

## 95 - 109年度國產疫苗與抗蛇毒血清檢驗放行趨勢分析

張弘 林孟潔 鄧子華 許家銓 林美智 曾素香 王德原

食品藥物管理署研究檢驗組

### 摘要

本研究藉由分析衛生福利部食品藥物管理署食品藥物開放資料平臺之國產及輸入生物藥品檢驗封緘資料集，以了解95年至109年臺灣疫苗與抗蛇毒血清之檢驗放行劑量趨勢及疫苗國產自製率。疫苗國產自製率介於25% - 65%，最高之年度為98年，乃因當年度放行H1N1新型流感疫苗約724萬劑所致，而最低之年度為106年，係當年度破傷風疫苗放行劑量大幅下滑，且乾燥卡介苗及日本腦炎疫苗停產所致。綜觀各類國產疫苗之檢驗放行趨勢，主要受下列幾項因素影響而造成顯著增加或減少：(1)因應H1N1新型流感疫情爆發，國光生物科技股份有限公司(簡稱國光公司)於98年及99年大量生產H1N1新型流感疫苗並自99年至101年暫停生產破傷風疫苗。(2)因應「西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準」(PIC/S GMP)之時程，衛生福利部疾病管制署(簡稱疾管署) 101年起停產破傷風疫苗，102年起停產成人用吸著破傷風白喉混合疫苗及吸著白喉破傷風混合疫苗；國光公司亦於102年及104年分別停產日本腦炎疫苗及破傷風疫苗。(3)疾管署於105年實施擴大流感疫苗接種對象並倍增流感疫苗採購量之政策。近期已有腸病毒71型疫苗申請新藥查驗登記，新型冠狀病毒疫苗亦已進入第二期人體臨床試驗階段，未來若能順利上市或緊急使用授權，將有助於疫苗國產自製率提升。

**關鍵詞：**疫苗、抗蛇毒血清、疫苗國產自製率

### 前言

疫苗等生物製劑在疾病防治範疇扮演著相當重要的角色，回顧國產疫苗發展史，臺灣於日據時代開始即由政府機構負責研發製造疫苗供民眾接種，當時已有生產傷寒菌、赤痢菌、鼠疫菌、霍亂菌、流行性腦脊髓膜炎菌等疫苗及抗蛇毒血清之技術，期間經歷二次世界大戰的洗禮，所幸人用細菌製劑之產製機構其器材設備和建物幾無損傷，得以供後續細菌血清學研究及生物學製品製造<sup>(1)</sup>。戰後在世界衛生組織協助下，臺灣開始建立卡介苗自製平台及生

產白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗，除了承襲日據時期所建立的技術架構外，也致力於既有製程的改良，如白喉百日咳混合疫苗改良、卡介苗凍結乾燥技術開發及破傷風疫苗大量產製等，另亦派員赴日本研習，成功將鼠腦日本腦炎疫苗製造技術轉移至臺灣<sup>(1)</sup>。此外，為符合優良藥品製造標準(Good Manufacturing Practices, GMP)，當時之「行政院衛生署預防醫學研究所」(簡稱預研所)歷經多年的籌畫及工廠改建工程，於77年經評鑑合格成為政府第一家公立GMP生物製劑廠<sup>(1)</sup>。歷經多次組織再造，於88年成立「行政院衛生署疾病管制局」

(簡稱疾管局)，由其所屬血清疫苗研製中心(簡稱疫苗中心)負責承接預研所的疫苗研發及製造業務，疫苗中心於102年再次因組織再造隸屬於「衛生福利部疾病管制署」(簡稱疾管署)，並改名為研究檢驗及疫苗研製中心。

由於87年政府推動「人用疫苗自製計畫」政策，國家衛生研究院(簡稱國衛院) 92年承接計畫，興建以研發為主、製造為輔，同時符合「西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準」(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme of Good Manufacturing Practices, PIC/S GMP)之生物製劑廠，於98年正式啟用。因前行政院衛生署於96年公告實施PIC/S GMP之時程，自104年1月1日起，所有西藥製劑製造工廠需全面實施PIC/S GMP標準，時疾管局考量疫苗中心廠房因老舊恐無法符合相關規範，勢必面臨關廠命運，經多方評估討論後，於99年決定將卡介苗及抗蛇毒血清委託國衛院生物製劑廠製造。除疾管署外，目前唯一擁有國產疫苗藥品許可證之民間疫苗廠為國光生物科技股份有限公司(簡稱國光公司)，上市產品主要有流感疫苗、日本腦炎疫苗及破傷風疫苗，為國產疫苗供貨的主力。本研究藉由分析衛生福利部食品藥物管理署(簡稱食藥署)食品藥物開放資料平臺之國產及輸入生物藥品檢驗封緘資料集，以了解95年至109年臺灣疫苗與抗蛇毒血清之檢驗放行劑量趨勢及疫苗國產自製率。

## 材料與方法

### 一、資料來源

疫苗屬生物來源，複雜度高且各生產批次間具差異性，有鑑於疫苗接種對象大多為健康族群，如無法確保疫苗之品質安全，將對廣大接種者之生命安全產生莫大影響，因此，依據藥事法<sup>(2)</sup>第74條及「生物藥品檢驗封緘作業辦法」<sup>(3)</sup>規定，食藥署針對每批國產或輸入之

生物藥品逐批進行品質檢驗，待檢驗合格後始放行供民眾使用。食藥署食品藥物開放資料平臺之國產及輸入生物藥品檢驗封緘資料集即為各類生物藥品申請檢驗封緘時，專門紀錄其產品名稱、產品批號、檢體類別、製造國別、製造廠名、製造日期、有效日期、放行劑量、放行日期等基本資訊與各項檢驗放行數據之資料庫，本研究即利用此資料庫，對生物藥品之製造國別、放行劑量、放行年度、檢體類別、製造廠名進行統計及分析。

### 二、分析標的

本研究稱國產疫苗與抗蛇毒血清包含流感疫苗、破傷風疫苗、乾燥卡介苗、日本腦炎疫苗、成人用吸著破傷風白喉混合疫苗(Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed (adult use), Td)、吸著白喉破傷風混合疫苗(Diphtheria and Tetanus Toxoids Adsorbed, DT)及抗蛇毒血清共7類(表一)。

## 研究結果

### 一、95年至109年疫苗國產自製率

本研究稱疫苗國產自製率(不含外銷)為

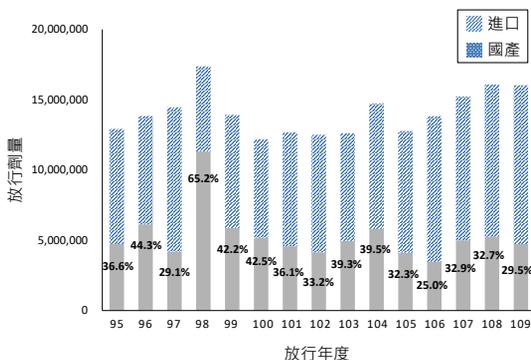
表一、95年至109年國產疫苗與抗蛇毒血清品項與製造廠

品項	製造廠	年份
流感疫苗	國光公司	95年起
破傷風疫苗	國光公司 疾管局	95-107年 95-101年
乾燥卡介苗	疾管局(署) 國衛院	96-103年 104年起
日本腦炎疫苗	國光公司	96-105年
成人用吸著破傷風白喉混合疫苗(Td)	疾管局	95-101年
吸著白喉破傷風混合疫苗(DT)	疾管局	95-101年
抗蛇毒血清	疾管局(署) 國衛院	95-103年 104年起

當年度國產疫苗放行劑量與當年度疫苗類產品(包含國產與輸入)總放行劑量之比率(圖一),疫苗國產自製率介於25% - 65%,最高之年度為98年,乃因當年度放行國產H1N1新型流感疫苗約724萬劑所致,而最低之年度為106年,係因當年度破傷風疫苗放行劑量大幅下滑且乾燥卡介苗與日本腦炎疫苗停產所致;此外,參考108年度疫苗與疫苗檢驗放行案件分析<sup>(4)</sup>,疫苗類產品依其防治之病原體可分為21項,若以品項作統計,則108年度國產疫苗(流感疫苗與乾燥卡介苗共2項)僅佔整體之9.5% (2/21)。

## 二、國產流感疫苗放行劑量趨勢分析

95年至109年國產流感疫苗完全由國光公司製造,95年至107年以生產三價流感疫苗為主,108年至109年則因疾管署流感疫苗採購政策而轉生產四價流感疫苗;95年至97年生產之流感疫苗係國光公司向日本北里研究所進口疫苗原液來臺充填製造,98年起則完全由國光公司自行製造。由圖二可見105年之前的年度中,放行劑量在98年及99年有大幅度的增長,其原因乃98年爆發H1N1新型流感疫情,國光公司於此2年中總共製造1,000萬劑H1N1新型流感疫苗供防疫使用。而105年起疾管署為提升流感疫苗接種涵蓋率,實施擴大流感疫苗接種對象並倍增流感疫苗採購量之政策,採購量由每年平均約300萬劑增加為600萬劑,致105

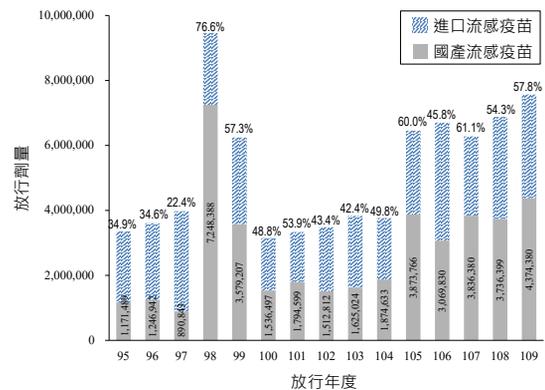


圖一、95年至109年疫苗放行劑量與國產疫苗自製率

年後之國產流感疫苗放行劑量由每年平均約150萬劑增加為300萬劑。國產流感疫苗除供國內使用外,亦外銷至大陸及東南亞,分別於99年外銷30,784劑、104年外銷30,984劑、108年外銷404,547劑、109年外銷304,673劑。

## 三、國產破傷風疫苗放行劑量趨勢分析

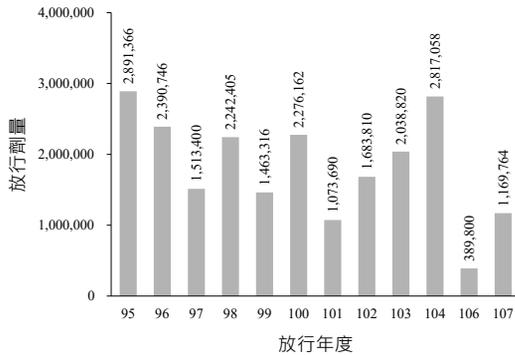
95年至107年國產破傷風疫苗由疾管局與國光公司製造,其中95年至98年由2家同時供應,但98年爆發H1N1新型流感疫情,國光公司因其產線政策改投入H1N1新型流感疫苗之生產,故向疾管局提出自99年至101年停止生產破傷風疫苗之計畫,直至102年才恢復重新供應<sup>(1)</sup>。因應我國自104年1月1日起國內西藥製劑廠應全面符合PIC/S GMP標準,疾管局考量其廠房設備老舊且破傷風疫苗亦有國光公司可供應,故決定於102年起正式停止生產破傷風疫苗;同時間國光公司評估其廠房設備改善不符合成本效益,亦決定自104年起停止生產破傷風疫苗,但為求減緩停產的衝擊,國光公司於停產前持續生產破傷風疫苗原液備用,後續分別於104年、106年及107年將原液委託符合PIC/S GMP標準之無菌充填廠進行充填(圖三),以確保市場上之破傷風疫苗供應暫時無



圖二、95年至109年流感疫苗放行劑量與國產流感疫苗自製率

註：含三價流感疫苗、四價流感疫苗及H1N1新型流感疫苗,但不含外銷

## 95 - 109年度國產疫苗與抗蛇毒血清檢驗放行趨勢分析



圖三、95年至107年國產破傷風疫苗放行劑量

註：未標示年度為該年度無放行資料

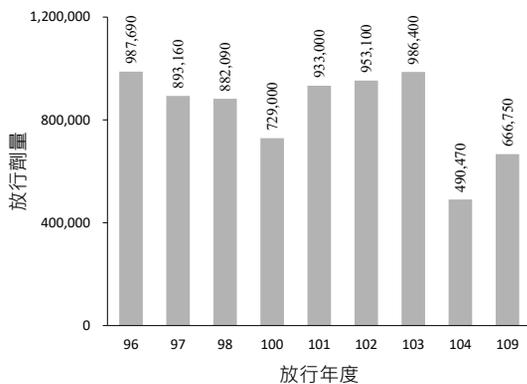
虞，不足部分則由疾管署採購國外破傷風疫苗。

## 四、國產乾燥卡介苗放行劑量趨勢分析

95年至109年國產乾燥卡介苗由疾管局(署)與國衛院製造，其中96年至103年由疾管局(署)生產，104年起轉由委託國衛院生產，但因為製程轉移不順利，故105年至108年暫時停止生產國產乾燥卡介苗(圖四)，期間改由疾管署採購國外卡介苗供應民眾施打，直至109年才正式恢復國產乾燥卡介苗供應。

## 五、國產日本腦炎疫苗放行劑量趨勢分析

96年至105年國產日本腦炎疫苗由國光公



圖四、96年至109年國產乾燥卡介苗放行劑量

註：未標示年度為該年度無放行資料

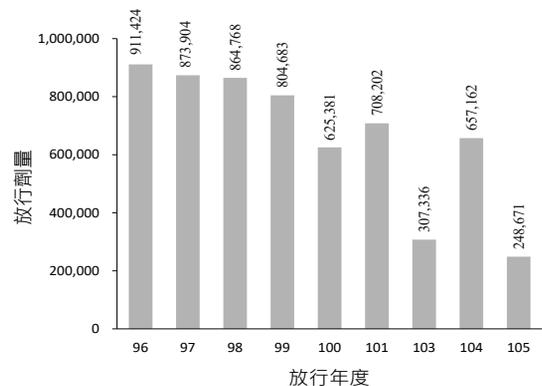
司獨家製造與供應，因104年起正式實施PIC/S GMP標準，國光公司因廠房設備不符合規範，故決定自102年起停產日本腦炎疫苗，但為求減緩停產的衝擊，國光公司於停產前持續生產日本腦炎疫苗原液備用，並於103年至105年將原液委託符合PIC/S GMP標準之無菌充填廠進行充填(圖五)，以確保市場上之供應暫時無虞，不足部分則由疾管署採購國外日本腦炎疫苗。

## 六、國產Td及DT放行劑量趨勢分析

95年至101年國產Td及DT由疾管局製造，95年及96年各放行Td約50萬劑，因應衛生署於96年公告實施PIC/S GMP之時程，98年當時疾管局即規劃將Td及DT逐步改向國外公司採購之方向<sup>(1)</sup>，故自98年起國產Td及DT放行劑量大減，並於102年起正式停產(圖六)。

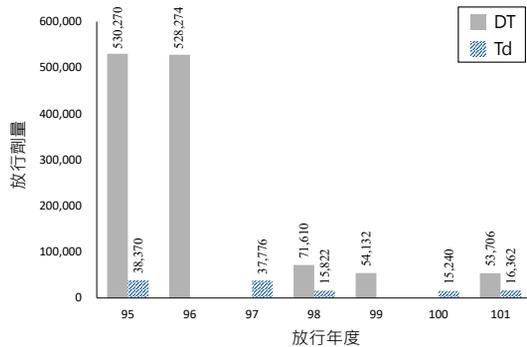
## 七、國產抗蛇毒血清放行劑量趨勢分析

抗蛇毒血清包含抗百步蛇毒血清、抗雨傘節及飯匙倩蛇毒血清、抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血清與抗鎖鏈蛇毒血清共4類。95年至109年國產抗蛇毒血清由疾管局(署)與國衛院製造，其中96年至103年由疾管局(署)生產，104年起則轉委託國衛院生產，各年度放行劑量約介於2500至8500劑間(圖七)，因毒蛇咬傷案件以赤



圖五、96年至105年國產日本腦炎疫苗放行劑量

註：未標示年度為該年度無放行資料

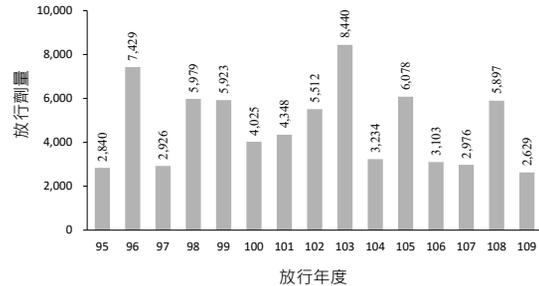


圖六、95年至101年國產成人用吸著破傷風白喉混合疫苗(Td)及吸著白喉破傷風混合疫苗(DT)

尾鮫及龜殼花最常見，故每年生產之抗蛇毒血清亦以抗龜殼花及赤尾鮫蛇毒血清所佔比例最高(約50%以上)。

## 討論

綜觀各類國產疫苗之檢驗放行趨勢，主要受下列幾項因素影響而造成顯著增加或減少：(1)因應H1N1新型流感疫情爆發，國光公司於98年及99年大量生產H1N1新型流感疫苗並自99年至101年暫停生產破傷風疫苗。(2)因應PIC/S GMP之時程，疾管署101年起停產破傷風疫苗，102年起停產成人用吸著破傷風白喉混合疫苗及吸著白喉破傷風混合疫苗；國光公司亦於102年及104年分別停產日本腦炎疫苗及破傷風疫苗。(3)疾管署於105年實施擴大流感疫苗接種對象並倍增流感疫苗採購量之政策。目前國產疫苗品項僅剩流感疫苗與乾燥卡介苗，若要提升疫苗國產自製率，則必須由增加產品生產量及開發新產品著手，國光公司目前已進行擴廠計畫，未來亦有重新生產破傷風疫苗之規劃，有望增加疫苗品項與提升產能；在疫苗研發方面，疾管局疫苗中心因應國內腸病毒71型疫情，亦積極研發腸病毒71型疫苗之先期產製技術，並於97年技術授權予國衛院，由國衛院負責後續製程開發，最後，陸續於100年及102年分別與2家國內疫苗廠簽訂技術授權



圖七、95年至109年國產抗蛇毒血清放行劑量

合約，目前2家公司之腸病毒71型疫苗產品已分別進入新藥查驗登記及完成第三期人體臨床試驗之階段，未來若順利取得上市許可，對疫苗國產自製率之提升應有不少幫助。此外，因109年爆發新型冠狀病毒疫情，亦加速新型冠狀病毒疫苗之開發，目前已有2家國內疫苗廠所研發之疫苗進入第二期人體臨床試驗階段，未來若疫苗有效性達標，政府將啟動緊急使用授權以生產供國人使用，有機會成為國產疫苗的生力軍。

臺灣每年約有千人被毒蛇咬傷，抗蛇毒血清部分，國衛院除每年持續穩定生產供應外，亦積極進行廣效型抗蛇毒血清與重組蛇毒蛋白的研發，將有利於抗蛇毒血清效能之提升。

## 參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署編輯群。2014。百年榮耀 世紀傳承：1909-2014臺灣百年公立疫苗製造史。種子發多元化廣告有限公司，臺北市。
2. 總統府公報。2018。藥事法。107.01.31總統華總一義字第10700009771號令。
3. 衛生福利部。2015。生物藥品檢驗封緘作業辦法。104.07.15部授食字第1041202578號令。
4. 侯郁琦、廖麗祺、鄧子華、許家銓等。2020。108年度疫苗與疫苗檢驗放行案件分析。食品藥物研究年報，11: 428-431。

# Trends in Batch Release of Domestic Manufactured Vaccines and Antivenoms in Taiwan from 2006 to 2020

HUNG CHANG, MENG-CHIEH LIN, TZU-HUA TENG, JIA-CHUAN HSU,  
MEI-CHIH LIN, SU-HSIANG TSENG AND DER-YUAN WANG

Division of Research and Analysis, TFDA

## ABSTRACT

This report analyzed the open database of Taiwan Food and Drug Administration to understand the domestic manufactured rate and trends in released batches of vaccines and antivenoms from 2006 to 2020. Domestic manufactured rates were between 25% and 65%. The year with the highest domestic manufactured rate was 2009 because of releasing approximately 7.24 million doses of new H1N1 influenza vaccine. The year with the lowest domestic manufactured rate was 2017 because of much smaller number of tetanus toxoid doses released, while BCG and Japanese encephalitis vaccines were out of production. There were several factors influence trends in released batches of vaccines significantly: I. To combatting the outbreak of new H1N1 influenza, Adimmune corporation produced a large amount of new H1N1 influenza vaccines in 2009 and 2010. The company also temporarily stopped production of tetanus toxoid from 2010 to 2012. II. Because of implementing PIC/S GMP, Center of Disease Control (CDC) stopped production of tetanus toxoid since 2012, and ceased production of diphtheria & tetanus toxoid (adult use) and tetanus & diphtheria toxoid adsorbed since 2013. Moreover, Adimmune corporation stopped production of Japanese encephalitis vaccine and tetanus toxoid since 2013 and 2015 respectively. III. Since 2016, CDC implemented a policy of expanding targets for influenza vaccination and doubling the purchase quantity of influenza vaccines. Recently, the Enterovirus 71 vaccine was under the process of new drug application, and the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccines were in the stage of phase II clinical trials. If vaccines achieve marketing or emergency use authorization in the future, it will contribute to the increase of vaccine domestic manufactured rate.

Key words: vaccine, antivenom, vaccine domestic manufactured rate