

生物藥品檢驗封緘

流感疫苗與新冠疫苗檢驗封緘實務分享

衛生福利部 食品藥物管理署

研究檢驗組 生物藥品科

鄧子華 科長

113.11.17



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

內容大綱



食品藥物管理署及研究檢驗組簡介



生物藥品檢驗封緘法源依據



生物藥品檢驗封緘流程說明

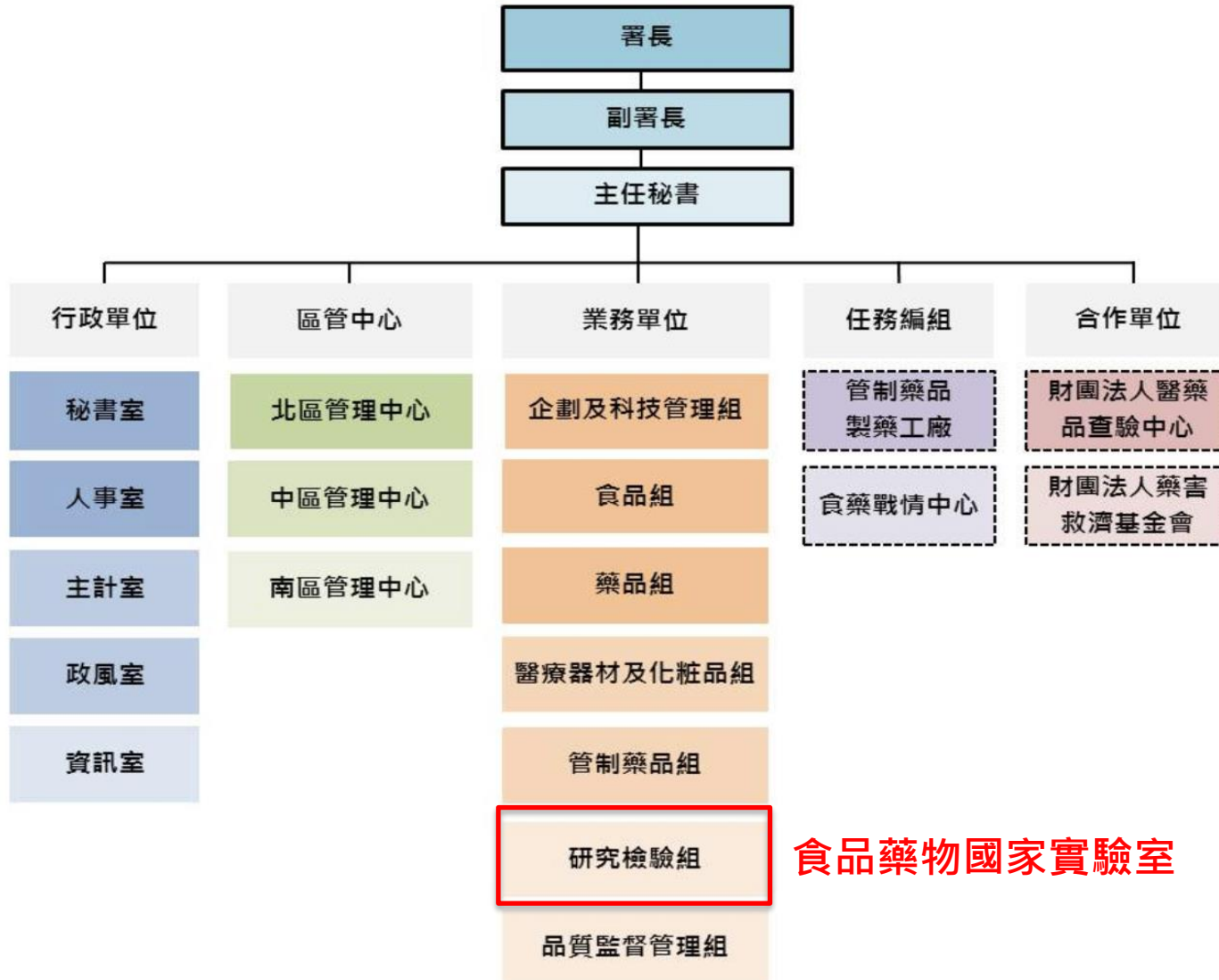


生物藥品檢驗封緘實務分享

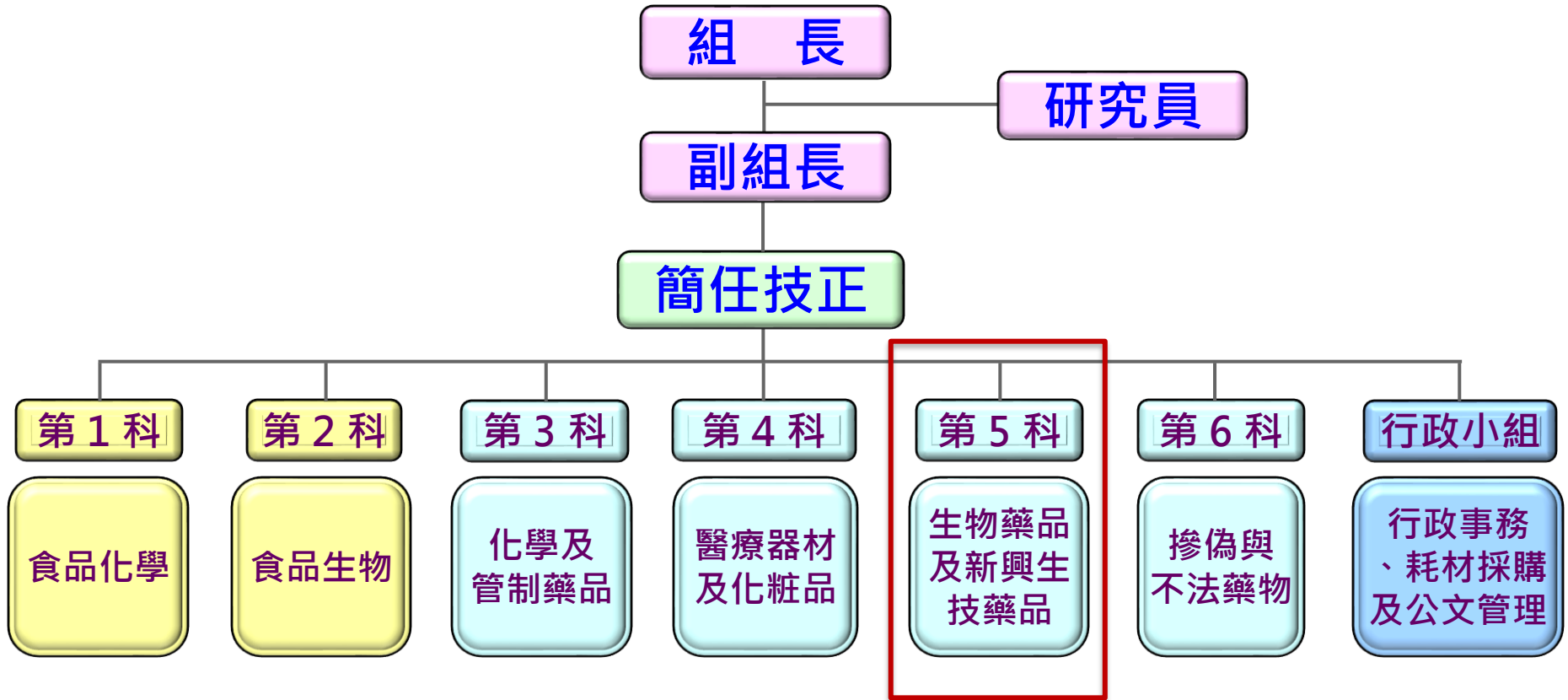


結論

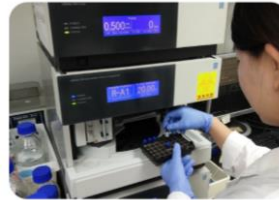
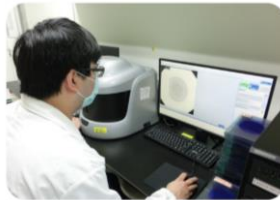
食品藥物管理署組織架構



研究檢驗組組織架構



生物藥品科業務職掌



生物藥品檢驗封緘法源依據

● 藥事法第74條

- 依據微生物學、免疫學學理製造之血清、抗毒素、疫苗、類毒素及菌液等，非經中央衛生主管機關於每批產品輸入或製造後，派員抽取樣品，經檢驗合格，並加貼查訖封緘，不得銷售。檢驗封緘作業辦法，由中央衛生主管機關定之

● 「生物藥品檢驗封緘作業辦法」

- 生物藥品輸入或製造後，藥商應填具生物藥品檢驗封緘申請書，並檢附下列資料，向中央衛生主管機關提出封緘申請，並依通知繳納審查費

● 藥事法施行細則第36條

- 藥品檢驗封緘，其審查或檢驗結果為不合格者，國外輸入藥品應由直轄市或縣(市)衛生主管機關派員監督原輸入藥商限期退運；本國製造藥品可改製使用者，由直轄市或縣(市)衛生主管機關派員監督原製造廠商限期改製。屆期未能退運或改製，或不能改製者，應予以銷燬

年度生物藥品封緘案量

年度	疫苗及類毒素類				血液製劑類		抗毒素及抗血清類				其他生物藥品類		年度總計	
	國產		輸入		輸入		國產		輸入		輸入			
	批量	劑量	批量	劑量	批量	劑量	批量	劑量	批量	劑量	批量	劑量	批量	劑量
100	54	5,182,280	137	5,710,140	113	1,003,875	3	4,025	2	30	20	296,183	329	12,196,533
101	53	4,509,491	146	6,711,965	115	960,004	3	4,348	1	20	22	498,230	340	12,684,058
102	64	4,149,722	161	7,201,090	134	988,939	4	5,512	1	20	25	166,494	389	12,511,777
103	72	3,705,462	155	7,607,454	121	962,552	6	8,440	0	0	27	332,558	381	12,616,466
104	123	5,808,339	163	7,548,124	146	1,137,717	3	3,234	0	0	22	226,082	457	14,723,496
105	58	4,122,437	152	6,773,750	146	1,363,462	9	6,078	2	19	29	422,944	396	12,688,690
106	47	3,459,630	189	8,796,311	152	1,253,072	5	3,123	0	0	28	317,449	421	13,829,585
107	70	5,006,144	203	8,812,328	145	1,175,986	3	2,976	1	15	33	214,220	455	15,211,669
108	46	4,159,810	172	8,927,748	167	1,562,290	6	5,897	1	50	40	326,283	432	14,982,078
109	52	4,736,457	181	10,203,078	163	1,609,298	6	2,629	0	0	46	259,651	448	16,811,113
110	76	9,227,243	240	45,782,413	150	1,315,718	8	4,625	1	9	50	319,041	525	56,649,049
111	36	4,875,673	233	39,864,838	153	1,351,156	9	6,735	0	0	62	387,589	493	46,485,991
112	75	5,535,721	240	19,809,091	194	2,016,250	5	3,653	0	0	69	481,777	583	27,846,492
113*	45	3,725,617	182	14,379,922	127	1,190,367	4	2,271	0	0	39	338,433	397	19,636,610

*統計至113年9月

疫苗製劑



血液製劑



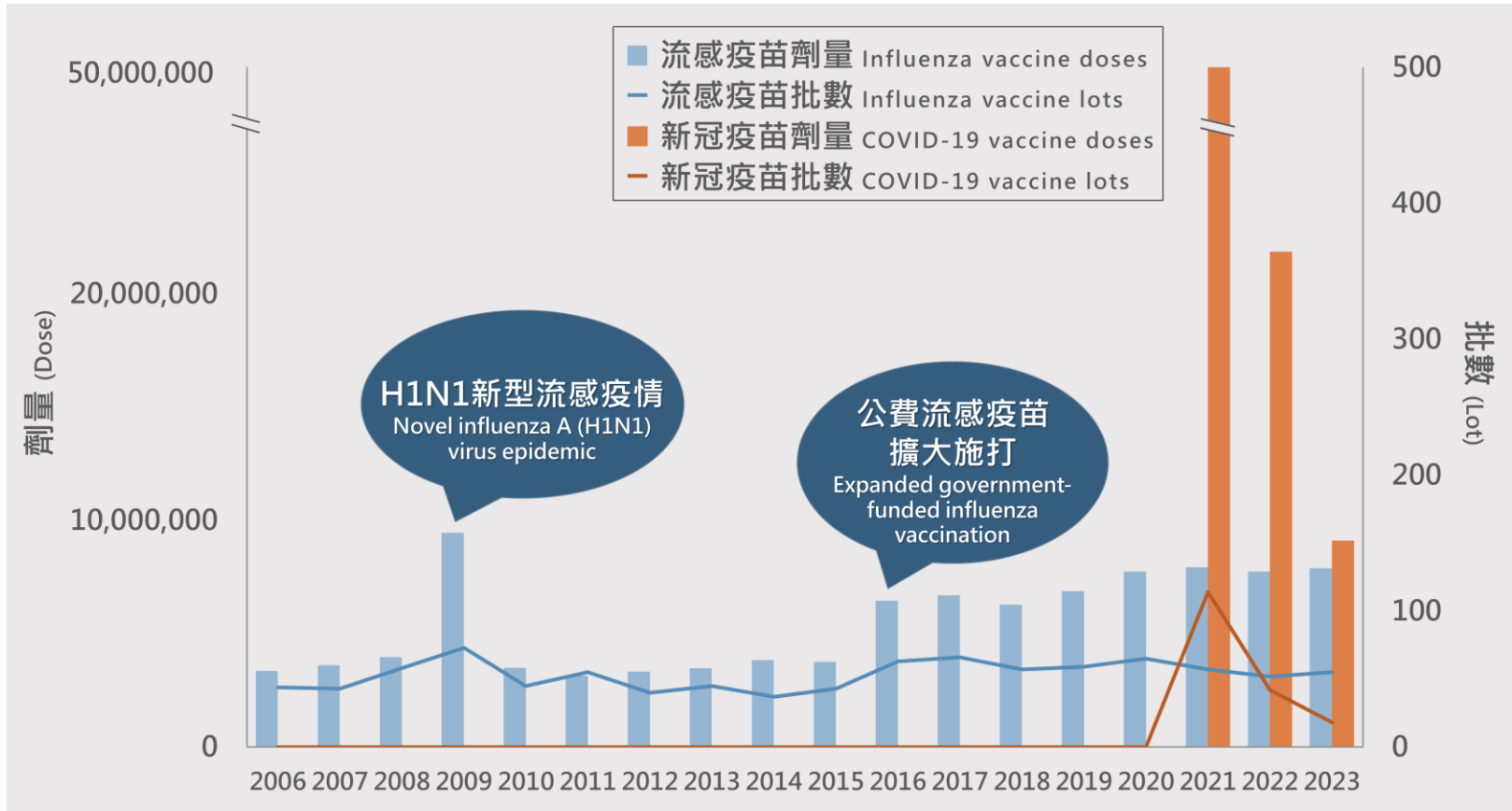
抗毒素及抗血清



其他生物藥品



年度流感疫苗及新冠疫苗封緘案量



我國核可上市之流感疫苗及新冠肺炎疫苗

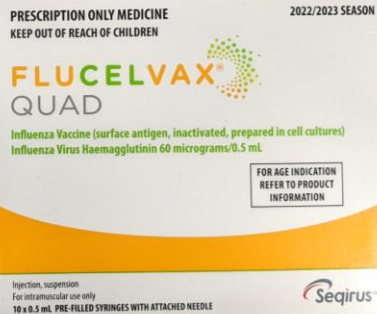
國光 安定伏



賽諾菲 菲流達



東洋 輔流安



東洋 輔流威適



葛蘭素史克 伏適流



高端 流感疫苗



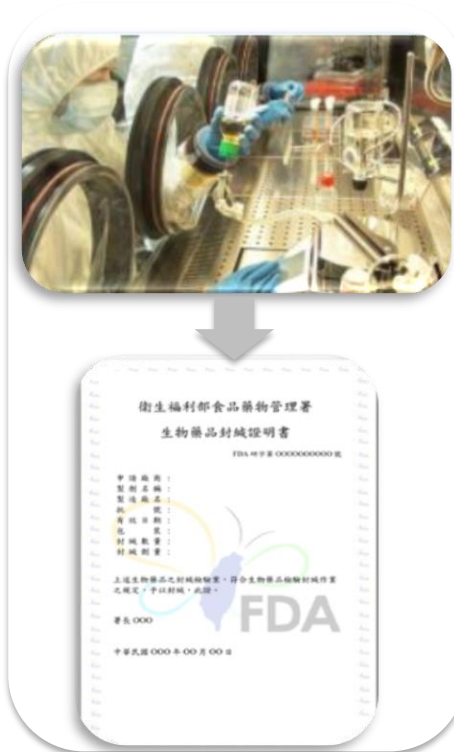
莫德納 世冠飛適

生物藥品檢驗封緘作業流程

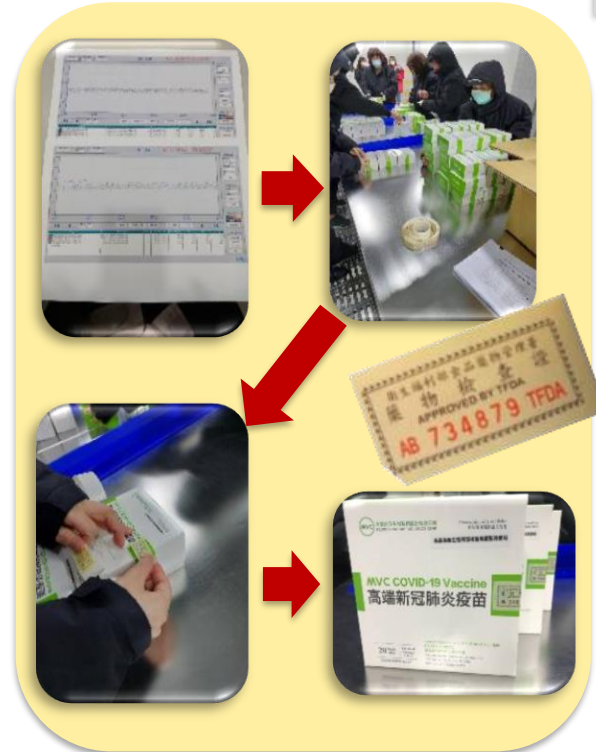
查核溫度/抽樣



文件審查/檢驗



封緘



疫苗抽樣實例

抽樣

1、疫苗運抵低溫倉儲、入庫



2、食藥署人員於倉儲現場監督拆箱作業



抽樣(續)

3、核對疫苗批號、清點疫苗數量、查核冷鏈紀錄(運送及貯存溫度)



抽樣(續)

4、抽取樣品、進行疫苗外觀異物檢查



抽樣(續)

5、疫苗現地封存



文件審查及檢驗

文件審查與檢驗

● 文件審查

- 輸入包裝清單
- 藥品許可證
- 生物藥品原產國國家檢驗機關之檢定合格證明
- 生物藥品之製程、檢驗方法、規格、標準品及有關文獻
- 動物原料來源管制之標準操作程序及原料來源證明
- 檢定紀錄與成績書

● 檢驗項目、規格及方法

- 藥典，如中華藥典
- 相關技術文件

流感疫苗檢驗考量



中華藥典
(TWP)

流感疫苗 (表面抗原, 不活化)

流感疫苗 (裂解病毒體, 不活化)

流感疫苗 (表面抗原, 不活化, 仿病毒顆粒)

流感疫苗 (全病毒體, 不活化, 細胞培養製程)

Influenza vaccine (surface antigen, inactivated) (0869)

Influenza vaccine (split virion, inactivated) (0158)

Influenza vaccine (whole virion, inactivated, prepared in cell cultures) (2308)

Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, virosome) (2053)

Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures) (2149)

Influenza vaccine (whole virion, inactivated) (0159)

Influenza vaccine (live, nasal) (2772)



歐洲藥典(EP)

藥典雞胚胎蛋製程不活化流感疫苗比較

裂解病毒體，不活化(0158)	表面抗原，不活化疫苗(0869)	表面抗原，不活化，仿病毒顆粒(2053)	全病毒體，不活化疫苗(0159)
外觀性狀 (Appearance)	外觀(性狀) (Appearance)	外觀(性狀) (Appearance)	-
鑑別 (Identification)	鑑別 (Identification)	鑑別 (Identification)	鑑別 (Identification)
pH值(pH)	pH值(pH)	pH值(pH)	-
保藏劑 (Antimicrobial preservative)	保藏劑 (Antimicrobial preservative)	保藏劑 (Antimicrobial preservative)	保藏劑 (Antimicrobial preservative)
甲醛(Free formaldehyde)	甲醛(Free formaldehyde)	甲醛(Free formaldehyde)	甲醛(Free formaldehyde)
病毒不活化 (Residual infectious virus)	病毒不活化 (Residual infectious virus)	病毒不活化 (Residual infectious virus)	病毒不活化 (Residual infectious virus)

藥典雞胚胎蛋製程不活化流感疫苗比較

裂解病毒體，不活化(0158)	表面抗原，不活化疫苗(0869)	表面抗原，不活化，仿病毒顆粒(2053)	全病毒體，不活化疫苗(0159)
卵蛋白含量(Ovalbumin)	卵蛋白含量(Ovalbumin)	卵蛋白含量(Ovalbumin)	卵蛋白含量(Ovalbumin)
蛋白質含量(Total protein)	蛋白質含量(Total protein)	蛋白質含量(Total protein)	蛋白質含量(Total protein)
無菌(Sterility)	無菌(Sterility)	無菌(Sterility)	無菌(Sterility)
細菌內毒素(Bacterial endotoxins)	細菌內毒素(Bacterial endotoxins)	細菌內毒素(Bacterial endotoxins)	細菌內毒素(Bacterial endotoxins)
異常毒性(Abnormal toxicity test)	異常毒性(Abnormal toxicity test)	異常毒性(Abnormal toxicity test)	-
效價(Assay)	效價(Assay)	效價(Assay)	效價(Assay)

藥典雞胚胎蛋製程不活化流感疫苗比較

裂解病毒體，不活化(0158)	表面抗原，不活化疫苗(0869)	表面抗原，不活化，仿病毒顆粒(2053)	全病毒體，不活化疫苗(0159)
-	-	磷脂質 (Phospholipids)	-
-	-	血球凝集素與磷脂質比率(Ratio of haemagglutinin to phospholipid)	-
-	-	病毒體大小 (Virus size)	-

藥典細胞製程不活化流感疫苗比較

全病毒體，不活化，細胞培養製程疫苗 (2308)	表面抗原，不活化，細胞培養製程疫苗 (2149)
外觀(性狀)(Appearance)	-
鑑別(Identification)	鑑別(Identification)
pH值(pH)	-
保藏劑(Antimicrobial preservative)	保藏劑(Antimicrobial preservative)
甲醛(Free formaldehyde)	甲醛(Free formaldehyde)
病毒不活化(Residual infectious virus)	病毒不活化(Residual infectious virus)

藥典細胞製程不活化流感疫苗比較

全病毒體，不活化，細胞培養製程疫苗 (2308)	表面抗原，不活化，細胞培養製程疫苗 (2149)
牛血清白蛋白(Bovine serum albumin)	牛血清白蛋白(Bovine serum albumin)
蛋白質含量(Total protein)	蛋白質含量(Total protein)
無菌(Sterility)	無菌(Sterility)
細菌內毒素(Bacterial endotoxins)	細菌內毒素(Bacterial endotoxins)
異常毒性(Abnormal toxicity test)	-
效價(Assay)	效價(Assay)

流感疫苗檢驗項目



依據藥典，

- 雞胚胎蛋製程疫苗執行：外觀(性狀)、鑑別、pH值、甲醛、蛋白質含量、無菌、細菌內毒素、異常毒性、卵蛋白含量、病毒不活化及效價等**共11項**品質安全試驗
- 細胞製程疫苗執行：外觀(性狀)、鑑別、pH值、蛋白質含量、無菌、細菌內毒素、異常毒性、DNA含量、病毒不活化及效價等**共10項**品質安全試驗

新冠疫苗檢驗項目考量



WHO技術指引



美國藥典(USP)



歐洲藥典(EP)

WHO技術指引

- Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (Annex 3 of WHO TRS No 1039, 15 April 2022)

WHO Technical Report Series
1039

WHO Expert Committee on Biological Standardization

Seventy-fourth report

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization



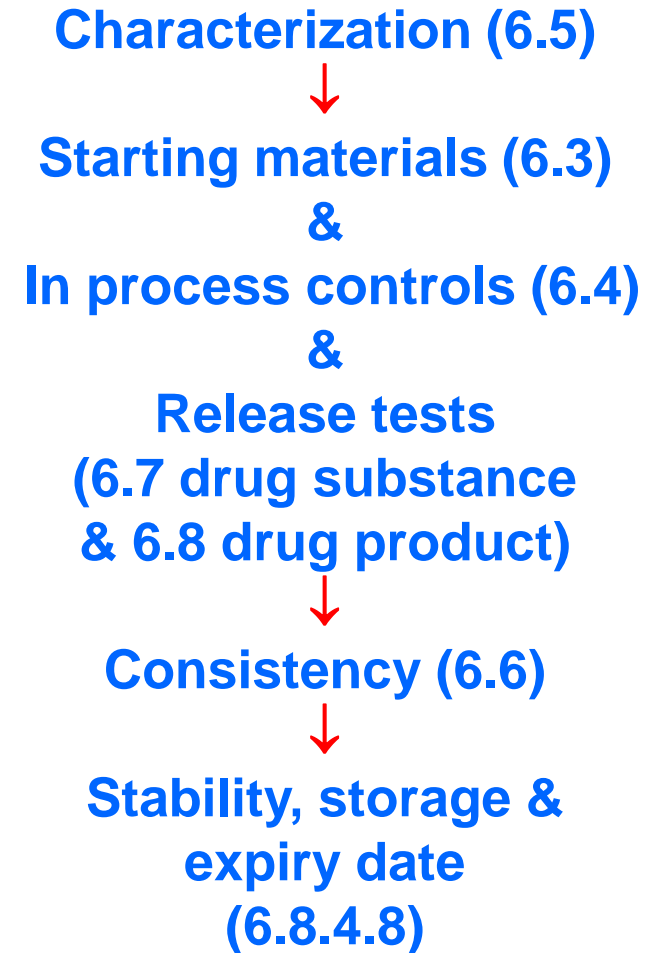
Annex 3

Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations

1. Introduction	88
2. Purpose and scope	89
3. Terminology	91
4. General considerations	95
5. Special considerations	98
6. Manufacture and control of mRNA vaccines	101
6.1 General manufacturing overview	104
6.2 General information and description of vaccine construct and composition	109
6.3 Control of starting and raw materials and excipients	111
6.4 Process development and in-process controls	114
6.5 Product characterization	114
6.6 Consistency of manufacture	116
6.7 Manufacture and control of bulk purified mRNA (drug substance)	116
6.8 Manufacture and control of final formulated vaccine (drug product)	121
6.9 Records	130
6.10 Retained samples	130
6.11 Labelling	130
6.12 Distribution and transport	131
7. Nonclinical evaluation of mRNA vaccines	131
7.1 Pharmacology/immunology/proof-of-concept	132
7.2 Safety/toxicity in animal models	132
7.3 Accelerating nonclinical evaluation in the context of rapid vaccine development against a priority pathogen during a public health emergency	135
8. Clinical evaluation of mRNA vaccines	137
8.1 Safety and immunogenicity evaluation	137
8.2 Efficacy evaluation	140
8.3 Efficacy evaluation in the context of a public health emergency in which immune-escape and other variants arise	141
Authors and acknowledgements	141
References	145

Annex 3

1. Introduction	88
2. Purpose and scope	89
3. Terminology	91
4. <u>General considerations</u>	95
5. <u>Special considerations</u>	98
➔ 6. <u>Manufacture and control of mRNA vaccines</u>	101
6.1 General manufacturing overview	104
6.2 General information and description of vaccine construct and composition	109
6.3 Control of <u>starting and raw materials and excipients</u>	111
6.4 <u>Process development and in-process controls</u>	114
6.5 <u>Product characterization</u>	114
6.6 <u>Consistency of manufacture</u>	116
6.7 <u>Manufacture and control of bulk purified mRNA (drug substance)</u>	116
6.8 <u>Manufacture and control of final formulated vaccine (drug product)</u>	121
6.9 Records	130
6.10 Retained samples	130
6.11 Labelling	130
6.12 <u>Distribution and transport</u>	131
7. <u>Nonclinical evaluation of mRNA vaccines</u>	131
7.1 Pharmacology/immunology/proof-of-concept	132
7.2 Safety/toxicity in animal models	132
7.3 Accelerating nonclinical evaluation in the context of rapid vaccine development against a priority pathogen during a public health emergency	135
8. <u>Clinical evaluation of mRNA vaccines</u>	137
8.1 Safety and immunogenicity evaluation	137
8.2 Efficacy evaluation	140
8.3 Efficacy evaluation in the context of a public health emergency in which immune-escape and other variants arise	141
Authors and acknowledgements	141
References	145



Annex 3 (6.8 drug product)

Ch	Title	Attributes
6.8.4.1	Identity	Direct RNA sequencing, sequencing (RT- PCR), High-throughput sequencing (NGs)
6.8.4.2	Purity and impurities	Chromatographic detection methods, quantitative PCR
6.8.4.3	Content, strength or quantity	Gel electrophoresis, PCR or chromatographic detection methods
6.8.4.4	Safety attributes	Tests for endotoxins, sterility, microbial bioburden
6.8.4.5	Additional quality attributes	Appearance, pH, extractable volume, osmolality, viscosity, lipid/polymer identification and content, nanoparticle size, mRNA–lipid ratio, polydispersity index
6.8.4.6	Potency	Cell-based transfection systems, cell-free assays, Animal-based assays

Annex 3 (6.8 drug product)

Ch	Title	Attributes
6.8.4.7	Reference materials	Information on the reference standards, reference materials, or suitable batch
6.8.4.8	Stability testing, storage and expiry date	Tests based on Guidelines on stability evaluation of vaccines

美國藥典(USP)

- Analytical Procedures for Quality of mRNA Vaccines and Therapeutics (USP Draft guidelines, 3rd edition)
- ✓ Table 1: **Plasmid DNA** Quality Attributes, USP Chapter <1040>
- ✓ Table 2: Characterization and release testing for **mRNA Drug Substance**
- ✓ Table 3: Characterization and release testing for **mRNA Drug Product**

Version posting date	
1st edition	10-Feb-2022
2nd edition	28-Apr-2023
3rd edition	02-Aug-2024

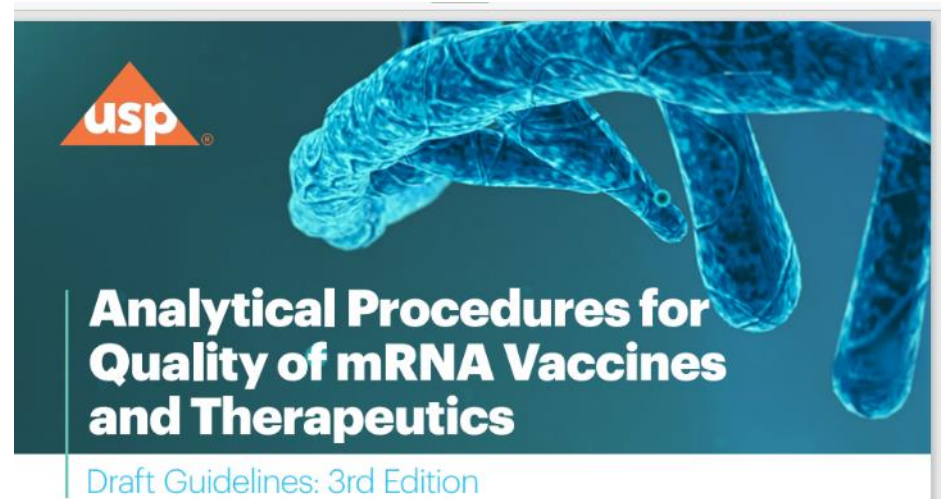


Table 3. Characterization and release testing for mRNA Drug Product

Quality	Attribute	Method	
Identity	RNA identification	Sanger sequencing	P.38~P.39
		Reverse Transcriptase – PCR (RT-PCR)	
	Identity of lipids	Reversed-phase high-performance liquid chromatography with charged aerosol detector (RP-HPLC-CAD)	
Content	RNA concentration/RNA encapsulation efficiency	Fluorescence-based assay	P.40
	Lipid content	Reversed-phase high-performance liquid chromatography with charged aerosol detector (RP-HPLC-CAD)	P.38~P.39
Integrity	LNP size and polydispersity	Dynamic light scattering (DLS)	P.40
	RNA size and integrity	Capillary gel electrophoresis (CGE) ^D	P.40
Purity	Product related impurities - aggregate quantitation	Size exclusion-high-performance liquid chromatography (SEC-HPLC) ^D	P.41
	Product related impurities - percentage of fragment mRNA	Ion pair reversed-phase high-performance liquid chromatography (IP-RP-HPLC) ^D	P.41~P.42
Potency	Expression of target protein	Cell-based assay	P.37

D: Donated methods

Table 3. Characterization and release testing for mRNA Drug Product

Quality	Attribute	Method
Safety	Endotoxin	USP <85>
	Sterility	USP <71>
Other	Appearance	USP <790>
	Residual solvents	USP <467>
	Osmolality	USP <785>
	Subvisible particles	USP <787>
	Residual solvents	USP <467>
	Extractable volume	USP <1>, <698>
	Container closure integrity	USP <1207>
	pH	USP <791>

歐洲藥典(EP)

- European Pharmacopoeia Commission adopted to elaborate three new general texts on mRNA vaccines at 175th session, in March, 2023.
- The deadline for comments is 30 June 2024 decided on the 178th session in March, 2025.

Number	Requests for general texts (draft)
5.36	mRNA vaccines for human use
5.39	mRNA substances for the production of mRNA vaccines for human use
5.40	DNA template for the preparation of mRNA transcript

5.36. mRNA vaccines for human use (draft)

1. DEFINITION		
2. PRODUCTION	2.1 General Provisions Process Validation Characterisation Process Intermediates	
	2.2 Final bulk	
	2.3 Final lot (mRNA-LNP Vaccine)	
3. SAMPLE PREPARATION (mRNA EXTRACTION)	Extraction of mRNA from mRNA-LNP formulation by precipitation with 2-propanol	
4. IDENTIFICATION	Sequencing	
	Polymerase chain reaction (PCR)	
	Electrophoresis	
5. TESTS	5.1. Appearance	5.7. Product-related impurities
	5.2. Particulate contamination sub-visible particles	5.8. Process-related impurities
	5.3. pH	5.9. Extractable volume
	5.4. Osmolality	5.10. Bacterial endotoxins
	5.5. LNP size and polydispersity	5.11. Sterility
	5.6. LNP components (individual lipids) identity and content	
6. ASSAY	6.1. RNA content	6.3. RNA Integrity
	6.2. RNA encapsulation efficiency	6.4. Cell-based <i>in vitro</i> expression assay
7. Storage		

財團法人醫藥品查驗中心技術文件



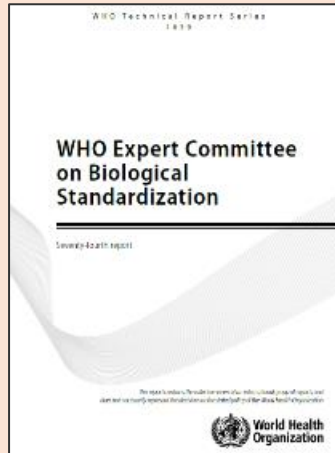
預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的 品質、安全與療效評估法規考量

第一版

中華民國 112 年 08 月 25 日
財團法人醫藥品查驗中心

2.8	最終疫苗(成品)的製造與管制.....	17
2.8.1	組成.....	17
2.8.2	LNPs 包覆 mRNA 之製造與管制.....	17
2.8.3	製造充填和包裝.....	18
2.8.4	疫苗成品的管制.....	19
2.8.4.1	鑑別.....	20
2.8.4.2	純度與不純物.....	20
2.8.4.3	含量與強度.....	20
2.8.4.4	安全性.....	20
2.8.4.5	其它品質屬性.....	20
2.8.4.6	效價.....	21
2.8.4.7	對照物質.....	21
2.8.4.8	安定性試驗、儲存和有效期限.....	22
2.8.4.8.1	安定性.....	22
2.8.4.8.2	儲存條件.....	23
2.8.4.8.3	有效期限(expiry date).....	23
2.9	批次記錄.....	23

新冠疫苗檢驗項目



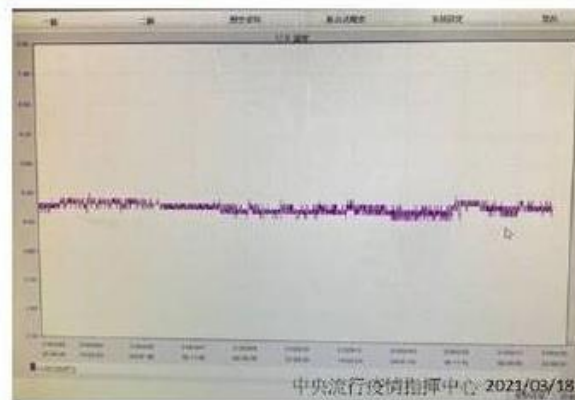
依據相關技術文件執行

外觀(性狀)、鑑別、pH值、純度、不純物、RNA含量、RNA包覆率、無菌、細菌內毒素、異常毒性、脂質鑑別、脂質含量、脂質不純物、粒徑、多分散性及效價等**共16項**品質安全試驗

疫苗封緘實例

封緘

1. 赴倉儲並檢查冷藏室溫度



封緘(續)

2. 檢查先前封存疫苗、拆除封條並再次核對批號數量



封緘(續)

3. 交付藥物檢查證並監督黏貼作業



封緘(續)

4. 確認貼標數量、完成封緘作業、放行疫苗



公開資訊查詢-1

...

... 目前位置：首頁 > 業務專區 > 研究檢驗

業務專區

食品

藥品

醫療器材

化粧品

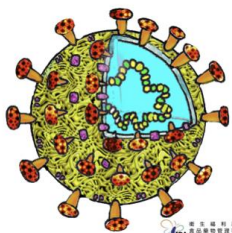
區管理中心

管制藥品

研究檢驗

實驗室認證

製藥工廠管理
(GMP/GDP)



流感及COVID-19
疫苗封緘概況
流感及COVID-19 疫苗
封緘概況

[詳細內容]



調整「生物藥品抽
取樣品前外觀檢查
風險管控機制」，
並自111年4月21日
起實施。

為提升生物藥品品質，
自108年4月1日起實施
「生物藥品抽取樣品

[詳細內容]



公告檢驗方法
提供食品衛生檢驗之依
據，並經法定公告程序
發布。

[詳細內容]

研究檢驗出版品

食品藥物研究年報

藥物食品分析期刊

藥物食品安全週報

檢驗方法專輯

相關連結

食品藥物消費者專區-檢
驗方法查詢

廣告資訊及不法藥物專
區

不合格產品專區

檢驗方法英文版

公告檢驗方法

建議檢驗方法

公開資訊查詢-2

...

便民服務

食品藥物開放資
料平臺(OPEN
DATA)

為民服務信箱

下載專區

廣告申請

常見問答

問卷及民調

訂閱電子報

政風園地

政風專欄

政風信箱

... 目前位置：首頁 > 便民服務 > 下載專區

全部 食品申請作業及表單下載區 藥物、醫療器材廣告申請表格

研究檢驗組-生物藥品檢驗封緘 管制藥品相關表單下載 藥品GMP表單下載

醫療器材相關表單下載 化粧品相關表單下載 藥品相關表單下載 GTP相關表單下載

邊境查驗相關表單下載 其他下載

區域檢索：

搜尋

序號	標題	下載次數	檔案	發布日期
1	2024季節性流感疫苗檢驗封緘概況(113/09/18更新)	52		2024-09-20
2	衛生福利部食品藥物管理署113年8月國產及輸入生物藥品檢驗封緘一覽表	741	 	2024-09-06
3	衛生福利部食品藥物管理署113年7月國產及輸入生物藥品檢驗封緘一覽表	952	 	2024-08-06
4	衛生福利部食品藥物管理署113年6月國產及輸入生物藥品檢驗封緘一覽表	1131	 	2024-07-03

結論

Thank you for your attention

.....



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>