

九十五年度疫苗與類毒素檢驗封緘之分析

傅淑卿 杜慧珍 詹蕙嘉 柳逸照 紀長文 楊若英
陳作琳 林嘉伯 孫慈悌

第二組

摘 要

本局於95年度完成之輸入與國產疫苗及類毒素檢驗封緘案件之統計結果，共計169批12,253,203劑，經逐批進行共26項試驗項目2,894次之審查與檢驗，結果均符合中華藥典或原廠之規定，合格率100%，予以核發封緘證明書放行後供國人接種以預防相關之感染。此169批疫苗及類毒素分別來自6家疫苗公司8個廠所持有之33張許可證，其中38.7%的劑量為國產品，61.3%為輸入品；完成批次數以荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司比利時廠為最多，劑量數則以賽諾菲安萬特股份有限公司法國廠為最多。依疫苗預防的病源種類統計，95年度完成檢驗封緘之疫苗及類毒素中，細菌類疫苗的劑量佔35.4%，病毒類疫苗佔60.7%，病毒與細菌混合類則佔3.9%；封緘批數前3名，依序為流行性感感冒疫苗、肝炎類疫苗及吸著破傷風類毒素，封緘劑量前3名依序為流行性感感冒疫苗、吸著破傷風類毒素及口服小兒麻痺疫苗。此外，95年度本局共完成44批3,352,689劑流感疫苗之逐批檢驗封緘，使得流行性感感冒疫苗之接種計畫得以順利推展，近來，我國因此被倫敦衛生及熱帶醫學院依WHO檢核表評估為流感大流行準備程度「高度準備」國家。95年共有四種新疫苗上市，包括成分型吸著白喉破傷風百日咳、注射型小兒麻痺及b型流行性感感冒嗜血桿菌混合疫苗、同時核准的兩種口服輪狀病毒疫苗以及人類乳突病毒疫苗。

關鍵詞：疫苗、類毒素、檢驗封緘

前 言

疫苗及類毒素與一般藥品最大的不同在於，它係供健康人體施打或口服，以刺激免疫系統產生抗體用於對抗細菌或病毒之感染，理論上應該是幫助人體更健康，而不應有任何發燒、紅腫等副作用，然自18世紀末Edward Jenner發明牛痘疫苗以來，二百多年的使用經驗告訴我們，副作用不可能完全沒有，只能透過製程的不斷提升、更加嚴謹的管控，不再發生諸如1902年印度Mulkowal村莊災難（破傷風桿菌汙染鼠疫疫苗）與1955年美國Cutter實驗室事故⁽¹⁾（口服脊髓灰白質炎疫苗減毒不完全）等因疫苗於生產過程遭受污染或製程參數未臻嚴謹的致死案例，期使完全去除來自疫苗外部的副作用，僅餘疫苗本身無可避免或其他不可預期因素所造成之副作用，以安全有效的使用疫苗。疫苗的發展本於學理，加諸使用經驗，並隨著生物科技的突飛猛進經歷了數次革命，係舉世公認最有益效的防疫利器，藉由疫苗的使用與推廣，1980年世界衛生組織（World Health Organization, WHO）正式宣布天花自全球絕跡，使得天花成為人類歷史上因預防接種而成功根除的第一種病原體，西元2000年，世界衛生組織更成功地消滅了全世界大部分地區的小兒麻痺病毒⁽²⁾。疫苗的生產技術與運用範圍亦愈來愈廣，除

了預防與控制傳染病外，2006年第一支可以降低罹癌風險的疫苗--子宮頸癌疫苗在歐美與國內上市，可以預期的是，未來越來越多的傳染病與疾病，可以藉由疫苗的使用而降低其發病或流行的機率。

提供安全與有效之疫苗係每一個國家衛生主管機關之責任，故「藥事法」第74條（第八章稽查及取締）⁽³⁾規定血清、抗毒素、疫苗、類毒素及菌液等生物藥品須經逐批檢驗合格並封緘後方可銷售。檢驗封緘之申請方式、須檢附資料等行政程序與原則係遵循93年5月17日衛署藥字第0930316850號令發布之「生物藥品檢驗封緘作業辦法」⁽⁴⁾執行，而檢驗依據與規格等技術規範原則上依據中華藥典⁽⁵⁾所收載之各專章，並參考美國藥典⁽⁶⁾、歐洲藥典⁽⁷⁾或日本生物製劑基準⁽⁸⁾及WHO相關規範，尚未納入藥典者則以其最新經核准之原廠規格與產品標示為判定依據。本局積極致力於為國產與輸入疫苗與類毒素等生物藥品之安全與有效性把關，以確保國民可以使用最高品質之產品。

材料與方法

一、材料

（一）檢體

95年度完成檢驗封緘之輸入或國產疫苗與類毒素共169件。

(二)標準品與試藥

1. 化學試驗：所用試藥均為試藥級，包括pH 7.0/4.0標準緩衝液、冰醋酸、醋酸鈉、氯化鋁、Stilbazo、鹽酸、GR級37%甲醛、醋酸鉍、醋酸、HPLC級丙酮乙醯、硫柳汞標準品、Dithizone、氨水溶液、四氯化碳、硫酸、酚、對硝基苯胺、亞硝酸鈉、碳酸鈉、三氯醋酸 (Merck, 德國)、Micro BCA™ Protein Assay Reagent Kit (PIERCE, 美國)、Karl-Fischer titration reagent、無水甲醇 (Sigma, 美國) 等。
2. 免疫化學試驗：Reference PRP-TT conjugate vaccine、Primary antibody、Secondary antibody、High (Positive) control、Low (Negative) control、B型肝炎疫苗對照品、A型肝炎疫苗對照品、IPV Reference vaccine (types I, II, III)、Anti-poliomyelitis IgG (types I, II, III)、Anti-poliomyelitis IgG conjugated (types I, II, III)、IPV positive control、HPV Reference vaccine、capture antibody (type 6, 11, 16, 18)、primary antibody (type 6, 11, 16, 18)、Prevenar Reference vaccine (type 4, 6B, 9V, 14, 18, 19F, 23F)、Prevenar control vaccine、Prevenar antibody (type 4, 6B, 9V, 14, 18, 19F, 23F)，以上皆由原廠 (包括Sanofi Pasteur Limited, Sanofi Pasteur SA, GlaxoSmithKline Biologicals s. a., Merck & Co., Inc., Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corporation) 提供、TPEK treatment Trypsin (Sigma, 美國)、Array 360 專用Dilution與Buffer (BD Beckman, 美國)、Control Standard Endotoxin、Limulus Amebocyte Lysate、LAL Reagent water、Pyrogen free Water for Injection、Pyrogen free NaOH and HCl、Pyrogen free buffer (CapeCod, 美國)、B型肝炎表面抗原檢驗試劑 (Dade Behring, 德國)、A型肝炎表面抗原檢驗試劑 (Mediagnost, 德國) 等。
3. 微生物學試驗：Agar strip (Biotest, 德國)、Fluid Thioglycollate Medium、Soybean Casein Digest Medium、Steritest unit稀釋及沖洗液A/D/K (Fluid A/D/K) (Millipore, 美國)、肉荳蔻酸異丙酯、TSA及SDA plate (啟新, 台灣)、胎牛血清、MEM培養基、DMEM培養基、F-12培養基、胰蛋白酶溶液、Dulbecco's Phosphate Buffer Saline (Hyclon, 美國)、VERO細胞株、RK13細胞株、MRC5細胞株、Hep2細胞株、MA104細胞株 (ATCC, 美國或原廠提供)、輪狀病毒對照疫苗 (GlaxoSmithKline Biologicals s. a提供)、小兒麻痺病毒特異性抗血清 (Denka Seiken, 日本)、Coomassie blue (Sigma, 美國)、Rotavirus specific probes and primers (原廠提供)、TaqMan® PCR Core Kit、RNase Inhibitor、Transcriptase (ABI, 美國)、Molecular Biology Grade Water (Biotech, 美

國)、Tween 20、Triton X-100、草酸鉍結晶紫染液、革蘭氏碘液、Gram Decolorizer、Gram Safranin (Merck, 德國) 等。

4. 動物試驗：小白鼠與豚鼠 (台大醫學院, 台灣)、紐西蘭白兔 (家畜衛生試驗所, 台灣)、白喉毒素、破傷風毒素、稻葉型 (Inaba) 與小川型 (Ogawa) 霍亂弧菌、稻葉型 (Inaba) 與小川型 (Ogawa) 霍亂標準疫苗 (原廠提供)、標準白喉抗毒素、標準破傷風抗毒素 (FDA, 美國)、百日咳疫苗標準品 (WHO Code. 66/303或等同之標準品)、凍結百日咳桿菌 (ATCC, 美國)、Bordet-Gengou Medium、無菌之乾酪蛋白 (Merck, 德國) 等。
5. 共通性拋棄式耗材：15/50 mL離心管 (Falcon, 美國)、Pyrogen free reaction glass tube (CapeCod, 美國)、1/3/5/10 mL注射針筒 (Terum, 日本)、無菌兩段式針頭腦內注射器、15 mL無菌採血管 (BD, 美國)、200/1000 µL微量吸管尖、Pyrogen free微量吸管尖 (CapeCod, 美國)、1/5/10/25 mL定量吸管 (Falcon, 美國)、定量瓶、拋棄式比色管、石英比色管、分液漏斗、96孔培養盤、T-75細胞培養瓶 (IWAKI, 日本)、載玻片、菌種接種環、酒精燈、計時器、顯微鏡專用油、濾紙、吸水紙、75%酒精棉、動物用染料、TTHALA210 Steritest for ampoules、TTHVAB210 Steritest for antibiotics (Millipore, 美國) 等。

(三)儀器與裝置

主要使用之儀器與裝置包括pH meter (EUTECH CyberScan pH 1000, 新加坡)、分光光度計 (SHIMADZU UV-1601, 日本)、電子天平 (Precisa 180A, 瑞典)、水浴恆溫槽 (TKS WB212-B2, 日本)、37°C培養箱、20~25°C培養箱、30~35°C培養箱 (SANYO MIR252, 日本)、細胞恆溫培養箱 (RS biotech Galaxy R, 美國)、酵素免疫分析裝置 (Bio-TEK Synergy HT, 美國)、離心機 (KUBOTA 1720, 日本)、顯微鏡 (Olympus, 日本)、倒置式位相差顯微鏡、無菌操作台 (造鑫, 台灣)、冰箱 (西屋 U-21M, 美國)、高壓蒸汽滅菌器 (TOMY SS-325, 日本)、環境空氣採樣器、熱原測定器 (APT 75, 美國)、Steritest II System (Millipore Steritest II, 美國)、Array 360 system (Beckman Array 360, 美國)、Karl-Fischer moisture titration MKS-51 (KEM MKS-510, 日本) 等。

二、方法

依中華藥典第5版所載方法進行試驗、判定，並參考美國藥典第27版、歐洲藥典第5版或日本生物製劑標準2006年版及WHO相關規範，若中華藥典尚未收載者則依原廠提供方法進行試驗，且以原廠規格與產品標示作為判定依據。

三、資料處理

受理之申請案，承辦員於檢驗封緘完畢後，於本局檢驗管理系統鍵入相關資料，包括收文號、許可證內容、檢體批號、檢體包裝、製造日期、有效期限、封緘劑量、檢驗結果、封緘日期等。而本報告之檢驗結果與檢體分佈等相關資料即就95年度完成檢驗封緘之輸入及國產疫苗與類毒素加以探討。

結果與討論

一、檢驗結果之統計

95年度經調查結案之生物藥品檢驗封緘案共有335件，如表一所示分屬四大類，包括疫苗與類毒素類172件、抗毒素與抗血清類2件、其他生物藥品類（如肉毒桿菌毒素與結核菌素）11件及血液製劑類150件（包括16件動物來源之抗排斥免疫球蛋白）。完成檢驗封緘之疫苗與類毒素類共有172件，其中2件流行性腦脊髓膜炎疫苗與1件黃熱病疫苗，合計共3件未領有衛生署

表一、95年度各類生物藥品完成檢驗封緘之件數

類 別	件 數
疫苗及類毒素類	172
其它生物藥品類	11
抗毒素及抗血清類	2
血液製劑類	150 (含16件動物來源)
總 計	355

許可證，係疾病管制局專案進口以供國人出國留學或旅行等之特殊防疫用疫苗，故95年度領有許可證且完成檢驗封緘之疫苗與類毒素類共有169件，經統計進行檢驗及審查之項目與次數列於表二，共計26項試驗項目，依實驗屬性分為4大類，各項試驗之檢驗與審查次數分述如下：

- (一)一般與化學試驗類11種試驗項目合計706次，包括外觀（179次）、pH值（154次）、鋁含量（85次）、甲醛含量（93次）、硫柳汞含量（88次）、含濕度（39次）、蛋白質含量（45次）、總氮量（1次）、多醣含量（13次）、酚含量（6次）、磷含量（3次）。
- (二)免疫化學試驗類5種試驗項目合計1,110次，包括鑑別（555次）、效價試驗（EIA或Nephelometry，380次）、細菌內毒素試驗（114次）、游離多醣含量（17次）、卵蛋白含量（44次）。
- (三)微生物學試驗類4種試驗項目合計428次，包括無菌試驗（358次）、效價試驗（細胞培養，67次）、革蘭氏染色法試驗（1次）、溶血試驗（2次）。
- (四)動物試驗類6種試驗項目合計650次，包括異常毒性試驗（397次）、效價試驗（104次）、安全性試驗（72次）、小鼠毒性試驗（27次）、熱原試驗（6次）、不活化試驗（44次）。

全部26項試驗項目2,894次之審查與檢驗均合格，合格率100%，各類別中以免疫化學試驗總次數最高，其次為一般與化學試驗類，再其次為動物試驗類，最後為微生物學試驗類；若以各試驗項目來看則以鑑別試驗之次數為最高，其後依序為異常毒性試驗、效價試驗（EIA或Nephelometry）、無菌試驗、外觀、pH

表二、95年度疫苗與類毒素檢驗封緘各項試驗項目檢驗與審查次數統計表

項目名稱	次數	項目名稱	次數	項目名稱	次數	項目名稱	次數
一般與化學試驗		免疫化學試驗		微生物學試驗		動物試驗	
1. 外觀	179	1. 鑑別	555	1. 無菌試驗	358	1. 異常毒性試驗	397
2. pH值	154	2. 效價試驗 (EIA, Nephelometry)	380	2. 效價試驗（細胞培養）	67	2. 效價試驗	104
3. 鋁含量	85	3. 細菌內毒素試驗	114	3. 革蘭氏染色法	1	3. 安全性試驗	72
4. 甲醛含量	93	4. 游離多醣含量	17	4. 溶血試驗	2	4. 小鼠毒性試驗	27
5. 硫柳汞含量	88	5. 卵蛋白含量	44			5. 熱原試驗	6
6. 含濕度	39					6. 不活化試驗	44
7. 蛋白質含量	45						
8. 總氮量	1						
9. 多醣含量	13						
10. 酚含量	6						
11. 磷含量	3						
項數小計	706		1110		428		650
項數總計					2894		

值、細菌內毒素試驗及效價試驗 (*In Vivo*) 等，26項檢驗項目中共有上述8種項目全年檢驗次數超過100次。此外，此26項檢驗項目中甲醛含量測定與細菌內毒素試驗係經財團法人全國認證基金會 (TAF) 認證之項目。

二、申請檢驗封緘之許可證統計

統計至95年12月31日止，衛生署核給之疫苗與類毒素類許可證共有65張，詳如表三所示，其中10張係國產，生產廠包括行政院衛生署疾病管制局疫苗製造中心及國光生物科技股份有限公司二家，其餘55張為輸入，分屬八家製造公司十個廠，產地包括加拿大、美國、法國、比利時、德國、日本及英國；領有許可證張數最多者為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司的比利時廠，共18張，其次為美商默沙東藥廠股份有限公司的12張；自表三也可得知65張疫苗與類毒素類許可證中，於95年度有檢驗封緘申請案完成的共有33張許可證（國產6張，輸入則為27張）。

三、各製造廠申請檢驗封緘之批次與劑量統計

95年度申請疫苗與類毒素類檢驗封緘之製造廠共有6家疫苗公司8個廠（如表三所列），廠名與其申請之批次與劑量，分別為行政院衛生署疾病管制局疫苗製造中心（Center of Disease Control, CDC）8批（2,283,866劑）、國光生物科技股份有限公司（Adimmune Corporation, ADI）40批（2,453,735劑）、賽諾菲

安萬特股份有限公司加拿大廠（Sanofi Pasteur Limited, SP/C）3批（232,630劑）、賽諾菲安萬特股份有限公司法國廠（Sanofi Pasteur SA, SP/F）27批（3,392,243劑）、荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司比利時廠（GlaxoSmithKline Biologicals s. a., GSK）47批（2,400,966劑）、荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司德國廠（SSW Dresden, a branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG, SSW/D）6批（724,905劑）、美商默沙東藥廠股份有限公司（Merck & Co., Inc., MSD）29批（609,638劑）及美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司（Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corporation, Wyeth）9批（155,220劑）。圖一顯示批次數以荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司比利時廠47批為最多，其次為國光生物科技股份有限公司，再其次為美商默沙東藥廠股份有限公司；劑量則以賽諾菲安萬特股份有限公司法國廠為最多，其次為國光生物科技股份有限公司，再其次為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司比利時廠。

國光因生產批量（每一批之規模）不似國外大型疫苗廠多在百公升以上，故全年批次數高居第二；此外，惠氏進口之9批疫苗皆為7價結合性多醣體肺炎鏈球菌疫苗，該疫苗係全球目前唯一可供2歲以下嬰幼兒接種以預防侵襲性肺炎之產品，美國食品藥物管理局（FDA）於89年2月17日核准上市，我國於91年10月7日亦發給許可證。然以往因供貨不足無法輸入台灣，自95年2月本局放行第一批後，國內寶寶即可接種，以

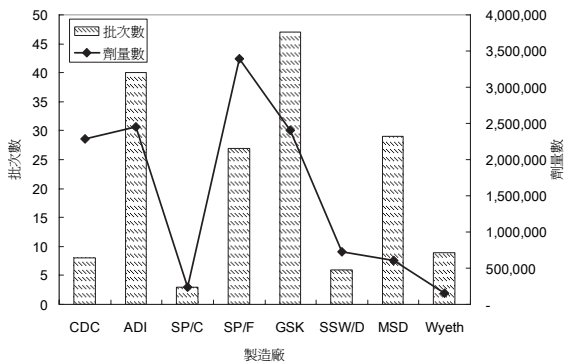
表三、國產與輸入疫苗製造廠核給許可證與申請檢驗封緘張數統計

製造廠名	持有數 ¹	申請檢驗封緘之張數 ² (%)	
國產			
行政院衛生署疾病管制局	7	4	57
國光生物科技股份有限公司	3	2	67
小計	10	6	60
輸入			
Aventis Pasteur Limited (Canada)	2	2	100
Aventis Pasteur s. a. (France)	14	5	36
GlaxoSmithKline Biologicals s. a.	18	11	61
SSW Dresden, a branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG	1	1	100
Merck & Co., Inc.	12	7	58
Wyeth Pharmaceuticals Division of Wyeth Holdings Corporation	4	1	25
Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute	1	0	0
Novartis Vaccines and Diagnostics Limited	1	0	0
Chiron Behring GmbH & Co. KG	1	0	0
The Resarch Foundation For Microbial Disease of Osaka University	1	0	0
小計	55	27	49
總計	65	33	51

1 係根據95.12.31衛生署許可證查詢系統所提供未被註銷之許可證張數

2 95年曾經申請檢驗封緘之許可證張數

九十五年度疫苗與類毒素檢驗封緘之分析



圖一、95年度疫苗與類毒素各製造廠申請檢驗封緘之批次與劑量數

減少重症肺炎發生之機率。肺炎鏈球菌疫苗不論是23價多醣體或7價結合性多醣體型皆未涵蓋在預防接種計畫內，皆須以自費方式赴醫療院所接種，惟台北市政府衛生局購買了4,000劑7價結合性多醣體型肺炎鏈球菌疫苗，自95年11月20日起提供設籍該市之低收入戶、原住民、育幼院及罹患重大傷病之2至5歲幼童免費接種⁽⁹⁾。

四、各類疫苗與類毒素檢驗封緘之批次與劑量統計

95年度完成檢驗封緘之169批12,253,203劑疫苗與類毒素，經依其防治之病原體概分為細菌性、病毒性與細菌病毒混合性後，再細分為14類，批數與劑量之統計結果如表四所示。

細菌性疫苗與類毒素包括吸著白喉破傷風百日

表四、95年度疫苗與類毒素檢驗封緘之批次數與劑量統計表

病原類別 病原名稱		疫苗代號與類別	許可證數	批次數	劑量	批數小計	劑量小計	批數合計 (%)	劑量合計 (%)
Bacteria	1. Diphtheria/Tetanus/Pertussis	DTaP	2	8	213,005	13	377,605	59 (34.9)	4,338,550 (35.4)
		DTwP ¹	1	5	164,600				
	2. Diphtheria/Tetanus	DT	1	1	38,370	3	568,640		
		Td	1	2	530,270				
	3. Tetanus	Tx	2	21	2,891,366	21	2,891,366		
	4. Pneumococcus	Polysaccharide	1	5	107,450	14	262,670		
		Conjugated Polysaccharide	1	9	155,220				
	5. Haemophilus influenza type b	Hib	2	7	132,163	7	132,163		
6. Cholera	Cholera	1	1	106,106	1	106,106			
Virus	7. Hepatitis virus	HepB ¹	2	11	752,889	24	835,398	99 (58.6)	7,436,133 (60.7)
		HepA	2	11	79,873				
		HepB + HepA	1	2	2,636				
	8. Polio virus	OPV ¹	2	5	2,448,900	6	2,450,100		
		IPV	1	1	1,200				
	9. Influenza	FLU ²	3	44	3,352,689	44	3,352,689		
	10. Meleas/Hump/Rubella	MMR ¹	2	9	532,077	9	532,077		
	11. Varicella	Varicella ¹	2	11	180,020	11	180,020		
	12. Rotavirus	Rota	2	4	62,306	4	62,306		
	13. Human Papilloma Virus	HPV	1	1	23,543	1	23,543		
Bacteria/ Virus	14. D/T/P Polio/(HBV)/ Hib	DTaP-IPV+Hib	2	7	325,940	11	478,520	11 (6.5)	478,520 (3.9)
		DTaP-IPV-HBV+Hib	1	4	152,580				
	總計		33	169	12,253,203				

1列於衛生署預防接種計畫中

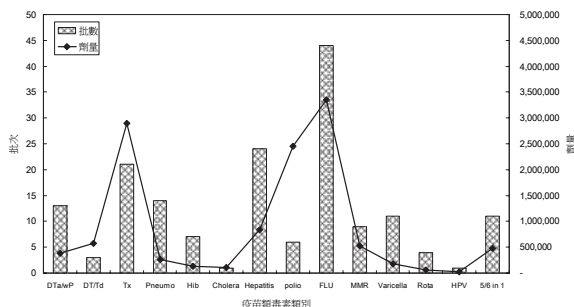
2符合衛生署規定者可免費施打

咳混合疫苗（依百日咳型式又分吸著白喉破傷風成分型百日咳混合疫苗（DTaP）與吸著白喉破傷風全細胞型百日咳混合疫苗（DTwP））、吸著白喉破傷風混合疫苗（依白喉含量又分首次接種型吸著白喉破傷風混合疫苗（DT）與追加型吸著破傷風白喉混合疫苗（Td））、吸著破傷風類毒素、肺炎鏈球菌疫苗（依是否與蛋白質結合分為一般多醣體疫苗（polysaccharide）與結合性多醣體疫苗（conjugated polysaccharide））、b型流行性感冒嗜血桿菌疫苗（Haemophilus influenza type b, Hib）及霍亂疫苗（Cholera）6類，批數共59批佔全部之34.9%，劑量共4,338,550劑佔全部之35.4%。病毒性疫苗包括肝炎疫苗（含B型肝炎疫苗（HepB）、A型肝炎疫苗（HepA）與B型及A型肝炎混合疫苗（HepB+HepA））、小兒麻痺疫苗（口服型（OPV）與不活化型（IPV））、流行性感冒疫苗（FLU）、麻疹德國麻疹腮腺炎混合疫苗（MMR）、水痘病毒疫苗（Varicella）、輪狀病毒疫苗（Rota）及人類乳突狀病毒疫苗（HPV）等7類，批數共99批佔全部之58.6%，劑量共7,436,133劑佔全部之60.7%。

其中全細胞型吸著白喉破傷風百日咳混合疫苗（DTwP）、追加型吸著破傷風白喉混合疫苗（Td）、B型肝炎疫苗（HepB）、口服小兒麻痺疫苗（OPV）、麻疹德國麻疹腮腺炎混合疫苗（MMR）、水痘病毒疫苗（Varicella），係預防接種計畫所涵蓋之免費疫苗與類毒素，流行性感冒疫苗（FLU）若符合衛生署規定者亦可免費接種，如65歲以上老人、2歲以下幼兒及醫護人員等高危險群優先施打，再視接種與庫存狀況決定是否放寬適用者。

此外為減少嬰幼兒打針次數等因素而研發出之細菌與病毒性混合疫苗，包括成分型吸著白喉破傷風百日咳、不活化型小兒麻痺及b型流行性感冒嗜血桿菌混合疫苗（五合一，DTaP-IPV+Hib）與成分型吸著白喉破傷風百日咳、不活化型小兒麻痺、B型肝炎疫苗及b型流行性感冒嗜血桿菌混合疫苗（六合一，DTaP-IPV+HBV+Hib）疫苗，亦共有11批（6.5%）478,520劑（3.9%）完成檢驗封緘，可供家長選擇自費接種，一方面取代傳統全細胞型吸著白喉破傷風百日咳混合疫苗，也增加寶寶對b型流行性感冒嗜血桿菌之抵抗力，而含B型肝炎疫苗的六合一疫苗更可讓寶寶少挨一針。

從圖二可以清楚得知各類疫苗與類毒素完成檢驗

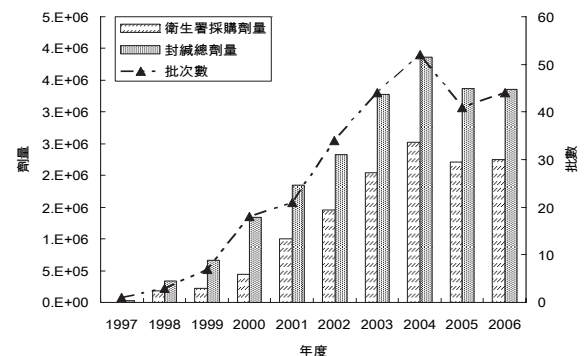


圖二、95年度各類疫苗與類毒素申請檢驗封緘之批次與劑量

封緘批數與劑量之變化趨勢，橫軸之14種疫苗類毒素類別與表四相同，其中“DTa/wP”係代表吸著白喉破傷風成分型百日咳混合疫苗（DTaP）與吸著白喉破傷風全細胞型百日咳混合疫苗之總和，而“5/6 in 1”則包括五合一疫苗（DTaP-IPV+Hib）與六合一疫苗（DTaP-IPV+HBV+Hib）疫苗，95年度完成檢驗封緘之14類169批12,253,203劑疫苗與類毒素中，完成批數之前3名，依序為流行性感冒疫苗（44批）、肝炎疫苗（24批）及吸著破傷風類毒素（21批），放行劑量前3名依序為流行性感冒疫苗為最高（3,352,689劑）、吸著破傷風類毒素（2,891,366劑）及小兒麻痺疫苗（2,450,100劑）。

五、流行感冒疫苗之逐批檢驗封緘統計

流行性感冒病毒每年均在世界各地肆虐，輕者高燒、全身痠痛，重者喪命，在全球無國界的今日，對人類健康造成相當大的威脅；自1940年代流感疫苗上市以來，因流行的病毒株年年不盡相同，歐、美、日等先進國家即鼓勵老人、心肺疾病患者及幼兒等高危險群，每年於流行期開始前定期接種，以預防流感之侵襲，在提升生活品質與降低醫療及社會成本方面亦見相當成效。我國衛生署對流感疫苗接種之執行成果包括：87年首度試辦「65歲以上高危險群老人流感疫苗接種先驅計畫」⁽¹⁰⁾，顯示流感疫苗確為安全、有效之疫苗，有鑑於此，政府逐年擴大實施對象；90年起，開放所有65歲以上老人免費接種；92年度，更因SARS的爆發亦將醫療機構之醫護等工作人員納入接種對象；93年度起連續3年，將同屬高危險群之6個月以上2歲以下之幼兒、醫護防疫人員與禽畜工作人員亦列入計畫優先施打對象。衛生署於民國86年5月份核發第一張流感疫苗的許可證後，當年本局即批放行第一批流感疫苗，全數皆為市售品，爾後9年逐批檢驗封緘放行共265批，自圖三可以更清楚了解其趨勢，從86年開始總批次數與劑量皆直線上升，以93年的52批3,860,187劑為最高，94與95年稍降，但仍每年維持在40餘批與335萬劑左右，除1999與2000年外，政府採購量皆在當年封緘劑量之50~70%之間。



圖三、歷年流行性感冒疫苗逐批檢驗封緘批次數與劑量趨勢圖

流感疫苗每年因病毒株之不同均須辦理變更查驗登記，故本局配合衛生署的流感疫苗接種計畫，把握疫苗到貨時間，即時抽樣並進行試驗，試驗期間更需審查原廠相關變更查驗登記資料及批次紀錄，俟檢驗合格後先函送檢驗成績書予藥政處，藥政處將該案送衛生署藥品諮詢委員會審理，待通過後才核發變更查驗登記之許可證。其等待期間本局須準備「生物藥品封緘證明書」等呈判文件及「行政院衛生署藥物食品檢驗局藥物檢查證」，在確認變更登記許可證業經核准，立即將文件呈判，決行後即出發赴疫苗貯放倉庫陪同廠商執行封緘，以趕上疾病管制局驗收、配貨與開始接種之時程。

95年度共完成44批3,352,689劑流感疫苗之逐批檢驗封緘，自9月25日開始，即隨時監視相關輿論報導，其中最重要的接種副作用報導，即以以色列出現疑似接種賽諾菲安萬特股份有限公司法國廠之流行性感感冒疫苗後致死案列，本局亦旋即調查其批號是否與輸入台灣相同，供疾病管制局作為停用與恢復之行政參考，以消彌國人恐慌。本局亦積極配合禽流感和新型流感疫苗之採購及儲備等整備工作，除了參與新型流感疫苗上市與採購所需法規草案之研訂，並提供cGMP多年相關查核之經驗予研發及製備機構依循、參考，以因應防治禽流感和新型流感大流行。近來，我國因此被倫敦衛生及熱帶醫學院依WHO檢核表評估為流感大流行準備程度「高度準備」國家⁽¹¹⁾。

六、95年度新上市之疫苗產品

95年核可的許可證有4張，包括成分型吸著白喉破傷風百日咳、不活化型小兒麻痺及b型流行性感感冒嗜血桿菌混合疫苗（五合一疫苗，賽諾菲安萬特股份有限公司）、同時核准的兩張口服輪狀病毒疫苗（荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司、美商默沙東藥廠股份有限公司）以及人類乳突病毒疫苗（美商默沙東藥廠股份有限公司）。

94年9月歐洲藥品管理署（European Medicines Agency, EMA）自上市監督系統觀察到B型肝炎的抗體反應不佳而取消1張六合一疫苗許可證（賽諾菲安萬特·默沙東）⁽¹²⁻¹⁴⁾，此舉直接衝擊歐洲市場上成分型吸

著白喉破傷風百日咳類疫苗之供貨平衡，並旋即影響國內，使該類疫苗缺貨長達約半年，尤其影響須接種第二與第三劑幼兒之時程，故第二張五合一疫苗的核准適時緩解了該類疫苗的供給，並使其後之疫苗來源更為穩定，強化全國之防疫網。

關於口服輪狀病毒疫苗之研發，其實早在87年8月31日，美國Wyeth藥廠研發之RotaShieldTM即取得美國FDA之核准，同年10月上市，然88年10月美國疾病管制局因懷疑該疫苗有增加腸套疊發生率（Intussusception）之副作用而取消接種該疫苗之建議後，製造廠亦自主從市場回收疫苗。相關研究單位與其他緊迫在後的疫苗製造廠投入龐大人、物力，嘗試釐清原因並證明研發中產品之安全性（例如規模超過6萬人並跨國進行之臨床試驗，以確認接種疫苗之腸套疊發生率未高於自然發生之機會）後，RotateqTM（輪達停口服活性五價輪狀病毒疫苗，MSD）於95年2月3日經美國FDA核准，RotarixTM（羅特律輪狀病毒疫苗，GSK）於95年2月21日經歐盟EMA核准，同年8月31日兩項產品同時得到我國衛生署之許可，並旋即分別於9月16日與26日進口第一批產品，經本局檢驗合格後於11月20日同時放行正式上市，供國內家長自由選擇是否讓嬰兒服用。此二疫苗之基本資料詳如表五所列，所含病毒株及其來源係此二種口服輪狀病毒疫苗最大的差異，輪達停含5種血清型病毒株，皆由人與牛之輪狀病毒重組而來，羅特律僅含1種來自人之血清型病毒株，兩者降低感染輪狀病毒引起之嚴重腹瀉的效果皆在七成以上⁽¹⁵⁻¹⁸⁾。

另外，一直高居全國婦女癌症發生第一位的子宮頸癌，也有疫苗上市可供施打以降低罹癌風險了，即Gadarsil（嘉喜，MSD），該疫苗於95年6月8日甫經美國FDA核可，短短3個月後的9月26日亦取得我國衛生署核准，並於年底經本局完成首批檢驗封緘後上市。其實，另一種同類型的疫苗（Cervarix美適康子宮頸癌疫苗，GSK）亦已於本局完成查驗登記審查與檢驗，待衛生署核准後，國人的選擇就又多了一種，茲將此二種疫苗特性整理於表六，嘉喜與美適康皆可有效減少感染第16與18型人類乳突病毒所引起的子宮頸癌，惟嘉喜尚可降低感染第6與11型人類乳突病毒所引起的

表五、口服輪狀病毒疫苗比較表

	許可證字號	
	衛署菌疫輸字第000825號	衛署菌疫輸字第000826號
中文名稱	輪達停口服活性五價輪狀病毒疫苗	羅特律輪狀病毒疫苗
英文名稱	Rotateq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent)	Rotarix
製造廠	Merck & Co., Inc., USA	GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Belgium
主成分（病毒株）	G1、G2、G3、G4、P[8]	G1
適應症（預防型別）	G1、G2、G3、G4、G9	G1、G2、G3、G4、G9
口服劑數	共3劑	共2劑
使用方式（第1劑）	6~12週大	6~16週大
追加方式	與前1劑間隔4~10週，且第3劑不得大於32週	與第1劑間隔4週以上，但不得大於24週

表六、人類乳突病毒疫苗比較表

許可證字號	
衛生署菌疫輸字第000827號	
衛生署審核中	
中文名稱	嘉喜〔四價人類乳突病毒(第6, 11, 16, 18型)基因重組疫苗〕
英文名稱	Gardasil〔Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine〕
製造廠名稱	Merck & Co., Inc., USA
適應症	主要預防第6、11型病毒引起之菜花及第16、18型病毒引起之子宮頸癌
適用年齡層	目前核准9~26歲女性使用
使用方式	在第0、2與6個月共接種3劑

菜花之機率，而兩者適用之年齡層亦有些許不同。

結 論

- (一) 本局於95年度共計完成169批12,253,203劑輸入與國產之疫苗及類毒素之檢驗封緘，經逐批進行共26項試驗項目2,894次之審查與檢驗，結果均符合中華藥典或原廠之規定，合格率100%。
- (二) 此169批疫苗及類毒素分別來自6家疫苗公司8個廠所持有之33張許可證，其中38.7%的劑量為國產品，61.3%則為輸入品，來源包括美國、加拿大、法國、比利時與德國；完成批次數以荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司比利時廠為最多，其次為國光生物科技股份有限公司，再其次為美商默沙東藥廠股份有限公司；劑量則以賽諾非安萬特股份有限公司法國廠為最多，其次為國光生物科技股份有限公司，再其次為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司比利時廠。
- (三) 依疫苗預防的病源種類統計，95年度完成檢驗封緘之疫苗及類毒素中，細菌類疫苗之劑量佔35.4%，病毒類疫苗則佔60.7%，病毒與細菌混合類則佔3.9%，完成批數前3名，依序為流行性感感冒疫苗、肝炎疫苗及吸著破傷風類毒素，劑量前3名依序為流行性感感冒疫苗、破傷風類毒素及口服小兒麻痺疫苗。
- (四) 95年度共完成44批3,352,689劑流感疫苗之逐批檢驗封緘，使流行性感感冒疫苗之接種計畫得以順利推展。另外，本局亦積極配合禽流感和新型流感疫苗之採購及儲備等整備工作，以因應防治禽流感之入侵及新型流感大流行，近來，我國因此被倫敦衛生及熱帶醫學院依WHO檢核表評估為流感大流行準備程度「高度準備」國家。
- (五) 95年度核可並開始檢驗封緘的新疫苗多達4種，包括成分型吸著白喉破傷風百日咳、不活化型小兒麻痺及b型流行性感感冒嗜血桿菌五種混合疫苗、兩種口服輪狀病毒疫苗以及人類乳突病毒疫苗。

參考文獻

1. 李忠明。2003。當代新疫苗，五南圖書出版股份有限公司。台北。
2. http://www.cdc.gov.tw/index_info_info.asp?data_id=1017
3. 行政院衛生署。2006。藥事法。
4. 行政院衛生署。93.5.17衛署藥字第0930316850號公告。
5. 中華藥典編修委員會。2000。中華藥典第五版，行政院衛生署藥物食品檢驗局叢書出版社，台北。
6. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2004. The United States Pharmacopeia 27, The National Formulary 22. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. U.S.A.
7. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe. 2004. European Pharmacopoeia 5.0. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe, France.
8. National Institute of Infectious Diseases. 2006. Minimum Requirements for Biological Products. National Institute of Infectious Diseases, Japan.
9. <http://www.health.gov.tw/Default.aspx?tabid=36&mid=442&itemid=17858>
10. http://flu.cdc.gov.tw/file/38982_425868055695流感疫苗接種問答手冊.pdf
11. http://flu.cdc.gov.tw/news_content.asp?data_id=2079
12. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/29736905en.pdf>
13. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/30488805en.pdf>
14. http://www.who.int/medicines/publications/pn2005_4.pdf
15. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/063906en6.pdf>

16. <http://www.fda.gov/cber/review/rotamer020306rp2.pdf>
17. Ruiz-Palacios GM etc. 2006. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. The New England Journal of Medicine 354: 11-22.
18. Timo Vesikari, M.D. etc. 2006. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. The New England Journal of Medicine 354: 23-33.

Survey on Batch Release of Vaccines and Toxoids in Taiwan During 2006

SHU-CHING FU, HUEY-JEN DUH, HUI-CHIA CHAN, YI-CHAO LIU,
CHANG-WEN CHI, RUOH-ING YANG, TSO-LING CHEN, CHIA-PO LIN
AND ERICK T. T. SUEN

Drug Biology Division

ABSTRACT

This report presents the results of batch release of imported and domestic vaccines and toxoids during the period from January 1st to December 31st, 2006. There were 26 items and 2,894 tests of inspecting and analyzing 169 batches of 12,253,203 doses totally. All complied with the Chinese pharmacopoeia and other regulations. These 169 batches of vaccines and toxoids belong to 33 licenses held individually by 6 vaccine companies and 8 factories, 38.7% domestic and 61.3% imported. The certified number of batches from GlaxoSmithKline Biologicals Belgian factory is the highest and the certified number of doses from Sanofi Pasteur French factory is the highest. In 12,253,203 doses of vaccines and toxoids, 35.4% doses are for bacteria and 60.7% for virus, for both virus and bacterial are 3.9%. Top 3 by batches are influenza vaccines, tetanus toxoids and hepatitis vaccines in order. Top 3 by dosages are influenza vaccines, tetanus toxoids and oral polio vaccines in order. 44 batches of 3,352,689 doses of influenza vaccines were certified in 2006.

Key words: vaccine, toxoid, batch release