

行政院新聞局出版事業登記局版臺誌字二五三六號臺灣北區郵政管理局登記北臺字第○○一八號新聞紙類

藥物食品簡訊

月刊

第 260 期

日期：民國91年8月20日

王金城題

發行人：陳樹功 出版者：藥物食品簡訊雜誌社 出版者：行政院衛生署藥物食品檢驗局 地址：臺北市昆陽街一六一號之二號
電話：二六五三一三一八 網址：<http://www.nlfd.gov.tw/> 印刷所：文芳印刷事務有限公司；臺北縣中和市中山路三段110號3F

陳局長樹功七月十六日接篆視事

潘志三

本局為全國藥物、食品檢驗之專責機關，職掌與民眾日常生活息息相關，直接影響每個人身體健康，業務十分繁鉅。第五任廖局長俊亨於七月十六日屆齡退休，第六任陳局長樹功由衛生署食品衛生處處長轉任；本（七）月十六日新卸任局長交接，衛生署李署長明亮非常重視本局業務之發展，於是日親臨主持監交典禮。

陳局長台灣大學農業化學系農業化學研究所、美國喬治亞大學畢業，分別獲得農業化學學士、碩士、食品科學博士學位；專門職業及技術人員高等考試農業化學技師及格；歷任財團法人食品工業發展研究所副研究員、研究員及衛生署食品衛生處副處長、處長等職，學驗甚是豐富，是位善用知識、創新及變革管理觀念與策略之領導者。

為輔助生技產業發展，促進國內產品升級，同時配合我國加入 WTO 後之國際貿易自由化，本局亟待提昇藥品、食品、化 品、醫療器材及生物學製品之檢驗及研究水準，深信在陳局長領航下，結合本局既有之基礎，淬礪來茲，奮勉前進，定能使本局更契合社會民眾之需求，共同邁向新世紀之新境界。

易混淆及誤用藥材之鑑別()出刊

張憲昌

中藥材是中藥製劑及飲片的原料，為中醫藥學術界與製藥界保障國民健康的基本資源，藥材之真偽與品質之優劣，更為影響醫療成效的關鍵。而市售中藥材來源頗為混淆，有同名異物、一物數名之情形，並常有偽劣藥材充用之情形，影響國民健康至大。

檢驗技術雖不斷創新，使用正確的原料方為根本之道，本局積極擔負藥材基原鑑定之職責，對於市售藥材在使用上易混淆及誤用者，由性狀、組織特徵及理化鑑別方法等，作有系統之歸納，所得結果希望能提供作為輔導中藥業者及中藥製造廠品管人員建立藥材基原之鑑別管制體系，而達使用正確藥材及用藥安全之目的。

中藥檢驗方法專輯(十二)“易混淆及誤用藥材之鑑別(I)”內容共收錄

六章，包括藥材之組織鑑別特徵、組織切片製作、常用試液及染色、理化法鑑別、易混淆及誤用藥材和附錄等。本輯選擇市售藥材三十品目包括代用及誤用藥材 103 種，由藥材之性狀、組織特徵、粉末鏡檢等之鑑別，並配合指標成分或基原藥材之薄層層析法比對，以建立藥材之真偽鑑別方法。

茲將市售藥材三十品目摘錄如下：

1.蒲公英 2.篇蓄 3.茵陳蒿 4.白前 5.白薇 6.大薊 7.白頭翁 8.何首烏 9.防己 10.防風 11.牛膝 12.芍藥 13.板藍根 14.巴戟天 15.馬兜鈴 16.蛇床子 17.菟絲子 18.杜仲 19.厚朴 20.木通 21.絡石藤 22.番紅花 23.芫花 24.密蒙花 25.麝香 26.牛黃 27.熊膽 28.冬蟲夏草 29.青黛 30.菖蒲等。

欲訂購易混淆及誤用藥材之鑑別()者，請利用

郵政劃撥帳號：11282594

戶名：行政院衛生署藥物食品檢驗局員工消費合作社

電話：(02)26531318 分機 1310 或直撥(02)26531310

傳真：(02)26531309

E-mail：coop@nlfd.gov.tw

每冊定價：NT.1500元。

優待價：購 11~50 本 95 折 (\$1425)

購 51~100 本 9 折 (\$1350)

購 101 本以上 85 折 (\$1275)

GMP 藥廠稽查人員專業訓練

清淨室之確效方法—檢校操作實務

謝綺雯

前言

配合衛生署推動 GMP 藥廠階段性實施 cGMP (current Good Manufacturing Practices) 確效作業，有關支援系統(含空調系統及水處理系統)、儀器、設備確效及至少一種以上產品完成關鍵性製程及分析方法確效作業，均應於八十九年十二月三十一日止完成實施，並於九十年一月一日起將上述第一階段確效作業項目列入 GMP 後續查廠並予評級。

為提升 GMP 稽查人員之查核技能及加強相關確效作業之訓練，由行政院衛生署計畫委託財團法人製藥技術發展中心，舉辦此次訓練課程。

課程安排與講師介紹

本次課程安排於九十年十二月三日假本局一樓教室，邀請製藥技術發展中心之檢校工程師池能廣先生擔任講師，講授有關藥廠清淨室之驗證方法及相關實務操作。

池能廣先生目前服務於製藥技術發展中心技術處之助理工程師，為藥廠提供各項儀器、設備之檢校服務，熟悉理論及實務，尤其精通於空調系統之測試。

課程重點

本次課程之重點在於講述清淨室 (Cleanroom) 之驗證方法及各國相關法規與標準 (含 ISO-14644【cleanrooms and associated controlled environments】及美國聯邦標準 209E【US-FS-209-E】)，內容包括廠內空氣清淨區之等級區分、清淨室應驗證之項目及執行頻率、各項驗證項目之測試條件與操作程序、各項驗證之合格標準、各項驗證用之設備介紹與其校正等，配合理論性之解說外，講師亦攜帶相關測試所需設備，以現場實際操作方式，讓學員有機會瞭解實際之操作。

課程重點敘述如下：

清淨室驗證所需測試項目之選擇，係依據環境科學學會 IES (Institute of environmental sciences) 之 contamination control division Recommended Practice 006,2 之 Testing Cleanrooms 規定，依實際需要分為三個層級予以測試

層級一：初步測試 (Primary tests)

一、風速、風量和均勻度測試 (Airflow velocity, Volume, and uniformity test)

確認清淨室之風速及其均勻性，另

總風量可用來判定清淨室之空氣換氣數。

二、高效率空氣過濾器安裝完整性測試 (洩漏試驗) (HEPA filter installation leak test)

確認 HEPA 設備安裝是否妥當，有無洩漏或過濾器有無損壞或漏洞。

三、空氣中懸浮微粒物質測試 (Airborne particle count)

確認空氣中懸浮微粒物質是否符合規定之空氣清淨度等級。

四、房間壓差測試 (Room pressurization test)

確認清淨室與其周圍環境之間能維持一定之壓差，以防止交叉污染。

層級二：使用者自行選擇性測試 (User-optional Tests)

一、空氣流動平行性測試 (Airflow Parallelism test)

確認氣流能平行通過工作區，而清淨室是否有能力限制內部污染源所造成的擴散。

二、封密性測試 (Enclosure integrity test)

確認是否有未過濾的空氣從清淨室之周圍外，經由接縫、細裂縫或是出入口流入清淨之工作區。

三、恢復性測試 (Recovery Test)

確認清淨室短暫暴露於空氣懸浮微粒後，是否能在有限的時間內回復到既有的清淨度。

四、粒子沈降測試 (Particle Fallout Count)

確認大粒徑的微粒在潔淨室中沈降的速率。

層級三：使用者自行選擇性環境測試 (User-optional Environmental

Tests)

一、照度均勻度測試 (Lighting level test)

確認清淨室內照度的等級和照度的均勻性是否相符。

二、噪音測試 (Noise level test)

測量房間內所受到清淨室基本動力和電力系統所造成空中傳播的噪音壓力程度。本項測試對工作人員的舒適度影響很大。

三、溫度及濕度測試 (Temperature and moisture uniformity test)

確認清淨室中空氣處理系統的能力，是否能長時間維持溫度與濕度在控制的範圍內。

四、振度測試 (Vibration test)

確認清淨室內的結構與設備的振動等級是否符合規格要求。

測試項目的選擇，可依據清淨室的設計及其產品特性等來選擇，並不是所有的測試對任何驗證計畫都是需要的，所選擇的測試也可以定期性重複實施，當作例行監控的一部份。目前衛生署公告之『藥品優良製造確效作業基準』中，有關空氣調節系統之驗證項目包括溫度、濕度、風量、換氣數、風速、壓差、過濾效率等必要之驗證項目，另包括無菌製劑區作業場所的空氣流動型態及高效率空氣過濾器的驗證。

除介紹上述三個層級測試方法之一般規範、原理、使用目的、建議使用規範、使用限制、儀器簡介、測試流程、儀器校正及合格標準外，講師還利用局現有空間來實際操作，展現一天上課之成果。

現場實際操作以本局六樓抗生素實驗室及其層流裝置 (Laminar flow) 為例，分別以“離散式微粒計數器”

(Discrete-particle counter) “風罩式風量計”及“空氣懸浮微粒光度計”(Aerosol photometer)實際檢測該房間0.5um以上之微粒子數、出風口之風速、風量及層流裝置之高效率空氣過濾器(HEPA)安裝完整性測試(洩漏試驗)。因房間大小之關係，無法容納所有學員，因此採輪流觀摩的方式。首先，助教將相關設備予以安裝，而後講師逐步操作；除講師實際示範外，有興趣的學員亦由老師的指導下實際操作。

結語

對查廠人員來說，以往對空調系統驗證之資訊，都來自訓練課程之教材，對於實際如何操作、數據之來源與判斷、操作重點等較欠缺的部分，感謝製藥技術發展中心安排本次課程，藉由這次課程一一獲得解答。透過理論與實務

之結合，讓平時查廠時只能以審核相關文件及紀錄的稽查員，對空調系統驗證有更深一層的瞭解，未來確效作業查核時，將更能得心應手。

確效實施的範圍非常廣泛，學校有關工業藥學之授課範圍僅限於製藥相關學問(包括藥劑學、藥物化學及藥物動力學等)，對於製藥相關配套之支援系統，包括空調系統、水系統及電腦系統等皆未納入正規課程，目前支援系統對製藥的影響也是一個重要的課題，這些都是值得我們深思的問題。

未來，因應加入PIC/S及配合衛生署持續推動藥品全面實施確效作業，將持續加強GMP藥廠稽查人員之專業訓練，藉由持續之訓練，提升稽查品質，使稽查人員查核之標準一致化，符合國際之標準，讓我們一起努力提升製藥之水準。

藥物食品檢驗局九十一年七月份大事記

- 7月4日 辦理「食品衛生管理主管人員研討會」，為期一天半，計有25單位、30人參加。
辦理「食品衛生檢驗主管人員研討會」，為期一天半，計有24單位、24人參加。
- 7月5日 邀請經濟部技術處顧問尹福秀博士蒞局，就「政府推動生物技術及製藥產業之政策與策略」主題，專題演講。
- 7月7日 薦任技士吳宗熹、林澤揚奉派赴日本國立醫藥品食品衛生研究所、食品總合研究所，研習基因改造食品之檢驗技術，為期28天。
- 7月8日 舉行91年度年中業務研討會。
- 7月12日 中美洲農牧保健組織執行長巴雷德、首席顧問兼副執行長烏麻拿等應外交部邀請訪華，由財團法人國際合作發展基金會陪同蒞局參訪。
- 7月15日 舉行廖前局長俊亨榮退歡送會。
頒發九十一年上半年個人績效獎金，共十九名，獎金總額十四萬元。
- 7月16日 舉行新卸任局長交接典禮，局長由陳樹功博士接任。
辦理「藥廠稽查實務講習班」，為期二天，計有16單位，23人參訓。
- 7月22日 邀請諮詢顧問台大醫工所林峰輝教授蒞局，講授組織工程醫療器材訓練課程「生物反應器與軟骨材料之介紹」。
- 7月28日 薦任技士林旭陽奉派赴日本食品總合研究所，研習基因改造食品檢驗技術，為期28天。



「藥物食品分析」季刊獲收錄於 Journal Citation Report—2001 Science Edition



行政院衛生署藥物食品檢驗局出版之「藥物食品分析」季刊再度名列美國科學資訊所 (Institute for Scientific Information, ISI) 最新出版的 Journal Citation Report—2001 Science Edition , 影響係數 (Impact Factor) 0.378 , 於 Food Science & Technology 類 94 種期刊中排名第 70 , 於 Pharmacology & Pharmacy 類 186 種期刊中排名第 175。僅略低於 1999 年的 Impact Factor 0.386 , 與 1998 的 0.145 及 2000 年的 0.227 相較, 穩定進步中 (圖一)。

國內被收錄於 JCR—2001 Science Edition 中的期刊共有十六種, 較 2000 年版增加一種, 依影響係數高低排列: Journal of Biomedical Science (生物醫學雜誌 1.761)、Terrestrial, Atmosphere and Oceanic Sciences (地球科學集刊 0.850)、Chinese Journal of Physiology (中國生理學雜誌 0.621)、Journal of the Chinese Chemical Society (中國化學會誌 0.525)、Journal of Polymer Research (高分子研究學刊 0.469)、Statistica Sinica (0.467)、Journal of Food and Drug Analysis (藥物食品分析 0.378)、Journal of the Formosan Medical Association (台灣醫誌 0.378)、Taiwanese Journal of Mathematics (臺灣數學期刊 0.370)、Botanical Bulletin of

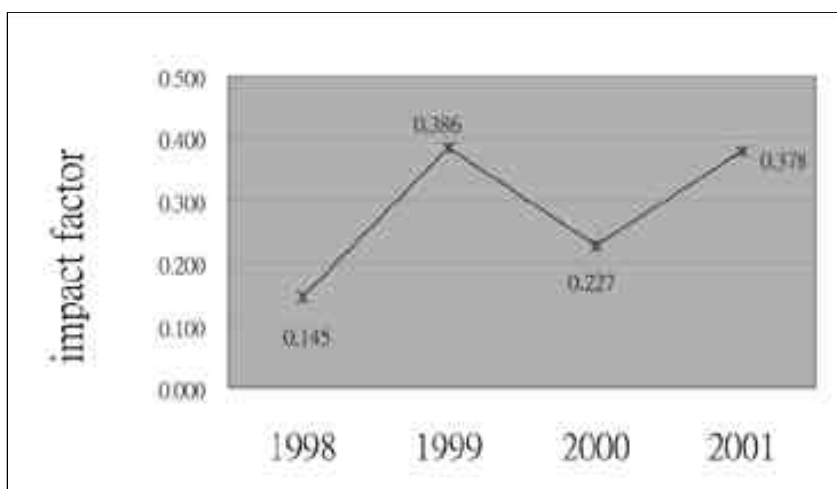
Academia Sinica (中央研究院植物學彙刊 0.366)、Chinese Journal of Physics (中國物理學刊 0.365)、Zoological Studies (動物研究學刊 0.333)、Journal of Chinese Institute of Chemical Engineers (中國化學工程會誌 0.292)、Journal of the Chinese Institute of Engineers (中國工程學刊 0.172)、Journal of Information Science and Engineering (0.130)、The Chinese Journal of Mechanics (力學 0.000)。其中屬於生物醫學類者僅「生物醫學雜誌」、「動物研究學刊」、「中央研究院植物學彙刊」、「中國生理學雜誌」、「台灣醫誌」及「藥物食品分析」等六種。

「藥物食品分析」創刊於民國八十二年元月, 目前已出版至第十卷第二期, 期間曾連續六年榮獲國科會優良學術期刊獎, 八十五年及八十六年獲甲等獎, 八十七年、八十八年及八十九、九十年獲優等獎, 並為國際知名資料庫如: BIOSIS Previews、EMBASE (Excerpta Medica)、Chemical Abstracts、International Food Information Service (FSTA)、及 ISI Products: Research Alert、Biochemistry & Biophysics Citation Index 等收載。

凡有關藥物、食品、化 品檢驗分

析的學術論著，未曾在其他刊物發表者，都屬「藥物食品分析」徵稿對象，歡迎各界將研究成果交由「藥物食品分

析」發表，投稿需知及其他相關事宜請參考該刊網頁：http://www.nlfd.gov.tw/jfda/index_e.html



圖一：藥物食品分析歷年公布於JCR之 impact factor

DNA與RNA疫苗之研發 原則、進展與展望（續）

江建勳

（上接本刊259期第10頁）

改良抗原以形成較佳之免疫原

為要增進基因疫苗抗原之免疫生成性，可以去除功能性序列，如細胞內區域（domain）或穿越膜之序列，加入設計用來指引細胞內運送之序列，抗原可以針對第一級（Class-I）或第二級

（Class-II）處理途徑作用，最後，由抗原上之免疫優勢抗原決定基可以表現作為微基因（minigenes），或它們被淹埋於無關但卻是高免疫生成性之核心序列下，這對以下情況可能特別有用：「全長」蛋白質不適宜作為疫苗候選者，因為它們對宿主具有毒性或免疫抑制性，具抗原生成性之蛋白質可以被截去最多

組成，只留下界定 B 或 T 細胞之抗原決定基，而只含 CD8⁺ T 細胞抗原決定基的抗原就足以誘發 CTLs，如同牛痘 (vaccinia) 中的一個卵抗原決定基所顯現之情況，此方法也成功地用於 CD4⁺ T 細胞之抗原決定基，為克服個別抗原決定基 MHC 之限制或引發較多種類之作用細胞，以「多基」(polytope) 形式有可能傳送多個相鄰最小抗原決定基，此方法已經成功地用於牛痘作為載體及一個同功之 DNA 構造，為增進 MHC-I 負載，插入內質網膜之訊息序列可以接觸到微基因，此等序列可以有利於抗原針對內質網膜起作用，此處 MHC-I 分子與抗原複合在一起，此方法在牛痘系統中率先進行，並對勝肽免疫接種也有效，有一種反轉錄病毒之先導序列已經成功應用：將 DNA 疫苗製造之 CD8⁺ T 細胞抗原決定基針對內質網膜起作用。

協助者抗原決定基，如 B 型肝炎核心抗原，可以活化 B 細胞並激發強大 T 細胞反應，這對以 DNA 為基礎的抗肝炎疫苗增添了許多助力，另一個例子是在瘧疾抗原上製造已知協助者抗原決定基 (P. Berghei CSP57-70) 的短序列與一個隱藏且從前未被鑑定之 H2-K^d CD8⁺ T 細胞抗原決定基 (PbCSP58-67)，同時以工程方式併入 DNA 質體並加上肝炎核心抗原序列，當此質體以基因槍進行 DNA 疫苗傳送時，可以誘發最大之保護性，為從前測試過之任何 PbCSP-DNA 疫苗所僅見。

外源細胞素可以增強或引導免疫反應

細胞素能明顯地增進疫苗所誘發之

免疫反應，加速增大而且引導此反應，例如，向著 Th1 型或 Th2 型反應，在癌症情況時，佐劑細胞素特別重要，因為一般腫瘤相關抗原之免疫生成性十分薄弱，爾文等人 (Irvine et al., 1996) 證明基因槍傳送某種模式抗原會被本身所保護，但是只有與 IL-2、IL-6、IL-7 或特別是 IL-12 一起傳送時才有治療作用，其他有用之細胞素佐劑包括 GM-CSF，這是一種被認為能集合樹突細胞並使其成熟的細胞素，除了使用外源因子，研究中也使用質體 DNA 預定製造之細胞素及化學增活素或以 cDNA 來調控或增強 DNA 疫苗誘發之免疫反應，有研究顯示，藉抗原與製造化學增活素之基因融合，可將不具免疫生成性之抗原轉變為 DNA 疫苗。

DNA 預定製造之協同刺激分子可以增強 APC 功能

為要產生 T 細胞反應，APCs 必須傳送兩個訊息至 T 細胞：一個訊息是由 MHC/peptide 複合物傳至 T 細胞受體，另一個訊息是由協同刺激分子 (costimulatory molecules) 傳出，其中 B7 或許是目前最重要而且性質最被了解的分子，在缺乏協同刺激的情況下，T 細胞可能變得無法防止自我反應細胞來產生自主反應性，在暴露於發炎性細胞素後，在專業 APC 及多種其他組織上 B7.1 及 B7.2 皆可表現，以任一種異構物轉移感染腫瘤細胞用以增強腫瘤細胞薄弱免疫生成性的方法已經成功，這兩種分子與 CD28 基本表現之 T 細胞配體及 CTLA-4 (一種誘發性配體) 在 T 細胞活化時表現，對於這兩種 B7 分子在

功能上如何不同其爭論持續不斷，阻斷 B7.1 顯示可消除初級及次級反應，而阻斷 B7.2 只抑制初級反應，在 APC 上 B7.1 及 B7.2 的不同表現會產生不同之 T 協助者細胞表現型，另一方面，某些研究人員不認同 B7 作為協同刺激分子的角色，並說明 B7.1 及 B7.2 為製造 IL-2 及 T 細胞存活的「後」啟動者，並未包括於初始 T 細胞刺激作用內。

在 DNA 免疫接種上使用 B7 已經部份揭露兩種異構物的不同功能，有趣的是，在某些研究中與 B7.2 基因共同免疫接種會產生較佳結果，而與 B7.1 共同傳送卻極少產生有利作用，然而，有人觀察到藉基因槍共同傳送 B7.1 與瘧疾抗原 (*Pb*-CSP) 會顯著增加低表現性 (非高表現性) 質體的保護作用，增強之效用十分依賴免疫接種之間隔時間，而令人驚奇的是，當經過較長之間隔時間接種時，重複 B7.1 協同免疫接種具抑制性，重要的是，在某些研究中只有當相同質體預定製造兩個基因時才觀察到增強之免疫反應，表示抗原專一性及協同刺激性訊息必定由相同細胞發出。

稱為免疫刺激性序列之細菌性A序列可以作為強力佐劑

含 CpG-oligodinucleotides (CpG-ODN) 之非甲基化、復發性 DNA 序列，藉活化單核球、自然殺手細胞、樹突細胞及 B 細胞，會以與抗原無關之方式活化一種「先天性」免疫反應 (免疫刺激性 DNA 序列, immunostimulatory DNA sequences, ISS)，的確，曾有報告指出 CpG-ODN 的甲基化作用會去除 DNA 疫苗的免疫生成性，因此，免疫接

種大量質體不只能克服體內之低轉移轉染率，而且也可作為一種佐劑驅動 Th-1 型反應，免疫刺激性 DNA 序列可以在體外及體內活化來自皮膚之樹突細胞，因為靜止之樹突細胞是低弱之 APCs，此種活化作用對於質體免疫接種是否成功極端重要，一個研究小組曾報告 CpG-ODN 是一種與完全弗氏佐劑 (Complete Freund's Adjuvant) 同樣有效之佐劑，而且沒有顯著毒性，在 DNA 疫苗的情況它們可以 oligonucleotides 的形式與質體同時施用，或在質體基幹上可以增加免疫刺激性 DNA 序列的數量，目前有關在中間 CpG-ODN 以外，有關 DNA 序列之動物種類專一性及限制性的參考資料有限，然而，研究 DNA 的免疫刺激性可能是一個重要的研發領域，因為用於人體的佐劑數目有限。

異源啟動 – 推升 – 法可以增進基因疫苗的效用

使用少許或無免疫生成交叉反應之載體的方式多次傳送相同抗原的方式 (異源引子 – 推升 – 法, heterologous prime-boost-regimen)，比使用相同載體重複傳送一種抗原 (同源推升, homologous boosting) 法具有較多優點，重複使用任何重組病毒疫苗會受到對於載體本身產生記憶反應之阻礙，包括在此等方法中 DNA 也可能將反應轉向 Th1，即使重組蛋白質會啟動 Th2 型反應，當質體接種後以重組痘病毒處理，異源推升在 *P. Berghei* 瘧疾模式中會產生十足保護作用，在此模式中同源推升則效果十分微弱或沒有效果，相似地，耳文等人 (Irvine et al.) 報告藉基因槍、



牛痘或雞痘傳送一種模式腫瘤抗原時，可以大大改良免疫反應及腫瘤治療。

在異源啟動推升方法中使用之載體順序十分重要，在推升時由抗原性較簡單之載體開始至抗原性較複雜（可能更有力）之載體，可幫助免疫治療專家集中注意力於免疫反應，例如，在某些研究中以 DNA 啟動並以重組痘病毒推升是唯一有效的方法，這可能由於病毒產物具免疫抑制性，如可溶解、分泌之細胞素受體同源物，其表現會干擾免疫啟動，特別對弱抗原而言，更加由病毒載體得來之抗原決定基其免疫優勢超過弱抗原，此等干擾可能對以 DNA 疫苗啟動之次級反應較少衝擊，最後，對人類而言，針對某些病毒載體先前存在之免疫性可能會使異源啟動－推升策略的結果變得更加複雜。

自我複製基因疫苗具有 些明顯優點超過傳統疫苗

「自我複製」基因疫苗是設計來克服某些現有 DNA 及 RNA 基因疫苗效用不佳的問題，有關此種新一代疫苗的想法及基本元素係來自阿耳發病毒屬（Alphavirus genus）的成員，包括 Sindbis virus、Semliki Forest virus（SFV）、及 Venezuelan equine encephalitis（VEE）virus，此等 RNA 病毒含有單套被蛋白質／脂肪外套包住的正股 RNA，病毒 RNA 預定製造其本身之 RNA 複製酶，是一種會自動分解之多蛋白質（polyprotein），這種多蛋白質將自身分裂成四個非構造成蛋白質成份（nsP1-4），在感染細胞時，病毒 RNA 首先轉譯複製酶複合物，再轉而啟動其本

身 RNA 之複製，然後複製酶複合物合成一條基因組負股（反義 RNA，anti-sense RNA），用來作為模板合成基因組正股 RNA 及預定製造構造成病毒蛋白質的一個次基因組 RNA，製造構造成蛋白質的基因可以被製造對象抗原之基因取代來建構強有力的複製酶疫苗。

理論上單一個細胞在 4 小時內可製造高達 20 萬套 RNA，其預定製造之抗原表現可多達全部細胞蛋白質之 25%，阿耳發病毒複製酶在多種宿主細胞（哺乳類、鳥類、爬蟲類、兩棲類及昆蟲細胞）內皆有功能，複製是發生於宿主細胞之細胞質內，因此與宿主之複製系統無關，因此以上特徵，如高度表現、宿主範圍大及細胞質複製等，皆為基因疫苗發展上有用的特徵。

為有利疫苗製造，單獨基因組阿耳發病毒 RNA 就可作為疫苗介質，體外轉錄自我複製之 RNA 含有預定製造 SFV 複製酶及一種模式抗原（model antigen）的序列，由肌肉注射單一劑量自我複製 RNA 會激發抗原專一性抗體及 CD8⁺ T 細胞反應，並顯示比無法複製之 RNA 有效得多，DNA 疫苗也可藉插入一個強大啟動子（如人類 cmv 即刻啟動子／加強子元素）來誘發細胞核內全長「基因組」RNA 之轉錄作用，當給予低劑量疫苗時，利用複製酶的 DNA 疫苗可能比傳統 DNA－質體疫苗之免疫生成性及效用要大得多，的確，微量（奈克，nanogram）利用複製酶的 DNA 疫苗能同時誘發抗原專一性抗體及 CD8⁺ T 細胞反應。

用以解釋自我複製基因疫

苗能產生高效價之機制

將預定製造抗原之基因置於阿耳發病毒複製瓷控制下，其主要理由為加強抗原的表現及呈現，未如預期地，體外利用複製瓷為構造之抗原其表現程度並不一定較傳統 DNA 或 RNA 載體高，抗原表現程度與增加免疫生成性間不一致之情況顯示有其他作用機制包括在內，在利用複製瓷之 DNA 疫苗及傳統 DNA 疫苗間基本不同處，在於轉移感染宿主體內產生類似病毒之 RNA 複製情況，以利用複製瓷之 DNA 疫苗來轉移感染宿主細胞可能會啟動一連串「危險訊息」。

利用複製瓷的 DNA 或 RNA 在體外會誘發宿主細胞自凋亡，就如同阿耳發病毒感染會誘發宿主細胞之凋亡 (apoptosis)，此等凋亡之細胞可能被樹突細胞攝取來呈現給免疫系統，自我複製基因疫苗之轉移感染也可能引起感染細胞或附近細胞產生熱休克蛋白質，因為必定會產生雙股 RNA (dsRNA) 之中間產物，病毒複製瓷的活性可提供作為一種強力之佐劑作用，雙股 RNA 本身是干擾素之強力誘發者，而由病毒得來之雙股 RNA 可作為強力佐劑以誘發體液免疫反應，目前已知有幾個分子會結合至雙股 RNA 上並被活化，最被了解的分子有 2' -5' oligoadenylate (2-5A) 合成瓷及蛋白質激瓷 - RNA (Protein Kinase-RNA, PKR) 被活化，2-5A 系統經由合成 2-5A 及活化 RNase 而產生干擾素之抗病毒作用，同時分解病毒及細胞 RNA，PKR 之表現同時誘發干擾素及被干擾素所誘發，PKR 因而被雙股

RNA 所活化並將其基質磷酸化，包括 eIF2，此作用抑制轉譯過程並進一步減少病毒複製，對雙股 RNA 反應所觀察到之細胞死亡情況似乎同時由 2-5A 系統誘發之 RNase 及某些 PKR 基質所調控，INF- γ 會強化雙股 RNA 的細胞凋亡作用。

受病毒感染後細胞凋亡現象之調控者亦可抑制病毒及細胞，如牛痘 E3L (vaccinia E3L)、HIV-1 Tat 蛋白質或細胞性 P85IPK，即使宿主細胞具有預防機制，病毒預定製造之抑制者也允許病毒進行有效之複製，雖然感染自我複製基因疫苗的細胞其凋亡現象可能增強其免疫生成性，但是其有效性可能因宿主細胞急速死亡而受到限制，這是由於缺乏疫苗預定製造抑制細胞凋亡之產物 (延遲細胞死亡)，細胞凋亡現象的研究將是疫苗學家可進行探戡的富饒領域。

結論

理想情況下，疫苗必須：安全、具高度免疫生成性、非整合性、容易處理、遺傳性質安定及生產廉價，除此等特性外，治療性疫苗必須不受病人體內原有之免疫性影響，雖然「傳統」DNA 疫苗時常因效價低弱而受到許多阻礙，但利用複製瓷的疫苗卻可能大大增進其效價，「自我複製」基因疫苗可在對抗某些疾病上有效，而目前利用重組蛋白質、病毒或細菌進行之傳統疫苗接種策略卻對這些疾病都無法產生效用。

(本文取材自 Leitner, W. W., Ying, H. and Restifo, N. P.(2000) DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. Vaccine, 18: 765-777.)

本局九十一年七月份國產及輸入 檢驗封緘生物製劑一覽表

疫苗種類	製造廠/代理商	製造批號/ 有效期限	包裝	封緘數量	封緘日期
安在時 B 型肝炎疫苗	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司	ENG5310C4/ 2005.01	1 mL/瓶 25 瓶/盒	25 瓶/盒×634 4 瓶/盒×1	91.07.02
安在時 B 型肝炎疫苗	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司	ENG5325A4/ 2005.01	1 mL/瓶 25 瓶/盒	25 瓶/盒×443 8 瓶/盒×1	91.07.16
嬰護寧	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司	14554B9/ 2004.11	1 dose/syringe 1 syringe/盒	1 syringe/盒× 14,176	91.07.23~24
康諾吸附白喉、破傷風、無細胞性百日咳疫苗	台灣安萬特藥品股份有限公司	C1167AA/ 2004.08	1 dose/瓶 5 瓶/盒	5 瓶/盒×9,042 1 瓶/盒×1	91.07.25
“奧特”人體血清白蛋白注射液 20 %	吉霖股份有限公司	1501166302/ 2004.12	50 mL/瓶 1 瓶/盒	1 瓶/盒×4,977	91.07.05
“貝靈” B 型肝炎免疫球蛋白注射液	吉發企業股份有限公司	02846811P/ 2004.04.30	1 mL/安瓿 1 安瓿/盒	1 安瓿/盒× 130	91.07.08
“貝靈”血清蛋白注射液 20 %	上合貿易股份有限公司	07744431A/ 2006.09	50 mL/瓶 1 瓶/盒	1 瓶/盒× 16,564	91.07.09
“貝靈”血清蛋白注射液 20 %	上合貿易股份有限公司	08044431A/ 2006.09	50 mL/瓶 1 瓶/盒	1 瓶/盒× 15,587	91.07.10
艾爾補定注射液 20%	台灣綠十字股份有限公司	NC1503A/ 2004.05.04	50 mL/瓶 1 瓶/盒	1 瓶/盒×6,201	91.07.18
艾特甘滅菌液	法瑪西亞股份有限公司	98HHW/ 2004.09	5 mL/安瓿 5 安瓿/盒	5 安瓿/盒×59	91.07.24
愛替治注射劑	海喬國際股份有限公司	N02B-2/ 2004.01	5 mL/瓶 1 瓶/盒	1 瓶/盒×300	91.07.24
“愛法”乾燥抗血友病第八因子注射劑 250 國際單位	台灣綠十字股份有限公司	AS2707A/ 2004.03.06	250 IU/瓶 1 瓶/盒	1 瓶/盒×1,972	91.07.29
抗 R H 因子球蛋白注射液	台灣拜耳股份有限公司	26N0441/ 2003.06.18	1 dose/syringe 1 syringe/盒	1 syringe/盒× 190	91.07.29

備註：本一覽表所載內容歡迎上網查詢（本局網址：<http://www.nlfd.gov.tw>）。