

藥品查驗登記審查準則－過敏原生物藥品之查驗登記基準

(民國 91 年 1 月 7 日發布)

為加強過敏原生物藥品的管理，確保過敏原生物藥品的品質及安全，爰依據藥事法第四十二條，制定「過敏原生物藥品之查驗登記基準」本基準適用於過敏原生物藥品查驗登記審核之品質及安全的要求。

第一條、本基準所稱之「過敏原生物藥品」，係指包括過敏原萃取物及過敏原測試等藥品，用於人類以進行過敏原之診斷、預防、及治療的生物藥品。過敏原生物藥品通常是將原料經萃取或調配而獲得的活性成分。原料來源可包括花粉、昆蟲（包括毒液）、黴菌、食物、化學物質、及動物等，可包含單一過敏原或多種過敏原之混合物。

第二條、過敏原生物藥品應檢附之資料：

- 一、過敏原之分類
- 二、原料之化學、製造、與管制的要求
- 三、原料之製造及管制
- 四、原料來源及鑑定
- 五、原料來源之證明及管制
- 六、原料的製程管制
- 七、對照標準品
- 八、過敏原生物藥品之組成與製造方法
- 九、過敏原生物藥品之產品規格與分析方法
- 十、過敏原生物藥品之製程管制
- 十一、過敏原的安定性試驗資料

第三條、過敏原之分類：

一、生物性原料

「過敏原萃取物」的生物性原料是指由原料來源，經萃取及無菌過濾後，製成含有生物活性中間產品的無菌溶液，可為「大包裝溶液」或「濃縮調劑液」

- (一)、「大包裝溶液」是從單一過敏原來源所得的中間型溶液，可直接裝填至最終容器內，或當作「濃縮調劑液」使用。
- (二)、「濃縮調劑液」則是用於多批製品，且經過稀釋或混合之中間型溶液。
- (三)、「過敏原測試貼布」之生物性原料被定義為在裝填或組裝成最終劑型前，與賦形劑一起調配之過敏原（或混合之過敏原）。

二、生物藥品

(一)、「過敏原萃取物」之生物藥品可以為各別裝填、或與其他過敏原經由混合、稀釋、明礬吸附、或以低壓冷凍乾燥法存於最終容器內之單一或混合之過敏原。低壓冷凍乾燥儲存之過敏原萃取物，可經加入稀釋液而成生物藥品使用。

(二)、「過敏原測試貼布」是經由使用適當的器材固定於皮膚上，可為溶解或懸浮於賦形劑之單一或混合之過敏原，或是均勻懸浮於膠體包覆物上之單一或混合之過敏原。

第四條、原料之化學、製造、與管制的要求：

- 一、應說明藥品內的每種生物性原料的特性及鑑定，包括過敏原測試貼布中的過敏原及膠體基質的說明。
- 二、對所含之物質，應說明其化學構造、分子量、分子式、已建立的藥典(USP)或公定書的化學名稱（如：US Adopted Name; USAN）。
- 三、應對所含之物質，說明其物理特性鑑定資料，包括所含原料之顆粒大小以及已知過敏原的活性成分。

第五條、原料之製造及管制：

- 一、應對過敏原製造及管制過程作說明，以證明有正確的品質管制，及能預防外來因子可能造成的污染。並應提供相關的標準操作程序（SOP）資料。
- 二、應對所有可能遭外來因子污染的人類或動物來源的材料所進行的測試及規格加以說明，例如應提供有關黴漿菌、牛類衍生製品中之牛類海綿狀腦症（BSE）因子、及其他人類及動物來源的外來因子的資料。提供資料應包括能佐證試劑未受外來因子污染的確證數據或證明書。

第六條、原料來源及鑑定：

- 一、對含有過敏原或過敏原混合物活性成分的原料藥，應提供會直接或間接造成生物性過敏反應的活性物質資料。
- 二、應提供有關原料來源及加工處理過程的摘要，逐條列舉原料來源加工處理的過程（包括生長、收集、採收、及加工處理的方法）。
- 三、應說明用於原料來源及原料之培養與加工處理的所有成分，及其測試資料，包括塵蹣（毛囊蟲；mites）及昆蟲生長的培養基成分、過敏原測試貼布中的賦形劑、防腐劑及穩定劑。每組原始或加工過的原料來源應檢附符合證明文件及（或）分析證明。對採購的材料，應提供供應商之分析證明書，及製造業者廠內認定的測試結果。亦應提供證明生長培養基，及排除原料中有害化學殘餘物的確認方法及數據，或在確效部分加以說明。

四、每組原料來源應用製造業者本身確認的分析過程，對原料來源的相同性、純度、及效價加以分析，分析過程應包括（但不限於）：放射過敏原吸附測試（radio-allergo-absorbent test (RAST)、酵素連結免疫吸附分析法（ELISA）、等電聚焦法(iso-electric focusing; IEF)、放射狀免疫擴散法(radial immuno-diffusion; RID)、十二基硫酸鈉－聚丙醯氨凝膠電泳(SDS-PAGE)、免疫吸附（immunoblotting）、顯微鏡檢查(microscopy)、光譜分析(spectroscopy)、色層分析(chromatography)、滴定分析(titrimetry)、及試劑比色分析(reagent colorimetry)，此部分的資料需一併檢附產品規格及認定標準。對所有的測試方法應詳細說明。申請書中應包括代表性的數據及光譜圖與色層分析圖等資料。確認數據中應包括建立線性、產品批次內測試的一致性(再現性)、不同批次產品測試的一致性(精確性)、及產品回收量的研究結果。

第七條、原料來源之證明及管制：

一、證明文件：應包括種類與物種、共通的名稱、顯微特性鑑定及肉眼特性鑑定。

二、動物原料來源：應包括自健康動物收集原料來源的證明文件。例如使用（馬屬）動物作為原料來源時，應提供能證明該動物對破傷風免疫性的證明文件。

三、黴菌原料來源：應說明生長、採收、及後續的加工處理。應用顯微鏡檢查黴菌原料來源，確保其純度及相同性。應提供原料可接受的範圍及可能遭到污染的資料以供審查。至少應包括下列各項：

（一）、接種與增殖培養

1、每個生長過程，從來源、鑑定（亦即：ATCC 分類號）、種子培養的接種、至採收各個過程的資料，及培養基製備及殺菌的詳細資料。

2、最初培養及次培養之接種與培養，包括：數量、時間、孵育溫度、及次培養轉移所使用的方法。

3、管制污染所採取的警戒措施。

4、確保純度及規格的測試。

5、儲備培養基(Stock culture system)，包括：儲存溫度、培養基取用的次數及限制、及鑑定與純度的說明。

6、培養基中添加的抗生素。

（二）、採收

1、採收過程，包括將原料來源從生長系統中隔離出來所使用的方法（沉澱、離心、過濾等）、化學物質及設備的資料。

2、監視過程的參數。

3、預防交互污染及污染物導入所採取的警戒措施。

- 4、採收的標準、產量的決定及多次採收的標準。
- 5、採收前後的生物負荷量試驗的監視。
- 6、如果採收的原料來源，需保存一段時間才加工處理，則應對其儲存情況及時間限制加以說明。

(三)、後續之加工處理

- 1、黴菌團之清洗、乾燥、研磨、及碾碎。
- 2、黴菌的去活性及效價的測試，使用的方法及試劑。
- 3、製造過程的滅菌。
- 4、製程的管控。
- 5、可接受的標準及限制。
- 6、處理過程的有效性。

(四)、純化

- 1、使用的方法。
- 2、純化過程的管制。
- 3、產量的決定。
- 4、採收的標準。
- 5、純化過程中預防污染及監視生物負荷量試驗採取的警戒措施，包括說明污染類型及程度、生物負荷量試驗測試過程、認定標準及限制。
- 6、分析測試。
- 7、用以證明原料來源之鑑定及純度所使用的方法。
- 8、用以測量加工或純化過程前可能殘餘的剩餘溶劑，化學物質或試劑濃度所使用的方法。

(五)、應提供黴菌原料來源的最後認定標準。如果原料來源在進一步製造前需保存時，應對其儲存情況及時間限制加以說明。

(六)、應對代表性物種的典型生長情形，在標準操作程序(SOP)加以說明。

(七)、流程圖及批次記錄中均應提供加工處理過程中有關純度、鑑定、及效價的資料。

四、食物原料來源：罐裝或已加工的食物應不能作為萃取物的原料來源，採購食物處的商品容器或包裝的標籤應留作批次製造記錄的一部分，如果食物製品沒有標示，應將採購商店的地點及鑑定的資料納入批次記錄中。

五、合成性化學物質，可以是複雜的混合物（例如合成的聚合物等）。應提供有關來源、加工處理的詳細資料，及這些物質的規格。相同性測試應證明各批原料來源間可接受的一致性。

第八條、原料的製程管制：

- 一、流程圖：應有一份完整製造過程之流程圖及其說明。

二、原料之加工：應包括下列各項資料

- (一)、萃取過程：應說明萃取過程，至少包括：起始材料、原料來源與緩衝劑的比例、溫度與時間限制、儲存情況（如純化前需儲存時需加以說明）。
- (二)、純化：應說明純化過程，至少包括：溫度與時間限制、過濾裝置及孔徑大小、及儲存情況（如純化前需儲存時需加以說明）。
- (三)、過濾殺菌：應說明過濾殺菌過程，至少包括：溫度與時間限制、過濾裝置及孔徑大小等。
- (四)、原料來源：製造者本身應確認每組原料的分析過程，提供原料來源的鑑定、純度、及效價分析等資料。
- (五)、裝填與標示：應說明無菌原料裝填至儲存容器的資料。
- (六)、過敏原測試貼布：應說明原料的製造過程。

三、製程管制：應說明製程中的採樣過程及確保原料來源、鑑定、純度、及效價的測試方法。應建立重要製造過程的測試，及接受或拒絕該批製品的標準。

四、製程確效：應提供會影響原料來源或原料藥規格重要製程或因子的確效研究資料。確效研究報告應用統計數據來證明與最後規格與品質有關的每個製程的差異性。

五、滅菌檢查法：應說明用於培養基殺菌的所有製程之確效。如果該原料為無菌狀況時，應提供「無菌製程確效」之相關資料。

六、原料藥之完整性：應提供能證明原料藥在未實施最後裝填前，仍保持未受外來污染物污染的確效測試結果，並提供有關生物負荷量試驗、儲存時間、及溫度的接受標準。

七、批次記錄：應提供製造過程的代表性批次記錄。

第九條、對照標準品

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。但須檢附該對照標準品之製備標準作業程序、特性、規格、分析成績書及安定性數據。

二、廠內工作標準品：廠內工作標準品須檢附其製備、特性、規格、試驗及結果。亦應檢附該廠內工作標準品以前述對照標準品所校正之數據。

第十條、過敏原生物藥品之組成與製造方法：

應提供包括最終製品內所有活性內含物及賦形劑的資料。對所有來自人類或動物的內含物，應提供無外來因子的測試結果或分析證明。

一、組成及特性鑑定

- (一)、應提供藥品所有成分的表單，包括活性物質及其他內含物，說

明效價及單位含量。對非活性內含物，其數量可用百分比或濃度表示。

(二)、原料：

- 1、應提供每種原料的表單。
- 2、賦形劑：應提供最終製品內所有非活性成分的表單及其相關資料，包括：分析證明書、測試方法、結果等。賦形劑包括：
 - (1)、稀釋液
 - (2)、填充劑
 - (3)、吸附劑（非佐劑）
 - (4)、安定劑
- 3、乾燥劑：包括用以幫助乾燥的任何物劑。
- 4、佐劑：應包含化學配方、數量及定量方法。
- 5、防腐劑：應提供化學名稱及商品名，防腐劑效能之確效結果應置於「滅菌檢查法」部分。
- 6、輔助性器材：對過敏原測試貼布，應提供用於藥品使用時之輔助性器材的說明，例如：注射器、支撐帶或手術帶等。

二、製造者：應提供所有製造商的名稱與地址。包括原料（委託）製造及檢驗等，並應敘述其責任歸屬。

三、製造方法：應提供藥品的製造流程，包括殺菌操作、無菌處理過程、低壓冷凍乾燥、及包裝等過程等的說明及流程圖與製程管制。對於批次製造記錄；包括佐劑的吸附、稀釋、裝填、標示、及貼布的適當製造說明。

四、批次製造記錄：應提供一份包括藥品之製造、裝填、包裝、及標示的完整（加註簽名蓋章）的批次製造記錄。

第十一條、過敏原生物藥品之產品規格與分析方法

- 一、應提供確保安全、鑑定、純度、效價、及每批產品一致性的產品規格、接受限制、及分析方法。如申請項目為新的測試方法或製程時，應提供確效數據及分析證明。對未規定特定分析方法的測試，例如顯微鏡檢查，及純度及鑑定決定，應提供產品規格及接受標準，並提供代表性批號的分析證明及分析結果。
- 二、不純物之資料：化學物質來源的原料，應說明原料中所含的不純物，並提供分析數據。
- 三、應提供包括稀釋液在內的藥品放行測試的產品規格、接受限制、及分析方法。此外，應對保存樣本的選擇及儲存，包括儲存情況及儲存時間加以說明。

第十二條、過敏原生物藥品之製程管制

- 一、製程確效：應提供會影響藥品每個重要製程或因子所作的確效資料。

二、微生物之管制

(一)、過敏原萃取物

對所有的滅菌及微生物管制製程，例如：無菌裝填、培養基的殺菌等加以說明。應提供「無菌製程確效」之資料。

(二)、過敏原測試貼布

過敏原測試貼布不能只標示為「無菌」或「僅供局部使用」。應制定每個劑量或單位體積中微生物數目的限制，並指出有無特定病原生物的存在。

第十三條、過敏原生物藥品之安定性試驗資料：應敘述該產品之安定性以訂定其儲藏條件與有效期限。必要時應有原料藥、半製品或調配原液在製造、特定儲存或運送條件下之安定性及其確效資料。安定性試驗報告應依行政院衛生署公告之「藥品安定性試驗準則」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。

參考文獻：

- 1、Guidance for Industry : On the Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for an Allergenic Extract or Allergen Patch Test-4/23/1999