

## 102年度疫苗與類毒素檢驗封緘案件分析

張欣如 鄧子華 陳瓏元 詹蕙嘉 杜慧珍 黃玉卉 柳逸照  
紀長文 許家銓 楊依珍 王德原 施養志 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102年度經檢驗封緘完竣合格之疫苗與類毒素，以了解國人使用疫苗之整體品質概況。102年度共放行225批(11,350,812劑)，其中國內生產為64批4,149,722劑，批次及劑量各佔28.4及36.6%，國外輸入為161批7,201,090劑，批次及劑量各佔71.6及63.4%。經逐批進行25項4,667次檢驗及審查，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。由檢驗封緘放行之劑量數逐月趨勢顯示，9及10月為年度劑量最高峰之月份。依疫苗及類毒素類別進行分析統計，放行批數前3名依序為流行性感感冒疫苗、吸著破傷風類毒素及輪狀病毒疫苗，放行劑量前3名依序為流行性感感冒疫苗、吸著破傷風類毒素及肝炎疫苗。此外，102年共有9家疫苗公司向本署申請檢驗封緘，統計其批次數及劑量數皆以國光生物科技股份有限公司所佔比例最高。考量溫度對疫苗影響甚劇，本署於99年公告之「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」中規定，自100年起疫苗運送冷鏈溫度監視以電子溫度計為判讀依據，102年共有10批疫苗其部分運送紙箱/棧板之溫度記錄不符規定或電子溫度計未啟動，該42,446劑疫苗不予受理申請，由廠商自行退運或銷毀。本研究報告檢體為102年檢驗合格並封緘完竣之疫苗及類毒素，期透過統計分析及探討，使國人更了解檢驗封緘批次放行系統之運作及我國年度疫苗與類毒素之放行資料，以供未來防疫之參考。

**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<sup>(1)</sup>。疫苗的組成依製程不同可分為滅毒或死的病原體、重組蛋白、合成肽、純化的次單位抗原及DNA疫苗等<sup>(2)</sup>，隨著生物技術及

科技的發展，疫苗的品質、安全性、有效性相對提升，接種後的不良反應也相對降低。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<sup>(3)</sup>。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<sup>(4)</sup>。廠商申請檢驗封緘時須依「生物藥品檢驗封緘作業辦法」<sup>(5)</sup>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。

此外，由於溫度是影響疫苗品質之關鍵，運送或儲存的溫度不當，都可能破壞疫苗的效力，導致接種成效不如預期，甚或完全失效。為避免此情形，本署於99年公告「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」<sup>(6)</sup>，對疫苗之運送及存放溫度訂定相關規範，且明訂自100年起應全面使用電子式溫度計，以準確監控疫苗運送過程中之溫度，避免溫度偏差降低疫苗效力。

本研究報告針對102年度經檢驗合格並封緘完竣之疫苗及類毒素，就其種類、批次與劑量進行統計分析及探討，期望使國人更了解檢驗封緘批次放行系統之運作及我國年度疫苗與類毒素之放行資料，以供未來防疫之參考。

## 材料與方法

### 一、材料

#### (一)檢體

本研究報告分析之檢體為本署自102年1月1日至12月31日止，所完成檢驗封緘之國產或輸入疫苗與類毒素(本文疫苗2字均泛指疫苗與類毒素)，總計225批。

#### (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、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級丙酮乙醯、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 & 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<sup>®</sup> 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(樂斯科, 台灣)、豚鼠(國家動物中心, 樂斯科, 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、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 (Cape Cod, 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  $\mu$ L微量吸管尖、Pyrogen free微量吸管尖(Cape Cod, 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、顯微鏡專用油、濾紙、動物用染料、TTHALA210 Steritest for ampoules、TTHVAB210 Steritest for antibiotics (Millipore, 美國)等。

### (三)儀器設備

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、20-25°C培養箱、30-35°C培養箱(MIR-554, Panasonic, 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)、冰箱(MPR-1411R, SANYO, 日本)、高壓蒸汽滅菌器(SS-325, Tomy, 日本)、環境空氣採樣器、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(Immage 800, Beckman coulter, 美國)等。

## 二、方法

依中華藥典第7版<sup>(7)</sup>所載方法進行試驗、判定，並參考美國藥典第36版<sup>(8)</sup>、歐洲藥典第7版<sup>(9)</sup>或日本生物製劑基準2006年版<sup>(10)</sup>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、資料處理

受理之檢驗封緘申請案，承辦員於檢驗封緘作業完畢後，於本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102年1月1日至12月31日間，完成檢驗封緘之國產及輸入疫苗與類毒素加以探討。

### 結果與討論

#### 一、檢驗結果之統計

經統計102年1月1日至12月31日間之生物藥品檢驗封緘案共計389件(表一)，並依類別分為4大類，包括疫苗與類毒素類225件(11,350,812劑)、抗毒素與抗血清類5件(5,532劑)、血液製劑類134件(988,939劑)及其他生物藥品類(如肉毒桿菌毒素)25件(166,494劑)。在225批疫苗與類毒素類中，包括1件流行性腦脊髓膜炎疫苗、2件黃熱病疫苗、2件四合一疫苗、6件狂犬病疫苗、9件五合一疫苗及13件日

表一、102年度各類生物藥品完成檢驗封緘之件數及劑量

類別	件數	劑量(%)
疫苗及類毒素類	225	11,350,812 (90.7)
抗毒素及抗血清類	5	5,532 (<0.1)
血液製劑類	134	988,939 (7.9)
其它生物藥品類	25	166,494 (1.3)
總計	389	12,511,777

本腦炎疫苗，合計共33件未領有許可證，係疾病管制署專案進口防疫用或國人旅遊醫學用疫苗。經統計進行檢驗及審查之項目與次數列於表二，依試驗屬性分為4大類，共計25項試驗項目，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：10種試驗項目合計900次，包括外觀(230次)、pH值(207次)、甲醛含量(130次)、蛋白質含量(76次)、硫柳汞含量(94次)、鋁含量(107次)、含濕度(46次)、純度試驗(1次)、多醣含量(5次)及

表二、102年度疫苗與類毒素檢驗封緘各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	
外觀	230	鑑別(如EIA, Nephelometry)	814	無菌試驗	460	異常毒性試驗	434
pH值	207	效價試驗(如EIA, Nephelometry)	842	鑑別(如細胞培養)	83	不活化試驗	58
甲醛含量	130	細菌內毒素試驗	123	效價試驗(如細胞培養)	102	鑑別	329
蛋白質含量	76	卵蛋白含量	47			效價試驗	356
硫柳汞含量	94	游離多醣含量	5			安全性試驗	69
鋁含量	107					小鼠毒性試驗	16
含濕度	46					熱原試驗	29
純度試驗	1						
多醣含量	5						
酚含量	4						
項數小計	900		1,831		645		1,291
項數總計			4,667				

酚含量(4次)。

(二)免疫化學試驗類：5種試驗項目合計1,831次，包括鑑別(814次)、效價試驗(842次)、細菌內毒素試驗(123次)、卵蛋白含量(47次)及游離多醣含量(5次)。

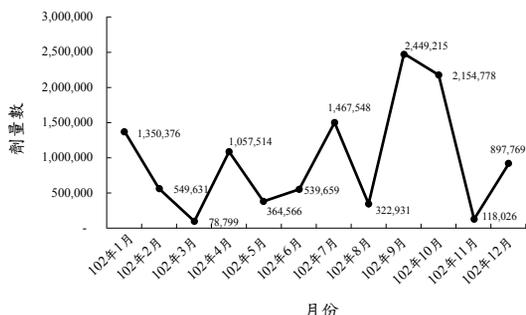
(三)微生物學試驗類：3種試驗項目合計645次，包括無菌試驗(460次)、鑑別(83次)及效價試驗(如細胞培養法，102次)。

(四)動物試驗類：7種試驗項目合計1,291次，包括異常毒性試驗(434次)、不活化試驗(58次)、鑑別(329次)、效價試驗(356次)、安全性試驗(69次)、小鼠毒性試驗(16次)及熱原試驗(29次)。

全部25個試驗項目共4,667次之審查與檢驗均合格，各類別中以免疫化學試驗總次數最高，主要包含以EIA、Nephelometry方法進行之鑑別及效價試驗，目前流行性感疫苗、多價型肺炎鏈球菌疫苗及肝炎疫苗等，多採用該類檢驗方法進行；其次為動物試驗類，該類檢驗項目以檢測疫苗安全性為目的；再其次為一般與化學試驗類，主要包含產品外觀及pH值試驗，最後為微生物學試驗類，以無菌試驗為最多。表列檢驗項目中，甲醛含量測定與細菌內毒素試驗係本署經財團法人全國認證基金會(TAF)認證之項目。

## 二、疫苗與類毒素檢驗封緘之劑量數逐月趨勢

102年度疫苗檢驗封緘劑量數逐月趨勢如



圖一、102年度疫苗與類毒素檢驗封緘劑量數逐月趨勢圖

圖一，其中1、4、7、9、10及12月為劑量高峰，以下就該6個月份分別進行分析。1月份劑量為1,350,376劑，其中佔最大比例為吸著破傷風類毒素(共14批，569,580劑)，其次依序為日本腦炎疫苗(共4批，210,000劑)、減量破傷風白喉非細胞性百日咳、不活化小兒麻痺混合疫苗(共2批，200,140劑)及麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗(共2批，190,800劑)等。

4月份劑量為1,057,514劑，其中佔最大比例為肝炎疫苗(共3批，393,899劑)，其次依序為肺炎鏈球菌疫苗(共3批，221,935劑)、白喉破傷風非細胞型百日咳、b型嗜血桿菌與不活化小兒麻痺混合疫苗(共4批，177,070劑)及減量破傷風白喉非細胞性百日咳、不活化小兒麻痺混合疫苗(共2批，47,140劑)等。

7月份劑量為1,467,548劑，其中佔最大比例為吸著破傷風類毒素(共17批，761,238劑)，其次依序為乾燥卡介苗(共2批，375,300劑)、日本腦炎疫苗(共3批，126,410劑)及白喉破傷風非細胞型百日咳、b型嗜血桿菌與不活化小兒麻痺混合疫苗(共1批，70,130劑)等。

9月及10月份劑量分別為2,449,215劑及2,154,778劑，總數為4,603,993劑，其中佔最大比例為流行性感疫苗(共44批，3,470,967劑)，其次依序為肝炎疫苗(共4批，419,657劑)、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗(共3批，178,270劑)及白喉破傷風非細胞型百日咳、b型嗜血桿菌與不活化小兒麻痺混合疫苗(共3批，153,650劑)等。

12月份劑量為897,769劑，其中佔最大比例為吸著破傷風類毒素(共7批，309,142劑)，其次依序為肺炎鏈球菌疫苗(共3批，191,117劑)、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗(共2批，184,560劑)及減量破傷風白喉非細胞性百日咳、不活化小兒麻痺混合疫苗(共1批，113,660劑)等。

綜上，疫苗檢驗封緘劑量數之趨勢反映我國年度之防疫政策，其中白喉破傷風非細胞型百日咳類疫苗係疾病管制署考量年度出生率及疫苗效期長短，每年分批進口供國內嬰幼兒施

打。9及10月份檢驗封緘劑量佔最大比例者皆為流行性感感冒疫苗，係因應我國10月1日公費流感疫苗之接種時程。

### 三、各類疫苗與類毒素檢驗封緘之批次與劑量統計

102年度完成檢驗封緘之225批11,350,812劑疫苗與類毒素，經依其防治之病原體概分為細菌性、病毒性或細菌病毒混合性疫苗，可進一步再細分為15類，批數與劑量之統計結果如表三。

分析102年度各類疫苗完成檢驗封緘批次與劑量之分布趨勢，放行批數之前3名，依序為流行性感感冒疫苗(45批)、吸著破傷風類毒素(39批)及輪狀病毒疫苗(19批)，放行劑量前3名依序為流行性感感冒疫苗 (3,482,922劑)、吸著破

傷風類毒素(1,683,810劑)及肝炎疫苗(1,112,852劑)。

細菌性疫苗包括追加型吸著白喉破傷風非細胞型百日咳混合疫苗(DTaP)、吸著破傷風類毒素(Tx)、肺炎鏈球菌疫苗(Pneumo)、流行性腦脊髓膜炎疫苗及凍結乾燥卡介苗5類，批數共65批佔全部之28.9%，劑量共3,392,046劑佔全部之29.9%。病毒性疫苗包括肝炎疫苗(含B型肝炎疫苗(HepB)與A型肝炎疫苗(HepA)、流行性感感冒疫苗(FLU)、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗(MMR)、水痘疫苗(Varicella)、輪狀病毒疫苗(Rota)、日本腦炎疫苗(JE)、黃熱病疫苗(FY)、狂犬病疫苗(Rabies)及人類乳突病毒疫苗(HPV)等9類，批數共138批佔全部之61.3%，劑量共6,891,046劑佔全部之60.7%。

此外，為減少嬰幼兒疫苗接種次數等因

表三、102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	批數合計 (%)	劑量合計 (%)
Bacteria	Diphtheria/Tetanus/Pertussis	DTaP	2	3	24,860	65 (28.9)	3,392,046 (29.9)
	Tetanus	Tx	1	39	1,683,810		
	Pneumococcus	Pneumo	3	17	728,276		
	Neisseria meningitis	Meningitis	0	1	2,000		
	Mycobacterium tuberculosis var. bovis	BCG	1	5	953,100		
Virus	Hepatitis virus	HepB	2	11	994,633	138 (61.3)	6,891,046 (60.7)
		HepA	2	10	118,219		
	Influenza	FLU	4	45	3,482,922		
	Measease/Mump/Rubella	MMR	1	10	755,510		
	Varicella	Varicella	2	12	264,783		
	Rotavirus	Rota	2	19	301,230		
	Japanse Encephalitis virus	JE	0	13	668,200		
	Flavivirus	FY	0	2	5,000		
	Rabies virus	Rabies	1	7	82,050		
	Human Papilloma Virus	HPV	2	9	218,499		
Bacteria/ Virus	D/T/P/Polio/ Hib	DTaP-IPV +Hib (5in1)	2	15	686,540	22 (9.8)	1,067,720 (9.4)
		DTaP-IPV (4in1)	1	7	381,180		
總計			26	225	11,350,812		

素而研發出之細菌與病毒性混合疫苗，包括白喉破傷風非細胞型百日咳、b型嗜血桿菌與不活化小兒麻痺混合疫苗(以下稱五合一疫苗，DTaP-IPV+Hib)及減量破傷風白喉非細胞性百日咳、不活化小兒麻痺混合疫苗(以下稱四合一疫苗，DTaP-IPV)，共有22批(9.8%) 1,067,720劑(9.4%)完成檢驗封緘，其中五合一疫苗因其副作用較小，並配合世界衛生組織(WHO)之小兒麻痺病毒根除策略，自民國99年3月起取代吸著白喉破傷風百日咳(細胞型)混合疫苗，開始列入我國嬰幼兒預防接種計畫。102年因應國內狂犬病防疫需求，自7月份至10月份共輸入7批82,050劑狂犬病疫苗提供高風險及暴露後對象接種使用。

肺炎鏈球菌疫苗(Pnuemo)之接種可有效降低幼童及老人感染侵襲性肺炎鏈球菌感染症(IPD)之風險，配合衛生福利部疾病管制署之疫苗接種計畫，該類疫苗申請檢驗封緘劑量自99年起逐年遞增，至102年則略為持平。此外，凍結乾燥卡介苗、人類乳突病毒疫苗(HPV)及流行性感冒疫苗等疫苗之劑量數近幾年來大致持平。

吸著破傷風類毒素(Tx)原主要由前行政院衛生署疾病管制局製造生產，配合公營事業民營化政策，自102年起，該類疫苗之製造及生產重心移轉至國內民營疫苗製造廠，檢驗封緘放行總劑量與101年相近，惟批數由101年的6批增加為39批。

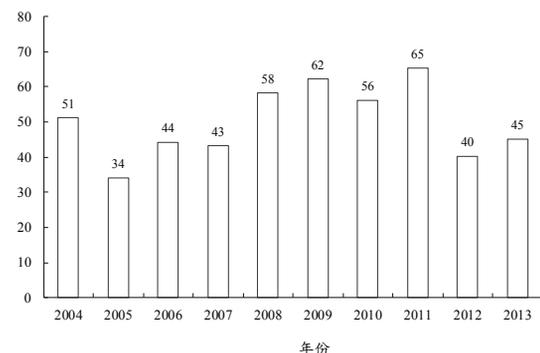
#### 四、流行性感冒疫苗之逐批檢驗封緘統計

流行性感冒病毒為一種傳染力強、能不斷變異且可感染數種動物之病原，在我國每年主要於冬季流行，流行性感冒之症狀為高燒、全身痠痛等症狀，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<sup>(11)</sup>。流感疫苗的發展最早可溯於1933

年英國人Smith及其同事自病人體內成功分離出A型流感病毒<sup>(12)</sup>。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。我國自90年起，開放所有65歲以上老人公費接種；92年度，將醫療機構之醫護工作人員、衛生單位之防疫相關人員、禽畜養殖等相關人員，納入公費接種對象；93年度，增加6個月以上2歲以下之幼兒；96年度，增加國小一、二年級學童及衛生保健志工；97年度，增加重大傷病患、2-3歲幼兒及國小三、四年級學童；98年度，增加3歲至國小入學前之幼兒及實施空中救護勤務人員；101年度，增加國小五、六年級學童；102年新增60-64歲具高風險慢性病患。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。98年H1N1新型流感造成全球大流行，為因應防疫需求，流感疫苗檢驗封緘劑量於98年及99年遽增如圖二。隨著H1N1新型流感疫情趨緩，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，在102年度完成檢驗封緘的疫苗中，流感疫苗之批次量(45批)及劑量(3,482,922)各佔年度總量之20.0%及30.7%，比例皆居首位。

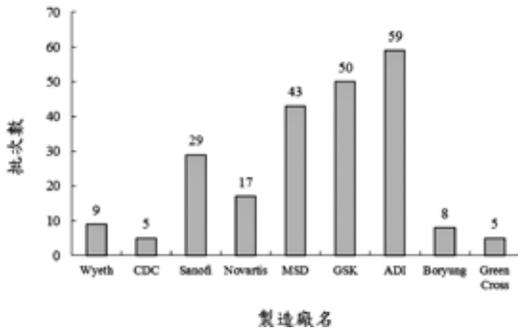
#### 五、各製造廠申請檢驗封緘之批次與劑量統計

102年度申請疫苗與類毒素類檢驗封緘之製造廠共有9家疫苗公司，其申請之批次與劑

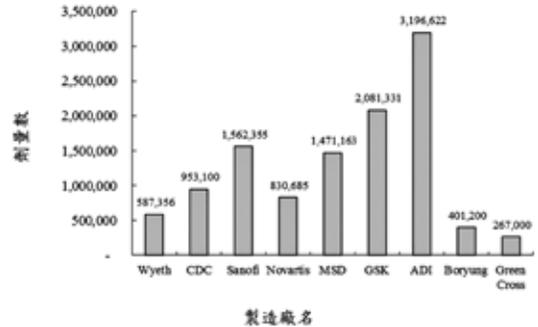


圖二、歷年流行性感冒疫苗檢驗封緘劑量數趨勢圖

## 102年度疫苗與類毒素檢驗封緘案件分析



圖三、102年度疫苗與類毒素各廠檢驗封緘放行批次數



圖四、102年度疫苗與類毒素各廠檢驗封緘放行劑量數

量，分別為美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司(Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corporation, Wyeth) 9批(587,356劑)、衛福部疾病管制署(Centers for Disease Control, CDC) 5批(953,100劑)、賽諾菲股份有限公司(Sanofi Pasteur Inc., Sanofi) 29批(1,562,355劑)、台灣諾華股份有限公司(Novartis Vaccine and Diagnostics GmbH & Co. KG, Novartis) 17批(830,685劑)、美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司(Merck Sharp & Dohme Corp., MSD) 43批(1,471,163劑)、荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司(GlaxoSmithKline Biologicals s.a., GSK) 50批(2,081,331劑)、國光生物科技股份有限公司(Adimmune Corporation, ADI) 59批(3,196,622劑)、和聯生技藥業股份有限公司(Boryung Biopharma Co., Ltd.) 8批(401,200劑)及台灣綠十字股份有限公司(Green Cross Corporation) 5批(267,000劑)。圖三顯示批次數以國光生物科技股份有限公司59批為最多，其次為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司，再其次為美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司；圖四顯示劑量仍為國光生物科技股份有限公司為最多，其次為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司，再其次為賽諾菲股份有限公司。

## 六、各廠申請運送溫度可容許範圍及疫

## 苗運送溫度異常狀況分析

由於疫苗產品對溫度十分敏感，運送或存放溫度過高及過低的溫度皆會影響疫苗之品質。我國於99年5月27日公布之「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」中即規定，疫苗運送冷鏈(cold chain)溫度監視以電子溫度計為主要判讀依據，每一疫苗運送紙箱/棧板皆須放置電子溫度計。本署派員至疫苗存放現場進行檢驗封緘產品之抽樣前，須先查核每個電子溫度計及存放倉庫溫度是否符合包裝上之儲存溫度標示或經主管機關核定之運送溫度範圍，唯有符合者始予抽樣，溫度不符之紙箱/棧板須就地封存，並函知廠商及所屬地方衛生主管機關，本署不受理溫度不符規定之紙箱/棧板，且日後不再受理該批號產品之檢驗封緘案。

自99年度起至今，共有5家疫苗製造廠提出資料申請運送溫度容許範圍，經審核其運送包裝標準作業流程、運送模擬確效試驗結果、安定性試驗結果、加速性試驗報告及原廠對運送溫度自行之規範等資料，針對各廠之單一疫苗產品核定其運送溫度範圍，及當儲運冷鏈發生偏差時，可容許之溫度條件。依據科學性資料，確保運送條件在該範圍內不影響疫苗至未效期之有效性及安全性<sup>(13)</sup>，總計共有35項疫苗產品運送溫度業經核定。

經統計，102年度共有10批疫苗(42,446劑)

表四、102年度疫苗與類毒素檢驗封緘案運送溫度異常批數統計

疫苗代號	批數	劑量
MMR	1	1,920
DTaP-IPV +Hib (5in1)	3	26,550
DTaP-IPV (4in1)	1	2,400
HepA	1	810
FLU	2	19,200
HPV	1	4,510
Varicella	1	7,056
總計	10	62,446

運送溫度記錄不符規定如表四，其中五合一疫苗佔3批(26,550劑)、流行性感感冒疫苗佔2批(19,200劑)、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗1批(1,920劑)、四合一疫苗1批(2,400劑)、肝炎疫苗1批(810劑)、人類乳突病毒疫苗1批(4,510劑)及水痘疫苗1批(7,056劑)。運送溫度記錄不符規定之原因中僅有1件為電子溫度計未啟動，其餘皆為運送溫度不符核定範圍。與101年度不符規定有4批疫苗(249,580劑)相較，總批數增加，總劑量則降低。

### 參考文獻

- Bloch, H. and Edward Jenner. 1993. The history and effects of smallpox, inoculation, and vaccination. *Am J Dis Child.* 147(7): 772-774.
- 林宜玲。2003。後基因體時代之生物技術：第二十三章人體疫苗之發展。[[http://bc.imb.sinica.edu.tw/images/biotech/23\\_26.pdf](http://bc.imb.sinica.edu.tw/images/biotech/23_26.pdf)]。
- 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](http://www.who.int/biologicals/Guidelines_for_Lot_Release_AFTER_ECBS_27.1.2011.pdf)].
- 總統府公報。2013。藥事法。102.12.11總統華總一義字第 10200225161號令。
- 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。
- 行政院衛生署食品藥物管理局。2010。疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項。99.05.27 FDA研字第0991901595號函。
- 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。
- United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. *The United States Pharmacopeia 36, The National Formulary 31.* United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. USA.
- The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe. 2011. *European Pharmacopoeia 7.0.* The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe, France.
- National Institute of Infectious Disease. 2006. *Minimum Requirements for Biological Products.* National Institute of Infectious Disease, Japan.
- 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。
- Smith, W., Andrewes, C. H., and Laidlaw, P. P. 1933. A virus obtained from influenza patients. *Lancet.* 1: 66-68.
- 詹蕙嘉、杜慧珍、柳逸照、黃玉卉、許家銓等。2011。九十九年度疫苗與類毒素檢驗封緘案件分析。食品藥物研究年報，2: 270-280。

# Results from Annual Surveillance of Batch Release: Vaccines and Toxoids in Taiwan, 2013

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

Division of Research and Analysis, FDA

## 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 presents results from the batch release of imported and domestic vaccines and toxoids in 2013. In that year, 225 batches of vaccines (11,350,812 doses) were released in Taiwan. Among them, the proportion of batches to doses in domestic and imported products were 28.4% (64 batches) to 36.6% (4,149,722 doses), and 71.6% (161 batches) to 63.4% (7,201,090 doses), respectively. In total, 25 items were performed, covering 4,667 tests. All of the test results complied with the Chinese pharmacopoeia and with other regulations. From our findings, the top three batches of vaccines released were Influenza vaccines, tetanus toxoids and rotavirus vaccines in order, and the top three dosages of vaccines released were Influenza vaccines, tetanus toxoids and hepatitis vaccines.

Key words: vaccine, toxoid, batch release