

藥物食品簡訊 月刊
第 334 期 日期：民國 97 年 10 月 20 日
王金茂 題

發行人：陳樹功 出版者：行政院衛生署藥物食品檢驗局 地址：臺北市南港區昆陽街 161-2 號
電話：(02) 26531318 網址：<http://www.nlfd.gov.tw> 工本費：10 元

赴韓國參加國際疫苗學進階課程

傅淑卿

前 言

本課程之主辦單位係根據聯合國發展計畫成立之國際疫苗研究所(International Vaccine Institute, IVI)，其董事會(Board of Trustees)於 1997 年正式開始運作。IVI 之總部位於韓國首爾，坐落於國立首爾大學研究園區內(Seoul National University Research Park)，研究大樓(含先導工廠)之用地與建築物係韓國政府提供，運作經費以韓國、瑞典與科威特政府之贊助為主要來源，其他還有來自全球各地機構、基金會與個人之捐款。IVI 成立之精神是致力於以科學預防感染疾病(*Dedicated to preventing infectious disease through science*)，透過研究與提供技術協助，達到下列目標：1. 為開發中國家研發新疫苗以對抗高發生率之感染疾病，2. 研發開發中國家可以負擔之新一代疫苗，以助其改善人民健康。IVI 的組織除了管理部以外，尚包括 Translational Research Division、Laboratory Science Division、Pediatric Dengue Vaccine Initiative Division，Translational Research Division 有傷寒、霍亂、志賀氏菌、輪狀病毒、日本腦炎與呼吸道病原等專案正在進行中，

Laboratory Science Division 又分免疫學、微生物學及疫苗製程單位，從事黏膜免疫學、分子微生物、分子疫苗學、疫苗製程研發及技術支援與轉移等工作。今年是第八屆(年)舉辦「國際亞太區疫苗學進階訓練」，藉由此次參訪 IVI 及參與 IVI 的課程，有助於提升疫苗的專業知識以及了解目前國際對疫苗研發的趨勢。

重要課程

課程從 5 月 5 日至 5 月 10 日，5 天半的時間內共安排 35 個主題，涵蓋之領域包括疫苗的流行病學、免疫學、研究與發展、臨床試驗、申請許可證、引進、與使用等。

一、流行病學有 5 個講題，分別介紹：疫苗評估的監視方法、感染性疾病的散佈週期與評估、優良臨床試驗規範、調查的定義，目標與方法、臨床試驗的道德規範，其中疫苗評估的兩個重點：

1. 是否可以對抗特定疾病?可經由下列 2 種方式印證，一是疫苗的效力(Vaccine Efficacy)：本法是在理想情況(Ideal conditions)下接種疫苗後，評估降低疾病發生率的能力；即一般所稱之臨床試驗(Clinical trial)，疫苗的貯存與接種皆在嚴格的定期監督下進行，針對特定年齡群，間隔時間與接種劑數皆遵守規定，且會排除特定族群，例如罹患某些疾病之人。另一方式是疫苗的效益(Vaccine Effectiveness)：即在一般環境(Field)下疫苗的表現；係一觀察的研究(Observational studies)，疫苗有可能不是在最適的條件中貯存與接種，僅依建議之年齡、間隔時間進行疫苗的接種計算效益的公式如下，係評估免疫後傳染病發生率減少之程度。

Vaccine Effectiveness(VE)

=(Incidence in unvaccinated- Incidence in vaccinated)÷Incidence in unvaccinated

2. 是否發生未接種者所沒有的不正常反應？可透過經設計之臨床實驗(Randomized controlled trials, RCTs)或調查方式而得知。

二、免疫學部份介紹基礎免疫反應，包括人體與生俱來的免疫力(Innate Immunity)即有保護系統，不具特異性，沒有免疫記憶，以及後天產生的免疫力(Adaptive/acquired Immunity)，具特異性，有免疫記憶，本部份講題特別強調黏膜免疫學對未來新興傳染病防治的重要性。事實上，IVI 的研究員 Dr. Kweon Mi-na (Chief of the Mucosal Immunology section)的實驗室，在今年 3 月已有舌下免疫研究之初步結果，並以 H5N1(PR8 株)含佐劑之疫苗進行動物實驗，其存活率超過 80%。

三、疫苗的研發至申請許可共有 7 個講題，包括抗原傳遞系統(Antigen delivery systems)、疫苗傳遞系統(Vaccine delivery systems)、黏膜疫苗的免疫基礎、疫苗之研發與 GMP 製造、疫苗研發之智慧財產權管理、新疫苗第 1-3 期臨床試驗之評估、肺炎結合性疫苗第 1-3 期臨床試驗之評估。

首先介紹疫苗可依其製造方式概分為三大類，如表一所示，第一類為經馴化，具活性但不致病之病原製成之疫苗，以病毒性病原為主；第二類為處理過，已失去致病力之病原製成之疫苗；第三類係僅以病原可刺激免疫反應產生抗體，但不會致病之蛋白質、多醣體或類毒素作為疫苗之主成分，以細菌性病原為主；此外，尚在研發階段之人用疫苗，如以病毒、細菌為質體之疫苗，或 DNA 疫苗，皆仍為實驗性質，但動物用 DNA 疫苗已於 2005 年取得許可證，如馬用之腦炎疫苗及鮭魚用傳染性造血組織壞死病毒疫苗。

表一、疫苗種類與常用病原體

Vaccine Technologies	病毒		細菌
Live attenuated pathogens 馴化病原	天花 狂犬病 黃熱病 口服小兒麻痺 麻疹 流行性感	腮腺炎 德國麻疹 腺病毒 水痘 輪狀病毒	卡介苗
Inactivated, killed whole pathogens 不活化病原	鼠疫 流行性感 立克次體 不活化小兒麻痺 狂犬病(細胞培養)	A 型肝炎 TBE 日本腦炎	傷寒、霍亂、百日咳
蛋白質	B 型肝炎 萊姆	人類乳突病毒	無細胞型百日咳
類毒素	NA		白喉、破傷風
多醣體	NA		肺炎球菌、腦脊髓膜炎球 菌、b 型嗜血桿菌、傷寒
多醣體-蛋白質	NA		肺炎球菌、腦脊髓膜炎球 菌、b 型嗜血桿菌

一般而言，含馴化病原之疫苗具有較高之有效性，以流感疫苗為例，對於病毒株之改變(Drifted strain)，適冷型流感疫苗(Cold-adapted Influenza Vaccine, CAIV)產生的之抗體，比一般不活化流感疫苗(Inactivated Split Influenza Vaccine)的，擁有較好、廣泛的保護效果。以病原的蛋白質、多醣體或類毒素作為疫苗主成分者，常需要添加佐劑(Adjuvant)或與蛋白質載體(Carrier Protein)鍵結以提升免疫效果、形成免疫記憶力。

疫苗的免疫途徑，傳統常見如皮內(Intradermal)、皮下(Subcutaneous)、肌肉(Intramuscular)及口服(Oral)。近年隨著適冷型流行性感疫苗 FluMist 的上市，鼻內(Nasal)免疫成為一個新選項，除了可使兒童免於挨針、提高接種率以外，由於人體黏膜之表面積達半個籃球場之大，吸收效率驚人，許多利用黏膜免疫之無針疫苗研發計畫都在進行中，列如經皮吸收、舌下吸收等疫苗型式。

四、許可證的申請與疫苗引進部分之講題包括群體免疫之分析、改變中的法規環境、亞洲法規透視與趨勢、副作用與風險等。疫苗是人類近代史在公共衛生領域內最偉大的成就，目前已有 27 種疾病可以利用疫苗預防疾病之感染。透過大規模的接種，可以使絕大多數的人口得到保護，利用「疫苗群體保護效益」(Herd Protective Effects of Vaccine)之觀點得以驗證疫苗接種的價值，例如美國在 2000 年將 7 價接合型肺炎疫苗列為嬰幼兒的常規疫苗以後，不僅接種族群(<5 歲)之疫苗血清型侵襲性肺炎發生率逐年大幅下降，在其他年齡群(5~17、18~39、40~64 與≥65 歲)也呈現相同趨勢，即是最佳的範例，所產生的邊際效益是其他防疫方法所無法達到的。

隨著疫苗使用的愈來愈廣泛，父母親之教育水平普遍提高，再加上資訊無國界，肇因於對接種疫苗安全性之懷疑，諸如嬰兒猝死(DTwP)、第一型肥胖(Hib)、自閉症(MMR)等論點之出現，反對接種疫苗之團體陸續出現，雖然這些論點已一一被證實並非事實，然而「恐懼是沒有疫苗可預防的」，接種率的下降很快就反應在感染症的再度出現與流行。事實上，接種疫苗之安全性並非 100%，偶而會出現嚴重副作用，但基於 Risk and Benefit 之比較，實不應驟然停止疫苗之接種，而應從疫苗研發階段即提升安全性著手，輔以健全的接種後監視，令疫苗接種之益處發揮至最大。

上市後調查有助於確認疫苗品質(透過批次放行監視製程)、監測疫苗的表現(包括免疫性、效力與效益)、評估安全性(一般反應與少見的副作用)與研究其他的使用建議。從疫苗的上市後調查得到的一些知識包括：從豬流感疫苗之使用觀察到吉蘭-巴雷氏症狀群(Guillain-Barre syndrome)的發生；接種口服活性小兒麻痺疫苗導致小兒麻痺發病之意外，促使改用不活化小兒麻痺

疫苗；使用的 b 型流行性感胃嗜血桿菌疫苗，有助於消滅侵襲性疾病；從輪狀病毒疫苗之服用發現腸套疊副作用之發生與接種時之年齡有關等等知識，都是疫苗上市大量接種後，經由副作用通報系統與調查計畫而得到之結果。

五、縮短疫苗上市所需時間部分，其講題涵蓋上市後調查(第 4 期臨床試驗)、加速開發中國家疫苗之研發與引進、技術轉移等。有些國家對某些疫苗有特殊或急迫需求，但由於經濟效益或成本過高，無製造廠願意投入研發或順利購入，即可透過 Public-private partnership(PPP/P3)之模式，加速疫苗研發或取得，例如越南以市售產品價格之 1/5 取得霍亂疫苗；而 GlaxoSmithKline Biologicals(GSK)、Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI)與 The Global Fund in the Fight Against AIDS, Tuberculosis and Malaria(GFATM)等單位共同投入研發痢疾疫苗之模式，則有助於財務與風險之分擔，以為非洲等痢疾盛行區域加速疫苗之提供，保護該區兒童免於嚴重痢疾之威脅。

六、疫苗的引進與使用部分之講題包括健康經濟學的原理與方法、加速發展及引進傷寒疫苗到部份亞洲國家、亞太區重點新疫苗之引進、疫苗注射安全評估及副作用監測與 GAVI 引進疫苗時冷運冷藏及運送經驗分享等。從經濟學的角度，評估廣泛性的預防接種、目標性的預防接種與什麼都不作時之成本(Costs)，相對於延長人類壽命、提高生活品質與降低社會成本等效益(Effects)，以建議是否接受疫苗注射，更甚作為國家是否投入龐大經費列為常規疫苗之參考。

此外，經濟力較為薄弱之開發中國家，可能根本無力負擔疫苗預防接種之成本，但是基於維護人類基本生存權利之概念，於是出現類似 UNICEF、比爾蓋茲基金會、全球疫苗與免疫聯盟及 IEFIm

(International Finance Facility for Immunisation)等組織，協助這些國家以募款、成立共同基金及尋求可用資源等方式，並居中協調疫苗之採購與供應，甚至扶助成立疫苗廠，透過技術轉移之形式令其自行生產疫苗，以供應本國與類似情形之國家，而達增進全球人類健康之終極目標，尤其是讓嬰幼兒免於傳染病之生命威脅。

心 得

非常感謝服務單位長官的支持與提供機會，令我得以參與「第八屆國際亞太區疫苗學進階訓練」，除了學習目前國際上最新的疫苗學模式之外，更重要的收穫是認識了來自亞太各國、各個領域的同好。同學有來自韓國(疾病管制局)、中國(疾病管制局與藥物管理局)、泰國(藥物管理局)、菲律賓(藥物管理局)、越南、印度、斯里蘭卡、馬來西亞、印尼、尼泊爾、不丹、孟加拉、土耳其...等 25 個國家的 66 位教授、流行病學家、臨床試驗專家、醫師與研究人員等，雖然來自不同國家、不同領域，但是每個人的目標，都是希望能夠獲得新的疫苗學知識及經驗，運用到自己的專業領域上，協助改善國內公共衛生、確保預防接種用疫苗之品質。

這次的課程中，除了授課老師(共 27 位，來自 Australia、Belgium、Hong Kong、Japan、Korea、Singapore、Switzerland 與 U.S.A)精采的上課內容，最可貴的是與許多不同領域的專家討論，課程中穿插的疫苗學實務經驗分析，許多專家表示台灣的疫苗接種計畫及成效，在亞太地區領先其他國家，足供其他國家借鏡，尤其是台灣的 B 型肝炎疫苗接種成效。我國衛生單位透過派員參與各種國際進修、研討課程，皆為日後種下國際合作的種子。由於我國尚未成為世界衛生組織 WHO 之會員，即使已有能力幫助開發中國家建立疫苗預防接種體系，但是大部分該類組織只限 WHO 會員加入，我國仍然不得其門而入，或許可以採用其他方法，輸出我國之防疫、疫苗品質檢驗與管理

經驗等等，例如，越南與菲律賓的代表皆對我國法規管理模式、批次放行制度及 cGMP 規範等機制皆有濃厚興趣，透過經驗分享與移植等方式協助有需要之國家改善公共衛生，必定可以讓其他國家看見我國之努力與成果。

建 議

- 一、 提供疫苗相關教育訓練：疫苗相關基礎原理、研發、臨床試驗、製造、檢驗、管理與使用之各項知識，係屬相當專業範疇，國內熟知各階段知識的專業人員很少，應可建置連絡管道或成立小組，定期或不定期交流最新資訊；此外，對於第一線使用疫苗之醫護人員，亦可設計有系統之訓練資料，令其了解疫苗之特性，包括免疫效果與副作用等，必定有助於國內之生技產業發展，提升疫苗之使用效益與安全，強化副作用通報系統之功能。
- 二、 整合國內合作：分析我國政府、學術單位與民間疫苗研發之資源，協助與鼓勵以合作方式投入國內與鄰近國家有需求之疫苗之研發與製造，避免方向重疊以加速研究結果之產出，達成利用防疫最有利的工具，亦即疫苗解決公共衛生問題之目的，尤其是地域型不具商業規模之傳染病防治。
- 三、 規劃我國疫苗政策：因應未來人口結構與勞動年齡變動之趨勢，朝向活得健康、提升國民生活品質之目標，透過經濟成本效益評估，調整疫苗預防接種時程，並規劃符合潮流之疫苗品質檢驗與管理系統。
- 四、 持續國際交流：透過持續參與國際性會議、訓練，經由分享我國在生技與疫苗管理策略之成功經驗，將有助於增長台灣之知名度，擴大國際交流之機會與面向。

食品中殘留農藥檢驗方法一

殺菌劑二硫代胺基甲酸鹽類之檢驗（二）

Method of Test for Pesticide Residues in Foods – Test of Dithiocarbamates, a Fungicide (2)

1. 適用範圍：本檢驗方法適用於大漿果類、小漿果類、小葉菜類、包葉菜類、瓜果類、瓜菜類、米類、豆菜類、果菜類、柑桔類、核果類、根菜類、乾豆類、梨果類、麥類、雜糧類中二硫代胺基甲酸鹽類（dithiocarbamates）之檢驗。
2. 檢驗方法：氣相層析法（gas chromatography, GC）配合頂隙進樣器（headspace sampler）。
 - 2.1. 裝置：
 - 2.1.1. 氣相層析儀：
 - 2.1.1.1. 檢出器：火焰光度檢出器（flame photometric detector, FPD），附有波長 325 nm 之硫選擇性濾光鏡。
 - 2.1.1.2. 層析管：Chrompack 毛細管，內附 Porpak Q 充填物，內膜厚度 20 μm ，內徑 0.53 mm \times 50 m，或同級品。
 - 2.1.2. 頂隙進樣器（Headspace sampler）：可振搖加熱器，溫度可達 80°C 以上。
 - 2.2. 試藥：鹽酸、乙醇及氯化亞錫（stannous chloride）均採用化學試藥特級；二硫化碳為分光光度級。
 - 2.3. 器具及材料：
 - 2.3.1. 頂隙進樣分析瓶：容量為 22 mL。

2.3.2. 頂隙進樣分析瓶蓋：鋁製瓶蓋，直徑 2 cm。

2.3.3. 頂隙進樣分析瓶墊片：材質為 polytetrafluoroethylene (PTFE)。

2.3.4. 容量瓶：25 mL、250 mL。

2.4. 試劑之調製：

2.4.1. 5M 鹽酸溶液：

量取去離子水 100 mL 置於 250 mL 容量瓶，沿瓶身徐徐加入鹽酸 104 mL，混合均勻，冷卻後再加去離子水使成 250 mL。

2.4.2 反應劑

稱取氯化亞錫 1.5 g 溶於 5 M 鹽酸溶液使成 100 mL。

2.5. 標準溶液之配製：

量取乙醇約 20 mL 置於 25 mL 容量瓶，加蓋稱重，迅速添加二硫化碳約 25 mg，加蓋稱重，計算二硫化碳之重量，以乙醇定容，作為標準原液。使用時再以乙醇稀釋為 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，供作標準溶液。

2.6. 標準曲線之製作：

量取去離子水 2 mL，置於分析瓶中，添加標準溶液 5~50 μL ，加入反應劑 9 mL，加上墊片及瓶蓋鎖緊，混合均勻。以配置頂隙進樣器之氣相層析儀，參照下列條件進行分析，就波峰面積對二硫化碳含量 (μg) 製作標準曲線。

氣相層析測定條件：

層析管溫度：140°C

檢出器溫度：300°C

注入器溫度：180°C

移動相氣體氮氣流速：7 mL/min

燃燒用氣體氫氣流速：90 mL/min

燃燒用氣體空氣流速：115 mL/min

頂隙進樣測定條件：

樣品加熱溫度：80°C

取樣針溫度：85°C

樣品加熱時間：120 min

2.7. 檢體之二硫化碳生成反應：

取切碎之檢體約 2 g，精確稱定，置於分析瓶中，加入反應劑 9 mL，加上墊片及瓶蓋鎖緊，混合均勻。

2.8. 鑑別試驗及含量測定：

將檢體及標準溶液之分析瓶置於頂隙進樣器上，於 80°C 加熱 120 分鐘，參照 2.6 節進行氣相層析，就檢體與標準溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之，並依下列計算式求出檢體中二硫化碳之含量 (ppm)：

$$\text{檢體中二硫化碳之含量 (ppm)} = \frac{C}{M}$$

C：由標準曲線求得分析瓶中二硫化碳之含量 (μg)

M：取樣分析檢體之重量 (g)

附註：

1. 本檢驗方法之檢出限量為 0.1 ppm。
2. 二硫代胺基甲酸鹽類之容許量係以 CS₂ 計。
3. 十字花科蔬菜或蕈菜類香菇等檢體因含干擾物質，以本檢驗方法檢出時，應以公告之 HPLC 方法再確認。
4. 食品中有影響檢驗結果之物質時，應自行探討。
5. 89 年 1 月 11 日衛署食字第 89002222 號公告訂定
6. 97 年 10 月 7 日署授食字第 0971800383 號公告修正

藥物食品檢驗局

97 年 9 月份大事記

9 月 02 日 公告檢驗方法：「食品中維生素 D 之檢驗方法」。

9 月 03 日 公告檢驗方法：「食品中殘留農藥檢驗方法－多重殘留分析方法(四)」。

9 月 16 日 舉辦專題演講：「Viral genotype sensitivity of blood screening systems」。

舉辦專題演講：「歐盟藥品審查許可制度」。

9 月 17 日 舉辦「食品衛生安全與品質分析研討會」。

9 月 19 日 藥檢局 30 週年局慶，發行紀念專刊。

9 月 24 日 公告檢驗方法：「食品中重金屬檢驗方法－銅之檢驗(三)」；「食品中重金屬檢驗方法－鉛之檢驗(三)」