

101至103年度常用疫苗檢驗封緘案件分析

張欣如 鄧子華 黃玉卉 杜慧珍 柳逸照 陳瓏元
紀長文 許家銓 楊依珍 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

本研究報告為統計並分析101至103年度經檢驗封緘完竣合格之常用疫苗(含流行性感感冒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、白喉破傷風非細胞型百日咳類混合疫苗及狂犬病疫苗，以下稱常用疫苗)，以了解近年我國防疫政策及市場疫苗需求之概況。本研究之檢體皆逐批進行檢驗及審查，結果均符合中華藥典第七版或核定之原廠規定，並予以核發封緘證明書。期透過統計分析及探討，使國人更了解近三年常用疫苗與類毒素之放行狀況，以供未來防疫及相關政策擬定之參考。

關鍵詞：疫苗、類毒素、檢驗封緘

前 言

傳染病的發生，往往帶來健康的損傷、社會的恐慌及經濟的停擺等負面衝擊，面對傳染病的發生，過去人類只能扮演被動迎擊的角色，這個情況一直到18世紀末期才有轉變。1796年英國金納博士(Edward Jenner)將牛痘膿液接種到人體身上，誘導人體產生抗體以對抗天花感染，因而開啟了「預防勝於治療」的疫苗時代⁽¹⁾。但綜觀疫苗發展之歷史，無論是疫苗生產時發生生產原料受到污染、滅菌過程不完全，或是其他原因造成之接種後產生不良反應等事件層出不窮，突顯出疫苗品質把關的重要性。且疫苗施打對象大多為免疫力較弱之嬰幼兒或老年人，使用過程直接接觸人體體液或組織，倘若疫苗本身品質不良或受其他病原污染，則致病風險就會存在。

有鑑於此，世界衛生組織(WHO)建議各國衛生主管機關或國家級實驗室採逐批檢驗之批次放行系統(lot release system)，以確保每批

疫苗之安全性及有效性⁽²⁾。我國對生物藥品的管理，除上市前須辦理查驗登記，經審查及檢驗核可後取得藥品許可證外，上市後每批產品須依據藥事法第74條之規定逐批辦理檢驗封緘⁽³⁾。廠商申請檢驗封緘時須依「生物藥品檢驗封緘作業辦法」⁽⁴⁾檢送資料，本署於確認相關資料均符合規定後，派員至存放倉儲進行溫度查核及檢品抽樣，經檢驗合格後，核發該批疫苗之「生物藥品封緘證明書」，並於產品外盒加貼藥物檢查證後，方可供國人使用。

本研究報告針對101至103年流行性感感冒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、白喉破傷風非細胞型百日咳類疫苗及狂犬病疫苗，就其種類、批次與劑量進行統計分析及探討，期透過統計分析及探討，使國人更了解近三年常用疫苗與類毒素之放行狀況，以供未來防疫及相關政策擬定之參考。

材料與方法

一、材料

(一)檢體

本研究報告分析之檢體為食品藥物管理署自101年1月1日至103年12月31日止，所完成檢驗封緘之流行性感冒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、白喉破傷風非細胞型百日咳類疫苗及狂犬病疫苗。

(二)標準品與試藥

1. 化學試驗：所用試藥均至少為試藥級，包括pH 7.0/4.0標準緩衝液、冰醋酸、醋酸鈉、氯化鋁、Stilbazo、鹽酸、醋酸鉍、醋酸、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)、無水甲醇(Sigma，美國)及GR級37%甲醛、HPLC級乙醯丙酮、硫柳汞標準品、Micro BCA™ Protein Assay Reagent Kit (Pierce，美國)、Karl-Fischer titration reagent等。
2. 免疫化學試驗：Reference PRR' P-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 conjugate (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 (type1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)、Prevenar control vaccine、Prevenar antibody (type1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)，以上皆由原廠(包括Sanofi Pasteur Limited, Sanofi Pasteur SA, GlaxoSmithKline Biologicals

s. a., Merck Sharp & Dohme 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(Cape Cod，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(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、胰蛋白酵素溶液、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 (Biotechx，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(樂斯科，台灣)、豚鼠(國家動物中心，樂斯科，台灣、美國)、紐西蘭白兔(家畜衛生試驗所，台

灣)、白喉毒素、破傷風毒素、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(BFDA)、百日咳桿菌No.18323 (ATCC, 美國)、無菌之乾酪蛋白(Merck, 德國)等。

5. 共通性拋棄式耗材：Pyrogen free reaction glass tube (Cape Cod, 美國)、無菌兩段式針頭腦內注射器、15 mL無菌採血管(BD, 美國)、Pyrogen free微量吸管尖(Cape Cod, 美國)、96孔培養盤、T-75細胞培養瓶(IWAKI, 日本)、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 (CyberScan pH 1000, Eutech, 新加坡)、分光光度計(UV-1601, Shimadzu, 日本)、電子天平(XS4250C/-SCS, Precisa, 瑞典)、水浴恆溫槽(WB212-B2, TKS, 日本)、37°C培養箱(LE509, Yihder, 英國)、培養箱(MIR-554, Sanyo, 日本)、細胞恆溫培養箱(Galaxy R, RS Biotech, 美國)、酵素免疫分析裝置(ELX405, Biotek, 美國)、離心機(KN-70, Kubota, 日本)、顯微鏡(BX51, Olympus, 日本)、倒置式位相差顯微鏡(CKX41, Olympus, 日本)、無菌操作台(Class II, Bioquell, 美國)、高壓蒸汽滅菌器(SS-325, Tomy, 日本)、環境空氣採樣器(MairT, Millipore, 美國)、熱原測定器(APT 75, Ellab, 美國)、醫藥品無菌檢測裝置(Steritest equinox, Millipore, 美國)、反轉錄同步定量偵測系統(7500, ABI, 美國)、水分含量測定器(MKS-510, KEM, 日本)、比濁分析儀(Image 800, Beckman coulter, 美國)等。

二、方法

依中華藥典第7版⁽⁵⁾所載方法進行試驗、

判定,並參考美國藥典第37版⁽⁶⁾、歐洲藥典第8版⁽⁷⁾或日本生物製劑基準2006年版⁽⁸⁾及WHO相關規範,若中華藥典尚未收載者則依該疫苗查驗登記核定之原廠檢驗方法進行試驗,且以原廠規格與產品標示作為判定依據。

三、檢驗結果

本研究檢體101至103年度進行檢驗及審查之項目,其檢驗及審查結果均尚符合相關規範,合格率100%。檢驗項目可分為一般與化學試驗類,主要目的在於檢測疫苗產品的化學成分含量及安定性;免疫化學試驗類,係確保疫苗之有效性;微生物學試驗類,用以確認疫苗無菌性;動物試驗類,可確保疫苗之有效性與安全性。依試驗屬性可分為4大類,共計19項試驗項目分述如下:

(一)一般與化學試驗類:9種試驗項目包括外觀、pH值、甲醛含量、蛋白質含量、硫柳汞含量、鋁含量、含濕度、多醣含量及酚含量。

(二)免疫化學試驗類:5種試驗項目包括鑑別、效價試驗、細菌內毒素試驗、卵蛋白含量及游離多醣含量。

(三)微生物試驗類:無菌試驗。

(四)動物試驗類:7種試驗項目包括異常毒性試驗、不活化試驗、鑑別、效價試驗、安全性試驗、小鼠毒性試驗及熱原試驗。

四、資料處理

受理之檢驗封緘申請案,於食品藥物管理署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類別等相關資料即針對101至103年間,完成檢驗封緘之常用疫苗加以探討。

結果與討論

一、常用疫苗

經統計101至103年間之生物藥品檢驗封緘案中，流行性感冒疫苗(Flu)、白喉、破傷風及非細胞型百日咳疫苗(以下稱三合一疫苗，DTaP)、白喉、破傷風、非細胞型百日咳、b型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺混合疫苗(以下稱五合一疫苗，DTaP-IPV+Hib，5 in 1)及破傷風、白喉、非細胞性百日咳及不活化小兒麻痺混合疫苗(以下稱四合一疫苗，DTaP-IPV，4 in 1)及肺炎鏈球菌疫苗(Pneumo)係我國常用疫苗，狂犬病疫苗(Rabies)近年亦因應防疫需求，以輸入方式進口我國，供國人接種施打。前述各類疫苗101至103年放行批次數及劑量數如表一，放行劑量數如圖一。

二、流行性感冒疫苗

流行性感冒為一種急性病毒性呼吸道疾病，主要病原為流感病毒，在我國每年主要於冬季流行，症狀包括高燒、咳嗽及肌肉痠痛等症狀，嚴重甚至可能致死。預防流行性感冒，須在流行前給予人體有效的免疫力，產生專一性高且足夠血清濃度的流感抗體，在病毒感染人體時及時消滅病毒，以避免發病、減輕症狀，進而阻斷人與人間病毒的傳播⁽⁹⁾。自1945年第一支不活化流感疫苗於美國上市至

今，流感疫苗的使用已持續近70年。目前國內使用之流感疫苗含三價及四價不活化流感疫苗，分別提供三種及四種流感病毒株保護力。每年2月世界衛生組織根據前一年度流行資料及各地收集的病毒株，預測南北半球該年可能造成流行之病毒株，進而提出該年度疫苗病毒株建議，疫苗製造廠再據以生產疫苗，以期有效阻斷全球性的大流行。

在我國，隨著公費疫苗施打對象擴大，我國流感疫苗需求量也逐年增加。而在H1N1新型流感疫情趨緩後，自100年度流感疫苗檢驗封緘量也逐漸回歸至每年約3百多萬劑之數量。101年至103年流感疫苗檢驗封緘量有逐年遞增趨勢(圖二)，反映國人接受流感公費疫苗施打之意願逐年提升外，自費疫苗的市場需求也佔部分原因。自費之四價流感疫苗由荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司製造並輸入，檢驗封緘劑量由102年的50,400劑至103年成長為199,460劑。

三、肺炎鏈球菌疫苗

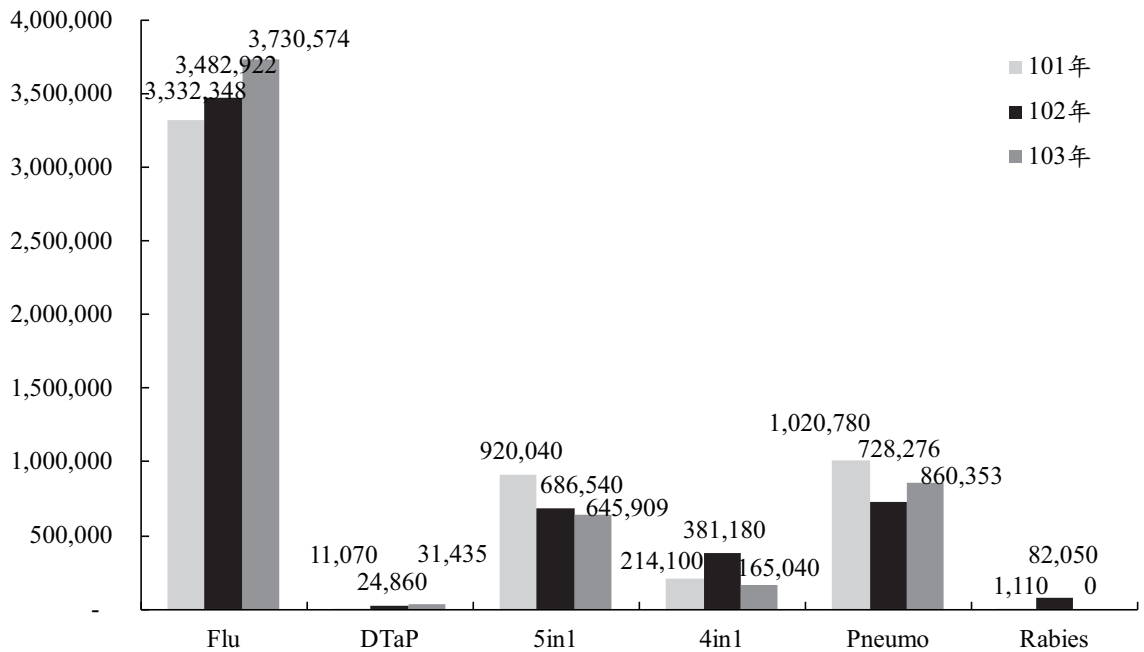
依據我國侵襲性肺炎鏈球菌感染症(IPD)監測及流行病學顯示，5歲以下幼兒及65歲以上長者為主要感染族群，其中幼兒又以2-5歲為最高，其感染的血清型別以19A最多，而目前適用於幼兒接種之肺炎鏈球菌疫苗僅有13價結合型肺炎鏈球菌疫苗有含括該血清型。為減

表一、101至103年度常用疫苗完成檢驗封緘之件數及劑量

疫苗種類	101年		102年		103年	
	批數	劑量數(所佔年度比例%)	批數	劑量數(所佔年度比例%)	批數	劑量數(所佔年度比例%)
Flu	40	3,332,348 (29.7)	45	3,482,922 (30.7)	34	3,730,574 (33.3)
DTaP	3	11,070 (0.1)	3	24,860 (0.2)	5	31,435 (0.3)
5in1	4	920,040 (8.2)	15	686,540 (6.1)	12	645,909 (5.8)
4in1	8	214,100 (1.9)	7	381,180 (3.4)	4	165,040 (1.5)
Pneumo	18	1,020,780 (9.1)	17	728,276 (6.4)	21	860,353 (7.7)
Rabies	3	1,110 (<0.1)	7	82,050 (0.7)	0	0 (0)

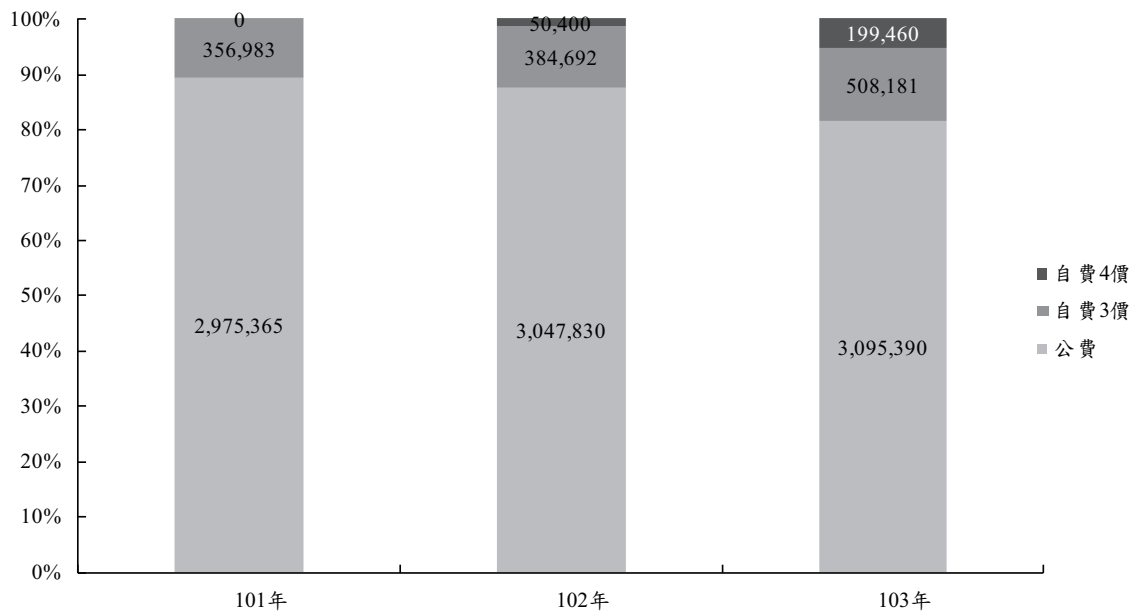
註：流行性感冒疫苗(Flu)、三合一疫苗(DTaP)、五合一疫苗(5 in 1)、四合一疫苗(4 in 1)及肺炎鏈球菌疫苗(Pneumo)、狂犬病疫苗(Rabies)

101至103年度常用疫苗檢驗封緘案件分析



圖一、101至103年度常用疫苗放行劑量逐年趨勢圖

註：流行性感冒疫苗(Flu)、三合一疫苗(DTaP)、五合一疫苗(5 in 1)、四合一疫苗(4 in 1及肺炎鏈球菌疫苗(Pneumo)、狂犬病疫苗(Rabies)



圖二、101至103年度流行性感冒疫苗放行劑量趨勢圖

少幼童因遭受肺炎鏈球菌侵襲而導致嚴重的肺炎、菌血症、腦膜炎、中耳炎等併發症、甚至

死亡，政府自98年7月20日起，經衛生署傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)建議，針對5

歲以下經醫師診斷為高危險群的幼童，提供公費肺炎鏈球菌疫苗接種，並逐步擴及5歲以下低收入戶、中低收入戶、肌肉萎縮症及99年以後出生設籍山地離島偏遠鄉鎮的幼童。102年優先針對97-100年出生滿2歲幼童實施接種，103年擴及滿1歲以上幼童，並於104年列入幼兒常規疫苗接種政策⁽¹⁰⁾。

如表一所示，103年度共放行860,353劑肺炎鏈球菌疫苗，相較102年度728,276劑共增加132,077劑，係反映該公費疫苗施打對象增加滿1歲以上之幼童。

四、白喉、破傷風及非細胞型百日咳類疫苗三合一以上混合疫苗

此外，為減少嬰幼兒疫苗接種次數等因素而研發出之細菌與病毒性混合疫苗，包括三合一疫苗、五合一疫苗及四合一疫苗。我國自99年3月1日起將五合一疫苗納入幼兒常規疫苗接種項目。

表一顯示，檢驗封緘放行之五合一疫苗劑量由101年的920,040劑，遞減至686,540 (102年)及645,909 (103年)劑，係全球五合一疫苗供需失衡，疾管署103年遂以專案進口方式輸入5批共69,550劑b型嗜血桿菌接合疫苗及2批69,520劑四合一疫苗配合接種使用，以銜接國內嬰幼兒預防接種時程。

五、狂犬病疫苗

狂犬病係由狂犬病病毒引起之急性病毒性腦脊髓炎，主要發生於非洲、亞洲、拉丁美洲及中東等地區，根據世界衛生組織統計，全球每年約有55,000死亡病例。狂犬病在我國屬於第一類法定傳染病，1961年後就不曾出現本土性動物病例，惟2013年行政院農業委員會公布國內野生鼬獾檢出狂犬病毒，並於同年7月17日通報世界衛生動物組織，我國再次被歸屬於狂犬病疫區，並陸續發生白鼻心、錢鼠及犬隻遭帶有狂犬病鼬獾抓咬傷引發之跨物種感染案例，統計至2014年12月總計有9縣市62鄉鎮出現417例動物感染狂犬病陽性動物病例。由於

狂犬病發病後致死率約達100%，且無有效之治療方法，施打疫苗誘發主動免疫反應，為現行預防狂犬病病程發展之主要方法。

為有效預防狂犬病疫情，102年共放行7批(82,050劑)狂犬病疫苗，相較101年尚未爆發疫情之放行3批(1,110劑)，大幅增加約8萬多劑。至103年疫區趨緩，該年度並無狂犬病疫苗檢驗封緘放行。

結 論

本研究係針對101年至103年度檢驗封緘放行之常用疫苗進行統計分析，常用疫苗包含流行性感感冒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗及白喉破傷風非細胞型百日咳類混合疫苗。狂犬病疫苗則係我國於102年再度被歸屬於狂犬病疫區，輸入疫苗數量產生變化，故提出作分析討論。流行性感感冒疫苗自100年度起檢驗封緘量每年約為3百多萬劑之數量，隨著自費市場需求增加及國人預防接種意識抬頭，有逐年遞增趨勢。肺炎鏈球菌疫苗自98年起7月20日起，針對5歲以下經醫師診斷為高危險群的幼童，提供公費肺炎鏈球菌疫苗接種，並陸續增加公費肺炎鏈球菌疫苗施打對象，101至103年檢驗封緘劑量每年皆達七十多萬劑以上。我國自99年3月1日起將五合一疫苗納入幼兒常規疫苗接種項目，惟全球五合一疫苗供需失衡，為與國內嬰幼兒預防接種時程銜接，疾管署以專案進口方式進口四合一疫苗搭配b型嗜血桿菌接合疫苗使用，反映出102及103年五合一疫苗檢驗封緘劑量由101年度之920,040劑分別減少至686,540及645,909劑。為有效預防狂犬病疫情，102年共放行7批(82,050劑)狂犬病疫苗，相較101年尚未爆發疫情之放行3批(1,110劑)，大幅增加約8萬多劑。至103年疫區趨緩，該年度並無狂犬病疫苗檢驗封緘放行。疫苗的放行量係反應我國防疫政策與市場需求，本研究期透過統計分析，了解近年度我國常用疫苗的封緘放行概況，提供衛生主管機關防疫政策之參考。

參考文獻

1. Bloch, H. and Edward Jenner. 1993. The history and effects of smallpox, inoculation, and vaccination. *Am J Dis Child*. 147(7): 772-774.
2. WHO. 2010. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. [http://www.who.int/biologicals/Guidelines_for_Lot_Release_AFTER_ECBS_27.1.2011.pdf].
3. 總統府公報。2013。藥事法。102.12.11總統華總一義字第 10200225161號令。
4. 行政院衛生署。2012。生物藥品檢驗封緘作業辦法101.06.01署授食字第1011403207號公告。
5. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。行政院衛生署，台北。
6. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2014. The United States Pharmacopeia 37, The National Formulary 32. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
7. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe. 2013. European Pharmacopoeia 8.0. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe, France.
8. National Institute of Infectious Disease. 2006. Minimum Requirements for Biological Products. National Institute of Infectious Disease, Japan.
9. 李慶雲。2006。打造健康台灣：疫苗接種的昨日、今日、明日。健康文化事業股份有限公司，台北。
10. 衛生福利部疾病管制署。2014。104 年幼兒13價結合型肺炎鏈球菌疫苗接種計畫。[www.cdc.gov.tw/downloadfile.aspx?fid=3197FB53AE4A4329]。

Annual Surveillance of Batch Release Report for Common Vaccines Taiwan, 2012-2014

HSIN-JU CHANG, TZU-HUA TENG, YU-HUI HUANG, HUEY-JEN DUH,
YI-CHAO LIU, LUNG-YUAN CHEN, CHANG-WEN CHI, JIA-CHUAN HSU,
YI-CHEN YANG AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Batch release for biological products is an important mode of regulating vaccine safety and quality, as mentioned in article 74 of the Pharmaceutical Affair Act in Taiwan. This report outlines the statistical analysis of the batch release of common vaccines and toxoids from 2012 to 2014. Common vaccines consist of: Influenza vaccines, pneumococcal vaccines, diphtheria tetanus acellular pertussis vaccines, and rabies vaccines. Through analyzing and investigating these results, we expect that there will be a better understanding of the current situation of the batch release of frequently administrated vaccines and toxoids for the past three years, and that the results can be used as a resource to avert future epidemics.

Key words: vaccine, toxoid, batch release