

九十九年疫苗與類毒素檢驗封緘案件及 實施運送規範成效分析

詹蕙嘉 杜慧珍 紀長文 柳逸照 黃玉卉 許家銓
楊依珍 王德原 羅吉方 施養志

研究檢驗組

摘要

本報告係本局99年度執行生物藥品中疫苗與類毒素檢驗封緘案件之統計分析，及自99年5月27日公布實施「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」之成效討論，藉以瞭解國人99年度使用疫苗的整體品質概況，並確保各疫苗與類毒素品質是否能符合中華藥典及各原產國規範。99年度廠商申請疫苗與類毒素檢驗封緘產品共161批，經判讀溫度記錄器後，其中11批疫苗部份運送紙箱內溫度與「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」所規範不符，所以僅接受運送溫度合格部分之檢驗封緘案。99年總計完成161批檢驗，放行12,751,951劑，其中國內生產為46批5,870,554劑，批次及劑量分別佔28.6及46.0%，而國外輸入115批6,881,397劑，批次及劑量分別佔71.4及54.0%。經逐批進行25項2,175次之檢驗與審查，結果均符合中華藥典或原廠之規定，並予以核發封緘證明書。已放行之161批產品中153批疫苗與類毒素，分別來自7家疫苗公司所持有之25張許可證，另外8批產品尚未領有許可證，係由衛生署疾病管制局向本局申請專案進口之特殊用途疫苗。此外，完成批次數及劑量數皆以國光生物科技股份有限公司為最多。依疫苗預防的病原種類統計，放行批次數前3名依序為流行性感感冒疫苗、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗及日本腦炎疫苗，放行劑量數前3名則為流行性感感冒疫苗、破傷風類毒素及五合一疫苗(吸著白喉破傷風非細胞型百日咳、不活化型小兒麻痺及b型流行性感感冒嗜血桿菌混合疫苗)。此外，為確保疫苗於規範溫度下運送，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」，多數輸入廠商已依規範使用電子式溫度記錄器，預計將於100年度全面性使用。另，4家廠商檢送運送溫度相關資料提出申請各品項疫苗之運送溫度容許範圍，計29項疫苗已核定。

關鍵詞：疫苗、類毒素、檢驗封緘

前言

18世紀末期英國醫生Edward Jenner以接種牛痘病毒進行預防天花的人體臨床試驗，研究結果證實該方法確實可以使人體產生抗體對抗天花，自此揭開了疫苗發展的序幕⁽¹⁾。此後疫苗製劑在歷經各階段轉變發展，至今已建立起可預防數十

種傳染病之疫苗且廣泛的被使用，有效的降低了傳染病的發病率，甚至於1980年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)正式宣布天花已於全球絕跡，成為衛生史上因接種疫苗而成功根除的第一種傳染病。由此可見，疫苗在衛生防疫工作上可達到經濟且高效益之效果。

然而，疫苗生產過程中，因為生產環境不合

格、生產原料污染或減毒不完全，在歷史上曾發生過多次的疫苗接種重大事故，尤其在早期的研製期間，大小事件不斷發生。例如1955年4月美國12萬名兒童接種由加州柏克萊Cutter實驗室製造之不活化小兒麻痺疫苗，結果79名接種幼童因而感染小兒麻痺症，且另有125名家庭成員亦被傳染。經調查導致該事件發生之主要原因，是以福馬林不活化野生型小兒麻痺病毒的過程不夠徹底，疫苗中病毒仍保有其活性，而導致接種幼童因此感染。至今，雖疫苗製造技術不斷改良提升，但就在去年，仍然發生了輪狀病毒疫苗遭受豬環狀病毒(porcine circovirus, PCV)的污染，事件初期美國FDA公告先行暫停接種，進行調查是否對幼童造成影響，在確認安全無虞後，才宣佈恢復使用⁽²⁾。由此可見，疫苗等生物藥品在製程上與一般藥品相當不同，具備高複雜性與高風險特性，需要有別於化學藥品之管理方式。

有鑑於此，世界衛生組織(WHO)建議世界各國衛生主管機關國家檢定實驗室，採取逐批檢驗之批次放行系統(lot release system)，確保品質與使用安全。而我國生物藥品的管理與WHO同步，除採上市前須辦理查驗登記，申請藥品許可證外，該產品上市後之管理則依據「藥事法」⁽³⁾第74條之規定，實施逐批檢驗封緘。廠商製造或輸入疫苗時，需依「生物藥品檢驗封緘作業辦法」⁽⁴⁾檢送相關資料，申請檢驗封緘，本局確認上述資料均符合規定後進行檢體抽樣，經檢驗合格，核發給該批疫苗「封緘證明書」，並於產品外盒加貼藥物檢查證，才能合法上市供國人接種。

另外，溫度亦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品質造成影響，故各國衛生主管機關皆相當重視疫苗於運送過程中溫度控制，且對於個別產品訂定其可容許運送溫度及時間。2005年世界衛生組織公布疫苗運輸規範⁽⁵⁾，文中對於包裝、運送及儲存均訂有其標準。就我國疫苗使用狀況而言，國內藥廠生產疫苗種類有限，多數種類之疫苗需由國外輸入，在國際長途運送狀況下，溫度的控制、維持及監控顯得相當重要。所以本局在2010年公布「疫苗檢

驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」⁽⁶⁾，文中對運送溫度訂定可容許範圍，且規範自100年起全面使用電子式溫度紀錄器。希望透過此嚴謹的管制措施，來確保疫苗的品質與安全性。

本研究為99年審核度輸入疫苗其安定性相關資料，以核定其運送溫度容許範圍，且現場查核其運送溫度，並將抽樣檢體依據依中華藥典第6版所載方法進行試驗、判定，若中華藥典尚未收載者則依原廠方法進行試驗，且以其規格與產品標示作為判定依據，以確保提供國人接種之疫苗品質。

材料與方法

一、材料

(一)檢體

本研究分析之檢體為99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161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 (type 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)、Prevenar control vaccine、Prevenar antibody (type 1, 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(啓新, 台灣)、胎牛血清、MEM培養基、DMEM培養基、F-12培養基、胰蛋白酶溶液、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 (Biotecx, 美國)、Tween 20、Triton

X-100、草酸銨結晶紫染液、革蘭氏碘液、Gram Decolorizer、Gram Safranin (Merck, 德國)等。

4. 動物試驗：小白鼠(台大醫學院, 台灣)、豚鼠(台大醫學院, 台灣及Charles River Laboratories Inc., 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(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 μ 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、酒精燈、計時器、顯微鏡專用油、濾紙、吸水紙、75%酒精棉、動物用染料、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 (EUTECH CyberScan pH 1000, 新加坡)、分光光度計(SHIMADZU UV-1601, 日本)、電子天平(Precisa 180A, 瑞典)、水浴恆溫槽(TKS WB212-B2, 日本)、37°C培養箱、20-25°C培養箱、30-35°C培養箱(SANYO MIR252, 日本)、細胞恆溫培養箱(RS biotech Galaxy R, 美國)、酵素免疫分析裝置(Bio-TEK Synergy HT, 美國)、離心機(KUBOTA 1720, 日本)、顯微鏡(Olympus, 日本)、

倒置式位相差顯微鏡、無菌操作台(造鑫，台灣)、冰箱(西屋U-21M，美國)、高壓蒸汽滅菌器(TOMY SS-325，日本)、環境空氣採樣器、熱原測定器(APT 75，美國)、Steritest II System (Millipore Steritest II，美國)、反轉錄同步定量偵測系統(ABI 7500，美國)、Karl-Fischer moisture titration MKS-51 (KEM MKS-510，日本)、比濁分析儀(Beckman Immage 800，美國)等。

二、方法

依中華藥典第6版⁽⁷⁾所載方法進行試驗、判定，並參考美國藥典第32版⁽⁸⁾、歐洲藥典第6版⁽⁹⁾或日本生物製劑基準2006年版⁽¹⁰⁾及WHO相關規範，若中華藥典尚未收載者則依原廠提供方法進行試驗，且以原廠規格與產品標示作為判定依據。

三、資料處理

受理之申請案，承辦員於檢驗封緘完畢後，於本局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分佈等相關資料即就99年1月1日至12月31日止，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

經調查99年1月1日至12月31日間之生物藥品檢驗封緘案共有301件，如表一所示分屬四大類，包括疫苗與類毒素類161件、抗毒素與抗血清類6件、血液製劑類116件及其他生物藥品類(如肉毒桿菌毒素與結核菌素) 18件。在161批疫苗與類毒素類中，包括1件黃熱病疫苗、5件A/H5N1疫苗及2件流行性腦脊髓膜炎疫苗，合計共8件未領有衛生署許可證，係疾病管制局專案進口以供國人出國留學或旅行等之特殊防疫用疫苗。經統計進行

表一、99年度各類生物藥品完成檢驗封緘之件數

類 別	件 數
疫苗及類毒素類	161
抗毒素及抗血清類	6
血液製劑類	116
其它生物藥品類	18
總 計	301

檢驗及審查之項目與次數列於表二，依實驗屬性分為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644次，包括外觀(161次)、pH值(136次)、甲醛含量(103次)、蛋白質含量(81次)、硫柳汞含量(75次)、鋁含量(50次)、含濕度(34次)、純度試驗(2次)、多醣含量(1次)及酚含量(1次)。
- (二)免疫化學試驗類：5種試驗項目合計783次，包括鑑別(302次)、效價試驗(302次)、細菌內毒素試驗(105次)、卵蛋白含量(66次)及游離多醣含量(8次)。
- (三)微生物學試驗類：3種試驗項目合計357次，包括無菌試驗(167次)、鑑別(95次)及效價試驗(如細胞培養法，95次)。
- (四)動物試驗類：7種試驗項目合計391次，包括異常毒性試驗(140次)、不活化試驗(77次)、鑑別(61次)、效價試驗(61次)、安全性試驗(19次)、小鼠毒性試驗(12次)及熱原試驗(21次)。

全部25項試驗項目共2,175次之審查與檢驗均合格，合格率100%，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(結合型)疫苗及肝炎疫苗等，多採用該項檢驗方法進行；其次為一般與化學試驗類，主要包含產品外觀及pH值試驗；再其次為動物試驗類，該項檢驗項目以檢測疫苗安全性為目的，最後為微生物學試驗類，以無菌試驗為最多。檢驗項目中甲醛含量測定與細菌內毒素試驗

表二、99年度疫苗與類毒素檢驗封緘各項試驗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	161	鑑別(如 EIA, Nephelometry)	302	無菌試驗	167	異常毒性試驗	140
pH 值	136	效價試驗(如 EIA, Nephelometry)	302	鑑別(如細胞培養)	95	不活化試驗	77
甲醛含量	103	細菌內毒素試驗	105	效價試驗(如細胞培養)	95	鑑別	61
蛋白質含量	81	卵蛋白含量	66			效價試驗	61
硫柳汞含量	75	游離多醣含量	8			安全性試驗	19
鋁含量	50					小鼠毒性試驗	12
含濕度	34					熱原試驗	21
純度試驗	2						
多醣含量	1						
酚含量	1						
項數小計	644		783		357		391
項數總計			2175				

係本局經財團法人全國認證基金會(TAF)認證之項目。

由於檢驗封緘之檢驗項目較為繁複，且有其急迫及時效性，上述分析結果，可作為隔年執行疫苗檢驗封緘時，預先備齊相關檢驗材料及檢驗技術，以及時提供我國防疫所需，確保民眾之健康安全。

二、各類疫苗與類毒素檢驗封緘之批次與劑量統計

99年度完成檢驗封緘之161批12,751,951劑疫苗與類毒素(以下疫苗均包含類毒素)，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，後再細分為16類，批數與劑量之統計結果如表三所示。

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)、吸著白喉破傷風混合疫苗(DT)、吸著破傷風類毒素(Tx)、肺炎鏈球菌疫苗(Pneumo)及流行性腦脊髓膜炎疫苗5類，批數共21批佔全部之13.0%，劑量共2,021,658劑佔全部之15.9%。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)、口服小兒麻痺疫苗(OPV)、流行性感疫苗(包含季節性流感(FLU)及A/H5N1禽流感疫苗(A/H5N1))、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10類，批數共132批佔全部之82%，劑量共9,619,667劑佔全部之75.4%。此外為減少嬰幼兒打針次數等因素而研發出之細菌與病毒性混合疫苗，包括吸著白喉破傷風非細胞型百日咳、不活化小兒麻痺及b型流行性感嗜血桿菌混合疫苗(以下稱五合一疫苗，DTaP-IPV+Hib)，共有8批(5.0%) 1,110,626劑(8.7%)完成檢驗封緘，該項產品因其副作用較小，於99年度取代吸著白喉破傷風百日咳(細胞型)混合疫苗，開始列入預防接種計畫。

另外追加型吸著白喉破傷風非細胞型百日咳混合疫苗(DTaP)、吸著破傷風白喉混合疫苗(DT)、B型肝炎疫苗(HepB)、口服小兒麻痺疫苗(OPV)、麻疹德國麻疹腮腺炎混合疫苗(MMR)、水痘疫苗(Varicella)及日本腦炎疫苗(JE)，係預防接種計畫所涵蓋之免費疫苗與類毒素，流行性

表三、99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 ¹	2	3	52,840	21 (13.0)	2,021,658 (15.9)
	Diphtheria/Tetanus	DT ¹	1	1	54,132		
	Tetanus	Tx	1	6	1,463,316		
	Pneumococcus	Pneumo ²	3	9	447,370		
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningitis	0	2	4,000		
Virus	Hepatitis virus	HepB ¹	1	5	597,715	132 (82.0)	9,619,667 (75.4)
		HepA ²	1	9	141,677		
	Polio virus	OPV ¹	1	1	250,800		
	Influenza	FLU ^{2,3}	4	56	6,212,253		
		A/H5N1	0	5	669,025		
	Measles/Mumps/Rubella	MMR ¹	2	13	350,030		
	Varicella	Varicella ¹	2	10	166,440		
	Rotavirus	Rota	2	9	138,518		
	Japanese Encephalitis virus	JE ¹	1	12	804,683		
	Flavivirus	FY	0	1	3,001		
	Rabies virus	Rabies	1	3	7,860		
	Human Papilloma Virus	HPV ²	2	8	277,665		
Bacterial/Virus	D/T/P/Polio/Hib	DTaP-IPV+ Hib (5 in 1) ¹	1	8	1,110,626	8 (5.0)	1,110,626 (8.7)
總計			25	161	12,751,951		

¹列於衛生署預防接種計畫中，²符合衛生署規定者可免費施打，³包括季節性流感疫苗及A/H1N1流感疫苗

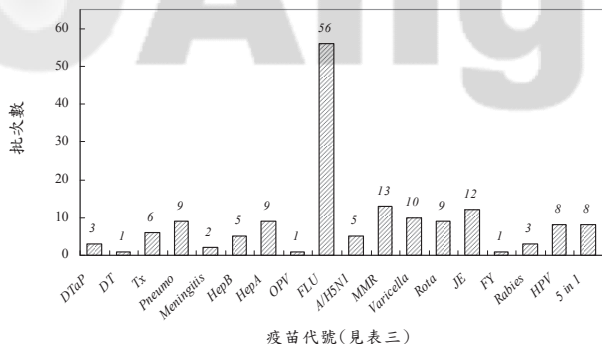
感冒疫苗(FLU)若符合衛生署規定者亦可免費接種，如65歲以上老人、6個月以上至國小四年級嬰幼兒及醫護人員等高危險群優先施打，再視接種與庫存狀況決定是否放寬適用者。此外，肺炎鏈球菌疫苗(Pneumo)、A型肝炎疫苗(HepA)及人類乳突病毒疫苗(HPV)亦為部份符合規定者可免費施打。

從圖一、圖二可以清楚得知各類疫苗完成檢驗封緘批次與劑量之變化趨勢，99年度完成檢驗封緘之16類161批12,751,951劑疫苗中，放行批數之前3名，依序為流行性感感冒疫苗(56批)、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗(13批)及日本腦炎疫苗(12批)，放行劑量前3名依序為流行性感感冒疫苗為最高(6,212,253劑)、吸著破傷風類毒素(1,463,316劑)及五合一疫苗(1,110,626劑)。

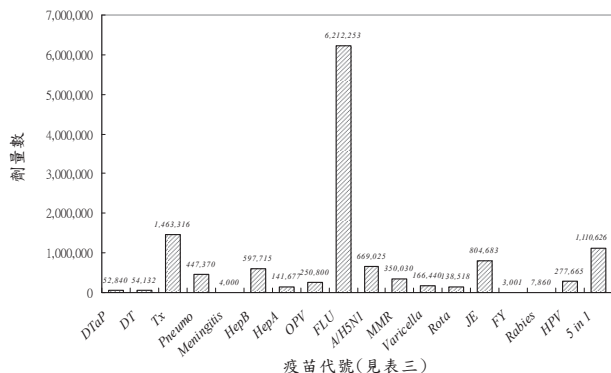
三、各製造廠申請檢驗封緘之批次與劑量統計

99年度申請疫苗與類毒素類檢驗封緘之製

造廠共有7家疫苗公司，其申請之批次與劑量，分別為國光生物科技股份有限公司(Adimmune Corporation, ADI) 39批(4,353,106劑)、荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司(GlaxoSmithKline Biologicals s.a., GSK) 36批(1,507,157劑)、美商默沙東藥廠股份有限公司(Merck & Co., Inc., MSD) 27批(751,343劑)、台灣諾華股份有限公司(Novartis Vaccine and Diagnostics GmbH & Co. KG, Novartis) 25批(1,936,520劑)、賽諾菲安萬特股份有限公司(Sanofi Pasteur SA and Limited, Sanofi) 22批(2,438,147劑)、行政院衛生署疾病管制局疫苗製造中心(Centers for Disease Control, CDC) 7批(1,517,448劑)及美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司(Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corporation, Wyeth) 5批(248,230劑)。圖一顯示批次數以國光生物科技股份有限公司39批為最多，其次為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司，再其次為美商默沙東藥廠股份有限公司；圖二顯示劑量仍為國光生物科技股份有限公司為最多，其次



圖一、99年度各類疫苗與類毒素檢驗封緘放行批次數

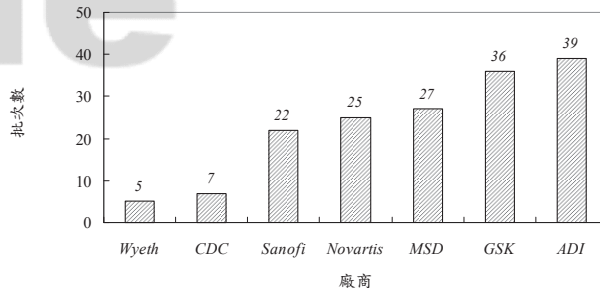


圖二、99年度各類疫苗與類毒素檢驗封緘放行劑量數

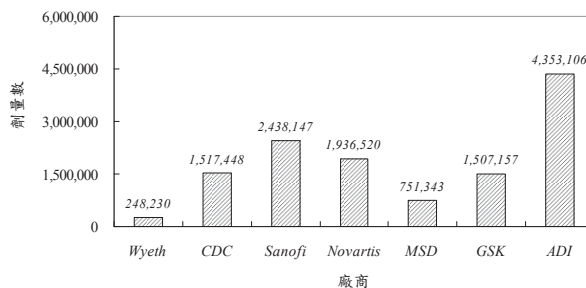
為賽諾菲安萬特股份有限公司，再其次為台灣諾華股份有限公司。

四、流行性感冒疫苗之逐批檢驗封緘統計

流行性感冒病毒每年冬季在世界各地造成流行，患者常有高燒、全身痠痛的症狀，甚至導致喪命。自1940年代流感疫苗上市以來，因每年流行的病毒株不盡相同，先進國家即鼓勵老人、心肺疾病患者及幼兒等高危險群，每年於流行期開始前接受施打，以預防流感病毒之感染。我國衛生署於90年起，亦提供抵抗力弱，且易引發後續細菌感染之65歲以上老人公費接種季節性流感疫苗；93年度起，將同屬高危險群之6個月以上2歲以下之幼兒、醫護防疫人員與禽畜工作人員亦列入計畫優先施打對象。98年起更擴大至國小四年級學童。因開放施打對象族群逐年擴大，一般民



圖三、99年度疫苗與類毒素各廠檢驗封緘放行批次數



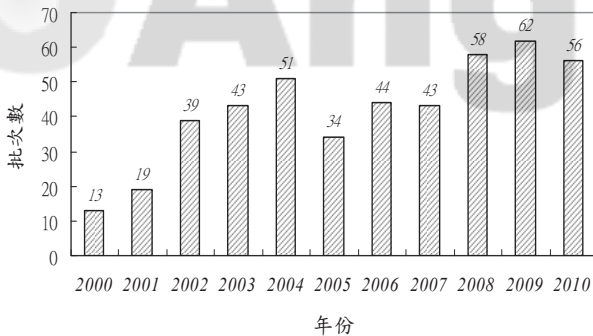
圖四、99年度疫苗與類毒素各廠檢驗封緘放行劑量數

眾預防接種之觀念亦日漸形成，自93年起流感疫苗每年輸入、製造之批次數及劑量數亦逐年增加⁽¹¹⁻¹²⁾(見圖五、圖六)，尤其是近2年來，世界衛生組織評估禽流感及H1N1流感可能造成大流行，建議各國應儲備疫苗以防疫情瞬間擴大，我國衛生署於這2年共備足A/H5N1禽流感疫苗889,225劑，及A/H1N1流感疫苗10,012,280劑，提供民眾免費施打。

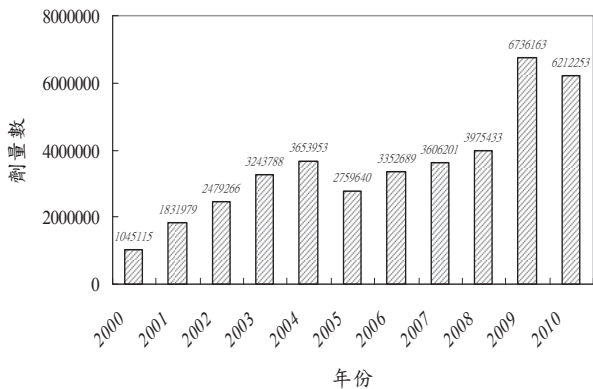
99年度共完成56批6,212,253劑流感疫苗之檢驗封緘，包括45批3,491,643劑的季節性流感疫苗，11批2,720,610劑的A/H1N1流感疫苗，除此，另有5批669,025劑的A/H5N1禽流感疫苗。在99年度完成封緘的疫苗中，流感疫苗其批次數及劑量佔總量之34.8及48.7%，兩者比例都是最高的一種。

五、各製造廠使用運送冷鏈溫度監視情形

本局2010年公佈「疫苗檢驗封緘作業送驗檢



圖五、歷年流行性感冒疫苗檢驗封緘批次數趨勢圖



圖六、歷年流行性感冒疫苗檢驗封緘劑量趨勢圖

體抽樣現場應注意事項」，文中規範自100年起全面使用電子式溫度紀錄器。經調查99年由國外輸入之5家疫苗製造廠經國際運送時，使用運送冷鏈溫度監視種類尚未全面電子化，有以下4類：(一) 3M MonitorMark：當運送溫度高於設定值時，監測區域開始呈現藍色，若持續高溫則藍色區域擴大，僅提供高溫之約略累積時間。(二) 3M Freeze Watch：為紀錄低溫之冷凍監視片，利用液體凝結體積變大之物理性質，以玻璃破裂與否判定是否曾於低溫下運送。(三) TempTale：為電子式溫度記錄器，可於固定間隔時間內記錄當時溫度，可明確知道各時間點之確切實際溫度。(四) Freeze Tag：為電子式低溫監視器，當運送溫度於0°C超過10分鐘，即出現警告標示。以上四種運送冷鏈溫度監視皆經FDA核准使用。

各疫苗製造廠將疫苗運送至我國時，使用之運送冷鏈溫度監視狀況(表四、五)。疫苗以儲

存溫度區分為冷藏及冷凍劑型兩種，冷藏的溫度規範為2-8°C，所使用的溫度記錄器通常為3M MonitorMark加上3M Freeze Watch的組合，或可單獨使用TempTale。統計99年度進口疫苗廠商使用狀況，5家進口疫苗廠有3家所有產品及1家部分產品使用3M MonitorMark加上3M Freeze Watch的組合，而TempTale為4家廠商使用。另Freeze Tag只有1家廠商使用。

冷凍劑型疫苗的溫度規範為-15至-25°C，所使用的溫度記錄器通常分為3M MonitorMark及TempTale兩種，進口冷凍劑型疫苗有2家廠商，1家使用3M MonitorMark加上TempTale，另1單獨使用3M MonitorMark。

由於過去我國疫苗運送溫度通常依據3M MonitorMark加上3M Freeze Watch判定，這兩者皆依溫度改變產生物理變化而作為判定標準，對於溫度準確性較不足，為求國際運送不影響疫苗品質，本局於99年公布「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」，文中規範於100年起，疫苗產品運送須全面性使用電子溫度計，使運送過程實際溫度可明確的紀錄下來，且其運送冷鏈溫度範圍除原廠另有經本局核定之運送溫度外，其餘須與包裝上標示之儲存條件相符，如此一來，更加確保國人接種之疫苗品質。

六、運送溫度異常狀況

由於疫苗產品對溫度十分敏感，過高及過低的溫度都會影響疫苗之品質，所以抽樣前須先查核疫苗運送及存放倉庫之溫度，確認溫度於容許範圍後，再行抽樣及檢驗。99年度申請疫苗檢驗封緘共有161批，有11批疫苗之部份運送紙箱，因不符合運送溫度規範，不予以受理檢驗封緘。就該11批疫苗之不符合原因分析，經判讀運送所使用之電子溫度計，因低溫超過允許溫度(2°C)者8批，佔72.7%之多數，溫度過高者為2批，另1批為無溫度監視器，導致無法判定。目前廠商於冷藏運送過程中，多數以放置冰寶以維持箱內低溫狀態，使用冰寶之數量、位置、與產品隔絕

表四、99年度疫苗與類毒素各廠冷藏運送使用溫度監控器之情形

製造廠	運送方式	3M MonitorMark	3M FreezeWatch*	TempTale	Freeze Tag*
GSK	冷藏	●	●	●	●
Sanofi	冷藏	●	●	N/A	N/A
Novartis	冷藏	◎	◎	●	N/A
MSD	冷藏	●	●	●	N/A
Wyeth	冷藏	N/A	N/A	●	N/A

*不適用於冷凍劑型產品 ●=該劑型所有產品皆具此裝置 ◎=該劑型部分產品皆具此裝置
N/A=該劑型所有產品皆不具此裝置

表五、99年度疫苗與類毒素各廠冷凍運送使用溫度監控器之情形

製造廠	運送方式	3M MonitorMark	TempTale	3M FreezeWatch*	Freeze Tag*
GSK	冷凍	●	●		
Sanofi	冷凍	●	N/A		

*不適用於冷凍劑型產品 ●=該劑型所有產品皆具此裝置 ◎=該劑型部分產品皆具此裝置
N/A=該劑型所有產品皆不具此裝置

方式，皆會影響產品是否可於容許範圍下運送，須透過模擬測試且經確效後，方可採用，但因實際運送環境因素變數多樣，仍可能造成運送溫度的偏差。這11批產品因溫度不符合規範或無法確認，而導致其有效性、安全性有所疑慮，本局已將11批疫苗原地封存，並發文該廠商及其所屬地方衛生主管機關，進行銷毀或退運作業，且不再受理該批號產品之檢驗封緘案。

七、各廠申請運送溫度可容許範圍之分析

本局於99年公布「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」，文中除規範於100年起須使用電子溫度紀錄器外，且其運送冷鏈溫度範圍須與包裝上標示之儲存條件相符，或由本局核定單一產品之運送溫度。99年度起，至今共有4家疫苗製造廠提出申請，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。依科學性資料，確保運送條件在該範圍內不影響其有效性、安全性。共有29項疫苗運送溫度業經核定。

結 論

- 一、本局於99年間共計完成161批12,751,951劑輸入與國產之疫苗及類毒素之檢驗封緘，經逐批進行共25項試驗項目2,175次之審查與檢驗，結果均符合中華藥典或原廠之規定，合格率100%。
- 二、此161批疫苗及類毒素分別來自7家疫苗公司所持有之25張許可證及專案進口未領有許可證產品，其中46%的劑量為國產品，54%則為輸入品；完成劑量以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，再其次為賽諾菲安萬特股份有限公司。
- 三、依疫苗預防的病原種類統計，99年度完成檢驗封緘之疫苗及類毒素中，細菌類疫苗之劑量佔13%，病毒類疫苗則佔82%，病毒與細菌混合類則佔5%，完成批數前3名，依序為流行性感冒疫苗、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗及日本腦炎疫苗，劑量前3名依序為流行性感冒疫苗、破傷風類毒素及五合一疫苗。
- 四、99年度共完成56批6,212,253劑流感疫苗之逐批檢驗封緘，其中包括45批3,491,643劑的季節性流感疫苗，11批2,720,610劑的A/H1N1流感疫苗，為流行性感冒疫苗之接種計畫得以順利推展之關鍵。
- 五、過去本國對於各製造廠於國際間運送使用溫度記錄器，僅規範須經美國FDA核准者始得使用，所以各廠實際採用情況不一，導致衍生出各廠產品在判讀運送結果依據會有不同。如今我國已於99年公布「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」，文中規範於100年起，疫苗產品運送須全面性使用電子溫度紀錄器，使運送過程實際溫度可明確的紀錄下來，且其運送冷鏈溫度範圍除

原廠另有業經主管機關核定之運送溫度外，其餘須與包裝上標示之儲存條件相符，如此一來，對於疫苗運送溫度的監控更加嚴謹，亦能保障國人使用的安全。

- 六、99年度因運送溫度不符合相關規定而退運或銷毀之產品共有11批，分析其不合格原因，其中因低溫超過允許溫度者8批，佔72.7%之多數，過去用於監控低溫所使用之3M Freeze Watch，其原理為利用液體凝結時，原有體積變大之物理性質，最後以是否導致玻璃破裂，判定是否曾於低溫下運送，所以即使運送已低至0°C但其時間不足使液體完全凝結，仍不足以使玻璃破裂，導致判定上出現誤差。而且，溫度是影響疫苗品質的關鍵因素，尤其過低的溫度可能導致疫苗失去其原有之效用，由此可見，在疫苗運送過程中避免低溫是十分重要但不容易的事。需要藉由嚴密之事先規劃及精準之溫度監控，才能確保疫苗在運送途中不受溫度影響。

參考文獻

1. 李忠明。2003。當代新疫苗。五南圖書出版股份有限公司。台北。
2. FDA. 2010. Update on Rotavirus Vaccine. [<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm205539.htm>].
3. 行政院衛生署。2006。藥事法。95.05.30總統華總一義字第09500075771號令。
4. 行政院衛生署。2004。生物藥品檢驗封緘作業辦法。93.05.17衛署藥字第0930316850號公告。
5. WHO. 2005. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines. [<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/795.pdf>].
6. 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。
7. 中華藥典編修委員會。2006。中華藥典第六版。行政院衛生署。
8. United States Pharmacopieial Convention, Inc. 2009. The United States Pharmacopeia 32, The National Formulary 27. United States Pharmacopieial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
9. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe. 2007. European Pharmacopoeia 6.0. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe, France.
10. National Institute of Infectious Diseases. 2006. Minimum Requirements for Biological Products. National Institute of Infectious Diseases, Japan.
11. 傅淑卿、杜慧珍、詹蕙嘉、柳逸照、紀長文、楊若英、陳作琳、林嘉伯、孫慈悌。2007。九十五年度疫苗與類毒素檢驗封緘之分析。藥物食品檢驗局調查研究年報，25: 71-79。
12. 詹蕙嘉、杜慧珍、紀長文、李家豪、柳逸照、黃玉卉、許家銓、楊依珍、王德原、羅吉方。2010。九十八年度疫苗與類毒素檢驗封緘案件分析。食品藥物研究年報，1: 163-171。

Annual Surveillance of Batch Released Vaccines and Toxoids in Taiwan, 2010

HUI-CHIA CHAN, HUEY-JEN DUH, CHANG-WEN CHI, YI-CHAO LIU,
YU-HUI HUANG, JIA-CHUAN HSU, YI-CHEN YANG, DER-YUAN WANG,
CHI-FANG LO AND YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis

ABSTRACT

Batch release for biological products is an important regulation for safety and quality and is carried in accordance with the Chinese pharmacopoeia in Taiwan. In this study, we summarized and analyzed the batch release of domestic and imported vaccine and toxoids. One hundred and sixty one batches (12,751,951 doses) belonging to 25 licenses and 7 vaccine companies were investigated in the batch release tests in 2010. Among them, proportions of domestic and imported products in batches and doses were 28.6% (46 batches) and 46.0% (5,870,554 doses), and 71.4% (115 batches) and 54.0% (6,881,397 doses), respectively. Totally, the performed examinations covered 25 items 2,175 tests. All test results were conformed to the regulations in Taiwan. In summary, order of the most release batches was influenza vaccines, measles/mumps/rubella vaccine and JE vaccine. Order of the most release doses was influenza vaccines, tetanus toxoids and DTP/polio/hib combination vaccine. These results could be provided for the further batch release regulations.

Key words: vaccine, toxoid, batch release