之人用疫苗有：

- (1) 細菌性疫苗
  - a. 霍亂疫苗。
  - b. 白喉類毒素。
  - c. 吸著破傷風類毒素。
  - d. 白喉破傷風混合類毒素。
  - e. 吸著白喉破傷風混合類毒素。
  - f. 吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗：1,200,000 劑/年。
- (2) 病毒性疫苗
  - a. 不活化病毒性疫苗
    - (a) 流行性感冒 HA 疫苗：6,000,000 劑/年，佔全國用量之 25%。
    - (b) 日本腦炎疫苗 (液狀或凍結乾燥製劑)：500,000 劑/年。
  - b. 減毒活病毒疫苗
    - (a) 麻疹疫苗 (凍結乾燥製劑)：400,000 劑/年。
    - (b) 德國麻疹疫苗 (凍結乾燥製劑)：600,000 劑/年。
    - (c) 腮腺炎疫苗 (凍結乾燥製劑)：200,000 劑/年。

另外，研究開發中的有：

- (1) DNA 疫苗：流行性感冒疫苗。
- (2) 非注射型疫苗：經鼻吸收之流行性感冒疫苗 (用新輔佐劑)。
- (3) 不含 Gelatin 之疫苗：吸著白喉破傷風精製百日咳混合

- 疫苗\*、流行性感感冒疫苗\*、日本腦炎疫苗、麻疹疫苗、德國麻疹疫苗\*、腮腺炎疫苗 (\*為已取得許可證者)。
- (4) 不含或含減量硫柳汞之疫苗：吸著白喉破傷風精製百日咳混合疫苗、流行性感感冒疫苗、日本腦炎疫苗。
  - (5) Anti-bioterrorism Vaccine (準備中)：如痘苗、炭疽病疫苗。
  - (6) 利用輔佐劑技術開發經口、經鼻、經皮膚使用之疫苗
    - a. 天然、減毒化、及基因重組衍生之毒素：霍亂毒素 (CT)、百日咳毒素 (PT)、大腸菌易熱毒素 (LT)。
    - b. 細菌毒素之無毒次單位 (non-toxic B subunit)：LTB、CTB。
    - c. Pinellic acid and non-toxic Onji saponin (生藥抽出物)。
  - (7) 流行病學：疫苗相關之 gelatin 過敏。  
病毒學及免疫學
    - a. 麻疹病毒及腮腺炎病毒之逆遺傳學。
    - b. HIV、FIV & cytokines 之生理學。
    - c. Q fever.
  - (8) 共同研究：
    - a. 國立感染症研究所
    - b. 北里研究所基礎研究所、病院
    - c. 北里大學醫學部、獸醫學部
    - d. 製藥會社

### 3. 流行性感感冒疫苗之製造及檢定

國立感染症研究所提供病毒株給製造廠商，由廠商選用十代內最適當者作為製造用種株來生產疫苗。其病毒原株、製造用原株 (為病毒原株於受精卵繼一代者) 及製造用種株均須進行鑑別試驗、感染價試驗、病毒含量試驗 (CCA)、無菌試驗，並於-70°C以下保存。製造用種株濃度為  $10^9$  EID<sub>50</sub>/mL，病毒接種時須先經稀釋，接種量為  $10^4$  EID<sub>50</sub>/egg。

養雞場採人工受精，置貨櫃內以福馬林蒸燻 (或以臭氧) 殺菌消毒，再於孵卵器振盪培育。經檢卵後，以有溫控之貨車送貨。每次由養雞場購入 11 日齡受精卵約 25 萬個，先取 5% 檢查，剩餘 95% 經自動化之洗蛋、鑽孔、病毒接種後，於 33~35°C 孵育箱培養 48 小時，然後 4°C 冷藏一晚。在採集室自動化切去上殼、選蛋 (人工由銀幕圈選不良品)、自動化採集病毒感染之尿膜腔

液（對於圈選之不良品以不降下採收針之方式淘汰），經管線送至精製室，此收集之尿膜腔液須進行無菌試驗及 CCA 價測定。採集後之殘留物、不良品及蛋殼經滅菌後由地下管線加壓送至處理場打碎焚化。

收集之尿膜腔液先經低速離心，沉澱物滅菌後廢棄不用，含病毒之上清液以限外超濾法過濾除去低分子量物質及濃縮，用蔗糖梯度離心法 (Sucrose-gradient centrifugation) 精製純化 2 次 (所得之病毒分畫液須進行糖度測定、HA 價測定、病毒含量試驗)，將 2.5 噸之尿膜腔液精製成 90 公升。再經脫糖、過濾 (0.2  $\mu$ m filter) 及添加 Tween-80，成為病毒粒子浮游液 (須進行病毒含量試驗、蛋白質含量試驗)。再添加 ether 攪拌離心、取水層去 ether 層，以除去脂質，分出粒子 HA；加福馬林使病毒不活化、濾過，作為 batch 原液 (須進行病毒含量試驗、蛋白質含量試驗、無菌試驗、熱原試驗、SRID 試驗、小鼠白血球減少試驗)。以 batch 原液試製成試驗用疫苗時，須進行 SRID 試驗、小鼠白血球減少試驗、及豚鼠之異常毒性試驗。

將各單株 batch 原液混合，加保藏劑 (福馬林、硫柳汞) 作為原液 (須進行染色試驗、分畫試驗、無菌試驗、熱原試驗、SRID 試驗、小鼠白血球減少試驗)。加磷酸緩衝氯化鈉溶液稀釋作成最終原液，充填分裝成最終製品，此時須進行 pH 試驗\*、不活化試驗\*、硫柳汞含量試驗\*、小鼠體重減少試驗\*、分畫試驗、ether 否定試驗、蛋白質含量試驗、甲醛含量試驗、無菌試驗、異常毒性試驗、效價試驗 1 法 (SRID 試驗) 及 2 法 (受精卵中和試驗)、小鼠白血球減少試驗 (\* 為最終製品在自家檢定時比國家檢定項目增列者)。於提出檢定申請時，由都道府縣藥事監視員抽樣密封後，送國立感染症研究所進行國家檢定，餘者就地封存。當國立感染症研究所檢驗合格核發檢定合格通知後，由都道府縣藥事監視員開封，交付檢驗合格證紙由廠商於檢體包裝後自行貼付，再由藥事監視員抽樣檢視後放行出庫。

在製造與檢定時須留意：

- (1) 病毒剛形成時可測定 CCA 來決定病毒含量，但於純化後則須看蛋白質含量較準。
- (2) 以 SRID 試驗來測定效價時，由於檢體內含甲醛有固定作用，擴散作用會被抑制，因此在 1 至 2 個月後進行試驗時之抑制區會較現行者縮小。
- (3) 小鼠白血球減少試驗目前是以生理氯化鈉溶液作為對照

組，以後將改用標準疫苗當對照組。

(4)製程中以 ether 處理時，其場所全部防爆處理，其電源開關及主控板在室外。先將 ether 與原液混勻、分瓶、3,000 rpm 離心 15 分鐘；再吹入氮氣、除去 ether、蒸餾。檢測 ether 殘量有 2 種方法，一為儀器測試在 0.04~1.0% 範圍，但一般測得之殘量約在 0.04% 左右；另一法用鼻子聞。作 ether 處理工作之人員其體檢項目較一般者多，如與有機溶劑相關之血液項目。

(5)效價試驗之中和試驗法須使用活病毒，因此須在負壓之實驗室進行。

今年日本使用之病毒株與 WHO 建議者相同，為 A/New Caledonia/20/99 ( H1N1 )、A/Panama/2007/99 ( H3N2 ) 及 B/Shangdong/7/97，其中病毒株 A/New Caledonia/20/99 ( H1N1 ) 及 A/Panama/2007/99 ( H3N2 ) 與去年相同。

#### 4. 白喉破傷風精製百日咳疫苗之製造及檢定

##### (1)精製（無細胞性）百日咳疫苗原液

將各項培養基成份預稱好倒入 tank 內加水攪拌充分溶解後，將 pH 調至適當範圍內，121°C 滅菌。將滅菌後之培養基分瓶、接種 *Bordetella pertussis* ( strain Tohama Phase I ) 菌 35°C 培養。收集菌液（須進行 pH、HA、FHA 測試），用硫氨（Ammonium sulfate）沉澱，以高濃度鹽抽出，經蔗糖梯度離心分畫 2 次，第 1 次分畫後進行 HA 測試、蛋白質含量試驗、免疫沉澱（FHA、PT），第 2 次分畫後上述三項試驗外，加測 LAL 試驗。再加福馬林於 35°C、5 週不活化處理後作為 batch 原液（須進行蛋白氮含量試驗、染色試驗、無菌試驗、不活化試驗、易熱性毒素否定試驗、小鼠體重減少試驗、小鼠白血球數增加試驗、Histamine 增感試驗、熱原試驗）。

##### (2)白喉類毒素原液

將白喉桿菌接種於 Loeffler Medium ( 斜面培養基 )，移種一次於 Loeffler Medium，再移植至液體培養基振盪培養，然後於製造用培養基增殖、振盪培養。接著大量接種培養於 6 支 20 公升瓶內，其培養基在接種前加入無菌濾過之 maltose。收集培養液，須進行染色試驗（確認無雜菌）及毒素力價 Lf 測定（此時約 250 Lf/mL）。離心除菌，將毒素液無菌濾過、超過濾（MW30,000）、用硫氨

( Ammonium sulfate ) 沉澱、回收、限外超過濾 ( MW100,000 )，再加福馬林於 33~35°C、4~6 週無毒化處理 ( 此時約 500 Lf/mL，須進行豚鼠及兔子之無毒化試驗 )，精製、過濾後作為 batch 原液 ( 須進行純度試驗、內毒素含量試驗、完全性試驗、Lf 測定、無菌試驗、無毒化試驗 ( 豚鼠及兔子 )、小鼠體重減少試驗、白喉類毒素交叉否定試驗 )。

(3) 破傷風類毒素原液

將破傷風梭菌接種於培養基在 35°C 培養 7 天，收集培養液 ( 須進行無菌試驗、染色試驗，確認無雜菌 )、過濾 ( 須進行 Lf 測定及 pH 測定 )，過濾後膜作完整性試驗。限外過濾、用硫氫 ( Ammonium sulfate ) 沉澱精製、離心、通膠質 colum 分畫 ( 分子量分畫 ) 過濾，此時須進行毒素力價 Lf 測定 ( 約 1,500~2,000 Lf/mL )。再加福馬林於 35°C、5 週無毒化處理，作為破傷風類毒素原液 ( 須進行純度試驗、Lf 測定、蛋白氮含量試驗、無菌試驗、無毒化試驗、小鼠體重減少試驗、破傷風類毒素交叉否定試驗 )。

(4) 中間原液

將精製百日咳疫苗原液、白喉類毒素原液、破傷風類毒素原液混合，以鋁凝膠吸附，作為中間原液。此時須進行 pH 試驗、鋁含量試驗、硫柳汞含量試驗、甲醛含量試驗、蛋白氮含量試驗、無菌試驗、異常毒性試驗、小鼠體重減少試驗。

(5) 最終原液：

將中間原液稀釋，作成最終原液。

(6) 小分製品：

將最終原液分裝充填而成，此時須進行 pH 試驗、鋁含量試驗、硫柳汞含量試驗、甲醛含量試驗、無菌試驗、異常毒性試驗、小鼠體重減少試驗、小鼠白血球數增加試驗、Histamine 增感試驗、白喉類毒素無毒化試驗、破傷風類毒素無毒化試驗、效價試驗 ( 吸著精製百日咳疫苗、吸著白喉類毒素、吸著破傷風類毒素 )、蛋白氮含量試驗。

(7) 國家檢定：

白喉類毒素原液、破傷風類毒素原液及白喉破傷風精

製百日咳混合疫苗之小分製品須進行國家檢定。其抽樣、檢定及封緘之作業程序同流行性感冒疫苗內所述者，惟白喉類毒素原液、破傷風類毒素原液部份須於國家檢定合格後才能繼續其後之製造工程。

#### 5. 品質保證、GMP 及確效：

品質保證部門今年 4 月才正式成立，原為 GMP 管理室，成員由 3 年前 2 名增至現今 4 名，負責 GMP 管理，含內部稽核及確效之推行等。其內部稽核每年進行一次，每次每部門查 3 天。

至於主管機關厚生勞動省本廳及國立感染症研究所約 3 人、縣藥事監事員 2 人（每次 5~6 人）前來作一般工程 GMP 查核，每次查 3 天，每次約查 1 製劑。近 3 年來約每半年查一次，於 1~2 週前通知何時查核，並於查廠後 2 週內發查核報告。而製造廠須於 1~2 個月內回覆 GMP 缺失改善報告，未完成改善部份須註明將於何時完成；至下一次查核時，厚生勞動省會問上次改善情形。

依品質保證部門負責人佐佐木學先生說明，其確效部份已完成空調系統確效、水系統確效及設備確效；製程確效除霍亂疫苗每年僅生產一批尚未完成外，其餘產品正進行數據資料之彙整；至於分析方法確效，認為以國立感染症研究所制定之方法進行檢驗分析時無須進行分析方法確效；清潔方法確效是以 TOC 法測洗淨後 rinse 之水來進行。

為因應疫苗內保藏劑硫柳汞之去除或減量（已有部份疫苗取得許可證），以及不含 Gelatin 疫苗之生產，勢必其製程將須重行確效，因此預計尚需五年才能完成全面確效。

## 伍、心得與建議

- (一) 本次研修發現日本在職務上分工很細，如國立感染症研究所對於百日咳疫苗之檢定，僅其效價及特殊毒性試驗即成立一室，同時進行百日咳之開發及研究，因此其成員在此特定領域能有所專精，但在其相關之確效等 cGMP 實務方面則無法提供任何資料。反之，國內從事相同職務之成員可算是通才，舉凡疫苗、血液製劑等生物製劑、體外診斷試劑之檢定及研究、檢驗基準之訂定，甚至配合 cGMP 之查廠等無所不包，雖然在某特定領域或許不若其專精，但在其他方面之涉獵廣博，卻也值得我們自豪，其辛勞之處也非外人所能體會。
- (二) 這次在北里研究所生物製劑研究所研修實習時，在製造、品管及品質保證部門人員都很熱心指導我們，其製造、品管檢驗所使用之部份器械是由員工為便於製備或實驗作業之推展而自行設計製作的，不過限於工廠機密，無法攝影帶回供參。大多流程僅能以口頭說明、錄影帶簡介、或於製造、品管現場講述、操作方式進行，無法確實接觸其文件、數據資料，即使最後取得之幾項檢驗方法也要求我們切結不得以任何方式外洩，也因此無法在報告中作詳細敘述。也因為如此，無法確知其確效實際進行之程度，僅能藉由問題及現場操作人員之回答而輾轉得知。
- (三) 這次赴日研修實習「混合疫苗之製造、品管及確效之 cGMP 等實務」，在製造及品管方面確實學到不少，但美中不足的是主要研修單位之北里研究所生物製劑研究所尚未完成全面確效。雖然，計畫中之研修單位是由欲研修單位提出，但由於國內資訊有限，是否建請駐日單位或國際醫療團撥空就研修事項提供研修單位之現況，或建議更適合之研修單位（如本次研修項目據聞已有藥廠通過 FDA 查廠）供欲研修單位參考。
- (四) 由於日本 1994 年 4 月將確效（Validation）觀念加入「醫藥品之製造管理及品質管理規則」，自 1996 年 4 月開始實施；在 1997 年 4 月制定「生物學製劑等製造管理及品質管理基準」，確定生物製劑必須實施 GMP。但實施至今，水準仍參差不齊，產品之品質落差也大。因此，建議在國外工廠資料審查（PMF）時，應嚴加把關，必要時輔以到廠查核方式進行為佳。
- (五) 檢附日本藥品申請查驗登記之收費標準（附錄一）、生物製劑之



檢驗費及所需檢體數(附錄二)、生物製劑之國家標準品及參照品(附錄三)等資料供行政考量。

## 陸、致謝

感謝衛生署給予機會及經濟部之預算支應，讓我們能至日本研習，亦誠摯地感謝台北駐日經濟代表處謝偉馨先生、經濟部國際合作處張國英小姐及日本國際醫療團在整個行程上之安排與協助，使我們能順利成行，並感謝日本北里研究所生物製劑研究所人員熱心之指導及山本美惠小姐之翻譯，使我們能順利完成本次研修。

## 柒、附錄

## 附錄一：日本藥品申請查驗登記之收費標準

医薬品の申請手数料

1. 厚生労働大臣権限 医薬品承認・許可手数料一覧

(平成12年4月1日施行 単位:円)

コード	手数料区分	図(A)			機構(B)			合計(A+B) (出納)
		手数料令	手数料	特別審査料 (手数料令3 条1項1号イ)	手数料令 第8条第1項	同一性調査	手数料令 第8条第2項*	
A	43	新医薬品製造(輸入)承認(その1)(適合性調査)	3条1項1号イ(1)	2,335,000	-	-	1号イ	5,548,100
	44	新医薬品製造(輸入)承認(その1)(オ・フ・ア・ン、適合性調査)	3条1項1号イ(1)	2,335,000	-	-	1号ロ	2,750,000
	45	新医薬品製造(輸入)承認(その1)(適合性調査)+特別審査	3条1項1号イ、イ(1)	2,335,000	122,000	-	1号イ	5,548,100
	46	新医薬品製造(輸入)承認(その1)(オ・フ・ア・ン、適合性調査)	3条1項1号イ、イ(1)	2,335,000	122,000	-	1号ロ	2,750,000
	47	新医薬品製造(輸入)承認(その2)(同一性調査、適合性調査)	3条1項1号イ(2)	1,189,800	-	262,800	1号ハ	2,268,800
	48	新医薬品製造(輸入)承認(その2)(オ・フ・ア・ン、適合性調査)	3条1項1号イ(3)	1,189,800	-	-	1号ニ	1,174,000
	49	医療用医薬品製造(輸入)承認(同一性調査、適合性調査)	3条1項1号イ(4)	112,100	-	262,800	1号ホ	209,100
	50	医療用医薬品製造(輸入)承認(同一性調査)	3条1項1号イ(4)	112,100	-	262,800	-	-
	51	日本薬局方医薬品製造(輸入)承認(同一性調査、適合性調査)	3条1項1号イ(5)	20,500	-	51,300	1号ハ	209,100
	52	日本薬局方医薬品製造(輸入)承認(同一性調査)	3条1項1号イ(5)	20,500	-	51,300	-	-
B	53	日本薬局方医薬品製造(輸入)承認(同一性調査)	3条1項1号イ(5)	20,500	-	51,300	1号イ(2)	-
	54	その他の医薬品製造(輸入)承認(同一性調査)	3条1項1号イ(6)	47,000	-	76,300	1号イ(3)	-
	55	新医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(その2)(同一性調査、適合性調査)	3条1項2号イ(1)	1,057,300	-	130,300	2号イ(1)	2,268,800
	56	新医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(その2)(オ・フ・ア・ン、適合性調査)	3条1項2号イ(2)	1,088,700	-	-	2号ロ	1,174,000
	57	医療用医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(同一性調査、適合性調査)	3条1項2号イ(3)	47,000	-	130,300	2号ハ	116,800
	58	医療用医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(同一性調査)	3条1項2号イ(3)	47,000	-	130,300	-	-
	59	医療用医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(同一性調査、適合性調査)	3条1項2号イ(4)	101,600	-	-	2号ニ	157,800
	60	日本薬局方医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(同一性調査、適合性調査)	3条1項2号イ(5)	13,000	-	34,900	2号ハ	116,800
	61	日本薬局方医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(同一性調査)	3条1項2号イ(5)	13,000	-	34,900	-	-
	62	その他の医薬品製造(輸入)承認事項一部変更承認(同一性調査)	3条1項2号イ(6)	18,700	-	45,100	-	-
C	76	医薬品製造(輸入販売)業許可(GMP・GMPI対象)	1条1号	180,800	-	-	-	180,800
	77	医薬品製造(輸入販売)業許可(GMP・GMPI対象外)	1条2号	90,200	-	-	-	90,200
	81	医薬品製造(輸入販売)業許可更新(GMP・GMPI対象)	2条1号	113,300	-	-	-	113,300
	82	医薬品製造(輸入販売)業許可更新(GMP・GMPI対象外)	2条2号	66,700	-	-	-	66,700
	86	医薬品製造(輸入)品目追加(変更)許可(GMP・GMPI対象)	5条1号イ(1)	58,900	-	-	-	58,900
	87	医薬品製造(輸入)品目追加(変更)許可(GMP・GMPI対象外)	5条1号イ(2)	13,800	-	-	-	13,800
	91	医薬品製造区分追加(変更)許可(GMP・GMPI対象)	5条1号イ(3)	113,300	-	-	-	113,300
	92	医薬品製造区分追加(変更)許可(GMP・GMPI対象外)	5条1号イ(4)	66,700	-	-	-	66,700
	-	医薬品審査・動物用以外医薬品	4条1項1号イ	273,900	-	-	-	1,338,800
	-	医薬品製造(輸入販売)業許可証再交付	6条	9,600	-	-	-	9,600
-	医薬品製造(輸入販売)業許可証再交付	7条	9,600	-	-	-	9,600	

(1) (その2)の医薬品申請は「オ・フ・ア・ン」以外は同一性調査(手数料令8条1項)が行われる。但し、(その1)の再審査期間中に置く。  
(2) 医薬品(その1)の所管審判中に一度申請をする際の手数料コードは、効能・効果・用法・用量等を追加する場合60となり、それ以外の場合は63となる。  
(3) 申請時に添付する手数料令3条1項1号イ(1)の同一性調査(手数料令8条2項、3項、4項関係)が行われる。GCPに抵触する場合はさらに水痘の異地調査が行われる。  
(4) 申請時に添付する手数料令3条1項1号イ(1)が必要になる事例がある。  
(5) 「所管審判・動物用以外医薬品」を除く

(GLP, GCP, GPMSP…実地調査)

適合性調査	区 分	国	機 構	
			同一性調査	手数料令第8条
適合性調査	GLP 実地調査	-	-	第3項第1号 1,570,100
	GCP 実地調査(新医薬品その1・2)	-	-	第3項第2号イ 1,268,700
	GCP 実地調査(後発品・医療用局方医薬品)	-	-	第3項第2号ロ 583,200
中薬者適合性調査	GLP 実地調査	-	-	第4項第2号イ 1,570,100
	GPMSP 実地調査	-	-	第4項第2号ロ 1,121,600

(E GLP調査(手数料令8条3項、4項関係)は一施設ごとの単価、GCP調査(手数料令8条3項関係)は一品目ごとの単価、GPMSP調査(手数料令8条4項関係)は一品目ごとの単価  
 (イ)は1品目ごとの単価  
 (ロ)は1品目ごとの単価  
 (ハ)同行うGLP、GCP、GPMSP調査(実地)は、手数料令3条2項及び4条2項の規定による  
 (ニ)その1：新有効成分含有医薬品【1-11】、新医療用配合剤【1-12】、新製与経腸医薬品【1-13】  
 (その2)：新効能医薬品【1-14】、新剤型医薬品【1-15】、新用器医薬品【1-16】、類似処方配合医薬品【1-17】の2)等

附錄二：日本生物製劑之檢驗費及所需  
檢體數

1 検定を受けるべき医薬品、手数料及び試験品の数量

生物学的製剤

検定を受けるべき医薬品		手 数 料	試 験 品 の 数 量	備 考
インフルエンザワクチン		1 力価試験において第1法を用いるとき。 675,500円 2 力価試験において第1法及び第2法を併用するとき。 1,008,800円	1 内容量が3mLであるとき。 30本 2 内容量が5mLであるとき。 22本 3 内容量が10mLであるとき。 20本 4 内容量が20mLであるとき。 17本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
インフルエンザHAワクチン		1 力価試験において第1法を用いるとき。 733,700円 2 力価試験において第1法及び第2法を併用するとき。 1,145,200円	1 内容量が1mLであるとき。 95本 2 内容量が5mLであるとき。 21本 3 内容量が10mLであるとき。 19本	同上
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン		4,358,300円	内容量が液状製剤として0.65mLに相当する量であるとき。 60本	同上
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	中間段階	1 神経毒力試験を行うものであるとき。 31,032,900円 2 神経毒力試験を行わないものであるとき。 17,383,300円	原液を最終バルクと同濃度に希釈したものにつき480mL	小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、注2に定めるところによる。
	最終段階	1,147,200円	小分製品につき内容量が液状製剤として0.5mLに相当する量であるとき。 60本	
ガスエソウマ抗毒素 (ガスエそ抗毒素)		303,300円	1 内容量が10mLであるとき。 17本 2 内容量が20mLであるとき。 15本	同上
乾燥ガスエソウマ抗毒素 (乾燥ガスエそ抗毒素)		331,200円	1 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 18本 2 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 16本	同上

検定を受けるべき医薬品	手数料	試験品の数量	備考
不活化狂犬病ワクチン	598,400円	内容量が2mLであるとき。 71本	同上
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	636,400円	内容量が液状製剤として1mLに相当する量であるとき。 69本	同上
コレラワクチン	518,800円	1 内容量が5mLであるとき。 21本 2 内容量が10mLであるとき。 19本 3 内容量が20mLであるとき。 17本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
乾燥ジフテリアウマ抗毒素 (乾燥ジフテリア抗毒素)	701,900円	1 内容量が液状製剤として2mLに相当する量であるとき。 40本 2 内容量が液状製剤として3mLに相当する量であるとき。 28本 3 内容量が液状製剤として4mLに相当する量であるとき。 25本 4 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 23本 5 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 20本	小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、注2に定めるところによる。
ジフテリアトキソイド	1 モルモットを使用するとき。 808,500円 2 マウスを使用するとき。 596,900円	1 内容量が0.5mLであるとき。 62本 2 内容量が1mLであるとき。 45本 3 内容量が3mLであるとき。 21本 4 内容量が5mLであるとき。 19本 5 内容量が10mLであるとき。 17本 6 内容量が20mLであるとき。 16本	同上
沈降ジフテリアトキソイド	1 モルモットを使用するとき。 808,500円 2 マウスを使用す	1 内容量が3mLであるとき。 25本 2 内容量が5mLであるとき。 21本	同上

検定を受けるべき医薬品	手 数 料	試 験 品 の 数 量	備 考
	るとき。 596,900 円	3 内容量が10mLであるとき。 17本 4 内容量が20mLであるとき。 16本	同上
成人用沈降ジフテリアトキソイド	1 モルモットを使用するとき。 808,500 円 2 マウスを使用するとき。 596,900 円	1 内容量が0.5mLであるとき。 64本 2 内容量が3mLであるとき。 25本 3 内容量が5mLであるとき。 21本 4 内容量が10mLであるとき。 17本 5 内容量が20mLであるとき。 16本	同上
ジフテリア破傷風混合トキソイド	1 モルモットを使用するとき。 1,655,400 円 2 マウスを使用するとき。 920,300 円	1 内容量が0.5mLであるとき。 158本 2 内容量が1mLであるとき。 95本 3 内容量が3mLであるとき。 43本 4 内容量が5mLであるとき。 31本 5 内容量が10mLであるとき。 25本 6 内容量が20mLであるとき。 22本	同上
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	1 モルモットを使用するとき。 1,655,400 円 2 マウスを使用するとき。 920,300 円	1 内容量が0.5mLであるとき。 158本 2 内容量が1mLであるとき。 95本 3 内容量が3mLであるとき。 43本 4 内容量が5mLであるとき。 31本 5 内容量が10mLであるとき。 25本 6 内容量が20mLであるとき。 22本	同上
水痘抗原	488,600 円	内容量が0.2mLであるとき。 26本	同上
乾燥弱毒生水痘ワクチン	1,103,800 円	内容量が液状製剤として0.7mLであるとき。 55本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分



検定を受けるべき医薬品	手数料	試験品の数量	備考
			注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
腸チフスパラチルス混合ワクチン	281,400円	内容量が20mL又は50mLであるとき。 15本	同上
精製ツベルクリン（一般診断用）	468,700円	1 内容量が液状製剤として0.5mLに相当する量（標準精製ツベルクリン0.25 $\mu$ g相当量を含む。）であるとき。 110本 2 内容量が液状製剤として2mLに相当する量（標準精製ツベルクリン1 $\mu$ g相当量を含む。）であるとき。 60本 3 内容量が液状製剤として5mLに相当する量（標準精製ツベルクリン2.5 $\mu$ g相当量を含む。）であるとき。 60本 4 内容量が液状製剤として10mLに相当する量（標準精製ツベルクリン5 $\mu$ g相当量を含む。）であるとき。 60本	小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、注2に定めるところによる。
精製ツベルクリン（一般診断用（強反応者用））	468,700円	内容量が液状製剤として2mLに相当する量（標準精製ツベルクリン0.2 $\mu$ g相当量を含む。）であるとき。 60本	同上
精製ツベルクリン（確認診断用）	468,700円	1 内容量が液状製剤として0.35mLに相当する量（標準精製ツベルクリン1.75 $\mu$ g相当量を含む。）であるとき。 110本 2 内容量が液状製剤として0.5mLに相当する量（標準精製ツベルクリン2.5 $\mu$ g相当量を含む。）であるとき。 110本 3 内容量が液状製剤として2mLに相当する量（標準精製ツベル	同上

検定を受けるべき医薬品		手数料	試験品の数量	備考
			クリン10 $\mu$ g相当量を含む。)であるとき。 60本	
痘そうワクチン (痘苗)	中間段階	683,400円	最終バルクにつき 1容器1mL入りのもの4本及び 1容器3mL入りのもの3本	
	最終段階	538,200円	小分製品につき 1 内容量が5人分であるとき。 190ケース 2 内容量が10人分であるとき。 95ケース 3 内容量が25人分であるとき。 38ケース 4 内容量が50人分であるとき。 19ケース 5 内容量が100人分であるとき。 10ケース	
乾燥痘そうワクチン(乾燥痘苗)	中間段階	683,400円	最終バルクにつき 1容器1mL入りのもの4本及び 1容器3mL入りのもの3本	
	最終段階	1,055,000円	小分製品につき 1 内容量が25人分であるとき。 46本(添付溶剤は61本) 2 内容量が50人分であるとき。 34本(添付溶剤は51本) 3 内容量が100人分であるとき。 32本(添付溶剤は50本)	
細胞培養痘そうワクチン	中間段階	1 カピラール詰のものであるとき。 948,600円 2 アンブル又はバイアル入りのものであるとき。 910,300円	最終バルクにつき カピラール詰のものであるとき。 36mL アンブル又はバイアル入りのものであるとき。 4mL	
	最終段階	1 カピラール詰のものであるとき。 530,400円 2 アンブル又はバイアル入りのものであるとき。 568,700円	小分製品につき カピラール詰の内容量が50人分であるとき。 20本 アンブル又はバイアル入りの 1 内容量が10人分又は25人分であるとき。 40本 2 内容量が50人分であるとき。 30本	

検定を受けるべき医薬品		手数料	試験品の数量	備考
乾燥細胞培養痘 そうワクチン	中間段階	910,300円	最終バルクにつき4mL	
	最終段階	1,085,500円	小分製品につき 1 内容量が25人分であるとき。 60本(添付溶解液は80本) 2 内容量が50人分であるとき。 50本(添付溶解液は60本)	
日本脳炎ワクチン		780,100円	1 内容量が0.5mLであるとき。 108本 2 内容量が1mLであるとき。 65本 3 内容量が2mLであるとき。 35本 4 内容量が5mLであるとき。 21本 5 内容量が10mLであるとき。 17本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
乾燥日本脳炎ワクチン		808,000円	1 内容量が液状製剤として0.5mLに相当する量であるとき。 118本 2 内容量が液状製剤として1mLに相当する量であるとき。 70本 3 内容量が液状製剤として2mLに相当する量であるとき。 38本 4 内容量が液状製剤として2.5mLに相当する量であるとき。 34本 5 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 22本 6 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 19本	同上
肺炎球菌ワクチン		124,800円	内容量が0.5mLであるとき。 44本	小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、注2に定めるところによる。
乾燥破傷風ウマ抗毒素 (乾燥破傷風抗毒素)		544,200円	1 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 20本 2 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 18本	同上

検定を受けるべき医薬品	手 数 料	試 験 品 の 数 量	備 考
破傷風トキソイド	1 モルモットを使用するとき。 990,800 円 2 マウスを使用するとき。 467,300 円	1 内容量が3mLであるとき。 35 本 2 内容量が5mLであるとき。 26 本 3 内容量が10mLであるとき。 21 本 4 内容量が20mLであるとき。 18 本	同上
沈降破傷風トキソイド	1 モルモットを使用するとき。 990,800 円 2 マウスを使用するとき。 467,300 円	1 内容量が0.5mLであるとき。 170 本 2 内容量が1mLであるとき。 88 本 3 内容量が3mLであるとき。 35 本 4 内容量が5mLであるとき。 26 本 5 内容量が10mLであるとき。 21 本 6 内容量が20mLであるとき。 18 本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
乾燥はぶウマ抗毒素 (乾燥はぶ抗毒素)	331,200 円	1 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 18 本 2 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 16 本	小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、注2に定めるところによる。
沈降はぶトキソイド	170,600 円	1 内容量が0.5mLであるとき。 58 本 2 内容量が5mLであるとき。 17 本 3 内容量が10mLであるとき。 15 本 4 内容量が20mLであるとき。 14 本	同上
沈降 B 型肝炎ワクチン	4,414,500 円	1 内容量が0.25mLであるとき。 88 本 2 内容量が0.5mLであるとき。 54 本 3 内容量が2.5mLであるとき。 17 本 4 内容量が5mLであるとき。 14 本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
沈降 B 型肝炎ワクチン (huGK-14 細胞由来)	4,414,500 円	1 内容量が0.25mLであるとき。 88 本 2 内容量が0.5mLであるとき。 54 本	同上

検定を受けるべき医薬品		手数料	試験品の数量	備考
組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)		4,414,500円	1 内容量が0.25mLであるとき。 88本 2 内容量が0.5mLであるとき。 54本	同上
組換え沈降B型肝炎ワクチン(チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞由来)		4,414,500円	1 内容量が0.25mLであるとき。 88本 2 内容量が0.5mLであるとき。 54本	同上
組換え沈降pre-S2抗原・HBs抗原含有B型肝炎ワクチン(酵母由来)		4,414,500円	1 内容量が0.25mLであるとき。 88本 2 内容量が0.5mLであるとき。 54本	同上
乾燥BCG (膀胱内用)	中間段階	223,800円	最終バルクにつき 1mL中80mgの濃度において5mL のもの2本	
	最終段階	180,300円	小分製品につき 内容量が液状製剤として1mL に相当する量であるとき。 33本	
乾燥BCGワクチン	中間段階	223,800円	最終バルクにつき 1mL中80mgの濃度において5mL のもの2本	
	最終段階	1 1人用のものではないとき。 180,300円 2 1人用のものがあるとき。 180,300円	小分製品につき 1 内容量が液状製剤として0.5mLに相当する量であるとき。 33本 2 内容量が液状製剤として1mLに相当する量であるとき。 33本 3 内容量が液状製剤として0.15mLに相当する量であるとき。 60本	
百日せきワクチン		1,366,000円	1 内容量が2mLであるとき。 72本 2 内容量が10mLであるとき。 28本 3 内容量が20mLであるとき。 22本	小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、注2に定めるところによる。
沈降精製百日せきワクチン		1,820,300円	1 内容量が1mLであるとき。 108本 2 内容量が5mLであるとき。 38本	同上

検定を受けるべき医薬品		手 数 料	試 験 品 の 数 量	備 考
			3 内容量が10mLであるとき。 29本	
百日せきジフテリア混合ワクチン	中間段階	百日せきジフテリア混合ワクチンに使用するジフテリアトキソイド原液につき。 143,500円	小分製品と同濃度に希釈したジフテリアトキソイド原液につき内容量が20mLのもの2本	同上
	最終段階	1 モルモットを使用するとき。 2,030,500円 2 マウスを使用するとき。 1,818,900円	小分製品につき 1 内容量が1mLであるとき。 128本 2 内容量が3mLであるとき。 55本 3 内容量が5mLであるとき。 43本 4 内容量が10mLであるとき。 31本 5 内容量が20mLであるとき。 26本	
百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	中間段階	百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに使用するジフテリアトキソイド原液につき。 143,500円	小分製品と同濃度に希釈したジフテリアトキソイド原液につき内容量が20mLのもの2本	同上
		百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに使用する破傷風トキソイド原液につき。 135,800円	小分製品と同濃度に希釈した破傷風トキソイド原液につき内容量が40mLのもの2本	
	最終段階	1 モルモットを使用するとき。 2,837,400円 2 マウスを使用するとき。 2,102,300円	小分製品につき 1 内容量が1mLであるとき。 182本 2 内容量が3mLであるとき。 75本 3 内容量が5mLであるとき。 55本 4 内容量が10mLであるとき。 39本 5 内容量が20mLであるとき。 32本	

検定を受けるべき医薬品	手 数 料	試 験 品 の 数 量	備 考
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	中間段階	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに使用するジフテリアトキソイド原液につき。 143,500 円	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
		沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに使用する破傷風トキソイド原液につき。 135,800 円	
	最終段階	1 モルモットを使用するとき。 3,291,700 円 2 マウスを使用するとき。 2,556,600 円	
乾燥弱毒生風しんワクチン	中間段階	1 ウズラ胚細胞培養法により作られたワクチン製造用原液の場合。 (1) 神経毒力試験を行うものであるとき。 36,966,400 円 (2) 神経毒力試験を行わないものであるとき。 23,508,600 円 2 ウサギ腎細胞培養法により作られたワクチン製造用原液の場合。 (1) 神経毒力試験を行うものであるとき。 32,318,800 円 (2) 神経毒力試験を行わないものであるとき。 18,861,100 円	原液を最終バルクと同濃度に希釈したものにつき 480mL  小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、注2に定めるところによる。

検定を受けるべき医薬品		手数料	試験品の数量	備考
	最終段階	1,148,300円	小分製品につき 内容量が液状製剤として0.5mL に相当する量であるとき。 60本	
発しんチフスワクチン		756,500円	内容量が10mLであるとき。 19本 内容量が20mLであるとき。 15本	同上
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素 (乾燥ボツリヌス抗毒素)		331,200円	1 内容量が液状製剤として10mL に相当する量であるとき。 18本 2 内容量が液状製剤として20mL に相当する量であるとき。 16本	同上
経口生ポリオワ クチン	中間段階	各型の単価バルク ウイルス浮遊液につ き。 51,745,100円	1 ろ過前の各型の単価バルクウ イルス浮遊液につき 410mL 2 ろ過後の各型の単価バルクウ イルス浮遊液につき41mLに1mL あたり10 <sup>8</sup> TCID <sub>50</sub> のウイルス濃 度のもの121mLに相当する量 を加えた量	
	最終段階	1 単価ワクチンで あるとき。 7,974,000円 2 2価混合ワクチ ンであるとき。 7,974,000円 3 3価混合ワクチ ンであるとき。 7,974,000円	各種類のワクチンの小分製品に つき 1 内容量が1mLであるとき。 20本 2 内容量が2.5mLであるとき。 10本	
乾燥弱毒生麻し んワクチン	中間段階	1 神経毒力試験を 行うものであると き。 35,465,900円 2 神経毒力試験を 行わないもので あるとき。 15,885,900円	原液を最終バルクと同濃度に希 釈したものにつき520mL	小分製品の数量が 400本以下の場合の試 験品の数量については、 注2に定めるところに よる。
	最終段階	1,148,600円	小分製品につき 1 内容量が液状製剤として0.5 mLに相当する量であるとき。 60本	



検定を受けるべき医薬品		手数料	試験品の数量	備考
			2 内容量が液状製剤として2.5mLに相当する量であるとき。 22本 3 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 17本 4 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 15本	
乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン	中間段階		乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン及び乾燥弱毒生麻しんワクチンの各中間段階の手数料及び試験品の数量を準用する。	同上
	最終段階	2,756,300円	小分製品につき 内容量が液状製剤として0.5mLに相当する量であるとき。 130本	
乾燥まむしウマ抗毒素 (乾燥まむし抗毒素)		605,900円	1 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 20本 2 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 18本	同上
ワイル病秋やみ混合ワクチン		664,100円	1 内容量が1mLであるとき。 105本 2 内容量が5mLであるとき。 32本 3 内容量が10mLであるとき。 23本 4 内容量が20mLであるとき。 19本	同上
加熱人血漿たん白	1 発熱試験法によるとき。 210,700円 2 エンドトキシン試験法によるとき。 210,600円		内容量が100mL又は250mLであるとき。 2本	
人血清アルブミン	1 発熱試験法によるとき。 210,700円 2 エンドトキシン試験法によるとき。 210,600円		1 内容量が20mLであるとき。 3本 2 内容量が50mL、100mL又は250mLであるとき。 2本	

検定を受けるべき医薬品	手 数 料	試 験 品 の 数 量	備 考
乾燥人フィブリノゲン	363,000 円	内容量が液状製剤として50mLに相当する量であるとき。 15 本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子	365,600 円	1 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 18 本 2 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 17 本 3 内容量が液状製剤として15mL、20mL、25mL、30mL、40mL又は50mLに相当する量であるとき。 16 本	同上
人免疫グロブリン	459,600 円	1 内容量が2mLであるとき。 13 本 2 内容量が3mLであるとき。 9 本 3 内容量が5mLであるとき。 7 本 4 内容量が10mLであるとき。 4 本 5 内容量が15mLであるとき。 3 本	
アルキル化人免疫グロブリン	558,700 円	1 内容量が10mLであるとき。 19 本 2 内容量が50mLであるとき。 14 本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	639,000 円	内容量が液状製剤として50mLに相当する量であるとき。 15 本	同上
乾燥スルホ化人免疫グロブリン	650,500 円	1 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 20 本	同上

検定を受けるべき医薬品	手数料	試験品の数量	備考
		2 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 17本 3 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 15本 4 内容量が液状製剤として50mLに相当する量であるとき。 15本	
pH 4 処理酸性人免疫グロブリン	547,200円	1 内容量が10mLであるとき。 16本 2 内容量が50mLであるとき。 14本	同上
乾燥pH 4 処理人免疫グロブリン	639,000円	1 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 17本 2 内容量が液状製剤として50mLに相当する量であるとき。 15本	同上
乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン	589,800円	1 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 19本 2 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 16本 3 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 14本 4 内容量が液状製剤として50mLに相当する量であるとき。 14本	同上
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン	249,000円	1 内容量が液状製剤として3mLに相当する量であるとき。 21本 2 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 17本 3 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 14本 4 内容量が液状製剤として20mL又は50mLに相当する量であるとき。 12本	同上

検定を受けるべき医薬品	手 数 料	試 験 品 の 数 量	備 考
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	547,200円	1 内容量が5mLであるとき。 19本 2 内容量が10mLであるとき。 16本 3 内容量が20mL、50mL又は100mLであるとき。 14本	同上
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	639,000円	1 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 20本 2 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 17本 3 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 15本 4 内容量が液状製剤として50mLに相当する量であるとき。 15本	同上
抗HBs人免疫グロブリン	523,400円	1 内容量が1mLであるとき。 21本 2 内容量が5mLであるとき。 6本	
乾燥抗HBs人免疫グロブリン	561,800円	1 内容量が液状製剤として1mLに相当する量であるとき。 41本 2 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 16本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン	702,900円	1 内容量が液状製剤として1mLに相当する量であるとき。 55本 2 内容量が液状製剤として5mLに相当する量であるとき。 20本 3 内容量が液状製剤として10mLに相当する量であるとき。 17本 4 内容量が液状製剤として20mLに相当する量であるとき。 15本 5 内容量が液状製剤として50mLに相当する量であるとき。 15本	同上

検定を受けるべき医薬品	手数料	試験品の数量	備考
抗D (Rho) 人免疫グロブリン	249,600円	内容量が1mLであるとき。 22本	
乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン	287,900円	内容量が液状製剤として2mLに相当する量であるとき。 22本	分注区分の数が2以上の場合の手数料及び試験品の数量並びに分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下の場合の試験品の数量については、それぞれ注1及び注2に定めるところによる。
抗破傷風人免疫グロブリン	462,000円	1 内容量が1mLであるとき。 42本 2 内容量が2mLであるとき。 21本 3 内容量が2.5mLであるとき。 21本 4 内容量が3mLであるとき。 18本	同上
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	462,000円	1 内容量が液状製剤として1mLに相当する量であるとき。 42本 2 内容量が液状製剤として2mLに相当する量であるとき。 21本 3 内容量が液状製剤として2.5mLに相当する量であるとき。 21本 4 内容量が液状製剤として3mLに相当する量であるとき。 18本	同上
ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン	511,300円	1 内容量が3.4mLであるとき。 22本 2 内容量が20mLであるとき。 14本	同上
乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン	603,100円	1 内容量が液状製剤として3.5mLであるとき。 23本 2 内容量が液状製剤として20mLであるとき。 18本	同上

検定を受けるべき医薬品	手数料	試験品の数量	備考
乾燥濃縮人アンチトロシピンⅢ	461,200円	1 内容量が液状製剤として10mLであるとき。 17本 2 内容量が液状製剤として20mL又は40mLであるとき。 15本	同上
人ハプトグロビン	489,300円	内容量が100mLであるとき。 15本	同上

注1 分注区分の数が2以上の場合の小分製品の手数料及び試験品の数量については、次に定めるところによる。

(1) 手数料については、液状製剤（乾燥製剤である血液製剤を含む。以下この項において同じ。）にあっては手数料の欄に掲げる額から76,100円を差し引いた額に1分注区分につき76,100円を加算した額とし、乾燥製剤（血液製剤を除く。以下この項において同じ。）にあっては手数料の欄に掲げる額から104,100円を差し引いた額に1分注区分につき104,100円を加算した額とする。

(2) 試験品の数量については、液状製剤にあっては試験品の数量の欄に掲げる数量から、内容量が1.5mL未満のものにあっては20本を、内容量が1.5mL以上のものにあっては10本を、それぞれ差し引いた数量に、1分注区分につき別表の液状製剤の欄に掲げる数量を加えた数量とし、乾燥製剤にあっては試験品の数量の欄に掲げる数量から、内容量が1.5mL未満のものにあっては21本を、内容量が1.5mL以上のものにあっては11本を、それぞれ差し引いた数量に、1分注区分につき別表の乾燥製剤の欄に掲げる数量を加えた数量とする。

注2 分注区分の数が1であって小分製品の数量が400本以下である場合の試験品の数量については、試験品の数量の欄に掲げる数量から、内容量が1.5mL未満のものにあっては20本を、内容量が1.5mL以上のものにあっては10本を、それぞれ差し引いた数量に、別表の液状製剤の欄に掲げる数量を加えた数量とする。

#### 別表

1分注区分を構成する 小分製品の数量	小分製品の内容量			
	1.5mL未満		1.5mL以上	
	液状製剤	乾燥製剤	液状製剤	乾燥製剤
10本以下	2本	3本	1本	2本
11本以上 50本以下	4本	5本	2本	3本
51本以上 100本以下	6本	7本	3本	4本
101本以上 150本以下	8本	9本	4本	5本
151本以上 200本以下	10本	11本	5本	6本
201本以上 250本以下	12本	13本	6本	7本
251本以上 300本以下	14本	15本	7本	8本
301本以上 350本以下	16本	17本	8本	9本
351本以上 400本以下	18本	19本	9本	10本
401本以上	20本	21本	10本	11本

#### 2. 検定基準 (省略)



附錄三：日本生物製劑之國家標準品及  
參照品



## (8) 生物学的製剤国内標準品・国内参照品

製 剤 名	単 位	組 成	引 番 号	制 定 年	備 考
1. 抗 原					
標準インフルエンザワクチン (CCA備用)	1,000CCA/ml	10.5ml/vial B/大阪/2/70Intact Virus		平成 7年	
参照インフルエンザHAワクチン	HA蛋白含量30 $\mu$ g/ml	10ml/vial A型株 A/ニューカイトニ7/20/99/(H1N1)(IVR-116) A/パナマ/2007/99(H3N2)(NIB-41) B型株 B/山梨/166/98		平成 12年	
参照HBs抗原液 (純度試験用)		3ml/vial 450 $\mu$ g/ml	A1	昭和 59年	
HBs抗原国内標準品	102国際単位	凍結乾燥品		平成 9年	
参照コレラワクチン (稲葉型)		10ml/Amp (乾燥製品)	In13	昭和 56年	
参照コレラワクチン (小川型)		10ml/Amp (乾燥製品)	0g23	昭和 56年	
標準ジフテリアトキソイド	36国際単位 /Amp	800Lf/Amp	3	平成 2年	
標準沈降ジフテリアトキソイド	160国際単位 /Amp	40Lf/Amp 0.5mgAl/Amp	4	平成 11年	
参照ジフテリアトキソイド (混合ワクチン用)	42国際単位 /Amp	100Lf/Amp P.21bil/Amp 44mgP/Amp	1	昭和 51年	
参照沈降ジフテリアトキソイド (混合ワクチン用)	64国内単位 /vial	47Lf/vial 0.2mgAl/vial	2	平成 10年	
標準精製ツベルクリン	500国際単位 /Vial (5 $\mu$ g /500TU) =10 <sup>-3</sup> mg /TU	1バイアル中 乾燥精製ツベルクリン: 5 $\mu$ g 乾燥乳糖: 5mg	40-2	昭和 57年	
参照痘そうワクチン	0.5ml/Amp (= 50人分 /Amp)	リスター株乾燥痘そうワクチン	Ref-4	昭和 46年	
参照日本脳炎ワクチン (中山株)		10ml/vial(乾燥製品)	189	平成 5年	
参照日本脳炎ワクチン (北京株)		10ml/vial(乾燥製品)	197	平成 11年	
標準破傷風トキソイド	26国際単位 /Amp	40Lf/Amp	5	平成 2年	
標準沈降破傷風トキソイド	65国際単位 /Amp	3.5Lf/Amp 0.5mgAl/Amp	3	平成 2年	
参照破傷風トキソイド(混合ワクチン用)	132国内単位	18Lf/Amp P.21bil/Amp 44mgP/Amp	1	昭和 51年	
参照沈降破傷風トキソイド (混合ワクチン用)	40国内単位 /vial	2.5Lf/vial 0.2mgAl/vial	2	平成 10年	

製 剤 名	単 位	組 成	引番号	制 定 年	備 考
参照沈降はぶトキソイド	HR1:19.5国内単位/vial HR2: 4.1国内単位/vial	HR1:19.8mg/vial HR2:15.9mg/vial	2	平成 10年	
参照沈降B型肝炎ワクチン(力価試験用)	1.6国内単位/ml	5ml/vial	P3	平成 10年	
参照A型肝炎ワクチン(力価試験用)	4国内単位/vial	2ml/vial	P1	平成 7年	
標準百日せきワクチン	51国際単位/vial		30	平成 9年	
参照百日せきワクチン(毒性試験用)	1368BDU/vial 36LPU/vial 48HSU/vial	12 ml/vial	2	平成 6年	
I型ポリオ参照ワクチン	10 <sup>8.1</sup> TCID50/ml	Sabin 1型ウイルス	F113	平成 元年	
II型ポリオ参照ワクチン	10 <sup>8.1</sup> TCID50/ml	Sabin 2型ウイルス	207-3	昭和 38年	
III型ポリオ参照ワクチン	10 <sup>8.1</sup> TCID50/ml	Sabin 3型ウイルス	F313	昭和 60年	
参照不活化狂犬病ワクチン		2ml/Amp(乾燥製品)	9101-1995	平成 7年	
参照ウイルス病秋やみ混合ワクチン	150国際単位/vial	含有 serovar:copenhageni, autumnalis,hebdomadis, australis.	2	平成 10年	
参照ウイルス病レプトスピラ(凝集試験用)		copenhageni 芝浦株		昭和 63年	
参照秋やみAレプトスピラ(凝集試験用)		autumnalis 秋疫A株		昭和 63年	
参照秋やみBレプトスピラ(凝集試験用)		hebdomadis 秋疫B株		昭和 63年	
参照秋やみCレプトスピラ(凝集試験用)		australis 秋疫C株		昭和 63年	
参照ウイルス病レプトスピラ(攻撃試験用)		copenhageni 芝浦株		昭和 63年	
標準乾燥BCGワクチン	2.5mg/Amp	1 アンプル中 乾燥BCG77株: 2.5mg ゲルタミン酸ナトリウム: 2.5mg	172-1	昭和 58年	
2. 抗体					
参照抗インターフェロン-α抗血清	0.5ml/Amp			平成 5年	
参照抗インターフェロン-β抗血清	0.5ml/Amp			平成 8年	
標準ガスエネ抗毒素(C.perfringens Type A)	1,100国際単位/Amp		3	昭和 54年	
標準ガスエネ抗毒素(C.septicum)	1,010国際単位/Vial		4	平成 3年	
標準ガスエネ抗毒素(C.oedematiens)	500国際単位/Amp	101mg/Amp	C	昭和 50年	
標準ジフテリア抗毒素	1,060国際単位/Amp		9	平成 2年	
参照ジフテリア抗毒素(フロキュラシオン用)	1,100国内単位/Vial		3	平成 8年	
標準破傷風抗毒素	50国際単位/Amp		3	平成 2年	

製 剤 名	単 位	組 成	別号	制 定 年	備 考
参照破傷風抗毒素(フロキュラシオン用)	1,100国内単位/Amp		1	昭和 53年	マウス法による力価 1,100U/Amp
標準ばぶ抗毒素	致死:1,120U/Amp 出血I: 820U/Amp 出血II:1,670U/Amp	凍結乾燥品	D-1	昭和 61年	
標準A型ボツリヌス抗毒素	550国際単位/Amp		1	昭和 50年	
標準B型ボツリヌス抗毒素	500国際単位/Amp		1	昭和 50年	
標準E型ボツリヌス抗毒素	500国際単位/Amp		3	昭和 50年	
標準F型ボツリヌス抗毒素	200国際単位/Amp		1	昭和 50年	
標準抗麻疹血清	5.7国際単位/ml	免疫サル血清	3	平成 7年	
PHA用抗麻疹標準血清(非修飾用)	10国際単位/ml	ヒト免疫グロブリン	1	平成 元年	
PHA用抗麻疹標準血清(修飾用)	5国際単位/ml	免疫サル血清	1	平成 元年	
標準まむし抗毒素	致死:2,100U/Vial 出欠:3,300U/Vial		C-48	平成 11年	
参照抗HBs人免疫グロブリン	370国際単位/ml	ヒト免疫グロブリンG中の「抗HBs抗体」を含む液剤	1	昭和 55年	
標準抗ワクチニア血清(液状・乾燥)	2,000単位/ml 0.5 ml/Amp	ワクチン免疫血清	IRS-70	昭和 46年	
参照抗A抗体(256倍)		5ml/vial		平成 9年	
参照抗B抗体(256倍)		5ml/vial		平成 9年	
参照抗D抗体(64倍)食塩液凝集試験用		5ml/vial		平成 9年	
参照抗D抗体(64倍)アルブミン液凝集試験用		5ml/vial		平成 9年	
参照抗ヒトグロブリン抗体		5ml/vial		平成 9年	
3. 体外診断薬					
アルファフェトプロテイン(AFP)標準品	10,000国際単位 1.0ng/IU	精製AFP10,000ng/ml 1%BSA加0.01MPBS の溶解液凍結品	4	昭和 62年	10,000 ng/ml
4. 核 酸					
参照B型肝炎ウイルスDNA		0.1 ml/vial 10ng/100 $\mu$ l	D1	昭和 59年	
5. その他の標準品					
標準インターフェロン $\alpha$	6,500国際単位/vial		J501	昭和 61年	
標準インターフェロン $\beta$	6,300国際単位/vial		J03	昭和 60年	

製 剤 名	単 位	組 成	ロット番号	制 定 年	備 考
標準インターフェロン- $\alpha$ -2a	2,400国際単位/vial		Z371A01	昭和 62年	
標準インターフェロン- $\gamma$ -1a	80,000JRU/vial		J-R-8703	平成 3年	
6. 試験毒素					
ガスエソ試験毒素 (C. perfringens Type A)	100TD/ml	2,000LD <sub>50</sub> /ml 5ml入り	14	平成 8年	
ガスエソ試験毒素 (C. septicum)	100TD/ml	1,600LD <sub>50</sub> /ml 5ml入り	12	平成 8年	
ガスエソ試験毒素 (C. oedematiens)	100TD/ml	713LD <sub>50</sub> /ml 5ml入り	2	平成 8年	
シック試験毒素 (動物用)	4,000MRD/Amp	約1MLD/Amp	59	昭和 61年	
ジフテリア試験毒素 (ウサギ皮内法用)	20×LR/2,000 = 1/1,700ml	25Lf/ml	M59	昭和 62年	LR/2,000 用
ジフテリア試験毒素 (培養細胞法用)	1.6×10 <sup>8</sup> CD <sub>50</sub> /vial		1	平成 10年	
ジフテリア試験毒素 (モルモット用)	190L <sub>50</sub> /Amp	220Lf/ml	K1	昭和 57年	
破傷風試験毒素	4.4×10 <sup>7</sup> マウスLD <sub>50</sub> /Vial	約50mg/Amp モルLD <sub>50</sub> : 0.0625 $\mu$ g マウスLD <sub>50</sub> : 0.0135 $\mu$ g	5	平成 11年	
はぶ試験毒素 (致死)	120TD/Amp	20.5mg/Amp 44.6 $\mu$ g/LD <sub>50</sub>	5	平成 5年	10 L+
はぶ試験毒素 (出血 I)	900TD/Amp	2mg/Amp 0.062 $\mu$ g/MHD	3-1	昭和 55年	LR
はぶ試験毒素 (出血 II)	800TD/Amp	3mg/Amp 0.09 $\mu$ g/MHD	3	平成 7年	LR
A型ボツリヌス試験毒素	100TD/ml	8,000LD <sub>50</sub> /ml	4	平成 8年	
B型ボツリヌス試験毒素 (Okra)	100TD/ml	67,114LD <sub>50</sub> /ml	3	平成 8年	
B型ボツリヌス試験毒素 (QC)	100TD/ml	79,365LD <sub>50</sub> /ml	8	平成 8年	
E型ボツリヌス試験毒素	100TD/ml	89,786LD <sub>50</sub> /ml	7	平成 8年	
F型ボツリヌス試験毒素	84TD/ml	25,200LD <sub>50</sub> /ml	2	平成 8年	
まむし試験毒素 (致死)	530TD/Amp	50mg/Amp 24.7 $\mu$ g/LD <sub>50</sub>	3-2	平成 5年	10 L+
まむし試験毒素 (出血)	1,100TD/Amp	5mg/Amp 0.193 $\mu$ g/MHD	3-2	平成 5年	LR
7. その他					
タンパク質定量用標準アルブミン	20mg/vial	高純度牛血清アルブミン	2	平成 9年	