

100-110年流感疫苗檢驗放行趨勢分析

陳怡頻 林孟潔 詹鈞凱 林佳蓓 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

季節性流感(Seasonal influenza, 簡稱流感)是由「流感病毒(Influenza viruses)」所引起之急性呼吸道疾病, 流感好發於我國之冬季, 我國估計每十萬人約有二十人死於流感, 目前預防流感併發症最有效的方式, 為定期接種流感疫苗。本報告資料為衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)自100年1月1日至110年12月31日止之流感疫苗檢驗封緘案件分析, 就其封緘數量進行統計及探討數量變化原因, 以了解其放行情形。105年起衛生福利部疾病管制署(下稱疾管署)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, 食藥署放行數量亦增加。另107年度封緘數量趨勢下滑, 因發生5批次流感疫苗外觀異常之事件, 令業者限期退運或銷毀。108年起公費流感疫苗由原三價改採購四價流感疫苗(含2種A型及2種B型), 109年輔流威適流感疫苗核准上市, 此疫苗為細胞製程, 針對雞蛋過敏者可多一種疫苗選擇接種施打。未來, 食藥署將秉持相同的檢驗與審查標準, 繼續為國人使用流感疫苗的安全嚴格把關。

關鍵詞：流感疫苗、檢驗封緘

季節性流感(Seasonal influenza, 簡稱流感)是由「流感病毒(Influenza viruses)」所引起之急性呼吸道疾病, 流感病毒係具有外套膜(Envelopes)負股RNA病毒, 屬正黏液病毒科(Orthomyxoviridae), 依抗原性可分為A、B、C及D型, 其中A及B型與人類流行性感冒有關⁽¹⁾, A型流感病毒可依其表面抗原醣蛋白為18種血球凝集素(Hemagglutinin, HA)及11種神經胺酶(Neuraminidase, NA)進行亞型分型, 目前造成人類季節性流行性之亞型為H1N1及H3N2, 另B型流感病毒為B/Yamagata lineage (山形株)及B/Victoria lineage (維多利亞株)⁽²⁾; 流感病毒會透過不斷的抗原變異演化, 來逃脫人體免疫系統之記憶性進而造成人類大規模流行, 如抗原漂移(Antigen drift)為核酸序列點突

變(Point mutation)會導致HA或NA 抗原決定位(Epitope)發生改變其抗原變異性較小, 另一抗原轉移(antigen shift)為不同病毒株融合形成新的亞型其抗原變異性較大, 易造成人類流感大流行發生⁽³⁾。

流感好發於我國之冬季, 臨床症狀為咳嗽、喉嚨痛、鼻炎、發燒、疲倦、頭痛及肌肉酸痛等, 大多數患者可自行痊癒, 但於小孩、65歲以上長輩或免疫力低下者等危險族群, 可能會造成嚴重併發症(如出血性支氣管炎、心肌炎、肺炎等)進而導致死亡^(3,4), 我國估計每十萬人約有二十人死於流感, 目前預防流感併發症最有效的方式, 為定期接種流感疫苗⁽⁵⁾。

本報告就食藥署自100年1月1日至110年12月31日止之流感疫苗檢驗封緘數量進行統計分

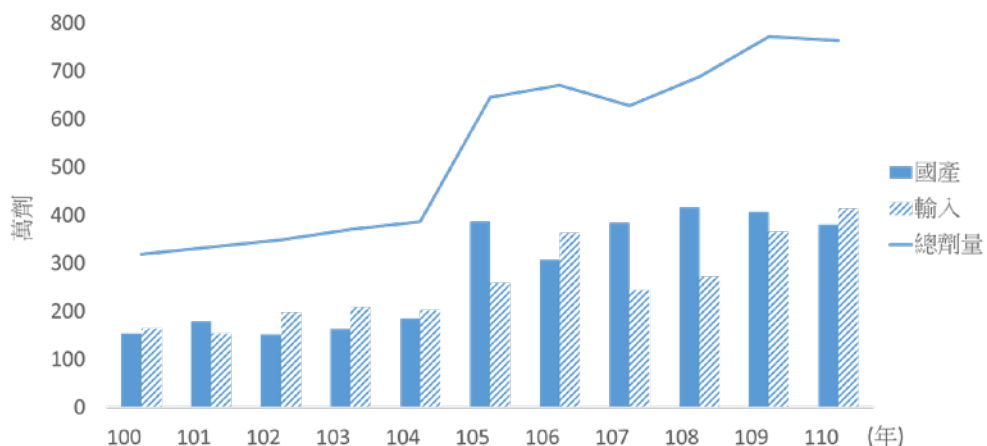
析及探討，其檢驗封緘資料均放置該署網頁下「食品藥物開放資料平臺(Open Data)」之「國產及輸入生物藥品檢驗封緘資料集」中，期盼使國人更加瞭解檢驗封緘系統運作及我國流感疫苗之年度放行資料，供未來管理之參考。流感疫苗屬生物來源，製程複雜度高，鑑於疫苗接種對象大多為健康族群，如無法確保疫苗之品質安全，將對廣大接種者之健康產生莫大安全影響，因此無論國產或輸入之生物藥品皆依據藥事法第74條⁽⁶⁾及「生物藥品檢驗封緘作業辦法」⁽⁷⁾規定針對每批生物藥品逐批進行品質檢驗，待檢驗合格後始放行供民眾使用。

我國自87年起開始推動季節性流感疫苗接種計畫，優先提供65歲以上長輩及長期照護機構住民施打流感疫苗，後續並擴大國人接種對象，提高施打量，以降低民眾之感染風險及嚴重併發症發生率，亦避免我國之醫療量能被壓垮，故公費疫苗供給量自87年18萬劑增加至110年600萬劑⁽⁸⁾，另105年度封緘數量趨勢大幅增加(圖一)，係因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，導致105年後流感疫苗放行劑量由每年平均約350餘萬劑

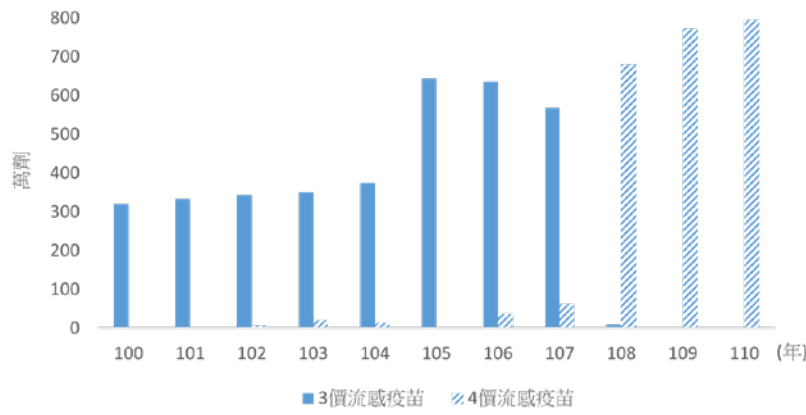
增加為約700餘萬劑(含自費)(圖一)，其105年後國產流感疫苗放行劑量由每年平均約150萬劑增加為約300萬劑(圖一)。

我國公費流感疫苗於107年前使用三價流感疫苗(含2種A型(H1N1及H3N2)及1種B型(B/Victoria lineage，維多利亞株)，但近年來2種B型流感病毒常出現共同流行，世界衛生組織(World health organization, WHO)已優先建議使用四價流感疫苗，且歐、美、日等先進國家亦主要以施打四價流感疫苗為主，故為提升國人對抗流感之保護力，公費流感疫苗至108年起全面改用四價流感疫苗(含2種A型(H1N1及H3N2)及2種B型(B/Victoria lineage，維多利亞株及B/Yamagata lineage，山形株)⁽⁹⁾，致107年後四價流感疫苗放行劑量由平均約60萬劑增加為約750萬劑(含自費)(圖二)。另因應流感病毒株不斷之變異，疫苗製造廠每年依WHO公布之病毒候選株製造當年度之疫苗，其病毒候選株依據全球流感監測系統預測，進而提高流感疫苗的保護效力。

目前國內市面上核准的四價流感疫苗共4種廠牌："安定伏"裂解型四價流感疫苗(AdimFlu-S(QIS))、伏適流(Fluarix Tetra)、巴斯德四價流感疫苗(VAXIGRIP Tetra)、輔流威



圖一、100至110年度流感疫苗放行劑量及國產和輸入流感疫苗放行劑量



圖二、100至110年度三價及四價流感疫苗放行劑量

表一、我國目前核准之四價流感疫苗

中文品名	英文品名	申請商	製程	主製造廠	許可證字號	適應症
“安定伏”裂解型四價流感疫苗	AdimFlu-S (QIS)	國光生物科技股份有限公司	雞胚胎蛋培養	台灣	衛部菌疫製字第000138號	適用於3歲以上兒童及成人之主動免疫接種
伏適流	Fluarix Tetra	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司	雞胚胎蛋培養	德國	衛署菌疫輸字第000939號	適用於6個月大以上之兒童及成人之主動免疫接種
巴斯德四價流感疫苗	VaxigripTetra	賽諾菲股份有限公司	雞胚胎蛋培養	法國	衛部菌疫輸字第001036號	適用於6個月大以上之兒童及成人之主動免疫接種
輔流威適流感疫苗	FLUCELVAX QUAD	台灣東洋藥品工業股份有限公司	細胞培養	德國	衛部菌疫輸字第001126號	適用於3歲以上兒童及成人之主動免疫接種

適流感疫苗(FLUCELVAX QUAD) (表一)，皆為不活化之疫苗，其中"安定伏"裂解型四價流感疫苗為國產疫苗，由國光生物科技股份有限公司製造，國產流感疫苗除提供國內使用，亦外銷至大陸及東南亞⁽¹⁰⁾；傳統之流感疫苗以雞胚胎蛋進行製程，通常係以9至11 日齡的無特定病原之雞胚蛋來培養流感病毒株，之後再蒐集病毒培養液進行病毒純化、去活化等步驟處理而製成疫苗，一般而言，從原料到疫苗產品所需製程至少約20週，平均一顆雞胚蛋可以生產1至3個劑量的疫苗，但由於少數人對雞胚胎蛋殘留成分卵蛋白過敏，109年輔流威適流感疫苗核准上市，此疫苗以犬類腎臟上皮細胞

(Madin-darby canine kidney, MDCK)細胞株培養流感病毒液後，再進一步蒐集病毒培養液進行純化、去活化等步驟，其技術門檻相較於雞胚蛋培養來得高，且成本也比較高，但其優點為製程較快，且針對雞蛋過敏者可多一種疫苗選擇接種施打，而針對傳統雞胚蛋製程亦或細胞培養製程之流感疫苗，其品質安全性與有效性檢驗皆是食藥署審查及檢驗重點，惟由於兩者製程上的差異，對於疫苗殘留物質檢驗項目有所不同，雞胚蛋製程流感疫苗會執行卵蛋白含量測定，而細胞培養製程流感疫苗則會執行宿主細胞殘留物(含核酸及蛋白質)。

有關107年度封緘數量趨勢下滑(圖一)係

因當年度發生5批次流感疫苗外觀異常之事件，前2批於檢驗合格放行後，接獲通報有藥品顏色異常及白色異物混入之情形，食藥署立即啟動相關調查，顏色異常係因疫苗藥液與瑕疵膠塞之碳化粒子接觸而導致顏色異常，而白色異物係與疫苗充填時固定注射針筒的托盤具相同之材質，因未能確保其餘同批號疫苗品質無虞，故撤銷其生物藥品封緘證明書，並函請業者限期回收並銷燬；另因應外觀異常事件，食藥署於後續產品驗畢放行前，執行封緘前外觀檢查，主動查到3批(含1件同批號申請案)疫苗分別有黑色及白色懸浮物混入之情形，經食藥署檢驗分析發現該懸浮物與推桿膠塞或膠塞上之塗層材質相同，故不予封緘放行，令業者限期退運或銷毀⁽¹¹⁾，另110年度發生一批流感疫苗共35,850劑，因儲運冷鏈溫度偏差，其廠商檢附資料尚不足以證明該偏差對該產品於有效期限內之品質保證，故不予封緘放行，令業者限期退運或銷毀。

流感疫苗不管為國產或輸入，每批次皆須依據中華藥典⁽¹²⁾檢查項目之規定，執行外觀、鑑別、異常毒性、無菌試驗、效價等多項品質安全試驗，全數符合規定後，始予核發生物藥品封緘證明書放行，並在個別包裝上貼藥物檢查證後，才會供應給民眾使用。另為預防107年外觀異常事件再次發生，食藥署亦依風險評估調整抽樣時現場外觀檢查之比率，並責成疫苗製造廠提升其原物料管理機制、異檢設備、異檢能力及儲運冷鏈控制，為國人預防接種安全把關。

參考文獻

1. World Health Organization. 2018. Influenza (Seasonal). [[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))].
2. Ivan Kosik and Jonathan W. Yewdell. 2019. Apr. Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase: Yin-Yang Proteins Coevolving to Thwart Immunity. *Viruses*. 11(4):346.
3. 盛望徽。2020。流行性感胃之流行病學與臨床表徵。內科學誌，31:3-6。
4. 衛生福利部疾病管制署。2020。疾病介紹。 [<https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/HMC9qDI4FA-gDrbcnFlXgg>]。
5. 衛生福利部疾病管制署。2007。我國流感死亡人數相當於國人十大死因之第九位。 [https://www.cdc.gov.tw/Category/ListContent/Fw5pPgj2A_Cz62a6qlcabw?uaid=56ZiamKSnbnWFVIVkChNoA]。
6. 總統府公報。2013。藥事法。102.12.11華總一義字第10200225161號令。
7. 衛生福利部。2014。生物藥品檢驗封緘作業辦法。103.10.23部授食字第1031203329號令。
8. Diane Meyer, Matthew P Shearer, Yi-Chien Chih, Yu-Chen Hsu, Yung-Ching Lin, Jennifer B Nuzzo. 2018 Sep. Taiwan's Annual Seasonal Influenza Mass Vaccination Program-Lessons for Pandemic Planning. *Am J Public Health*. 108(S3):S188-S193.
9. 衛生福利部。2019。公費流感疫苗自今(108)年起全面轉換使用四價流感疫苗。 [<https://dep.mohw.gov.tw/pro/cp-2731-47183-120.html>]。
10. 張弘、林孟潔、鄧子華等4位。2021。95-109年度國產疫苗與抗蛇毒血清檢驗放行趨勢分析。食品藥物研究年報，12:146-151。
11. 張弘、林孟潔、鄧子華等4位。2019。107年度疫苗與類毒素檢驗放行案件分析。食品藥物研究年報，10:419-423。
12. 衛生福利部中華藥典編修委員會。2016。中華藥典。第八版，衛生福利部，臺北。

Analysis of Batch Release of Influenza vaccine in Taiwan from 2011 to 2021

YI-PIN CHEN, MENG-JIE LIN, JHAN-KAI JHAN, CHIA-PEI LIN,
JIA-CHUAN HSU, MEI-CHIH LIN, SU-HSIANG TSENG AND DER-YUAN
WANG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Seasonal influenza is an acute respiratory infection caused by influenza viruses and occurred mainly during winter. The influenza has caused about 4,500 deaths annually. Getting the influenza vaccine is the best and most important way to prevent influenza. In this report, we analyzed the cases of lot release of influenza vaccines from 2011 to 2021 in Taiwan, and presented the statistical results of document review. Since 2016, doses purchased have increased from 3 million to 6 million as a result of CDC's policy of expanding targets for influenza vaccination and doubling the purchase quantity of influenza vaccines. In 2018, the number of influenza vaccine decreased because TFDA rejected 5 batches of influenza vaccine with abnormal appearance. All of them were not allowed to release and needed to be returned or destroyed within a specified period by the importer. In addition, the government offers free quadrivalent influenza vaccine against four influenza virus strains (includes two A subtypes and two B types) from 2019. For health of people and safety in using influenza vaccine, TFDA will be strictly adhered to same criteria in the future.

Key words: Influenza vaccine, batch release