

肺炎鏈球菌結合型疫苗品質評估調查研究

詹蕙嘉 杜慧珍 吳庭妮 朱廣中 王德原 施養志

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

本計畫依風險評估為原則，針對自費疫苗品質現況及其儲存環境管理情況進行調查研究，今年選定之市售品項為肺炎鏈球菌結合型疫苗。本計畫執行期間共赴18縣市且協同各地衛生局稽查人員進行抽樣，並查訪基層醫療院所了解其冷運冷藏狀況。而後依據各原廠檢驗方式進行效價試驗，確認該疫苗之有效性；本年度共完成檢體抽樣作業23件。試驗結果尚符合衛生福利部核定之規格。另外，經查訪各醫療院所及倉儲公司之冷藏儲存環境管理情況，訪查結果顯示自費疫苗在基層醫療院所於硬體及管理上與公費疫苗仍有落差。此調查結果以作為後續產品品質控管之參考，並保障民眾健康與接種之有效性。

關鍵詞：肺炎結合型疫苗、冷運冷藏

前言

WHO於2005年估計全球每年約有160萬人因感染肺炎鏈球菌而死亡，而台灣位於溫帶及亞熱帶地區，且人口多集中於都會區，極為適合其生長及散佈。除了呼吸道感染外，肺炎鏈球菌也會侵入到人體導致更嚴重的侵襲性感染症，而這些感染症甚至會影響到病患生命安全。因此於2007年10月15日行政院衛生署疾病管制局，將侵襲性肺炎鏈球菌感染症(Invasive Pneumococcal Disease, IPD)列為第四類法定傳染病。

肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)又稱為肺炎雙球菌，該菌種多存在於人類咽喉部正常菌叢，人體本身即具有能防禦肺炎鏈球菌感染之免疫系統⁽¹⁾。但當人體受其他疾病感染，或是在免疫系統較弱之2歲以下幼兒及65歲以上老人，由於免疫功能較差，較易受到肺炎鏈球菌之感染。一旦侵入人體後，會造成呼吸道疾病如：中耳炎、鼻竇炎和支氣管等，臨床上十分常見症狀表現較為緩和；更嚴重會引發多種侵襲性疾病，主要包

括敗血症、肺炎、腦膜炎、關節炎、骨髓炎、心包膜炎、溶血性尿毒症、腹膜炎等侵襲性疾病，其症狀之表現因感染部位之不同而異，在美國每年約有40,000人因肺炎鏈球菌感染而死亡⁽²⁻⁴⁾。

在抗生素問世之前，肺炎鏈球菌引起的肺炎死亡率高達30-35%，對人類的危害性很少有其他的病原菌能與之相提並論，直到1944年開始使用青黴素進行治療後，死亡率才降至5-8%。然自1976年開始發現肺炎鏈球菌抗藥性菌株後，近年來這些抗藥性菌株逐漸增加的情形，導致患者容易出現嚴重併發症。由此可知，利用抗生素治療肺炎鏈球菌所引起的疾病已失去優勢，因此如何避免肺炎鏈球菌造成嚴重疾病的威脅已變成為一重要議題⁽⁵⁻⁷⁾。

大規模疫苗接種除了可以對施打族群產生直接效應外，亦可對未施打之族群產生間接效應，產生集群免疫效應。直至20世紀，利用化學方法將肺炎莢膜多醣抗原純化出來作為疫苗的主要成分，即為肺炎鏈球菌多醣體疫苗(Pneumococcal Polysaccharide Vaccine)。臨床試驗的結果示，多

醣體疫苗預防肺炎的免疫保護率可高達76-92%，由於嬰幼童的免疫系統尚未成熟，多醣體疫苗無法對幼童產生保護力價，需將各型莢膜多醣體分別結合上蛋白質載體形成結合型疫苗才可施打於2歲以下幼童⁽⁸⁻⁹⁾。

衛生福利部核准國內上市之肺炎鏈球菌疫苗共有二家廠牌之三種產品，分別為美商惠氏藥廠生產之沛兒肺炎球菌七價接合型疫苗、沛兒肺炎球菌十三價接合型疫苗及荷商葛蘭素史克藥廠生產之雙伏威肺炎鏈球菌十價接合型疫苗，目前台灣市面上提供幼童施打的有沛兒13價疫苗及雙伏威10價疫苗兩種。

根據文獻統計估計疫苗每年可以救活約3億人口的性命⁽¹⁰⁾，疫苗供應幅員廣闊，因此如何從製造廠至施打者運送過程中保護疫苗效價便成為一個重要課題。其中溫度是影響疫苗品質的關鍵點，溫度過高或溫度過低都會對疫苗造成影響⁽¹¹⁻¹⁴⁾，適當的疫苗冷運冷藏系統包括了冷藏設備(2-8°C)、冷凍設備(-15°C以下)、緊急供電設備、溫度監控裝置及良好的運送配備如冷藏車、冰桶等。另外，疫苗之存放應標示排列整齊，放置於適當位置，並盡量避免放置於門邊，應有專人管理及良好的擺放取用原則。國人使用之疫苗，部分為衛生福利部公費補助施打，該類疫苗由疾病管制署及各地衛生局共同輔導監督其轄區衛生所及合約醫療院所之儲存環境，藉此確保疫苗之品質；而肺炎鏈球菌結合型疫苗屬民眾可選擇自費施打之高單價疫苗，其儲存環境由醫療院所自行管理，為了解該類疫苗之使用端儲存管理情況及品質現況，本計畫針對市售之肺炎鏈球菌結合型疫苗進行效能評估調查研究，期望藉此調查結果以作為後續產品品質控管之參考，並保障民眾健康與接種之有效性。

材料與方法

一、材料

(一)檢體

由TFDA協同台北市、新北市、台中市、台南市、高雄市政府及各縣市衛生局就轄區內

醫療院所及藥廠抽驗，共完成18個縣市；20家醫療院所及2家製造廠之源頭抽樣，共計23檢體(表一)。

(二)標準品與試藥

1. 沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗 Sodium hydroxide (Merck)、Citric acid (JT Baker)、Polysorbate 80 (JT Baker)、Sodium Chloride (Merck)、Antibody diluent (Beckman)、Buffer 1 solution (Beckman)、Control vaccine、Reference standard、AlPO4 solution、肺炎鏈球菌抗體：Serotype 1、Serotype 3、Serotype 4、Serotype 5、Serotype 6A、Serotype 6B、Serotype 7F、Serotype 9V、Serotype 14、Serotype 18C、Serotype 19A、Serotype 19F、Serotype 23F(以上皆為原廠提供)。

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計

品名 來源	沛兒肺炎鏈球菌 十三價結合型疫苗		雙伏威肺炎鏈球菌 十價接合型疫苗		總計
	醫療院所	源頭抽樣	醫療院所	源頭抽樣	
基隆市	1	0	0	0	1
台北市	1	0	0	0	1
新北市	1	0	0	0	1
桃園縣	0	2	1	1	4
新竹市	1	0	0	0	1
新竹縣	0	0	1	0	1
苗栗縣	1	0	0	0	1
台中市	0	0	1	0	1
彰化縣	0	0	1	0	1
嘉義市	1	0	0	0	1
嘉義縣	1	0	0	0	1
台南市	0	0	1	0	1
高雄市	1	0	1	0	2
屏東線	1	0	0	0	1
南投縣	1	0	0	0	1
宜蘭縣	1	0	1	0	2
花蓮縣	1	0	0	0	1
台東縣	1	0	0	0	1
合計	13	2	7	1	23

2. 雙伏威肺炎鏈球菌10價接合型疫苗：Pronase E (Merck)、Standard：PS1、PS4、PS5、PS4、PS5、PS6B、PS7F、PS9V、PS14、PS18C、PS 19F、PS 23F、肺炎鏈球菌抗體：Serotype 1、Serotype 4、Serotype 5、Serotype 6B、Serotype 7F、Serotype 9V、Serotype 14、Serotype 18C、Serotype 19F、Serotype 23F、Trypsin、Internal standard (以上皆為原廠提供)。

(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)、電子天平(XS4250-SCS, Precisa, 瑞典)、Immunology Analyzer (image 800, Beckman, 美國)、離心機(3740, Kubota, 日本)等。

二、方法

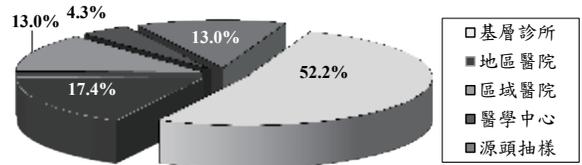
依原廠查驗登記所載方法進行試驗、判定。試驗方法係依據原廠自行開發且經確效之檢驗方法，兩項產品皆利用比濁度法(nephelometry)，可專一性地偵測疫苗製劑中所含主要成分之含量，作為疫苗鑑別及效價試驗。

結果與討論

本計畫執行肺炎鏈球菌結合型疫苗後市場監測計畫，預先由TFDA西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢系統，進行該品項領有許可證之產品查詢，國內共有三張許可證，然而市面上提供施打的為美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司所生產之沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗及荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司所生產的雙伏威肺炎鏈球菌十價接合型疫苗，因此本次計畫即針對此兩項商品進行抽樣檢驗。

本計畫於101年2至8月間，由TFDA協同台北市、新北市、台中市、台南市、高雄市政府及各縣市衛生局就轄區內醫療院所及藥廠抽驗，共完成18個縣市；20家醫療院所及2家製造廠之源頭抽樣，共計23檢體(表一)。

依據往年疫苗品質評估計畫之經驗，中央健保署公告之醫療院中區域級以上之機構，對於疫



圖一、查核抽樣地點比例

苗冷藏儲存管理，不論在硬體設備的建置，及人員管理觀念及執行嚴謹度而言，表現的相對於基層診所來的佳。為更了解民眾施打之肺炎鏈球菌結合型疫苗之品質，故今年肺炎鏈球菌結合型疫苗計畫之抽樣對象以基層診所及地區級醫院為優先，其次為區域級醫院，最後為醫學中心。另外台東縣市為疾病管制署補助全面施打之縣市，與衛福部疾病管制署協調下，進行公費疫苗抽樣，共1件。

本計畫共赴20家醫療院所執行抽樣作業，包含12家基層診所、4家地區級醫院、3家區域醫院及1家醫學中心(圖一)。

另外以醫療院所之診察科別分類，由於肺炎鏈球菌結合型疫苗施打主要對象為嬰幼兒，故提供施打之診所以小兒科為主。其次因為較高單價之疫苗，部分縣市僅大型醫院才有提供施打此類疫苗。故本計畫抽驗之20家醫療院所中，小兒科診所就涵蓋9家，佔所有抽樣點之45%；其次為綜合醫院佔8家，佔抽樣點之40%、另外內科診所、婦產科診所及耳鼻喉科診所各一家，皆為5%。

一、儲存溫度管理查核

疾病管制署針對列入接種時程之公費疫苗訂定「疫苗冷運冷藏管理工作手冊」，規範其公費疫苗由供應廠商運送至各級醫療院所之冷運條件，及存放疫苗之合約醫療院所之冷藏管理。各地衛生局亦配合疾病管制署共同輔導監督所屬轄區內之合約醫療院所。

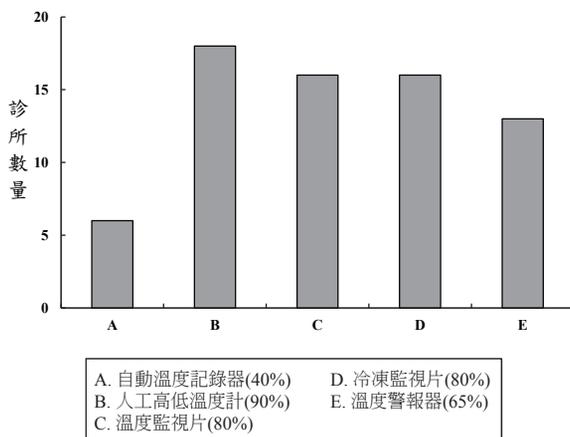
因肺炎鏈球菌結合型疫苗於台灣大部分地區仍屬自費施打疫苗，尚未納入衛生福利部接種時程計畫中，因此，該品項疫苗之冷運條件，及疫苗儲存之冷藏管理，目前由醫療院所自行依外盒

所示儲存溫度及相關規定辦理。故本次執行疫苗抽樣作業時，同時針對各醫療院所進行訪查，以了解自費疫苗之儲放狀況。

本計畫依據「疫苗冷運冷藏管理工作手冊」基本原則，執行20家醫療院所儲存溫度查核作業時，針對各種可能影響疫苗品質之管理缺失進行訪查。

針對各醫療院所之冷藏設備做分析，使用家用雙門冰箱與冷藏櫃各佔一半，然一般家用冰箱以保鮮蔬果為目的，溫度之要求較為寬鬆且控溫系統不如疫苗專用冷藏櫃。

在溫度監控裝置方面，主要查核冷藏設備中是否含有人工高低溫度計、溫度監視片、冷凍監視片及是否設有溫度警報器與自動溫度記錄器，而以各家溫度監控裝置數量統計。90%抽樣之診所或醫院都備有人工高低溫度計，但仍有2家診所冰箱內沒有放置。冷藏設備中含有溫度監視片與冷凍監視片各共有16家；80%抽樣之醫療院所備有此設備。而當溫度異常時，只有13家醫療院所設有警報器提醒工作人員；佔所有抽樣之醫療院所的65%。溫度監控更為謹慎之自動溫度記錄設備，僅6家醫療院所安裝；只佔所有抽樣之醫療院所的40%，且大型醫院就佔了5家。斷電時緊急供電設備方面，有19家醫療院所設有不斷電系統；為所有抽樣點之95%，但仍有1家不具此設備(圖二)。



圖二、醫療院所溫度監控裝置

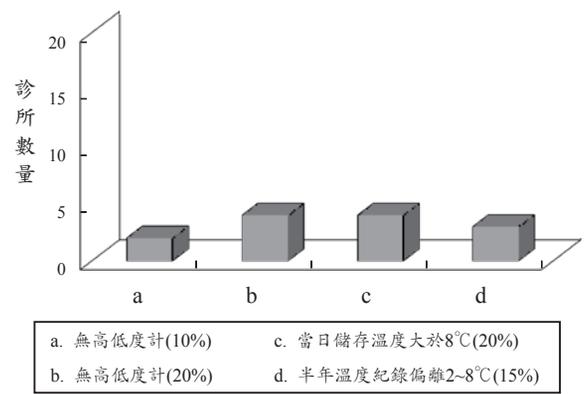
另外於訪查時發現些許缺失，最多者缺失項目數量高達3項，而以各家缺失項目數量統計如。依缺失種類的發生率排序：最多的是無溫度紀錄，以及抽樣當日儲存溫度大於8°C，20家診所中各有4家；接著是有3家診所半年溫度紀錄偏離2-8°C；而有2家診所將自費公費疫苗放在不同冰箱，自費的冰箱沒有高低溫度計且無溫度紀錄(圖三)。

接著探討冷藏設備儲存溫度偏離的原因，據訪查了解當日頻繁施打、疫苗進貨及放置歸位是主要的原因，各2家診所，可能是由於冰箱的頻繁開關控溫不易。其次為儲存環境潮濕致使溫度過低及溫度計未確實歸零，各1家。

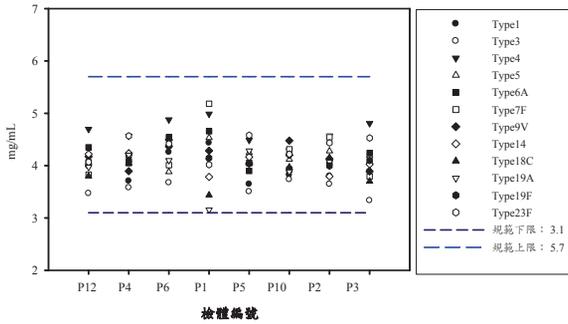
由以上結果得知，自費疫苗在基層醫療院所無論是溫度監控裝置設備上或是儲存管理方面皆不如公費疫苗。然疫苗產品屬於對環境溫度敏感之生物藥品，儲存運送之冷運冷藏系統(cold chain system)對其效價的維持十分重要，這些管理缺失都有可能影響疫苗之品質，日後將針對應如何加強管理進行討論。

二、多醣體含量試驗分析

本計畫中所用來測定兩家不同產品所使用之效價試驗法，係依據原廠自行開發經確效之檢驗方法，兩家作法與原理大致上相同，皆為利用免疫比濁度分析法 (Nephelometry)測定疫苗中所含



圖三、抽樣現場儲藏環境偏差狀況



圖四、沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗多醣體含量試驗結果1

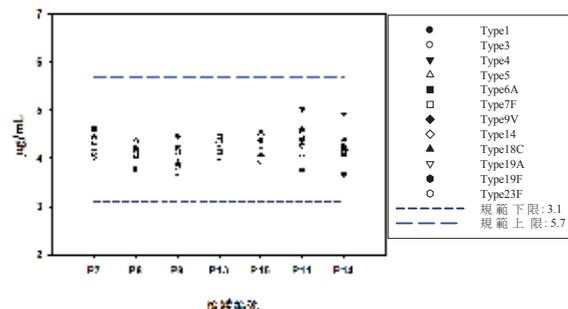
各型之肺炎多醣體含量。以抗原(Antigen, 即受測物質)與具特異性之抗體(Antibody)結合, 進而形成體積龐大的複合物(Complex), 當入射光擊中此複合物時會產生散射, 利用複合物發出的散射光強度與其已知濃度之標準品比對, 即可得知檢品中多醣體濃度。

兩者檢驗方法相異處僅在於結果計算上有些許不同, 雙福威疫苗是將待測疫苗含量除以標準疫苗的含量; 沛兒13價疫苗則是以待測之檢體與品管疫苗作比對, 可得知該檢體之含量。

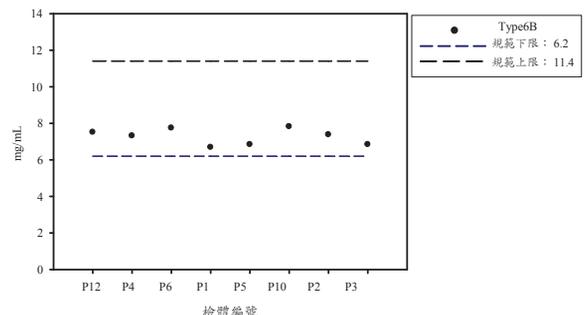
本次完成美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司所生產之沛兒十三價結合型疫苗抽樣作業共15件, 其中包含分區之市售品13件; 分屬於6個批號, 及源頭抽樣的不同批號檢體2件。每件檢體分別進行Type 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F多醣體含量

檢測。依據查驗登記所核訂的規範, 除了Type 6B之外的12個Type, 規範皆為3.1 μ g/mL-5.7 μ g/mL之間。(圖四及五)橫軸表示檢體編號, 且依同批號及失效日期排序(左為最先失效者; 右為最晚失效者), 縱軸為含量單位(μ g/mL), 結果顯示15件檢體檢驗結果尚符合規範, 其中檢體編號P1之Type 19A之檢驗結果為3.16 μ g/mL, 雖符合含量試驗規範, 但僅高於最低規範3.1 μ g/mL一些, 分析其原因, 本次計畫中與P1相同批號另有2項檢體, 所測得之多醣體含量皆於未發現相同情形, 由此得知偏低結果之原因並非原廠製造方面所致; 接著分析該醫療院所之冷藏管理狀況, 該醫療院所為區域級綜合醫院, 使用專用之冷藏櫃、人工高低溫度計, 依據溫度計錄資料, 儲存及運送至TFDA之運送溫度皆符合肺炎疫苗冷運冷藏之規範。惟本次計畫追蹤冷運冷藏溫度記錄尚未涵蓋原廠台灣倉庫及運送至診所間, 故無法確認是否為結果偏低之原因。另外Type 6B查驗登記核訂的規範為6.2 μ g/mL-11.4 μ g/mL之間, 結果顯示亦尚符合規範(圖六及七)。

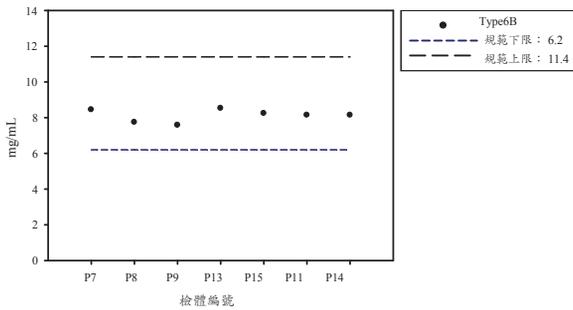
荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司之雙伏威肺炎鏈球菌十價接合型疫苗共完成抽樣作業8件, 共6個批號。其中包含分區之市售品7件; 分屬於6個批號, 及源頭抽樣的檢體1件。依查驗登記核訂之規範, Type 1、4、5、6B、14、23F, 將待測疫苗含量除以標準疫苗含量之比值, 必須在0.7-1.3之間, 由(圖八)得知8件檢品皆符合規範, 其中檢體編號S1之Type 14之檢驗結果



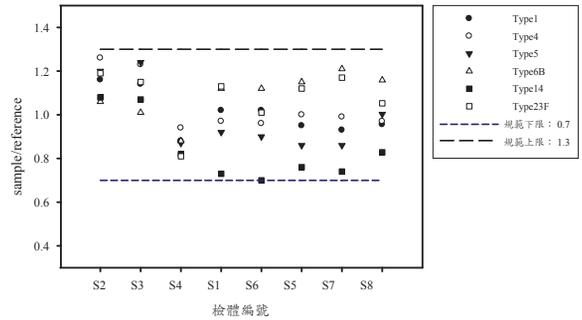
圖五、沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗多醣體含量試驗結果2



圖六、沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗多醣體含量試驗結果3



圖七、沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗多醣體含量試驗結果4



圖九、雙伏威肺炎鏈球菌十價接合型疫苗多醣體含量試驗結果2

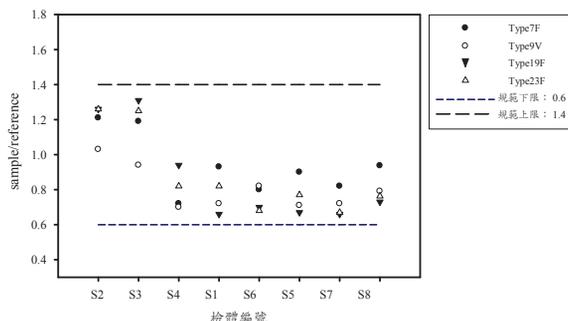
為0.7，僅符合最低規範，分析其原因，本次計畫中並無檢體與S1相同批號，追溯該批肺炎疫苗於逐批放行之檢驗中所測得之結果並非合格邊緣，分析該醫療院所之冷藏管理狀況，該醫療院所為小兒科診所，使用家用雙門冰箱、人工高低溫度計，依據溫度計錄資料，儲存及運送至TFDA之運送溫度皆符合肺炎疫苗冷運冷藏之規範。惟本次計畫追蹤冷運冷藏溫度記錄尚未涵蓋原廠台灣倉庫及運送至診所間，故無法確認是否為結果偏低之原因。另外Type 7F、9V、18C、19F依規範，待測疫苗含量除以標準疫苗含量之比值須在0.6-1.4間，由(圖九)得知全數檢體皆符合規範。

此外並未發現同批號檢體多醣體含量之一致性，且含量不受效期影響，可能與各家醫療院所檢品的冷運冷藏環境不同有關；另外將各醫療院所與源頭抽樣之檢體比較其含量，並未有明顯之差距。綜合以上結果，已完成地區實地訪查及

抽樣共23件，發現冷藏設備及儲存管理不如公費疫苗來的嚴謹，但結果尚符合查驗登記核定之規範。

結論

1. 本計畫查核20家基層診所、地區級醫院、區域級醫院及醫學中心之疫苗冷藏儲情況，查核結果顯示自費疫苗不論在冷藏儲存硬體設備或管理方式上，皆不如公費疫苗，且不論是都會區或市郊之基層診所皆有相同之情況。
2. 監視今年抽樣所得23件肺炎鏈球菌結合型疫苗之效價試驗，其檢驗結果皆符合原廠查驗登記所核定之規格。
3. 以上結果顯示，儲存管理較為鬆散之肺炎鏈球菌結合型疫苗，其各項檢驗數據雖符合原廠查驗登記所核定之規格，但由於該品項疫苗單價較高，抽樣件數因此受限，現有樣品數可能無法顯示真實情況，且溫度影響疫苗產品有效性及安全性的變動參數頗多，例如：超過允許溫度的幅度、時間的長短、疫苗距離效期之長短，及各種疫苗對溫度不同之敏感度，皆有可能改變疫苗品質，唯有建置完備的冷藏設備及提供完整教育訓練，建立醫療人員之正確管理觀念，才能確保溫度因素不影響疫苗之品質。



圖八、雙伏威肺炎鏈球菌十價接合型疫苗多醣體含量試驗結果1

參考文獻

1. 行政院衛生署疾病管制局。2007。傳染病防治工作手冊。行政院衛生署疾病管制局。
2. Henrichsen, J., 1995. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Clin Microbiol.* 33: 2759-2762.
3. Feigin, R.D., Cherry, J.D., 1994. Textbook of pediatric infectious diseases. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia : 1117-1140.
4. Huss, A., Scott, P., Stuck, A.E., Trotter, C., Egger, M. 2009. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 180: 48-58.
5. Hsueh, P.R., Teng, L.J., Lee, L.N. and *et al.* 1999. Dissemination of high-level penicillin-, extended-spectrum cephalosporin, and erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones in Taiwan. *J. Clin. Microbiol.* 37: 221-4.
6. Siu, L.K., Chu, M.L., Ho, M. and *et al.* 2002. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in Taiwan: Antibiotic resistance, serogroup distribution and ribotypes analysis. *Microb. Drug Resist.* 8: 201-208.
7. 林奏延。2007。台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染流行病學調查。行政院衛生署疾病管制局。
8. Musher, D.M., Sampath, R., Rodriguez-Barradas, M.C. 2011. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence *Clin. Infect. Dis.* 52: 633-640.
9. Rozenbaum, M.H., Boersma, C., Postma, M.J., Hak, E. 2011. Observed differences in invasive pneumococcal disease epidemiology after routine infant vaccination. *Expert Rev. Vaccines.* 10: 187-199.
10. WHO. 2006. Temperature sensitivity of vaccines. Geneva. WHO/IVB/ 06.10.
11. Boros, C.A., Hanlon, M., Gold, M.S., Robertson, D.M. 2001. Storage at -3°C for 24 h alters the immunogenicity of pertussis vaccines. *Vaccine.* 19 (25-26) : 3537-3542.
12. Ho, M.M., Mawas, F., Bolgiano, B., Lemercinier, X., Crane, D.T., Huskisson R, and *et al.* 2002. Physico-chemical and immunological examination of the thermal stability of tetanus toxoid conjugate vaccines. *Vaccine .* 20 (29-30) : 3509-3522.
13. Bolgiano, B., Mawas, F., Yost, S.E., and *et al.* 2001. Effect of physico-chemical modification on the immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-CRM197 conjugate vaccines. *Vaccine .* 19 (23-24) : 3189-3200.
14. Diminsky, D., Moav, N., Gorecki, M., and *et al.* 1999. Physical, chemical and immunological stability of CHO-derived hepatitis B surface antigen (HBs Ag) particles. *Vaccine.* 18 (1-2) : 3-173.

Post-Market Surveillance of Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine in Taiwan

HUI-CHIA CHAN, TING-NI WU, KUANG-CHUNG CHU, HUEY-JEN DUH,
DER-YUAN WANG AND YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

Vaccines are sensitive to environmental temperature. Potency can be adversely affected if vaccines are left out too long or exposed to various temperature excursions (out-of-range temperatures) that could have a cumulative negative effect. In order to survey the quality of marketed Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine in Taiwan, a total of 23 samples were collected by the local health authorities from hospitals, clinics and manufacturers in various counties from January to August, 2012. Samples were analyzed by test methods specified by manufacturers. The results showed that the potency and completeness of adsorption of all samples met the approved criteria.

Key words: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, cold chain