

# 吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗毒性試驗 之檢驗概況 (79 ~ 84 年度)

紀長文、柳逸照、謝榮添、林嘉伯

第二組

## 摘 要

吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗是我國防疫接種上重要疫苗之一，而毒性試驗是反映本疫苗品質安全性的重要試驗。在民國 79 年 6 月至 84 年 6 月共五年度間，吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗共 35 批次，隸屬歐美三家製造廠進行檢驗封緘。其中有 4 批次疫苗異常毒性試驗之豚鼠試驗部份被判定為不適。毒性試驗中各項試驗結果顯示，各製造廠間除百日咳疫苗小白鼠毒性試驗之注射後第七日平均增重率有顯著差異外，其他各項試驗之增重率及症狀並無顯著差異。

**鍵語：**吸著白喉破傷風百日咳混合疫苗、異常毒性試驗、安全性試驗、百日咳疫苗小白鼠毒性試驗。

## 前 言

吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗 (adsorbed diphtheria-tetanus-pertussis combined vaccines) 是一種廣泛使用的三價抗原 (triple antigen) 混合疫苗，在孩童防疫接種計畫上是非常重要的疫苗之一。但據報告顯示孩童注射此種疫苗後會有一些不適的副作用產生<sup>(1)</sup>。除在日本有大規模接種含有無菌體百日咳疫苗 (acellular pertussis vaccine) 之混合疫苗外<sup>(2)</sup>，目前世界上大部分的國家仍以含有全菌體百日咳疫苗 (whole cell pertussis vaccine) 之混合疫苗施行接種計畫，包括我國目前之防疫接種計畫亦是使用此種混合疫苗。因此，對該疫苗之製程及品質上必須有嚴格的管制，以確保疫苗品質在接種上的安全。故吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗的供應與品質的安全性即成為整個防疫政策中最重要的工作了。而毒性試驗 (toxicity tests)，包括異常毒性試驗 (abnormal/innocuity toxicity or general safety test)

、百日咳疫苗小白鼠毒性試驗 (mouse weight-gain or mouse toxicity test)，及吸著白喉類毒素、破傷風類毒素安全性試驗 (specific toxicity test)，是反映吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗之品質安全性的重要試驗，各製造廠之疫苗成品於上市前均需通過此試驗。我國自民國七十九年一月增列對輸入疫苗實施檢驗封緘作業，每批輸入疫苗均依照行政院衛生署公告之生物製劑檢驗基準<sup>(3)</sup>進行逐批檢驗封緘合格後，始予販賣銷售。因各製造廠對此疫苗的毒性試驗檢驗方法和規格所依據檢驗基準大多採 WHO 基準<sup>(4)</sup>，與我國行政院衛生署於民國六十九年所公告之檢驗基準<sup>(5)</sup>略有不同 (表一，二，三)。又近年來，由於生物科技長足進步，連帶的各種疫苗的研究與發展亦欣欣向榮。為配合生物科技之進步與發展，及因應生物製劑檢驗封緘作業之實際需要，自民國八十年七月起由本局著手我國生物製劑檢驗基準之編修。且於民國八十一年五月先行針對此疫苗，依據美國 CFR 基準<sup>(6)</sup>修訂了異

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. NLFD)

表一 異常毒性試驗檢驗基準之比較

檢驗基準	小白鼠試驗				豚鼠試驗				判定標準
	動物數目	動物體重	注射途徑	注射劑量	動物數目	動物體重	注射途徑	注射劑量	
生物製劑檢驗基準	5隻以上	17~22g	腹腔	0.5ml	2隻以上	300~400g	腹腔	5ml	七日內各試驗動物應 1. 不得死亡。 2. 不得出現意外之症狀。 3. 體重恢復正常。
WHO 基準	5隻	17~22g	腹腔	至少1人體劑量	2隻	250~350g	腹腔	至少1人體劑量	七日內各試驗動物應存活且無明顯毒性症狀。
CFR 基準	2隻以上	小於22g	腹腔	1/2人體劑量	2隻	小於400g	腹腔 皮下	3人體劑量 5ml	1. 各試驗動物於注射七日內不得呈現 [1] 死亡。 [2] 意外之症狀。 2. 注射後第七日各試驗動物之體重須恢復至注射前之體重。

表二 吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗吸著白喉、破傷風類毒性安全性試驗檢驗基準之比較

檢驗基準	動物及數目	動物體重	注射途徑	注射劑量	判定標準
生物製劑檢驗基準	豚鼠4隻以上	300 ~ 400g	皮下	5ml	觀察 30 天，各試驗動物不得呈現任何白喉、破傷風症狀或其他異常症狀。
WHO 基準	豚鼠5隻以上	250 ~ 350g	皮下	至少 5 人體劑量	觀察六週，各試驗動物不得呈現任何白喉、破傷風症狀或其他異常症狀。

表三 吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗百日咳小白鼠毒性試驗檢驗基準之比較

檢驗基準	動物及數目	動物體重	注射途徑	注射劑量	判定標準
生物製劑檢驗基準	5隻以上	14 ~ 16g	腹腔	0.3ml	觀察七日， 1. 注射後 72 小時試驗動物之平均體重不得低於注射前之平均體重。 2. 觀察期間各試驗動物不得呈現異常症狀。
WHO 基準	試驗組及對照組各 10 隻以上	14 ~ 16g	腹腔	至少 1/2 人體劑量	1. 注射後 72 小時，試驗動物之平均體重不得低於注射前之平均體重。 2. 注射後第七日，試驗動物之平均體重不得低於對照組動物之平均體重的 60%。 3. 注射後第七日，試驗動物之死亡總數不得多於 5%。
CFR 基準	10 隻以上	14 ~ 16g	腹腔	1/2 人體劑量	1. 注射後 72 小時，試驗動物之平均體重不得低於注射前之平均體重。 2. 注射後第七日，試驗動物之平均體重不得少於 3g。 3. 注射後第七日，試驗動物之死亡總數不得多於 5%。

吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗毒性試驗之檢驗概況 (79 ~ 84 年度)

常毒性試驗部份，並經行政院衛生署公告實施<sup>(7)</sup>。本研究報告係自民國七十九年六月至民國八十四年六月總計五年度間，依據當時行政院衛生署公告之生物製劑檢驗基準，執行吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗檢驗封緘業務之檢驗結果，針對其毒性試驗部份作一初步探討，以為疫苗防疫政策上之參考。

## 材料與方法

### 一、吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗來源

五年度間進行封緘檢驗總計 35 批次吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗，分別隸屬於歐美三家製造廠。甲廠有 11 批次疫苗，乙廠有 8 批次疫苗，另 16 批次為丙廠所製造，各疫苗之成份標誌含量如表四所示。其運送時之貯存溫度監視卡之溫度紀錄均符合行政院衛生署之規定，抽樣檢體檢驗前亦均保存於 2 ~ 8 °C 冷藏。

### 二、實驗動物之選擇

本試驗所需之實驗動物，豚鼠為 Hartley strain；小白鼠為 ICR strain，皆購自國立台灣大學醫學院實驗動物中心，並攜於本局動物室檢疫觀察 3 ~ 5 天後，選擇健康者接受試驗。於試驗期間，皆提供充分飲水及飼料 (Purina Mills, Inc.) 由試驗

動物自由攝取。動物室之溫度控制在 22 ~ 25 °C，相對溼度則約為 70%，每天光照期及黑暗期各為 12 小時。

### 三、異常毒性試驗

本項異常毒性試驗之試驗動物的注射劑量及注射途徑，因於民國八十一年五月業經行政院衛生署修訂並公告實施，所以各批疫苗依申請檢驗封緘日期不同而其檢驗依據亦有所不同。

#### (一) 民國 69 年公告之試驗動物的注射劑量及注射途徑

- (1) 取重 17 ~ 22 g 之健康小白鼠五隻以上，各以 0.5 ml 之劑量，施行腹腔內注射。
- (2) 取體重 300 ~ 400 g 健康豚鼠二隻以上，各以 5 ml 之劑量，施行腹腔內注射。

#### (二) 民國 81 年修訂公告之試驗動物的注射劑量及注射途徑

- (1) 取體重 17 ~ 22 g 之健康小白鼠五隻以上，各以二分之一人體劑量 (0.25 ml)，施行腹腔內注射。
- (2) 取體重 300 ~ 400 g 健康豚鼠二隻以上，各以三個人體劑量 (1.5 ml)，施行腹腔內注射。
- (3) 取體重 300 ~ 400 g 健康豚鼠二隻以

表四 吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗疫苗每人體注射劑量之成份標誌含量

成份	甲廠	乙廠	丙廠
Diphtheria toxoid	25 Lf	25 Lf (corresp. $\geq$ 30 I.U.)	1 immunizing dose (corresp. $\geq$ 30 I.U.)
Tetanus toxoid	5 Lf	10 Lf (corresp. $\geq$ 60 I.U.)	1 immunizing dose (corresp. $\geq$ 60 I.U.)
<i>Bordetella pertussis</i>	4 I.U.	20000 million (corresp. $\geq$ 4 I.U.)	$\geq$ 4 I.U.
Adjuvant	1.5 mg aluminium phosphate	aluminium phosphate	1.25 mg aluminium hydroxide (expressed in aluminium)
Thimerosal content	0.01%	0.01%	0.05mg

\* 每人體注射劑量為 0.5 ml/dose。

上，各以 5 ml 之劑量，施行皮下注射。  
（註：本項試驗可與吸著白喉類毒素、破傷風類毒素安全性試驗一併檢驗。）

(三)判定標準

(1)各試驗動物於注射七日內不得呈現下列情形：

1. 死亡。
2. 意外之症狀。

(2)注射後第七日各試驗動物之體重須恢復至注射前之體重。

四吸著白喉類毒素、破傷風類毒素安全性試驗

(一)取體重 300 ~ 400 g 之健康豚鼠四隻以上，各以 5 ml 之劑量，施行皮下注射，各試驗動物觀察三十天。

(二)判定標準

豚鼠均不得呈現任何白喉症狀、破傷風症狀或其他異常症狀。

五百日咳疫苗小白鼠毒性試驗

(一)取體重 14 ~ 16 g 之健康小白鼠五隻以上，各以 0.3 ml 之劑量，施行腹腔內注射，各試驗動物觀察七天。

(二)判定標準

(1)注射後 72 小時，試驗動物之平均體重不得低於注射前之平均體重。

(2)觀察期間各試驗動物不得呈現異常症狀。

六統計方法

依據各檢驗項目之判定標準予以判定各批次疫苗，並計算合格批次疫苗各項試驗動物之個體增重率，以變方分析 (analysis of variance) 統計比較其差異性。

結 果

吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗之毒性試驗結果顯示均通過各項試驗者（表五），在 35 批次疫苗中，有 31 批次判定為適，其餘 4 批次判定為不適。判定不適者乙廠有 3 批次，丙廠有 1 批次。而毒性試驗之各項

表五 吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗之毒性試驗結果判定

檢驗結果	甲廠	乙廠	丙廠	計
適	11	5	15	31
不適	0	3	1	4
計	11	8	16	35

表六 吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗之毒性試驗之各項試驗結果判定

試驗項目	異常毒性					安全性試驗	小白鼠毒性試驗
	Mice		GP			GP	Mice
試驗動物	I.P		I.P S.C			S.C	I.P
注射途徑	I.P		I.P S.C			S.C	I.P
注射劑量	0.5ml	0.25ml	5ml	1.5ml	5ml	5ml	0.3ml
甲廠	適	5	6	5	6	11	11
	不適	0	0	0	0	0	0
乙廠	適	3	5	2	3	8	8
	不適	0	0	1	2	0	0
丙廠	適	0	16	0	15	16	16
	不適	0	0	0	1	0	0

吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗毒性試驗之檢驗概況 (79 ~ 84 年度)

表七 異常毒性試驗之小白鼠注射後第七日之個體平均增重率 (%)\*

注射劑量 \ 製造廠	甲廠	乙廠	丙廠
0.5 ml	25.80 ± 9.28(n = 25)	18.01 ± 5.05(n = 10)	—
0.25 ml	22.78 ± 8.63(n = 30)	19.94 ± 12.64(n = 25)	24.91 ± 13.27(n = 80)

\* 增重率 (%) : Mean ± S.D.(n = 動物試驗數)

試驗檢驗結果判定如表六。

一 異常毒性試驗

(一) 小白鼠試驗部份

本項試驗共有 8 批次的疫苗是以民國 69 年公告之檢驗方法試驗；各以 0.5 ml 之劑量，施行腹腔內注射。其中甲廠有 5 批次，乙廠有 3 批次。其餘 27 批次的疫苗是以民國 81 年修訂公告之檢驗方法予以試驗；各以 0.25 ml 之劑量，施行腹腔內注射。其中甲廠有 6 批次，乙廠有 5 批次，丙廠有 16 批次。由表六之試驗結果判定顯示，異常毒性試驗的小白鼠試驗部分分別各以 0.5 ml 及 0.25 ml 之注射劑量，施行腹腔內注射，35 批次疫苗試驗均判定為適，其各試驗動物的注射後第七日之個體平均增重率 ( (注射後第七日之體重 - 注射前之體重) ÷ 注射前之體重 ) 如表七。以變方

分析統計結果顯示，各製造廠與注射劑量間之注射後第七日個體平均增重率並無顯著差異。

(二) 豚鼠試驗部份

本項試驗的試驗動物分別各以 5 ml 或 1.5 ml 之劑量，施行腹腔內注射，其各批次檢驗依據與上述小白鼠試驗部份相同。至於試驗動物各以 5 ml 之劑量，施行皮下注射之試驗項目，因可與吸著白喉類毒素、破傷風類毒素安全性試驗一併試驗，所以全部 35 批次均予以檢驗。在本項試驗項目中 (表六)，於施行腹腔內注射 5 ml 之劑量部份，乙廠 1 批次判定為不適。於施行腹腔內注射 1.5 ml 之劑量部份，乙廠有 2 批次；丙廠有 1 批次判定不適。而於施行皮下注射之 5 ml 劑量部份，35 批次均判定為適。其施行腹腔內注射不同之劑量判定為適之

表八 異常毒性試驗之豚鼠施行腹腔內注射後第七日之個體平均增重率 (%)\*

注射劑量 \ 製造廠	甲廠	乙廠	丙廠
5 ml	9.94 ± 7.55(n = 10)	8.21 ± 1.14(n = 4)	—
1.5 ml	11.75 ± 6.16(n = 14)	12.25 ± 7.28(n = 6)	10.71 ± 6.23(n = 30)

\* 增重率 (%) : Mean ± S.D.(n = 動物試驗數)

表九 異常毒性試驗之豚鼠施行 5 ml 注射劑量注射後第七日之增重率 (%)\*

注射劑量 \ 製造廠	甲廠	乙廠	丙廠
5 ml	9.94 ± 7.55(n = 10)	8.21 ± 1.14(n = 4)	—
1.5 ml	13.56 ± 6.67(n = 44)	11.75 ± 5.23(n = 32)	14.14 ± 6.15(n = 64)

\* 增重率 (%) : Mean ± S.D.(n = 試驗動物數)

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. NLFD)

表十 百日咳小白鼠毒性試驗個體平均增重結果

製造廠	注射後 72 小時之 平均增重率 (%)	注射後七日之 平均增重率 (%)	注射後七日之 平均增重率 (g)
	Mean $\pm$ S.D.(n = 批次)	Mean $\pm$ S.D.(n = 批次)	Mean $\pm$ S.D.(n = 批次)
甲廠	15.59 $\pm$ 6.37(n = 11)	46.47 $\pm$ 12.09(n = 11)	6.97 $\pm$ 1.80(n = 11)
乙廠	10.07 $\pm$ 10.72(n = 8)	36.00 $\pm$ 12.20(n = 8)	5.66 $\pm$ 2.06(n = 8)
丙廠	18.23 $\pm$ 5.44(n = 16)	58.22 $\pm$ 9.14(n = 16)	8.85 $\pm$ 1.40(n = 16)

各批次疫苗的各試驗動物其注射後第七日之個體平均增重率如表八，變方分析統計結果顯示，於各製造廠之間在注射劑量上雖無顯著差異，但在 1.5 ml 之注射劑量的試驗動物之個體平均增重率略大於 5 ml 之注射劑量。但就其他批次判定為適之疫苗，施行腹腔內注射或皮下注射不同注射途徑，對各製造廠疫苗間之試驗動物注射後第七日其個體平均增重率如表九，經變方分析統計結果不同注射途徑間並無顯著差異，但於施行皮下注射的試驗動物之個體平均增重率較施行腹腔內注射者略大。

### 二、吸著白喉、破傷風類毒素安全性試驗

本項試驗結果顯示(表六)，所有批次之試驗結果均判定為適，而且各試驗動物均無呈現白喉、破傷風症狀或其他異常症狀。

### 三、百日咳疫苗小白鼠毒性試驗

本項試驗由表六結果顯示，所有批次之試驗結果依據行政院衛生署公告之生物製劑檢驗基準的判定標準均判定為適。如以本局依據美國 CFR 基準(表三)所編修之生物製劑檢驗標準定稿(尚未經行政院衛生署公告實施)予以判定，各批次之試驗結果亦均符合其判定標準之規定，且無任何試驗動物死亡及異常症狀，本項試驗試驗動物增重結果如表十。將各批次注射後 72 小時之各試驗動物之平均增重率以變方分析統計結果顯示，各製造廠間並無顯著差異。雖注射後第七日之各試驗動物平均體重增重各批次均大於 3 g，但以變方分析統計結果顯示，各製造廠間其各試驗動物平均體重增重 ( $F=8.97, p<0.05$ ) 或平均

增重率 ( $F=11.13, P<0.05$ ) 均有顯著差異；以最小顯著差異測驗法 (least significant difference test) 進一步比較結果顯示，丙廠之疫苗在平均體重增重或平均增重率均較甲廠及乙廠有顯著差異，而甲廠與乙廠間並無顯著差異。

## 討 論

毒性試驗在吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗之品質管制程序中是最能反映其品質安全性的重要試驗。在五年度間本局共檢驗 35 批次的疫苗，其中乙廠有 3 批次；丙廠有 1 批次，總共有 4 批次疫苗在毒性試驗判定為不適。而這 4 批次疫苗均為異常毒性試驗之豚鼠試驗部份，其中 1 批次是以 5 ml 之注射劑量施行腹腔內注射；另 3 批次是以 1.5 ml 之注射劑量施行腹腔內注射。在注射途徑上，施行腹腔內注射較施行皮下注射對試驗動物更易呈現藥理或生物上之效應<sup>(8-10)</sup>，在本試驗被判定不適之 4 批次疫苗其在不同注射途徑亦有相似之結果。據報告吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗之異常毒性試驗不易通過是由於受到百日咳疫苗及磷酸鋁輔佐劑 (aluminum phosphate adjuvant) 之影響<sup>(11-12)</sup>。而試驗動物在注射後 24 小時內死亡可能是脂多糖類 (lipopolysaccharide) 引起內毒性休克 (endotoxic shock) 的體重減輕而死亡，於 3 ~ 4 天後死亡者可能是活化的百日咳毒素 (active pertussis toxin) 所引起的<sup>(13-14)</sup>。這 4 批次疫苗和其他批次之輔佐劑鋁含量測定均符合基準規定範圍內，且在本毒性試驗中，吸著白喉類毒素、破傷風類毒素安全試驗及百日咳疫苗小白鼠毒性試驗亦均通過試驗。而這些批次之異常毒性試驗之

吸著白喉、破傷風、百日咳混合疫苗毒性試驗之檢驗概況 (79 ~ 84 年度)

豚鼠大多是注射後 24 小時體重即急遽地減輕，以致於觀察終了，其體重無法恢復至注射前之體重。這可能在較高注射劑量下，試驗動物較易引起內毒性休克所有關連。

在百日咳疫苗小白鼠毒性試驗，注射後第 72 小時各製造廠間之個體平均增重率並無明顯差異，又注射後第七日各製造廠間之平均增重率卻有明顯差異。但異常毒性試驗之小白鼠試驗部份的 0.25 ml 之注射劑量相較，其平均體重增重率卻無明顯差異，顯示製造廠間疫苗對試驗動物體重較輕者其平均體重增重率是有些影響。Cameron *et. al.* (15) 指出試驗動物之品系對疫苗注射後之增重是有影響，而這種差異是否受試動物品系的影響仍有待進一步探討。

在民國 80 年 10 月間彰化地區曾發生所謂本品疫苗之接種傷害事件，然而此類疫苗接種後造成之傷害事件，尤其是幼童發生的年齡與猝死症很難明顯地區分，迄今尚缺資料顯示疫苗品質所造成。在本局同仁戰戰兢兢地嚴格執行疫苗檢驗，已有 4 批次疫苗 (11.4%) 被判定不合格。經由本研究報告之動物毒性試驗顯示，各合格批次的疫苗在各製造廠間整體之品質大致上並無明顯的差異。然而檢驗合格的疫苗從出廠至接種者身上，溫度儲存不當是影響其品質安全性的重要因素 (16)。對於本疫苗其品質與儲存溫度和毒性試驗間的關係有待探討之必要。

### 參考文獻

1. Kreeftenberg, J. G., and v. Strraaten-v. d. Kappelle. 1. 1991. Pertussis vaccine toxicity tests. Proceeding of an Informal Consultation on the World Health Organization Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines. United State Public Health Service, Maryland, 168-174.
2. Sato, Y., Kimura M. M., and Fukumi H. 1984. Development of pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*, i: 122-126.
3. 行政院衛生署公告生物製劑檢驗基準。1983。行政院衛生署藥物食品檢驗局。台北。pp.57。
4. Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. 1990. WHO Tech Rep Ser. 800:87-180.
5. 行政院衛生署 69.7.7. 衛署藥字第二六五五五六號公告。
6. Pertussis vaccine. 1992. Code of Federal Regulations Titls 21. Food and Drug Part 620. US Government Printing Office. Washington D.C. p.66-68.
7. 行政院衛生署 81.5.27. 衛署藥字第八一四〇九三一號公告。
8. Munoz, J. J., and Bergmann R. K., 1977. *Bordetella pertussis*-Immunological and other biological activities. series 4, Marcel Dekker, Inc. New York. 1-235.
9. Manclark, C. R., and Cowell J. L., 1985. Pertussis. In: Germanier, R. (Ed.) Bacterial vaccines. Academic Press. New York. 69-106.
10. Munoz, J. J. 1985. Biological activities of pertussigen (pertussis toxin). In : Pertussis toxin. Sekura R. D., Moss J. J., and Vaughan M. (Eds). Academic Press. Orlando. 1-18.
11. Pittman, M., and Cox C. B. 1965. Pertussis vaccine testing for freedom from toxicity. *Appl Microbiol.* 13:447-456.
12. Bhandari, S. K., Gupta R.K., Sharma S. B., Pandey K., Maheshwari S.C., Ahuja S., and Saxena S. N. 1991. Studies on the innocuity test for adsorbed diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine adsorbed. Proceeding of an Informal Consultation on the World Health Organization Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines. United State Public Health Service, Maryland. 160-

- 167.
- 13.Redhead, K., and Seagroatt V. 1986. The effects of purified components of *Bordetella pertussis* in the weight gain test for the toxicity testing of pertussis vaccine. J. Biol. Stand. 14:57-65.
- 14.Gupta, R. K., Saxena S. N., Sharma S. B., Ahuja S. 1988. The effects of purified pertussis components and lipopolysaccharide on the result of mouse weight gain test. J. Biol. Stand. 16:321-331.
- 15.Cameron, J., Desormeaux Y., De Belldfeuille M. -L., and Laclerc J. 1984. Toxicity testing of pertussis vaccines: effect of increased sensitivity of mice to *Bordetella pertussis*. J. Biol. Stand. 12:19-24.
- 16.Rao, U. Y., Willam J., and Kalyanaraman V. R. 1985.A study of the stability of the pertussis component of diphtheria-tetanus-pertussis(DPT) vaccines. J. Biol. Stand. 13:267-270.

## REPORT ON THE TOXICITY TESTS OF ADSORBED DIPHTHERIA-TETANUS- PERTUSSIS COMBINED VACCINES, 1990-1995

CHANG-WEN CHI, YI-CHAO LIU,  
JUNG-TIAN HSIEH, CHIA PO LIN

DIVISION OF DRUG BIOLOGY

### ABSTRACT

DPT vaccine is one of the most important vaccines used in the immunization program of Taiwan. Toxicity tests are believed to reflect the safety of DPT vaccine. A total of 35 batches of DPT vaccine were subjected to toxicity testing by the minimum require-

ments for biological products. Among them, 4 batches failed the abnormal toxicity test upon the inoculation of guinea pigs. The average animal weight-gain profile for all tests are discussed in the text.