

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

參加美國食品藥物管理局生物製劑
研究暨評估中心（**CDER, FDA, USA**）
舉辦「國際管理人員研習（**Foreign
Regulators Seminar**）」

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：王德原科長

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 97 年 10 月 13 日至 10 月 18 日

報告日期：中華民國 97 年 12 月 19 日

目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
壹、生物製劑研究暨評估中心簡介-----	5
貳、CBER 相關的法令、管理規範及基準指引文件-----	13
參、在 CBER 的科學研究-----	19
肆、血清疫苗製劑的管理-----	28
伍、人體細胞組織產品的管理-----	34
陸、血液與血液衍生產品的管理-----	41
柒、CBER 的批次放行系統-----	46
捌、CBER 對生物製劑製造廠的管理-----	49
四、心得與建議-----	51

一、目的

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 生物製劑評估研究中心 (Center for Biological Evaluation and Research, CBER) 及國際計劃辦公室 (Office of International Programs, OIP)，於 97 年 10 月 14 日至 16 日在馬里蘭州 Rockville 市首次舉辦生物製劑國際管理人員講習 (Foreign Regulators Seminar)，以系統性講述方式提供有關美國生物製劑管理流程資訊，以及 CBER 在生物製劑管理中所扮演之角色，內容包含疫苗、血液與血液製劑、細胞與基因治療、人體組織、醫療器材、生物統計、流行病學及製造品管等部分，並提供外國管理者與 CBER 及 FDA 專家進行交流之論壇。該講習限定各國藥物管理機關人員參與，將針對參加講習各國人員在疫苗、細胞治療產品、基因治療產品、複合性產品、血液製劑、血液篩檢診斷試劑等產品審查法規基準、查驗登記、生物科技監視研究與生物製劑產品上市後監測活動等方面，進行科學、技術、管理及工作方式之訓練。參加該講習將深入了解美國 FDA 與我國在生物製劑管理之差異與效率，對於改善我國現行疫苗、血液製劑、高風險性體外診斷醫療器材及人體細胞組織與體細胞治療等生物製劑管理內容有極大助益。更可深入了解美國 FDA 之 CBER、藥品評估研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 及醫材與輻射健康中心 (Center for Devices and Radiological Health, CDRH) 在生物製劑、一般藥品及醫療器材之產品管理運作模式與組織架構，相關經驗對國內未來即將展開之藥物食品管理整合工作，必定具有相當參考價值。

二、行程與工作紀要

日期	工作記要
十月十三日	啓程（台北→東京轉機）
十月十三日	抵美（東京→Rockvelli/華盛頓 DC）
十月十四日	報到、疫苗管理研習
十月十五日	人體細胞組織產品管理研習
十月十六日	CGMP 品質管理與血液製劑管理研習
十月十七日	返程（華盛頓 DC→東京轉機）
十月十八日	抵台（東京→台北）

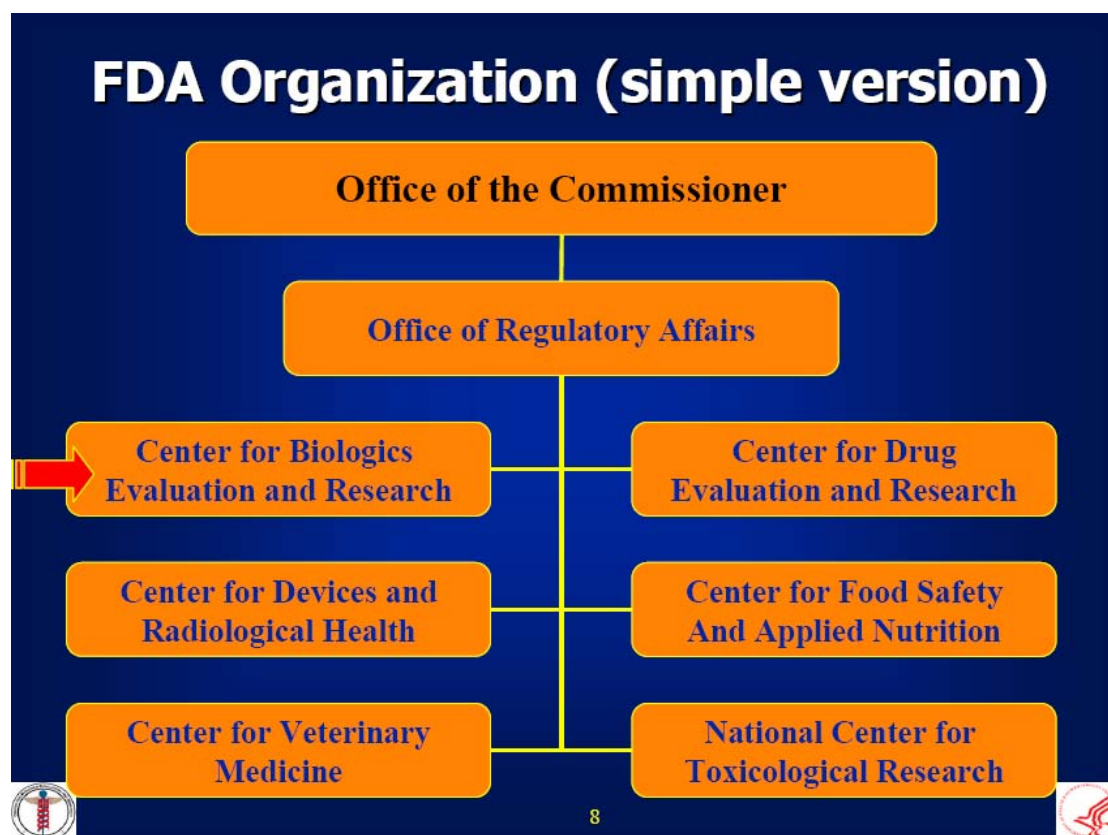
三、會議內容重點

壹、生物製劑評估暨研究中心簡介 (**Overview of the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**)

美國政府係為立法 (Legislative Branch)、行政 (Executive Branch)、司法 (Judicial Branch) 三權分立為基礎之組織架構，其中立法部門為美國國會 (U. S. Congress) 為主體，行政部門係以美國總統與各聯邦政府機構 (President of the United States & Federal Agencies) 骨幹，司法部門則為聯邦法院 (Federal Courts)。行政部門中各部會閣員皆由總統任命，其中與公共衛生相關的聯邦部會為健康與人類服務部 (Department of Health and Human Services)，食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 則為健康與人類服務部下轄之一聯邦機構，負責全美境內及境外有關食品安全、營養、藥品、生物製劑、醫療器材、動物藥品等產品管理與安全事務。

美國食品藥物管理局以首長辦公室 (Office of the Commissioner) 與其下之法規事務辦公室 (Office of Regulatory Affairs)，共同管理所屬之生物製劑評估暨研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research)、藥品研究暨評估中心 (Center for Drug Evaluation and Research)、醫材暨輻射健康中心 (Center for Devices and Radiological Health)、食品安全與營養中心 (Center for Food Safety and Applied Nutrition)、動物藥品中心 (Center for Veterinary Medicine) 與國家毒物

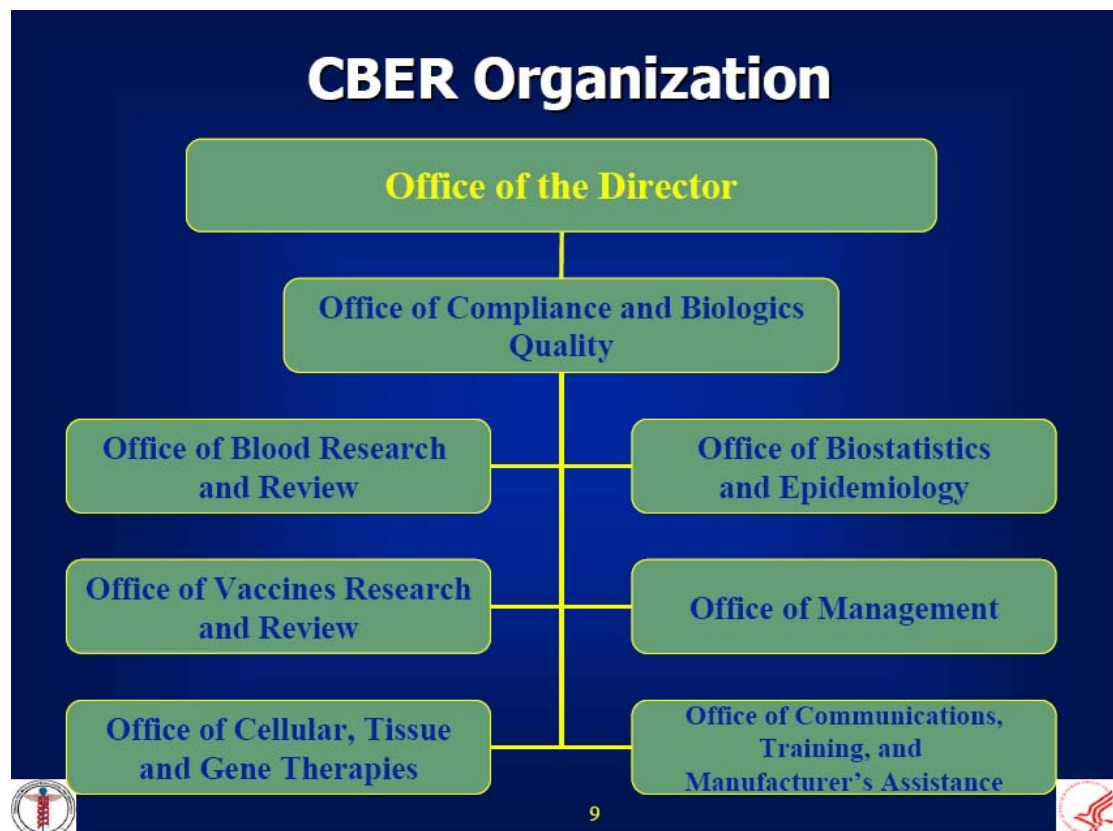
研究中心（National Center for Toxicological Research）等六大部門（如下圖）。而



由此架構可發現，FDA 係以藥品、生物製劑與醫療器材等醫藥產品類別，作為機構基本組織架構，其 CDER、CBER 及 CDRH 等中心，分別負責藥品、生物製劑與醫療器材等產品自臨床前研究（pre-investigational new drug application, Pre-IND）、優良實驗室規範（good laboratory practice, GLP）、新藥臨床試驗（investigational new drug application, IND）、優良臨床試驗規範（good clinical practice, GCP）、上市前審查檢驗（pre-marketing approval）、優良製造規範（good manufacturing practice, GMP）、產品上市後監測（post-marketing surveillance）及不良反應通報管理（adverse events reporting system, AER）等，自產品研發至上市後監視等自首至尾的全套與全程管理，事實上，類似的管理架構，亦見於日本藥物食品安全局（Pharmaceutical and Food Safety Bureau, PFSB）、韓國食品藥物

管理局 (Korea Food and Drug administration, KFDA)、新加坡衛生科學局 (Health Sciences Authority, HSA)、澳洲醫療物品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 及英國醫藥保健產品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 等各國衛生藥政主管機關，但目前即將整併重組之我國衛生署食品藥物管理局 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)，採取部分以產品類別管理 (如區分食品、藥品、醫療器材與化妝品及管制藥品各組，但獨缺生物製劑)、部分以過程管理 (如流通管理組與消費者保護組) 的組織架構，與美國 FDA 及世界各國相關機構之組織架構有極大差異。

FDA 生物製劑評估暨研究中心 (如下圖)，在主任辦公室 (Office of the Director) 之下設有生物製劑品質與符合處 (Office of Compliance and Biologics Quality)



Quality)，下轄血液研究審查處（Office of Blood Research and Review, OBRR）、疫苗研究審查處（Office of Vaccine Research and Review, OVRR）、細胞、組織與基因治療處（Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies, OCTGT）、生物統計與流行病處（Office of Biostatistics and Epidemiology）、管理處（Office of Management）及交流、訓練與製造廠支援處（Office of Communications, Training and Manufacture's Assistance）等六個分支部門。其中心願景：以創新技術促進公共衛生（innovative technology advancing public health），可再透過下述三項子願景詳細說明：

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

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

此外，FDA 之所以要特別成立 CBER 來管理生物製劑，係基於生物製劑類

產品（biological products）與傳統西藥（conventional drugs）有以下差異性：

- 相對於藥品是由化學合成（chemically synthesized）而來，大多數生物製劑衍生自人體、動物或微生物等活體來源（living sources）。
- 大部分的生物製劑是複雜的混合物（complex mixtures），其特徵不易被描繪。
- 生物製劑對熱敏感（heat sensitive），且易遭微生物污染（susceptible to microbial contamination）。
- 相對於大多數傳統西藥，生物製劑從製造的起始階段，就需使用無菌原則進行操作。

更進一步從 CBER 管理的生物製劑類產品的獨特性，可看出對生物製劑的管理模式係基於科學的需求，因為這些生物製劑通常由活細胞、組織或生物個體或前述三者之衍生物所製備而成，具有產品自身的或遭受污染的風險。製造設施、材料、過程及產品的複雜性以及並非總是能預測之多重作用機轉，則顯示生物製劑的風險。而生物製劑類產品的安全性，通常與公共衛生有密切關聯，例如由疫苗、血液製劑及人體組織的使用風險可發現，至少分別影響達 2 億 3 仟 5 佰萬人、3 仟萬人與 1 佰萬人。生物製劑類產品在衛生與國家戰備上亦扮演獨特角色，如疫苗與疫病大流行、疫苗與反生物恐怖攻擊及血液製劑與戰爭等關聯性。基於這些特殊的因素，我們可以理解，CBER 管理的生物製劑類產品，包含

過敏原製劑、血液製劑、血液病毒安全相關醫療器材、基因治療產品、人體組織與細胞治療產品、預防與治療用疫苗及異種移植產品等。其中：

- 過敏原製劑 (allergens) 係用於診斷過敏性皮膚炎 (contact dermatitis)、治療過敏性類風濕關節炎 (allergic rhinitis)、鼻竇炎 (sinusitis)、結膜炎 (conjunctivitis) 與蜜蜂螫咬 (bee stings)；
- 輸血用全血 (whole blood)、紅血球 (red blood cells)、血漿 (plasma) 與血小板濃厚液 (platelet) 等血液成分血 (blood components)，係屬於血液製劑 (blood products) 之一部分，包含凝血因子製劑、免疫球蛋白製劑等；
- 血液病毒安全相關醫療器材 (devices)，係包含用於收集、處理、檢驗、製造與輸注血液、血液成分及細胞產品的器材，血型鑑定試劑以及所有用於血液、血液成分及細胞產品捐贈者篩檢、診斷、治療與監視 HIV 感染者用之 HIV 體外診斷試劑組；
- 基因治療產品 (gene therapy)，係將基因物質送入人體內用以替換缺陷或失漏之遺傳物質的產品，以治療或治癒疾病或異常醫學狀況。
- 人體細胞與組織產品 (human tissues and cellular products)，其中移植用人體組織係指皮膚、韌帶、肌腱與軟骨等單純人體組織物，細胞產品則為體外培養分化之人體幹細胞與胰島細胞等。

- 疫苗 (vaccines)，則包含預防傳染病用的防疫性疫苗，以及用以治療或防禦非傳染病如癌症等治療性疫苗。
- 異種移植產品 (xenotransplantation products)，係將來自非人類動物來源之活體細胞、組織與細胞移植、植入與灌入人類接受者，或與人體體液、細胞、組織與器官於體外接觸之活體非人類動物細胞、組織及器官。需特別注意特殊動物傳染病的問題。

此外，對於生物製劑類產品試驗用新藥的發展，CBER 亦採取類似小分子藥品的新藥研究管理程序，亦即生物製劑類新藥，也需從實驗室研究開始，歷經動物試驗驗證初步的安全與效用後，才可進入人體臨床試驗階段，而臨床試驗若是在美國境內進行，必須符合 FDA 的新藥研究程序 (Investigational New Drug, IND)，若臨床試驗在美國以外地區進行，無需申請 IND，但為了能使試驗結果相關數據能支持查驗登記審查所需，最好還是採取 IND 相關程序較佳。若試驗未申請 IND 但仍需望關數據能支持查驗登記審查所需，則試驗機構與相關試驗務必要符合優良臨床試驗規範 (good clinical practice, GCP) 的規定。

CBER 核發生物製劑類產品上市銷售許可證的審查基礎，係建立於該產品在安全、純度及效能 (safety, pure and potent) 等三方面的證據，且透過自臨床前試驗、臨床試驗、產品規格、製造數據、新藥監視計畫等全面的審查，以及發證前查核 (pre-licensure GMP inspection) 等程序確認，此外，CBER 亦藉由執行產

品批次放行 (lot release)、每二年一次查廠 (biennial inspections)、不良反應監視 (adverse event surveillance) 及第四期臨床試驗等方式，驗證已上市生物製劑類產品的安全、純度及效能。本報告後段內容亦將針對 CBER 就個別生物製劑類產品建置的管理架構，逐一簡要說明。

貳、CBER 相關的法令、管理規範及基準指引文件 (FDA Laws, Regulations and Guidance Documents)

- **法律架構 (Legal Framework)**

FDA 的依據法律架構，根據美國立法制度，係隸屬於美國憲法下之行政法令 (statutes)、條例規範 (regulations) 及基準指引 (guidances) 等三層級，其中法令係由國會議員制定後，再交由行政機關據以執行，而與生物製劑相關的法令有公共衛生服務法 (Public Health Service Act, PHSA) 及聯邦食品藥物化妝品法 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA) 等二種。公共衛生服務法規範核發生物製劑許可證及人類傳染性疾病相關條款，而聯邦食品藥物化妝品法則已修正超過 100 次以上。

- **生物製劑類產品相關立法歷史 (Brief History of Laws Related to Biologics)**

1901 年，美國國內發生嬰幼兒接種由馬血清製造的白喉抗毒素後引發死亡的事件，從而導致美國國會於 1902 年立法公布生物製劑管制法 (Biologics Control Act)，開啓生物性產品的聯邦管理規範，要求對產品每年重新發許可證、產品標示，並授予聯邦機構查核與處分的權責，因此美國聯邦政府對生物製劑的管理比小分子藥品還早了 4 年時間。

1906 年，美國國會立法公布食品藥物法 (Food and Drug Act)，建立食品與藥物的聯邦管理規範，禁止偽藥及摻假成分藥品的銷售，對犯罪者亦立法授與聯

邦機構處分權力，以及授權聯邦機構扣押產品的權力。

1938 年，修正食品藥物化法部分內容，並將管轄範圍增加到化妝品及治療用醫療器材，重新立法公布食品藥物化妝品法，要求藥品在上市銷售前，需提出產品安全證明始可銷售。聯邦食品藥物化妝品法亦授權聯邦機構查製造工廠的權力，並可依據法院強制令加入藥品賠償機制。

1944 年，立法公布公共衛生服務法（Public Health and Service Act, PHSA），將原本各自獨立的生物製劑上市許可管理法令及人類傳染性疾病管制法令整合成一套法案。

1962 年，因應孕婦服用抗暈車藥沙利竇邁（thalidomide）導致西歐產下上千名畸形嬰兒的悲劇事件，Kefauver-Harris 藥品修正案（Kefauver-Harris Amendments）要求藥品上市前需先經由臨床試驗驗證療效。

1976 年，醫療器材修正案修改醫療器材定義，並要求 FDA 建立第一、二、三級的醫療器材分級制度，並建立醫療器材上市前審查/許可程序（premarket approval/clearance）。

1983 年，美國國會制定孤兒藥法案（Orphan Drug Act），獎勵藥廠針對罕見疾病（rare diseases）發展治療藥物（即孤兒藥），並要求 FDA 對孤兒藥簡化審查要求以加速上市時間。

1986 年，美國國會在公共衛生服務法中增修國家兒童疫苗藥害法案

(National Childhood Vaccine Injury Act)，授權 CBER 可主動自市場回收生物製劑的權力，另要求提出藥害的病患提出接種疫苗的資訊。

1992 年，處方藥使用者付費法案 (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)，藥品與生物製劑類產品製造廠其申請藥品上市前審查、設廠及藥品生產，須付審查費用。FDA 須將廠商所繳納費用成立基金，用於聘請更多的審查員來評估申請案，以縮短審查所需時間。

1997 年，食品藥物管理現代化法案 (Food and Drug Administration Modernization Act)，內容包含處方藥使用者付費法案增項授權、評估現有藥品與生物製劑的分野、建立臨床試驗資料庫以及更多的改革措施，如加速醫療器材的審查、管理已核准藥物與醫療器材使用於非核准治療項目的不良反應以及食品健康意外事件管理等。

2002 年，醫療器材使用者付費及現代化法案 (Medical Device User Fee and Modernization Act, MDUFMA)，建立醫療器材審查使用者付費制度，並首度授權第三者認證機構執行醫療器材製造廠查核 (ISO 13485)。

2003 年，美國國會制定小兒科研究公平法 (Pediatric Research Equity Act, PREA)，要求藥廠或臨床試驗資助者，須針對部分新藥與新生物製劑類產品，進行小兒科用藥相關測試。

2007 年，食品藥物管理修正案 (Food and Drug Administration Amendment Act,

FDAAA)，再次就 PDUFA 及 MDUFMA 增項授權，並再次授權 PREA 及兒童藥物法案（Best Pharmaceuticals for Children Act）加強對藥品標示兒童使用資訊的要求、推動藥廠發展兒童專用醫療器材、持續推動臨床試驗資料庫、成立 Reagan Udall 基金會及安全的相關要求等。

這些法令中，與生物製劑類產品管理最有關的就是公共衛生服務法，因為該法案第 351 章節定義所謂生物製劑，即為用於預防、治療或治癒疾病或人類健康狀態之病毒、治療用血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液成分或衍生物、過敏製劑或其他類似產品。事實上在 1972 年時，美國國家衛生研究院（National Institute of Health, NIH）將其所屬生物性標準品組（Division of Biological Standards）轉移至 FDA，結合 FDA 原有之生物製劑管制實驗室共同成立 CBER，依據公共衛生服務法及食品、藥物、化妝品法規定，辦理生物藥品與醫療器材的上市查驗工作，而食品、藥物、化妝品法更賦予 CBER 執行 GMP 查廠、藥品標示管制、偽劣藥稽查以及民事與罪刑處罰的權力。而公共衛生服務法第 351 節亦規定，生物製劑在上市銷售前須先取得許可證的授權，生物製劑須確保其安全、純度及效用(safety, pure and potent)，生物製劑製造廠須符合適當標準(如 CGMP)且同意接受檢查，而該章節亦規定 CBER 具有中止或撤銷許可證以及要求產品回收的權力。而這些遵循公共衛生服務法規範的生物製劑、生物藥品與醫療器材，同時亦須符合食品、藥物、化妝品法中有關 GMP、產品標示、偽劣品及民事裁罰與刑罰的規定。

公共衛生服務法第 361 章節亦授權 CBER 管理防禦人類傳染病的權力，此部分涉及人體組織的管理議題，包含以人體組織類別及風險為基礎的管理機制，並且無須執行上市前查驗程序。

此外，另有其他的聯邦法案，涉及 CBER 的管轄權力，如行政程序法 (Administrative Procedure Act)、聯邦諮詢委員會法 (Federal Advisory Committee Act)、國家環境政策法 (National Environmental Policy Act) 及資訊自由法 (Freedom of Information Act) 等。

- **管理規範 (Regulations)**

管理規範有時又稱為條例 (Rules)，係由行政機關依國會公告法律所制定，而其制定政策則基於行政機關對管理業務的需求與決定，以及對特定法令的官方見解，因此具有法律約束性 (binding effect)。行政機關制定管理規範時需考慮到建立後續基準指引的方向，例如基於某些法律需要、創造透明基準及要求成立監督產業與消費者的委員會等，此外亦須注意對小型經濟體的衝擊、對環境的衝擊、大量文書工作、對洲政府與地方政府的衝擊以及對產業成本的衝擊。

與 CBER 有關的管理規範，主要以聯邦管理規標題 21 (21 Code of Federal Regulations, 21 CFR) 為主，包含第 50 與 56 篇之人體試驗保護與 IRB、第 200 至 300 篇之藥品標示 (201)、GMPs (210-211) 及新藥臨床研究 (312) 等、第 600 至 680 篇之生物製劑 (包含 600 之機構標準與不良反應通報、601 之上市前

許可及 606 之血液 GMPs 等)、第 800s 之醫療器材及第 1271 之人體組織管理。

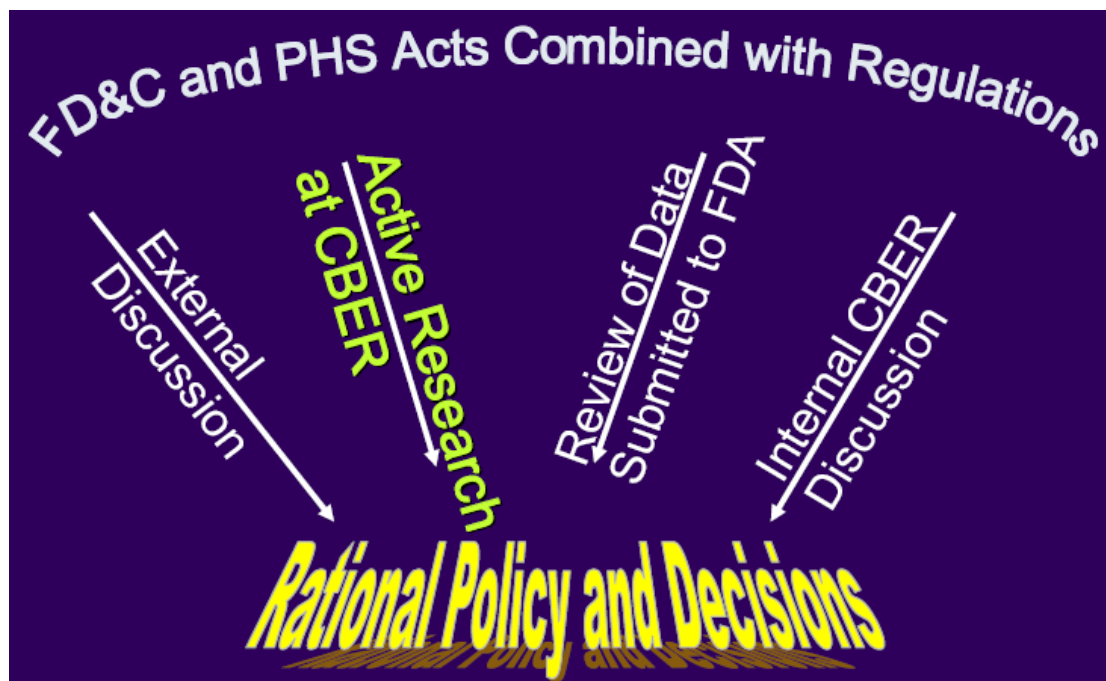
- **基準指引 (Guidance)**

基準指引亦由行政機關制定，表現 FDA 現行對某些議題的想法，因此不具法律約束性，但 FDA 亦須符合優良指引規範 (Good Guidance Practice, GGP) 的規定。

GGP (21 CFR 10.115) 係 FDA 有關發展、發佈與使用基準指引的政策與程序，其目的在確認對公眾及 FDA 人員而言，各基準指引皆以既定且透明程序完成，例如當 FDA 考慮發展某項基準指引時，FDA 可以與眾自由的討論該議題，FDA 亦可在撰寫基準草案前舉辦研習會、成立諮詢委員會或公聽會，以接收大眾之意見，一旦基準草案撰寫完成，FDA 必須將草案公布告知有興趣的大眾或特定個人，以再次接收大眾意見，並用以評估在公布最終版本時是否需再修正。

參、在 CBER 的科學研究 (Science at CBER: Why, How, and What?)

CBER 基於對生物製劑類產品管理的需求來執行共同研究 (CBER's collaborative approach to regulation)，即是以科技研究成果作為產品管理導向的最佳例證。也就是說，CBER 結合食品、藥物、化妝品法及公共衛生服務法的精神，



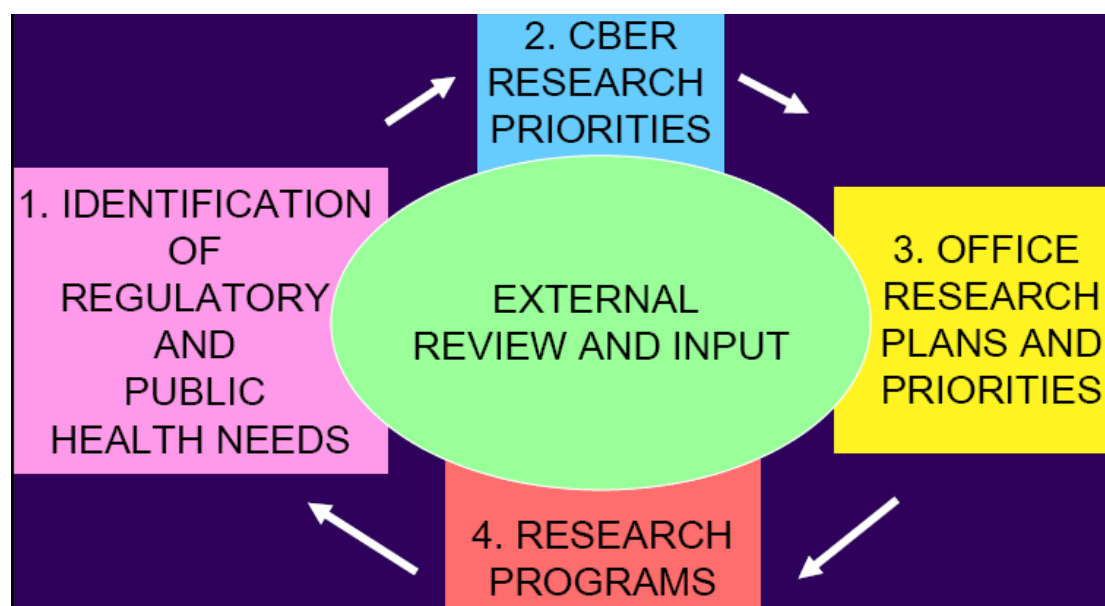
製訂出相關管理規範，這些規範則透過 CBER 主動發起的科技研究、外部的討論機制、業者遞交給 FDA 的送審資料以及 CBER 內部的討論，來確認 CBER 的政策方向與決定是否符合產品管理需求。因此，對 CBER 而言，科技研究是十分重要的管理關鍵程序，CBER 編制內的員工約有近 10%的人同時扮演法規審核員及研究員的角色 (CBER Researcher = “Researcher – Regulator”)，這些 CBER Researcher 整合科技研究與技術審查能力，以確保 CBER 的產品管理符合妥適性、專業性、即時性及可用性 (relevance, expertise, timeliness, usability) 的原則。

CBER 所進行的科技研究，具有高度共同合作的特性，此係結合了實驗室、

流行病學、統計學及臨床科學的統合性運用，而科技研究的範疇，則圍繞在臨床前與臨床研究的科學基礎、製造、規範符合性與稽查之間。

- CBER 科技研究管理綜觀（CBER Research Management Overview）

簡單來說，CBER 執行的所有科技研究，皆需經以下四階段過程（如下圖），



包含：1.鑑別產品管理及公共衛生需求（Identification of Regulation and Public Health Needs）；2.決定 CBER 科技研究優先順位（CBER Research Priorities）；3.主管分支部門擬訂計畫及優先順序（Office Research Plans and Priorities）；4.計畫執行（Research Programs）。之後在重新進入下一次循環，而所有的過程，皆有外部專家的監督審核。而 2008 年由 CBER 研究領導會議（CBER’s Research Leadership Council）所擬定的科技研究的順位，依序為以下六項：

- 改善或開發新方法以估計與提升生物製劑類產品之品質、安全及效能。
- 評估、開發與整合創新科技以改善生物製劑類產品的管理途徑、可用性

及品質。

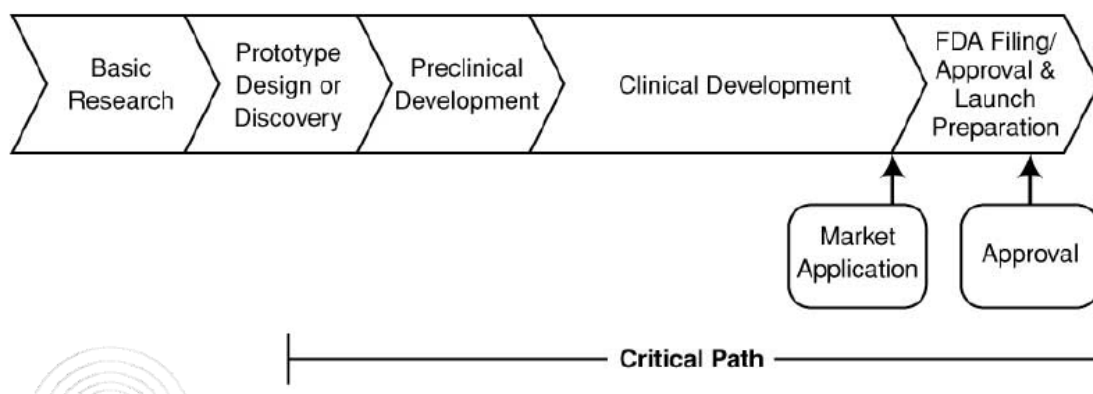
- 促進新生物科技產品的發展以優先因應包含大流行流感、新興傳染性疾病及生物恐怖攻擊物質等對公共衛生的威脅。
- 改善包含適應性設計研究 (adaptive design approaches) 在內之臨床試驗的設計與評估。
- 發展正規的風險管理與風險評估研究。
- 建立 CBER 與醫療保險與醫療補助計劃服務中心 (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)、疾病管制中心 (Center for Disease Control and Evaluation, CDC)、疫苗安全資料庫聯結 (Vaccine Safety Datalink, VSD) 及其他聯邦政府機構之互動關係，藉由開發已改善之分析工具與使用大型資料庫，來增強及延伸主動式、以族群為基礎之安全監視。

而 CBER 執行完畢之科技研究計畫，則交由各分支部門辦公室進行年度審查，審核結果並用以分配研究資源，其中以關聯性、生產力與品質 (relevance, productivity and quality) 為主要審核標的。其中關聯性係審核計畫是否依據 CBER 研究優先順序執行，以及是否利用 CBER 獨特的專業技術與觀點；生產力則是評估計畫執行後是否在由類似的專家審核的國際期刊中發表研究結果、是否產生專利、訂定管理基準指引或其它產出；品質則可評估投稿發表成果期刊的影響係數 (impact factor of journal)、接受邀請發表專題演講及負責編及其開論文科學引

用指標（science citation index）之同儕來識別。此外，CBER 亦藉由外部專家審核及內部專家審核等二種途徑，來評估計畫之關聯性、生產力及品質。

- CBER 科技研究的關鍵途徑（Critical Path）

以下圖為例，FDA 科技研究的關鍵途徑（critical path），限制在自產品原型



研發階段至產品取得上市許可後之範疇，可再區分為微生物學領域（microbiology）、產品特徵確認領域（product characterization）以及體內/體外生物活性、安全性與獨特性相關鑑別領域（identification of in vitro or in vivo correlates of bioactivity, safety, toxicity）等三主題。其中微生物學領域包含如何檢驗特異性/靈敏度、檢驗標的與最佳檢驗時機等，產品特徵確認領域須包含對複雜性高之產品以及需要參考物質以供檢驗之產品等，而在體內/體外生物活性、安全性與獨特性相關鑑別領域，則著重在是否缺少適合之臨床前模式、是否使用部分未經定義生物標誌之臨床指標以及試驗動物規範等。此外，執行技術創新領域（implementing technologic innovations）、低頻率不良事件領域（low frequency adverse events）與風險評估領域（risk assessment）主題有關的生物製劑科技研究

亦為 CBER 的關鍵途徑，在執行技術創新領域，著重在改善管理路徑與增加產品安全與效能兩方面，在低頻率不良事件領域，重點在事件起因與背景發生率研究、不良事件延誤通報導致說明複雜化研究及與不良事件有關生物標誌鑑別研究（個人化醫療）等方面，而在風險評估領域，則著重在暴露到傳染性海綿狀腦病變研究與美國血液供應模式研究。然而，CBER 科技研究計畫所著重的前述各關鍵途徑議題，皆是為發展安全且有效的生物製劑所作之重要工作。以下數例，及目前 CBER 進行之重要關鍵途徑科技研究。

- 流感大流行之戰備研究

主題：評估對抗流感大流行候選疫苗（candidate vaccines against pandemic influenza）之免疫產生與效用的前瞻一致性發展。

結果：CBER 與 NIH、WHO 共同提出，需執行標準化分析方法（standardized assay methods）與使用國際標準品（reference reagents）以促進產品特徵鑑別與加速臨床試驗結果的評估。相關成果 CBER 業已發表在 2007 年 12 月 10-11 日出刊的 Vaccine 期刊第 26 卷 4299 頁。

- 癌症基因治療的改善 ~ 腺病毒載體對標的惡性腫瘤的研究

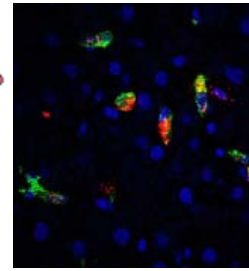
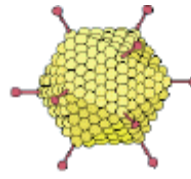
主題：使用高劑量腺病毒載體（adenoviral vector）會產生毒性，且僅具備貧乏的藥物動力學，CBER 需要找出腺病毒載體在受試者體內

被快速清除的原因。

CBER 研究發現：腺病毒載體會被體內

肝臟 Kupffer 細胞 (Kupffer

cells) 表面之清掃接受器 (scavenger receptors)



辨識，進而導致被其快速清除。相關成果 CBER 業已發表在 2008 年 5 月出刊的 *Hum. Gene Ther.* 期刊第 19 卷 547 至 554 頁。

建議：若阻斷體內此種病毒載體清除路徑，可能將促使載體在安全的低劑量條件下，到達預期的標的細胞。

● C 型肝炎病毒免疫預防最佳化研究

主題：來自 C 型肝炎病毒陽性患者的免疫球蛋白，對於阻斷 C 型肝炎病毒感染無效使用的原因為何。

CBER 研究發現：二種主要的 epitopes 皆被鑑定出能誘使身體產生抗 C 型肝炎病毒抗體，其中抗 epitope 1 抗體可引發中和抗體 (neutralizing antibodies)，其中 epitope 2 引發之抗體屬於非中和抗體，然而抗 epitope 2 抗體存在，確會阻斷抗 epitope 1 抗體的中和作用。相關成果 CBER 業已發表在 2007 年出刊的 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 期刊。

建議：為了發展對 C 型肝炎病毒的免疫防護效力，需將免疫球蛋白純化

出有效中和抗體。

- 創新研究：認識奈米技術之一

主題：奈米碳材料的血管生物相容性 (vascular biocompatibility of carbon nanomaterials)。

CBER 研究發現：奈米碳材料 carbon fullerence nC_{60} 及 fulleranol $C_{60}(OH)_{24}$ ，對血管壁內皮細胞具有促發炎與促細胞凋亡效果。相關成果 CBER 業已發表在 2008 年出刊的 Int. J. Nanomedicine 期刊第 3 卷 59 至 68 頁。

建議：相關結果促使 CBER 進行更多有關生醫使用奈米碳材料在血管毒性的研究。

- 創新研究：認識奈米技術之二

主題：了解及促進運用奈米技術偵測血液來源病毒診斷分析試劑的發展。

CBER 研究發現：運用奈米科技為基礎之 Biobarcode 放大分析技術來偵測 HIV-1 p24 病毒蛋白，其靈敏度較傳統 ELISA 方法提高 150 倍。相關成果 CBER 業已發表在 2007 年出刊的 J. Acquir. Defic. Syndr. 期刊第 46 卷 231 至 237 頁。

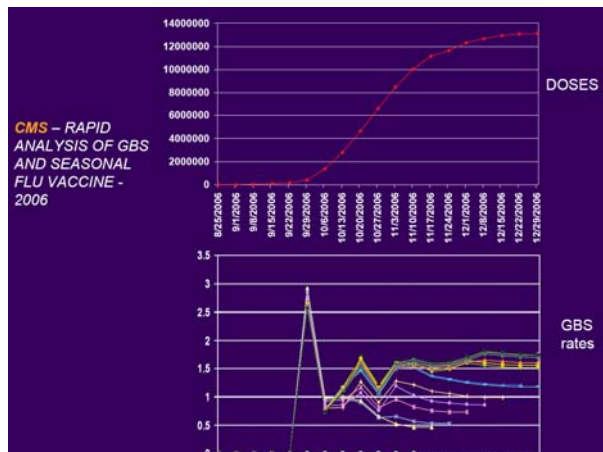
建議：研究結果除了增加對 HIV-1 p24 抗原的偵測靈敏度，亦使 ELISA 方法篩檢愛滋病的空窗期縮短 3 日。

● 上市後監測技術能力改進研究

主題：對於使用已核准生物製劑後產生低頻率不良反應的族群，需要改善偵測該生物製劑發生不良反應的能力。

CBER 研究發現：透過分析醫療保險與醫療補助計劃服務中心（Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS）資料庫數據，可快速得知在 2006 年美國 65 歲以上接種季節型流感疫苗的 4 千萬人中，

發生急性感染後多發性神經炎－格林-巴厘綜合症候群（Guillain-Barré Syndrome, GBS）的比例（如右圖）。



建議：該先導型研究結果顯示該研究方法具有強大分析能力，可應用在其他領域的調查。

CBER 以嚴格且精準的程來建立其科技研究的優先順序，並因應產品管理突發性事件的衝擊。此外，CBER 更堅持其在管理生物製劑類產品的領導地位，

必須建立在同步整合 CBER 實驗室科學家在技術審查與製造現場查核兩方面的優勢，而科技研究計畫的外部同儕審查（external peer reviewing）機制已是 CBER 的常規制度，以確保 CBER 研究員/法規審核員的公正性與公平性。

肆、血清疫苗製劑的管理 (Management of Vaccines)

- 疫苗研究審查處 (Office of Vaccine Research and Review, OVRR)

疫苗研究審查處下轄四個組，分別為細菌、寄生蟲與過敏製劑組 (Division of Bacterial, Parasitic and Allergenic Products)、疫苗與相關產品申請組 (Division of Vaccines and Related Products Applications)、病毒製劑組 (Division of Viral Products) 及產品品質組 (Division of Product Quality) 等，其中疫苗與相關產品申請組負責疫苗製劑臨床試驗審查 (IND Review)，細菌、寄生蟲與過敏製劑組與病毒製劑組負責產品審查與實驗室檢驗研究，而產品品質組則負責 GMP 查核工作。

- 防禦型與治療型疫苗 (Preventive Vaccines Versus Therapeutics)

OVRR/CBER 特別著重防禦型疫苗的管理，該類型疫苗係供一般健康個人預防注射用，以對抗傳染性疾病，因此需特別重視其產品安全。所謂防禦型疫苗

(preventive vaccines) 係指含有能引發特異性、主動性與保護宿主對抗傳染性物質或病原免疫力抗原物質的醫療產品 (如右圖)。因其使用對象為健康個體，故需特別強調產品安全性。防禦型疫

Preventive Vaccines Versus Therapeutics (Generalizations)		
Characteristic	Vaccines	Therapeutics
Population	Usually healthy children/adults	Usually sick
Effect on population	May ↓ disease transmission, may benefit unimmunized ^a	Treat individual
Dosing	Episodic	Usually continual
Evaluations in Phase 1 and 2	Immunogenicity, safety, case definition	PK, toxicity, activity

^aIf infectious disease involves person-to-person transmission

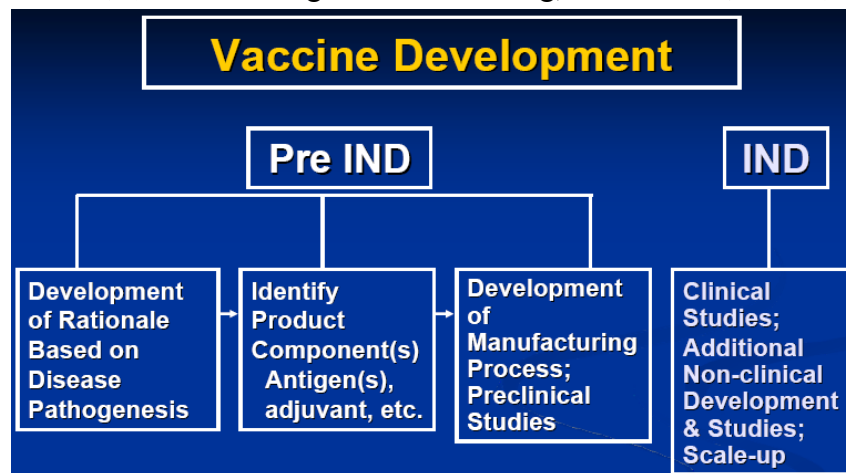
苗具有接種者為健康族群、產生族群免疫、不連續型（episodic）劑量及第一、二期臨床試驗以評估免疫力生成、安全性與病例定義為主等特徵，治療型疫苗則具有接種者為病患、針對個人醫療使用、連續劑量及第一、二期臨床試驗以評估藥物動力學、毒性與活性為主等特徵。

- **疫苗上市前查驗要求（Pre-Licensure Vaccine Review）**

目前 OVR 已核准或正審查中的疫苗，有結合型多醣類疫苗（conjugated polysaccharide vaccines）、合成胜肽疫苗（synthetic peptide vaccines）、基因重組蛋白疫苗（recombinant protein vaccines）、DNA 疫苗、減毒活疫苗（live, attenuated vaccines）、植物載體亦苗（plant-vectored vaccines）與全細胞個體去活化疫苗（inactivated whole organisms vaccines）等，而這些疫苗亦結合新賦形劑、新遞送系統（new delivery systems）與新接種方式（route of administration）的運用。

疫苗在申請上市前查驗之前，需先進行新藥先期研究（pre-investigation of new drug, Pre-IND）與新藥研究（investigation of new drug, IND）臨床試驗（如

右圖）。疫苗
Pre-IND 資助商
需進行產品開
發、鑑別、成分
確認、製程發展



與臨床前研究與非臨床動物試驗等工作，並提供 OVRR 生產製程、產品特徵、針對產品進行之臨床前/非臨床動物毒理研究、支持可進入第一階段臨床試驗的數據等資訊，並可與 FDA 進行 Pre-IND 會議諮詢，並接受 FDA 建議。

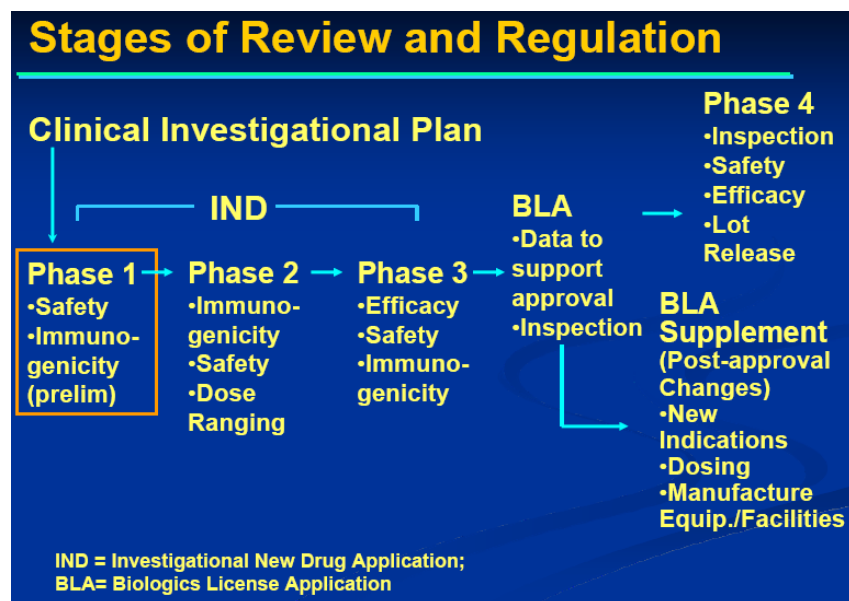
疫苗非臨床動物試驗的重點在建立疫苗產品特徵（product characterization）、確認活微生物的減毒性（attenuation for live organisms）、確認去活化或回毒（inactivation/reversion）、熱原性（pyrogenicity）、效價與免疫力生成（potency, immunogenicity）、攻擊/保護研究（challenge/protection studies）及新產品的 GLP 毒理研究等。疫苗非臨床動物試驗的目的，在於協助研發者建立安全與免疫生成劑量、鑑別潛在毒性與產生毒力標的器官、建力支持進入臨床試驗的佐證等，並且各試驗皆需符合 GLP。因此，疫苗在 Pre-IND 階段進行各項試驗，以驗證其藥理與毒理特性（pharmacologic & toxicological studies）。

至於疫苗生產與品質管制的一般原則，則為詳細的製造流程、確認適當的成分、產品規格、外來物質檢驗（examination for extraneous materials）、外來病毒試驗（adventitious agent testing）及安定性等。此外製造廠亦需建立疫苗批次放行檢驗（lot release testing）程序，以驗證每批產品的無菌性（sterility：測試細菌與黴菌污染）、異常毒性試驗（general safety test：以天竺鼠與小鼠測是外來毒性物質污染）、鑑別試驗（identity test 以 SDS-PAGE、西方點墨、免疫分析或胺基酸序列分析鑑定疫苗微生物種正確性）、純度（purity：以含濕度%、SDS-PAGE、HPLC、內毒素試驗等方法鑑定疫苗不含過量水分、蛋白質、內毒素或他生物分

子)、效價 (potency: 以動物體內或體外細胞培養試驗評估疫苗的免疫力生成、抗原含量或化學組成) 以及測試甲醛 (formaldehyde)、流柳汞 (thimerosal) 等其他製程中污染物的移除 (tests for removal of process contaminants, as applicable)。

疫苗在 IND 階段則需進行人體臨床試驗設計、執行與分析評估等工作 (如下圖), 臨床試驗分三階段進行, 第一階段臨床試驗需提交臨床試驗計畫書, 驗證疫苗安全性、免疫力生成, 第二階段臨床試驗除再次確認免疫力生成特性外, 需建立接種劑量範圍, 第三階段臨床試驗則擴大受試者數量以評估三批次試量產產品的效用、安全性及免疫力生成。若相關評估結果良好, 則疫苗資助商即可連同 Pre-IND 資料, 一併向 CBER 提出新疫苗上市前查驗登記 (biologics license application, BLA), FDA 審查員依據製造廠或臨床試驗資助商提供的資料, 審慎評估是否可證明該: 新疫苗是安全、有效並符合最初的設計、新疫苗的假定接種

利益高於潛在危險、新疫苗有無適當標示及製造與管制方法是否合適等。若相關數據支持, 並通過查驗登記檢驗



與製造廠 CGMP 查核，則 CBER 便核發疫苗上市許可，同時進入第四階段臨床試驗，持續透過查廠、批次檢驗放行與不良反應通報等驗證疫苗安全性與效用，此時製造廠仍持續依據研究數據，提出變更查驗登記以更新疫苗使用說明、劑量等資料。前述相關程序與我國目前執行新疫苗的臨床試驗、上市前查驗登記及上市後批次檢驗封緘程序相仿，惟我國執行之嚴謹度不若 CBER，且我國係將相關工作分散在藥政處四/五科、醫藥品查驗中心、藥檢局二組/科技發展中心等單位共同執行，不像 FDA 將 Pre-IND、IND、BLA、GMP Inspection、Lot Release Testing 及 ADR 等皆集中在同一中心 CBER，因此在疫苗產品管理、檢驗、效率與對廠商之協助等各方面，皆較我國現行制度為佳。此外，即便我國業已規劃、即將成立 TFDA 以建立完整藥物食品管理架構，惟有關疫苗或其他種生物製劑類產品之管理，仍是分散在各組/中心，並未集中在同一單位處理，對於科技研究，亦未如 CBER 在 FDA 中的重視。

目前 OVRP 執行的疫苗 IND 審查，包括新型疫苗、原型疫苗的變更、變更使用說明及伴隨其他常規疫苗共同接種等數種類型，其中原型疫苗的變更包含劑型（formulation）、劑量（dose level/potency）、接種方式與賦形劑（adjuvant）改變等；使用說明變更則包括新臨床終點（new clinical endpoint）、新適用年齡（new age group）與新接種時程（new schedule = # of doses, timing of doses）等。

OVRP 針對新疫苗 IND 與 BLA 審查的差異在於，IND 審查重點置於對新疫苗在三階段臨床試驗結果是否能符合各階段的要求：第一階段驗證新疫苗的安全

性與免疫力生成、第二階段驗證新疫苗的劑量範圍與再次驗證其安全性與免疫力生成、第三階段則以三批次量產疫苗再次驗證效用、安全性與免疫力生成。BLA 審查重點在於所有支持核發上市許可的數據、許可前製造廠 CGMP 查廠、新疫苗批次放行檢驗規格核定與產品檢驗及諮詢委員會審議等。至於取得許可後，OVR 仍需進行上市後安全監視研究，以提供更多的關於產品安全性、效用與適當使用的資訊，該研究對於資助商而言為強制性程序，CBER 會將相關要求於核准函（approval letter）中一併提出。

- **CBER 的批次放行系統（CBER's Lot Release System）（詳見柒）**

批次放行（lot release）是疫苗管理程序的一部份，以確保每批生產的疫苗都是安全、有效，因次批次放行可視為疫苗上市前查驗 BLA 過程的延伸，在 BLA 審查時建立的批次放行檢驗規格、方法、判定標準與送驗檢體數量，皆用作批次放行檢驗之標準程序，此外，製造廠上市前 CGMP 查核、年度檢討報告、偏差審查與不良反應等，亦為 BLA 過程的延伸程序。

伍、人體細胞組織產品的管理 (Management of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products)

- 細胞、組織及基因治療審查處 (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies, OCTGT)

CBER 的細胞、組織及基因治療審查處 (OCTGT) 下轄細胞與基因治療組 (Division of Cellular and Gene Therapies, DCGT)、人體組織組 (Division of Human Tissues, DHT) 及臨床評估暨藥理與毒理學組 (Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology, DCEPT) 等三組，負責管理細胞治療 (cellular therapies)、腫瘤疫苗與免疫療法 (tumor vaccines and immunotherapy)、基因治療 (gene therapies)、組織與以組織為基礎之產品 (tissue and tissue-based products)、異種移植產品 (xenotransplantation products)、複合式產品 (combination products)、用於細胞/組織之醫療器材 (devices used for cells/tissues) 及捐贈者篩檢試劑 (donor screening tests：用於心臟瓣膜捐贈者血液檢體測試) 等產品之管理。

FDA 對於人體細胞組織產品的管理途徑，依據適用規範之不同，可區分為三大類，對於適用生物製劑管理規範的人體細胞組織產品，需進行新藥研究 IND 臨床研究與上市前查驗 BLA 程序，對於適用醫療器材管理規範者，需進行新醫材 IDE 臨床試驗與上市前審查 (premarketing approval, PMA) 程序，且部分產品

亦適用人道醫療器材免除程序 (Humanitarian Device Exemption, HDE)，至於組織細胞結合藥品或結合醫材之複合性產品，則依據產品之基本作用模式 (primary mode of action)，決定其是用何種審查途徑。

- **FDA 人體細胞組織管理規範 (FDA Regulation of Human Cells and Tissues)**

FDA 早在 1993 年即發布最初的人體組織規範草案，至 1997 年發佈最終規則 21 CFR 1270，管轄範圍僅適用於非活體捐贈者之肌肉組織、皮膚與眼睛 (musculo-skeletal, skin and ocular only, from non-living donor)。1997 年 CBER 仍提出以風險為基礎的管理研究，並陸續在 1997 至 2004 年間發布註冊列名 (registration and listing)、捐贈者合適性判定 (donor eligibility) 及優良組織規範 (good tissue practice, GTP) 等三項管理規範草案及最終條文，至 2005 年 5 月 25 日公告 21 CFR 1271 三項最終條文正式生效。21 CFR 1271 管理範圍則擴大到肌肉組織 (如硬骨、肌腱與韌帶)、皮膚、眼組織 (如角膜與鞏膜)、人體心臟瓣膜、人體腦硬膜、生殖細胞與組織 (如精液、卵子與胚胎)、血液幹細胞 (包含周邊血液與臍帶血液幹細胞)、細胞治療 (如軟骨細胞培養與胰島細胞移植) 及組織/醫療器材等複合性治療等。至於帶血管的器官、最小程度處理的骨髓、非臨床使用/研究用組織、異種移植物、血液製劑、人體分泌物、用於製造之輔助物質、體外診斷試劑及自器官摘取之血管等，皆非屬該規範管理。

21 CFR 1271 定義所謂人體細胞組織產品係指任何含有人體細胞、組織且用

於移植、植入、輸注、轉移至人體接受者之產品，並定義人體細胞組織產品製造係指任一或所有有關摘取、處理、貯存、標示、包裝或配送人體細胞組織及篩選、檢驗捐贈者細胞組織之步驟。

而 21 CFR 1271 所涉及管理對象，依據各產品性質，分屬不同之母法範圍，因此亦具有不同之管理規定與執程序，其中符合公共衛生服務法(Public Health Service Act, PHS ACT) 第 361 段之人體細胞組織產品，係指該產品具備下述特性：

- 一、 僅經最小程度處理 (minimal manipulated) ；
- 二、 同源性使用 (homologous use) ；
- 三、 未與其它物質 (藥品或醫療器材) 結合 ；
- 四、 不具系統性效果 (systemic effect) 亦未依賴活細胞之代謝特性 ；
- 五、 具系統性效果或依賴活細胞之代謝特性，但僅為自體使用 (autologous use)、第一、二等血親內之異體使用 (allogeneic use in a 1st-degree or 2nd-degree blood relative) 或人工生殖使用。

所謂同源性使用，係指修補、重建、置換或補充接受者之細胞或組織，執行與在捐贈者體內相同之基本功能。而若人體細胞組織產品符合公共衛生服務法(Public Health Service Act, PHS ACT) 第 351 段，則該產品回歸以生物藥品或醫療器材之

模式管理，包含臨床試驗評估、上市前審查與發證、上市後監測等程序。但細胞組織來源仍須符合捐贈者合適性判定規定，製程管制除需符合藥品 CGMP 或醫療器材 QSR 規定外，尚須符合人體細胞組織優良操作規範（CGTP）規定。

OCTGT 除辦理相關登記、檢查、查核、審查、登錄、發證工作外，在 21 CFR 1271 的要求下，機構尚具有通報臨床上不良反應（reporting of adverse reactions）與人體細胞組織產品產品偏差行為（reporting of HCT/P deviation）之義務。此外，21 CFR 1271 規範亦授權 FDA 具有機構查核、產品輸入審查以及執行回收、下架與停止製造、配送等行政執法權力。此外。對於輸入之人體細胞組織，CBER 亦要求國外保存庫亦需向 OCTGT 註冊，且需依據美國之規定製造人體細胞組織。

- **細胞治療產品（Cellular Therapy Products）**

細胞治療產品在 OCTGT 中係由細胞與基因治療組（DCGT）所管理，DCGT 下轄五科，分別為基因治療科（Gene Therapies Branch）、基因轉移與免疫生成科（Gene Transfer and Immunogenicity Branch）、細胞治療科（Cell Therapies Branch）、腫瘤疫苗與生物技術科（Tumor Vaccines and Biotechnology Branch）及細胞與組織治療科（Cellular and Tissue Therapies Branch）。

目前在 CBER，係將體細胞治療產品歸類為生物製劑來管理，且其中不能符合公共衛生服務法第 361 節者，即非最小程度處理（more than minimally manipulated）、與非保藏劑之藥物結合（combined with another article-except some

preserving and storage agents)、非同源使用 (non-homologous use) 或產生系統性效果且依附植入活體細胞代謝活性者，皆需進行上市前查驗程序。

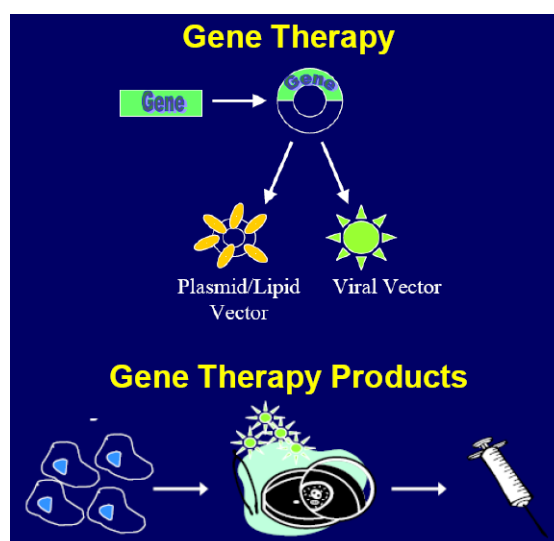
CBER 已於 58 FR 53248 公告將體細胞治療產品，定義為將經活體外增殖 (propagated)、擴大 (expanded)、選擇 (selected)、藥物處理 (pharmacologically treated) 或其它生物特徵改變之自體、異體或異種細胞植入人體以預防、治療、治癒、診斷或減緩疾病或傷害。例如幹細胞及幹細胞衍生產品 (stem cells and stem cell-derived products：如血液幹細胞、間質幹細胞、胚胎幹細胞、臍帶血幹細胞等)、癌症疫苗與免疫療法 (cancer vaccines and immunotherapies：如樹突細胞、活化之 T 細胞、B 細胞、單核球與經化學修飾之癌細胞等)、異體胰島細胞 (allogeneic islet cells)、軟骨細胞 (chondrocytes)、角質細胞 (keratinocytes) 與肝細胞 (hepatocytes) 等。

異種移植係指將來自動物之細胞組織器官或將在體外與活體非人類細胞、組織、器官接觸之人體體液、細胞、組織、器官移植、植入或輸注至人體接受者之任和程序。美國衛生與人類服務部於 2001 年公告與異種移植有關之傳染病基準 (PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation)，CBER 於 2003 年公告與用於人體之異種移植有關動物來源產品臨床前與臨床試驗產業基準 (FDA Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical , and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans)，此外亦於 1999 年公告於人體使用非人類靈長類異種移植物之公共衛生產業基準 (FDA

Guidance for Industry: Public Health Issues Posed by the Use of Non-Human Primate Xenografts in Humans)。

- **基因治療產品 (Gene Therapy Products)**

CBER 定義基因治療產品為所有藉由媒介轉植遺傳物質整合入宿主基因組以進行轉錄與/或轉譯作用的核酸、病毒、基因工程微生物。該類產品用於體內修飾細胞或於輸注接受者前先轉植入活體外培養細胞 (如右圖)。如反轉錄病毒 (retroviruses)、減毒腺病毒 (attenuated adenoviruses, AAV)、痘病毒



毒 (vaccina virus)、禽痘病毒 (fowlpox virus)、單純疱疹病毒 (herpes simplex virus)、慢病毒 (lentivirus) 與病毒顆粒 (viral particle) 等多種具複製缺陷的病毒載體。

基因治療產品安全與品質的關鍵，在於需將相關組成依據產品 (CGMP) 製造方式進行，且最終產品檢驗與特性以及製程管制程序等，亦需符合 CGMP 規範規定。而用於生產的組成，則包括載體 (vector)、細胞、細胞庫系統與其他生產所需輔助物質等。至於基因治療產品最終產品檢驗，則至少須包含無菌試驗、黴漿菌試驗、內毒素試驗、外來病毒檢驗、純度、鑑別、效價、安定性試驗及細

胞存活率等。

- **複合性產品管理途徑的判別 (Product Jurisdiction)**

複合性產品管理途徑之判別，係由 FDA 之下三個產品評估研究中心共同審議後決定。而有關產品定義，簡單來說，醫療產品 (medical products) 包含生物製劑、藥品、醫療器材、複合性產品及單純人體組織，而所謂生物製劑，為病毒、治療血清、毒素與抗毒素、疫苗、血液與血液衍生物、過敏原製劑及細胞與基因治療等類似產品。所謂藥品，指任何用於診斷、治癒、減緩、治療或預防人類或其他動物疾病之物品。所謂醫療器材，則指任何用於診斷、治癒、減緩、治療、或預防疾病之裝置、設備、工具、機械、器械、植入物、體外診斷試劑或其他類似物。至於單純人體組織，係指符合公共衛生服務法第 361 節定義之人體細胞組織產品。

因此 FDA 進行產品類別判別，首要之務即在確認申請者係屬於單一的藥品、醫療器材或生物製劑、或屬於複合性產品或單純人體組織；若屬於複合性產品，則需依據其最初作用模式為藥品或醫療器材，來認定該產品屬於藥品或醫療器材。

陸、血液與血液衍生產品的管理 (Management of Blood and Blood Products)

- 血液與血液製劑

目前美國境內每年約有 8 百萬人次的自願捐血者，而每年約有高達 1 千 5 百萬袋的全血與紅血球濃厚液，其中全血皆為自願捐血者 (paid donor)，在美國付費全血供血者是合法行爲，但必須在血袋上標示為付費供血，付費供血者係血漿工廠主要血源來源。美國境內血液收集中心所收集的全血，可再處理為紅血球濃厚液、血小板及新鮮冷凍血漿 (離心分離後之回收血漿)，此外，亦可以血漿分離術 (apheresis) 直接收集紅血球、血小板及其他細胞產品。目前全美國境內收集的全血與紅血球濃厚液中，美國紅十字會占了 45%，美國血液中心亦占 45%，剩下的部份，則為軍事系統與醫院體系自行收集。

美國境內血漿原料 (source plasma) 的收集，則以付費供血者為主，且其血袋上無須標示收集自付費供血者，因為所有的血漿原料皆需供後續血漿工廠製造血液製劑之用。因此 CBER 下轄血液研究審查處 (Office of Blood Research and Review, OBRR)，負責確保用以預防、診斷、治療人類疾病、傷害之血液與血液製劑的安全、純度、效價及效用。OBRR 透過建立管理政策與標準、審查血液製劑產品上市前查驗申請案、辦理血液製劑批次放行、執行血漿原料收集機構查核、產品不良反應調查與健康危害風險評估、執行任務導向科技研究及偶發性研

究計畫等方式，來管理監督血液與血液製劑。

OBRR 目前有 193 位工作人員，下設血液應用組 (Division of Blood Applications, DBA)、新興與輸血傳染性疾病組 (Division of Emerging and Transfusion Transmitted Diseases, DETTD) 及血液學組 (Division of Hematology, DH) 等三個業務組，其中 DETTD 及 DH 皆具有實驗室，分別負責捐輸血篩檢體外診斷試劑與血液製劑批之次放行作業，以及相關之科技研究工作。

CBER 透過五層次的管理方式 (five layers of blood safety) 來確保血液安全，包括選擇適當捐血者 (selection of suitable donors)、使用延後登記方式鑑別不適合捐血者 (use of deferral registries to identify unsuitable donations)、進行血液檢體傳染病篩檢 (包含 HIV、HCV、HBV、HTLV、STS、CMV、WNV 等病原體之 infectious disease testing)、血液隔離檢疫至檢驗完成以確認合適性 (quaranting blood while verifying suitability and doing tests) 及監視、調查異常事件與不良反應並執行執行矯正措施 (monitoring, investigating and taking corrective actions to address errors, accidents and adverse reactions) 等方式。

OBRR 制訂、發布與血液安全有關的管理規範與產業標準，對於血漿原料收集作業機構與血漿工廠，則要求在符合 GMP 規範的標準下，進行適當的製程確效、標示管制、品管測試、人員訓練認可及內部稽核等程序，確保產品安全。對於血液與血液製劑產品及捐輸血篩檢用體外診斷試劑產品，則透過新藥 IND/

新醫療器材 IDE 臨床研究、上市前查驗 BLA/上市前審查 PMA 程序（產品及製造廠皆需取得許可證）及取得上市許可後批次放行作業等，確保產品安全、效用與效能。

CBER 對血液收集、血漿原料收集與血漿工廠的查核，可分為三種類型，第一種為針對血液收集作業與血漿原料收集作業機構的查核，由 ORA 的地區稽查員與 OBRR/CBER 的產品專家(將近 130 位查核專家)共同組成 Team Biologics 執行血液產業核心－血液與血漿機構的查核工作。第二種查核，係針對向 CBER 註冊的血漿工廠所進行的查核，包含初次申請、年度查核、屆臨二年效期之效期展延查核，由 ORA 的地區查核員執行。第三種則為製造廠申請血液製劑產品上市前查驗 BLA 程序時，針對該產品生產線進行的許可前查核，由 CBER 與 ORA 的查核員共同執行，亦包含初次申請、年度查核、屆臨二年效期之效期展延查核。

- **捐輸血篩檢用體外診斷試劑**

在美國境內，對於包含體外診斷試劑在內之醫療器材的管理，係由 FDA 所屬的 CDRH 所負責，雖然 CDRH 以分級方式，將醫療器材依據風險高低不同，給予不同的管理程序，但對於具有公共安全風險的捐輸血篩檢用體外診斷試劑，以及與血液收集處理相關的醫療器材，則基於其具有生物材療、生物安全特殊考量，改由 CBER 所屬 OBRR 管理。

因此，捐輸血篩安全體外診斷試劑，包含篩檢用之人類免疫不全病毒(human

immunodeficiency virus, HIV)、人類嗜 T 淋巴球病毒 (human T lymphocyte virus, HTLV) 與 B、C 型肝炎病毒 (hepatitis B/C virus, HBV/HCV) 抗原抗體之酵素免疫分析試劑 (enzyme linked immunoabsorbance assay, ELISA) 與化學冷光免疫分析試劑 (chemiluminescent immunoassay, ChLIA)、偵測 HIV 與 HBV 病毒蛋白試劑及偵測 HIV、HBV、HCV、WNV (西尼羅病毒[West Nile virus]) 病毒核酸 NAT 試劑等, 以及西方點墨、幅射免疫分析 (RIBA)、免疫螢光分析 (IFA) 等確認試劑 (confirmation assay)。這些試劑與其他生物製劑一樣, 須先向 CBER 申請上市前查驗 BLA 程序 (與一般試劑向 CDRH 申請上市前核准 510K 或 PMA 程序不同), 製造廠亦須接受核准許可前 GMP 查核, 且在取得上市許可後, 亦須進行批次檢驗放行作業。

CBER 執行已上市之捐輸血安全體外診斷試劑批次放行作業, 與一般生物藥品不同的是, 診斷試劑在 CBER 進行的確認試驗為試劑之效能試驗 (performance testing), 而相關效能試驗皆需使用 CBER 開發、製備之美國生物性國家標準品與標準血清套組進行性能驗證, 某些情況下, 亦可僅使用製造廠提供之廠內品管套組進行性能驗證。目前 OBRR 製備用於捐輸血安全體外診斷試劑批次放行效能試驗之生物性標準品與血清套組, 計有 anti-HIV-1 antibody、anti-HIV-2 antibody、anti-HTLV-I antibody、anti-HTLV-II antibody、HBsAg、anti-HCV antibody、HIV RNA、HCV RNA 及 WNV RNA 等。另外 CBER 亦正開發針對 HIV 不同基因亞型靈敏度試驗之 HIV subtype RNA 套組、HBV DNA 套組及夏格

氏錐蟲抗體套組 (*Trypanosoma cruzi* antibody panel) 等。

柒、CBER 的批次放行系統 (CBER's Lot Release System)

疫苗、血液製劑等生物製劑執行上市後批次放行的目的，在於避免不合格批次被公眾使用，批次放行亦可作為對疫苗製造廠連續且即時的監視，並可用以觀察製程變更對產品產生的衝擊。CBER 在進行生物製劑類產品 BLA 審查程序中所進行之檢驗，係 CBER 依據製造廠提供之規格、方法進行檢驗方法驗證與檢驗程序，並視個別產品執行不同檢驗項目之確認試驗 (Confirmatory tests)，以建立批次放行 Lot Release Protocol，當產品取得上市許可後，皆須由製造廠 (或代理商) 將檢驗用檢體直接送至 CBER 的實驗室進行檢驗 (以全項或抽項檢驗由 CBER 視產品風險決定，少部分多年來未曾出現問題之產品可以書審代替檢驗，一但發現問題，仍須回復全項檢驗)。以流感疫苗 (Pandemic Flu Vaccine) 為例，若製造廠在申請 IND 時即同時開發擬取代 SDR 試驗的新效價試驗方法，此時 OVRR 的人員除了將審查廠商新檢驗方法的確效資料外，亦會進行同步試驗驗證該新方法之可行性，或建立該新方法與 CBER 使用 SDR 方法間之關聯性，甚至與廠商共同進行方法開發。但通常是 CBER 先建立新的檢驗方法後，再提供給廠商參考使用，而 CBER 亦須提供廠商該方法所需之 Antigen 與 Antibody 等標準品。而已上市各產品的批次放行檢驗計畫 (testing plan)，係 CBER 實驗室依據產品風險、CBER 專業及可用資源等所決定，若製造廠向 CBER 申請產品規格或檢驗方法變更，亦需待 CBER 核准變更後，製造廠始可在產品使用新規格與方法進行檢驗。此外，CBER 近來在執行生物製劑批次放行時，鮮少發生

CBER 確認試驗之檢驗結果與製造廠成品檢驗結果不相符之情形，然若發生此狀況，CBER 的科學審查員將和製造廠人員共同調查原因，甚至可再次共同進行試驗，以確認發生原因，但 CBER 的基本原則，在於一旦某批次產品經 CBER 實驗室進行確認試驗後遭判定檢驗結果不合格，則該批產品不予放行，以確保消費者安全。

CBER 執行生物製劑類產品批次放程序，簡單來說，依據以下步驟實施：製造廠將檢體與產品最終檢驗數據送至 CBER，CBER 將批次資料鍵入批次放行系統，以建立追蹤資訊；而紙本資料依序在不同審查員間流傳，電子資料則上傳至電子文件室，二者皆由科學審查員審核以確認產品規格是否與申請查驗登記時相符；審查員亦可向製造廠要求其他佐證資料，接著申請放行產品之檢體進行確認試驗（confirmatory testing），科學審查員再依據檢驗結果判定產品品質是否符合其規格。同時生物製劑類產品批次放行部門執行 QA 審查，再次確認科學審查員是否完成所有檢驗與審查步驟，若所有結果皆與規格相符，CBER 將核發同意放行正式文件予製造廠。批次放行所需之送驗檢體，係由製造廠直接送至 CBER 實驗室，送驗檢體可為原液（bulk）、濃縮液（concentrate）或最終產品（final product/final container），若有必要，CBER 會要求額外檢體以確認產品品質。

CBER 每年至少進行 5,000 批次以上生物製劑類產品的批次放行，以 2007 年/2008 年（迄 9 月底）為例，該二年度 CBER 共完成 5,911/5,549 批次產品之批次放行，其中疫苗 2,724/1,968 批次、血液製劑 1,589/1,919 批次、捐輸血相關醫

療器材 919/1,183 批次、過敏原製劑 496/389 批次及其他類製劑 183/93 批次。

1995 年 12 月 8 日 FDA 公告生物科技產品免除規定 (Federal Register, 60 FR 63084 Notice: Biotech product exempt)，同意如基因重組蛋白製劑、單株抗體製劑等 well characterized (指產品完整鑑別、純度、不純物、效價、數量皆已全被了解、管制) 之生物製劑可免除批次放行。

CBER 執行生物製劑類產品批次放行，使用批次放行系統 (Lot Release System, LRS)，LRS 是一套資料庫系統，用以追蹤批次產品的執行狀態，且所有生物製劑類產品的批次放行程序書皆存於 LRS 資料庫中，該資料庫可提供送驗檢體與製造廠成品檢驗結果接收日期、成品檢驗數據審查狀態、任一種 CBER 確認試驗的執行狀態、可能衝擊批次放行特殊事件的警告狀態及當 CBER 審查員完成批次放行審查檢驗後之產品最終放行日期。

而依據 Dr. Jay Eltermann 在研習現場的說明，CBER 已建立其實驗室與檢驗程序所需之 CBER 實驗室品質政策手冊 (CBER Laboratory Quality Policy Manual)，而部分產品檢驗項目將進行 ISO 17025 測試實驗室標準之品質管制分析，FDA 目前亦已成立實驗室驗證委員會 (Laboratory Accreditation Committee)，以協助 CBER 實驗室的所有活動，皆能符合 ISO 17025 標準。

捌、CBER 對生物製劑製造廠的管理 (Management of Biologic Manufactures)

CBER 執行之查核包含生物製劑類產品上市前查驗製造廠查核 (Pre-license Inspection)、醫療器材類產品上市前審查製造廠查核 (Pre-approval Inspection)、例行性 GMP 查廠 (GMP Inspection) 及 CBER 之生物研究監視計畫 (CBER's Bioresearch Monitoring Program, BIMP) 等四大類。

生物研究監視計畫係為確保生物劑類產品在執行臨床試驗時，或面臨如消費者怨訴等其他特殊狀況時，CBER 為確保試驗中產品仍能符合品質、安全及 GMP 等相關規定所發起之查核，又可分為上市前審查數據現場稽核 (Pre-approval Data Audit Inspection)、執行中臨床研究監視查核 (Surveillance Inspections of Ongoing Studies)、怨訴調查 (Investigate Complaints) 及 GLP 執行機構品質系統查核 (Quality System Inspections of GLP Firms) 等四類。

生物研究監視計畫中之執行中臨床研究監視查核，係 CBER 對進行各階段臨床試驗中之生物製劑類產品所執行之即時監測，CBER 依其產品類別與風險高低，每年約發起 50 次查核行動，備查核之臨床試驗範圍包含細胞治療、基因治療、疫苗、血液製劑與捐輸血相關醫療器材等。CBER 目前執行中臨床研究監視查核之重點，著重在流感疫苗、嬰幼兒用疫苗、傷口癒合用組織工程產品等生物製劑類產品，其各階段臨床試驗執行內容與過程，是否符合 CBER 公告

CGMP、GCP、CGTP 及 GLP 等各規範及其他產品基準相符，以確保進行中臨床試驗的品質與受試者安全，並提供日後用以申請產品上市前查驗時客觀的科學性數據。

四、心得與建議

本次由美國 FDA 生物製劑研究暨評估中心 (CBER) 首次辦理之國際管理人員講習，係由我國駐美代表處科技組臨時通知，因而未能編列於 97 年度本局出國計畫中，因此十分感謝衛生署及本局各級長官大力協助，使本次臨時出國計畫能簽報衛生署同意由本局經費支應後成行，且順利趕在研習報名截止前完成相關註冊程序。此次 CBER 國際管理人員講習，我國除個人代表藥檢局外，另有醫藥品查驗中心的三位審查員參與，其餘參與國家計有日本厚生省 PMDA 派遣 4 人、韓國食品藥物管理局 (Korea Food and Drug Administration, KFDA) 派遣 6 人、中國國家食品藥品監督管理局 (State Food and Drug Administration, SFDA) 派遣 2 人、新加坡健康科學局 (Health Sciences Authority, HSA) 派遣 2 人、香港衛生署派遣 4 人、泰國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, Thailand) 派遣 4 人、印度中央藥品標準管制組織 (Central Drug Standard Control Organization, CDSCO) 派遣 2 人、印尼國家藥物食品管制局 (National Agency of Drug and Food Control, NADFC) 派遣 2 人、瑞士醫療產品管理局 (SwissMedic/Swiss Agency for Therapeutic Products) 派遣 2 人、以色列藥物標準管制研究所 (Institute of Standardization and Control of Pharmaceuticals) 派遣 2 人、加拿大衛生部 (Health Canada) 派遣 3 人以及非洲波紮那、衣索比亞與南美洲秘魯等國衛生主管機構各派遣 1 人與會。

參加本次研習，對 FDA 產品風險管理政策目標已有基本認識，歸納如下：

1. FDA 現有總人力超過一萬人，主要執行消費者安全保護與協助產業發展等相關政策，且相關政策皆經由長期研究評估後所制定，符合美國國會制定法律與國家利益，不隨美國總統與政黨輪替而改變。
2. 在 20 世紀，FDA 主要負責美國國境內食品、人用藥物與動物用藥等產品之安全，但進入 21 世紀之後，因應全球貿易自由化與商品供給鏈改變，FDA 須面對來自全球超過 200 個國家輸入美國產品的安全管理，故為能有效因應當前產品（包含原料與中間製品）全球化流通之風險（如 heparin 原料汙染與食品摻入三聚氰胺等事件等中國輸出產品與原料的安全議題），FDA 目前產品管理之策略，改以境外管制為優先，以確保安全產品輸入美國（因當在美國境內出現問題時再來善後處理，將難以有效控制）。因此目前 FDA 已在中國之北京、上海、廣州，拉丁美洲之墨西哥、哥斯大黎加、中東與歐洲之布魯塞爾建立境外管理辦公室與實驗室。
3. FDA 非常重視科技研究，因 FDA 認為只有領先產業界先掌握關鍵檢驗技術，才能即時做好產品風險管理，隨時預測評估產品風險發生時機與類別，進而建立風險管制措施，將可能對民眾產生的傷害減至最低，以確保消費者安全。因此與科技脈動密切相關之 Center for Biological Evaluation and Research, CBER，更是 FDA 下轄各產品管理中心之中，擁有最多研究人力與實驗室之單位，但即便是其他的中心，亦有小規模的實驗室編制。

而在三天的研習活動中，CBER 各單位主管業已將其所負責之血清疫苗製

劑、人體細胞組織產品、血液與血液製劑及捐輸血篩檢用體外診斷試劑等產品管理重點植一說明，因此若將目前 CBER 所採取、且各國管理人員皆來學習之管理制度，與我國現行生物製劑類產品的管理方式做一比較後，可發現最大的差異點有三：其一、CBER 對血清疫苗製劑、血液與血液製劑、捐輸血篩檢用體外診斷試劑、細胞治療、基因治療與人體組織複合性產品等之生物製劑類產品，採取以產品為主之統合式管理制度，即自產品研發階段開始，包含臨床前動物試驗、三階段臨床試驗、上市前查驗 BLA 程序、上市許可前製造廠查核、市售生物製劑批次放行、產品上市後監測與不良反應通報及製造廠例行性 GMP 查核等，全部集中在 CBER 各處辦理；至於我國，則將類似業務分割在藥政處二、三、五科、藥檢局二組、醫藥品查驗中心、藥審會等不同單位辦理，缺少集中化作業，工作效率遠不及 CBER 流暢，即便目前規劃中之食品藥物管理局 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)，雖已建立完整藥物食品管理架構，惟有關疫苗、血液製劑或其他新興生醫產品等生物製劑類產品之管理，仍是分散在 TFDA 內不同單位中，並未如 CBER 一樣，集中在同一單位處理。其二、CBER 非常重視科技研究，並將科技研究的成果作為日後產品管理、甚至管理規範與標準製定的依據，例如 CBER2008 年的科技研究重點著重在：(1)改善或發展新檢驗方法以量測與提升生物製劑產品品質、安全與效用、(2)評估、發展並整合新生物科學技術來改善生物製劑產品的管理方式、可利用性與品質及(3) 促進包含全國大流行防疫用流感疫苗、新興傳染性疾病與反生物恐怖製劑等對公共衛生威脅有所助

益新之生物製劑的發展等三個方向。因此實驗室工作與研究人力資源在 CBER 的位階與重要性，遠高於一般行政單位；反觀國內現況，科技研究始終難以和產品管理做有效的結合，科技研究與實驗室所受重視程度，亦遠不及 CBER。其三、面對生物科技與新興產品快速且多元性的發展，CBER 對管理法規採取對彈性方式，以隨時修正、擴大法規管理範圍以因應，但其確保公眾健康之最高管理宗旨始終未變，因此自 20 世紀末期迄今，CBER 所依據之食品藥物化妝品法與公共衛生服務法雖已經數次修正，更有多項新興法案精美國國會立法通過，以因應管理與產業所需。而 CBER 能因應產業需求，快速增修各項規範與產業基準，充分與產學研醫界之溝通，更是能使各項立法迅速推展之關鍵。

以本局二組目前經辦的業務（包含業務職掌與支援藥政處、醫事處之審查與稽查工作）來看，除血液篩檢用第三級 IVDs 未執行批次放行外，其餘的工作皆與 CBER 之 OVRR、OBRR 相去不遠，甚至尚涵蓋部分 OCTGT 的工作，但在 CBER 僅 OBRR 即有 193 名正式人員之編製，以及美國 NIH 之研究資源，遠非本局二組所能比擬，但我們仍是目前全球少數具有實驗室以執行科技研究、進行生物製劑類產品上市前查驗登記檢驗、市售產品批次檢驗放行（即依據我國藥事法規定由本局二組辦理之封緘檢驗）、並具有製備、標定與供應生物性國家標準品與血清套組之能力的國家實驗室，且據以確保產品品質與國人使用者安全，歷經數十年來建立之成果得來不易，實在不宜在未來衛生署成立 TFDA 時，輕言放棄維持實驗室資源，或刪減現有研究檢驗科技人力。事實上，除美國 CBER/FDA

之外，英國、德等歐盟國家以及加拿大、日本、澳洲等國，亦皆以類似之以科技研究為管理導向的模式，作為對其國內生物製劑類產品的主要管理政策。

因此，當前時值衛生署大力推動局處業務整併，擴大資源成立 TFDA 之際，目前擬定之重組方向，雖宣稱係參考美、日、韓等國家食品藥物管理架構，但從現行規劃組織架構，仍未能呈現出美、日、韓等國家食品藥物管理之優勢，因此建議：

- 一、TFDA 未來仍應參考 CBER/FDA 的經驗，依產品管理需求建立以科技發展為導向、以類別產品集中管理為依歸的實質整合，並立即著手規劃我國生技醫藥的管理願景與長期發展方向，以確保我國醫藥衛生管理科技的競爭力。
- 二、TFDA 應加強所屬國家級實驗室的科技與人力資源，並強化對市售生物製劑類產品批次放行作業，作為監測生物製劑是事後監測之重要評估平台。
- 三、TFDA 應加強以科技研究作為國際合作的模式，拓展我國國際衛生視野。事實上，目前本局二組與日本國立感染症試驗所（National Institute of Infectious Diseases, NIID）持續合作進行之 DPT 疫苗監視計畫，即為典型參與國際合作計畫，除分享並獲得疫苗安全及時資訊，亦延伸我國國際能見度。