

法規名稱：藥品查驗登記審查準則－生物性體外診斷試劑之查驗登記
發布日期：民國 90 年 12 月 05 日

爲了加強生物性體外診斷試劑的管理，預防和避免經由輸血傳播的疾病，確保生物性體外診斷試劑的品質及安全，爰依據藥事法第四十二條，制定「藥品查驗登記審查準則－生物性體外診斷試劑之查驗登記」。本準則適用於生物性體外診斷試劑查驗登記，對於原料、製程管理以及產品之品質、安全的要求。

第 1 條

體外診斷藥物係指用來診斷疾病或在判定治療前、治療中、預防疾病或疾病復發等健康狀況所用之生物藥品、醫療器材或其他工具（如：電腦軟體等）。本基準所稱之「生物性體外診斷試劑」，主要指任何用來篩選供血者血源及其合適性（donor suitability）、測試病毒之感染，或是決定輸血之配合性（transfusion compatibility）等衛生署以藥品列管之體外診斷試劑而訂定之化學、製造及管制等之相關規範。

一 目前需辦理藥品查驗登記之生物性體外診斷試劑有

- （一）肝炎檢驗試劑
- （二）人類免疫缺乏病毒檢驗試劑
- （三）人類嗜 T 淋巴球病毒檢驗試劑
- （四）Anti-A，Anti-B 血型分類試劑。

行政院衛生署將適時檢討須辦理查驗登記之生物性體外診斷試劑品項，另行公告。

二 上述體外診斷試劑之管理適用藥事法之藥品管理；非屬上述四類試劑的體外診斷試劑，列屬「暫毋須辦理查驗登記之醫療器材」，其標示仍應依藥事法第七十五條規定事項刊載。列屬暫毋須辦理查驗登記之醫療器材，其製造、販賣等仍應依藥事法中對醫療器材相關之規定管理。

三 需辦理藥品查驗登記之體外診斷試劑製造廠應符合「藥品優良製造規範」之規定。

第 2 條

生物性體外診斷試劑應檢附之資料：

- 一 原料與半製品之規格與分析方法：
- 二 產品製造及純化過程：
- 三 產品之規格與技術性資料：
- 四 製程管制或批次製造紀錄
- 五 安定性資料：
- 六 臨床試驗：

第 3 條

原料與半製品之規格與分析方法：

一 原料與半製品應檢附原廠規格。

- （一）特性描述－用以製造體外診斷試劑最終形式的任何原料與半製品均應有明確之敘述，包括化學構造、一級和次單位結構（primary and subunit structure）、分子量、分子式、名稱、抗體種類／亞型（antibody class / subclass），及針對其特性進行鑑別、效價、特異性、純度、安定性、一致性等之分析測試結果。

- 1 物理化學試驗

- (1) 依實際需要選擇下列適當項目分析之
- (2) 對於轉譯後修飾作用 (post-translational modification)，如醣化作用，以及與其他物質如蛋白質、酵素、放射性核種或化學藥品等形成衍生物質，其物理化學特性也應予以敘述，包括衍生或結合之程度、未修飾原料之含量、游離物質（例如酵素、蛋白質、放射性核種等）之去除、以及經修飾原料之安定性。
- (3) 所有的測試方法應有完整的敘述以及結果，包括色層分析圖、SDS-PAGE 或膠體電泳的原始照片、光譜等之資料。

2 原料之活性

應敘述並提供每一種原料以體外（必要時活體）測試效價、特異性、活性結果及相關規格。所使用之每一種分析應予敘述，包括所用的方法與標準品、試驗過程、組間與組內分析的變異性、線性分析及可接受之範圍。

(二) 規格與分析方法：

1 原料與半製品之規格及測試

應詳述放行測試 (release testing) 之規格及分析方法、有效期限之制定、運送條件及原料與半製品之鑑別、純度、強度及／或效價、特異性、批次間一致性等規格與檢驗方法。若為非公定書之檢驗方法，應予確效以證實其合適性。

2 不純物

必要時應提供不純物包括原料與半製品蛋白質是否變異（如斷裂、聚集、去胺與氧化）與其他不純物（如製程中試劑和細胞培養成分等）之分析資料。

二 對照標準品／血清組：

- (一) 對照標準品：如使用國際對照標準品，須檢附該標準品之規格與分析成績書。若無對照標準品，可自行建立廠內一級對照標準品 (in-house, primary reference standard)，但須檢附該標準品之特性、規格與分析成績書。
- (二) 廠內工作標準品：廠內工作對照標準品 (working reference standards) 須檢附其製備、特性、規格、測試、更新與分析成績書。

第 4 條

產品製造及純化過程：對於生物性體外診斷試劑製程中之管制應有完整之敘述。並檢附書面作業程序。

一 原料：

- (一) 應表列所有使用於製造原料與半製品成份之名稱、測試方法與規格，或其參考文獻。對於購買之原料，應有供應商之分析證明與自家檢定結果。
- (二) 應表列所有使用於製造原料與半製品之特殊試劑與材料，如培養基、稀釋液、染劑、試劑、緩衝液、血清、抗生素、單株抗體、保藏劑之測試方法、測試結果與其相關之規格。某些情況下（如使用勝或單株抗體為製造原料與半製品時）則須詳述其製備過程及特性。
- (三) 動物性原料、試劑及成分的管制：若於製造過程中有使用由動物來源取得之原料時，需證明其不含外來物質，如牛海綿狀腦病變 (Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE) 物質，與其他動物病毒。

二 流程圖

應有一份完整製造過程之流程圖及其描述。

三 製程：製程中，依其材料來源之不同，應有各相關之資料。

(一) 動物來源

對於在製造過程中所使用的動物，如用來製造腹水的老鼠、產生血清抗體的兔子、或是基因轉殖動物，應依實際需要載明：

- 1 所使用之動物來源和種類（若為基因轉殖動物，則須包含其製備原理及基因安

定性)

2 外來物質的篩選與檢疫步驟

3 動物飼養之控管

4 獸醫監督

5 對於牛製品須註明其地區來源及地點

6 所使用免疫原之

(1) 免疫原性

(2) 特異性

(3) 純度

(4) 無菌性

(5) 安定性

(6) 免疫接種方式、劑量及時程

(7) 佐劑

7 所收集之原料：重要物質的敘述

(1) 收集方法、體積、容器與時程

(2) 製程步驟與組成之敘述

(3) 試驗項目(力價(titer) /效價(potency)、親和性、特異性、靈敏度、負荷菌、安定性)

(4) 貯藏條件

(5) 其他對於原料、製程或用途之特別敘述

(二) 人來源：對於在製造過程中所使用材料為人來源時，應依實際需要載明：

1 供血者之合適性／接受標準

2 收集方法、體積和容器

3 使用之抗凝血劑

4 重要組成之敘述

5 成分之處理

6 測試項目

(1) 感染性疾病標記試驗

(2) 力價(效價)

(3) 親和性

(4) 特異性

(5) 靈敏度

(6) 負荷菌

(7) 安定性

7 純化與不活化步驟

8 貯藏條件

9 病毒不活化步驟

10 免疫注射劑量與時程

11 其他對於原料、製程或用途之特別敘述

(三) 細胞來源：對於所使用材料為細胞來源如單株抗體或重組DNA 技術時，應依實際需要載明：

1 細胞來源與種類

2 細胞之基因型與表現型

3 母細胞株之特性

4 單株選殖步驟

5 不朽化(immortalization) 之步驟

6 監控與測試步驟

7 基因構築之特性

- 8 載體之特性
 - 9 細胞庫之建立、特性、維持、與安定性
 - 10 細胞培養步驟
 - 11 收集步驟
 - 12 純化與不活化步驟
 - 13 下游製程步驟
 - 14 其他對於原料、製程或用途之特別敘述
- (四) 合成來源：對於所使用的材料為合成來源如合成肽，核酸等，則應包含其純化之步驟。

第 5 條

製程管制

一 製程中之管制

為確保最終成品符合效能規格 (functional requirement)，應有製程中管制之監控與測試等，包括固相被覆 (solid-phase coating) 之完整性 (integrity)、標示於抗體／抗原結合物上酵素之純度與效價。

二 製程確效：

宜有製程確效之研究與其結果。如製程變更或生產規模放大以及製造步驟中有所改變，則其製程須重新評估之。為確保例行之製造，應於製程中指出關鍵性參數，作為其管制點。

三 宜進行確效研究之製程，包括：

- (一) 細胞生長與收集過程
- (二) 純化過程
- (三) 不活化或去除感染性病原之製程
- (四) 對於標示須無菌或使用保藏劑之原料，須證明在其易受微生物污染的製程具有適當之管制措施
- (五) 固相被覆過程
- (六) 結合 (conjugation) 過程
- (七) 效價之調整
- (八) 其他

第 6 條

產品之規格與技術性資料：

一 組成：應敘述所有用於成品製造之組成說明，包括數量、比率或配方等。

二 製造與包裝：應詳述生物性體外診斷試劑最終成品之製造日期、有效期限、標仿單及包裝資料。

(一) 應完整敘述各種調配原液之製造流程，包括其非無菌操作、滅菌作業、無菌操作、裝瓶／充填、冷凍乾燥、標示與包裝等之步驟。

(二) 仿單標籤粘貼表應附外文仿單及中文譯稿各二份。另附試劑及試劑使用儀器之實體相片或任何可說明實體及儀器之目錄。

三 檢驗規格及檢驗方法：應敘述對最終成品之外觀鑑別、純度、強度及／或效價、靈敏度特異性與批次間一致性之檢驗方法和規格及衛生物限度管制並應依實際需要載明：

- (一) 監測最終成品之抽樣步驟。
- (二) 宜對非公定書檢驗方法之系統合適性確效資料。
- (三) 宜以公定書檢驗方法確認特殊不活化成份不具干擾性之確效研究結果。
- (四) 至少連續三批合格原料所作之廠內測試分析結果。
- (五) 敘述並提供最終成品之體外測試效價、特異性、活性之結果及規格；必要時應提

供其他（如：活體）資料。

四 容器與封蓋：應使用對成品具合適性之容器和封蓋，並提供合適性和生物測試資料，以及容器與封蓋於成品有效期限內完整性之證明。

五 微生物：若為無菌製品，則應有無菌製程確效資料，若為微生物管制之成品，則應符合相關之規格。

六 批次製造記錄：應有各批次製造與測試之完整紀錄。

七 檢驗成績書：

（一）應註明批號、檢驗日期、檢驗人員及負責人簽名。

（二）應包括所有原料及成品之檢驗成績書。

（三）應依規格逐項檢驗。

（四）原料檢驗成績書應為所附成品批次使用之原料檢驗成績書。

（五）檢驗結果為數值者應以數據表示，檢驗方法為比對標準品者可以「Pass」表示。

八 方法確效：提供必要之方法確效與數據分析。

第 7 條

安定性資料：應敘述成品之安定性試驗結果以訂定其貯藏條件與有效期限，同時應有半製品（intermediate fluids）或調配原液（formulated bulk）在特定貯藏或運送條件下之安定性資料。安定性試驗報告應依行政院衛生署公告之「藥品安定性試驗基準」內容確實執行，並檢附實驗方法、統計分析及定量分析方法的確效等資料。

第 8 條

臨床試驗：

一 應檢附有關產品再現性（reproducibility）、敏感性（sensitivity）、特異性（specificity）、交互反應（cross reaction）等產品效能評估資料以利審查。

二 試劑依產品用途不同分為供篩選使用者（screening kits）及供確認使用者（supplementary kits 或 confirmatory kits）兩類。其供篩選使用者得限由醫療院所或研究機構使用，供確認使用者則限由本署指定教學醫院及有關單位使用。

三 國內臨床試驗之原則：除人類免疫缺乏病毒檢驗試劑及人類嗜 T 淋巴球病毒檢驗試劑外，肝炎檢驗試劑及其他新檢驗方法、原理之試劑除檢附產品效能評估資料，需另依下列原則執行國內臨床試驗：

（一）應由廠外的研究單位進行。

（二）應與已核准上市之產品比較。如兩者有歧異發生，則應以Western blot、臨床診斷等其他確認試驗來證實。

（三）臨床試驗之設計與結果應能顯示或證明產品的一致性。

（四）衛生署將評估及公告得執行國內生物性體外診斷試劑臨床試驗之單位，目前暫以行政院衛生署疾病管制局、中華血液基金會台北捐血中心及區域醫院以上等級之醫院，由上列單位擇三單位進行。

（五）無同類產品可供比對測試之試劑，仍應於國內進行 600 份以上檢體之臨床試驗，並先擬定詳細研究計畫書送署核備。

四 人類免疫缺乏病毒抗體檢驗試劑之要求：

（一）本類試劑於申辦輸入藥品查驗登記時，應檢附美、日、加、英、比、德、瑞、法、澳、瑞典等十國中一國之採用證明，始准辦理登記。

（二）靈敏度：

1 依原廠臨床診斷試驗結果為審查基準。上述臨床診斷試驗結果尚應包括與另一經前述十國中至少一國核准使用之上市產品比對之試驗結果，且應包含 HIV-1 subtype 0 六例以上之檢體測試結果。

- 2 國內開發之製劑，因國內後天免疫缺乏症候群（AIDS）病例有限，本署視製劑發展過程及靈敏度測定之方法予以個案審定。必要時得要求廠商於國外進行比對試驗。篩檢用試劑原則上仍應包含HIV-1 subtype 0 六例以上之檢體測試結果，或應加入subtype 0 抗原於試劑製程設計中。

（三）特異性：

- 1 依原廠臨床診斷試驗結果為審查基準，上述臨床診斷試驗結果尚應包括與另一經前述十國中至少一國核准使用之上市產品比對之試驗結果。
- 2 國內開發之製劑，因國內後天免疫缺乏症候群（AIDS）病例有限，本署視製劑發展過程及特異性測定之方法予以個案審定。

五 肝炎檢驗試劑之要求：

（一）靈敏度：

- 1 除 B 型肝炎表面抗原檢驗試劑外，其餘各類試劑之靈敏度皆以原廠臨床診斷試驗結果為審查及檢驗基準，上述臨床診斷試驗結果尚應包括與另一個業經核准之國內產品或原開發廠上市產品比對之試驗結果。
- 2 B 型肝炎表面抗原檢驗試劑之靈敏度（以能測出每毫升血清含若干 ng 之 HBsAg ad 亞型為準）標準：
 - （1）逆向被動血球凝集法（Reverse Passive Haemagglutination Assay，簡稱 RPHA）其檢驗靈敏度應「少於或等於 10ng/ml HBsAg ad 亞型」。
 - （2）酵素免疫法（Enzyme ImmunoAssay，簡稱 EIA）其檢驗靈敏度應「少於或等於 1ng/ml HBsAg ad 亞型」。
 - （3）其他任何方法之產品，其靈敏度應符合前述之規定。

（二）特異性：

- 1 以原廠臨床試驗結果為審查基準，上述臨床診斷試驗結果尚應包括與另一個業經核准之國內產品或原開發廠上市產品比對之試驗結果。
- 2 特異性資料需包括於國內測試六百份以上檢體之臨床診斷試驗結果（應由本署疾病管制局、中華血液基金會台北捐血中心及區域醫院以上等級之醫院選擇三單位，每單位各測試二百份以上檢體），其與任一上市之同類產品比對之特異性誤差不得大於百分之二。

（三）B 型肝炎 e 抗原不得以逆向被動血球凝集法測試。

六 人類嗜 T 淋巴球病毒（Human T Lymphotropic Virus）檢驗試劑要求：

- （一）靈敏度：依原廠臨床試驗結果為審查基準。國內開發之製劑，本署將視製劑發展過程及靈敏度測定之方法予以個案審定，必要時得要求廠商於國外進行比對試驗。本類試劑申請查驗登記案件除按照查驗登記規定檢送相關資料外，應同時檢送試劑製造過程以利審核。
- （二）特異性：依原廠臨床診斷試驗結果為審查基準，國內開發之製劑，本署將視製劑發展過程及特異性測定之方法予以個案審定。

參考文獻：

- 1 中華藥典第五版，附錄肆、製劑通則及一般規定（卅二）生物性體外診斷試劑
- 2 Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Biological In Vitro Diagnostic Product，FDA / CBER，Mar. 1999。
- 3 Guideline for the Manufacture of In Vitro Diagnostic Products，FDA / CDRH，Jan. 1994。
- 4 Requirement for Immunoassay Kits，WHO Technical Report Series，No.658，1981. p.206-242。
- 5 84.11.6. 衛署藥字第 84070084 號公告。

- 6 76.11.9 衛署藥字第 700534 號公告。
- 7 86.10.29 衛署藥字第 86063358 號公告。