

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：開會)

赴日本參加百日咳、白喉、破傷風混合疫苗
之品質管制試驗與臨床相關性會議

Conference of Quality Control Tests for DTP
and DTaP Vaccines and Clinical Relevance

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局
出國人 職 稱：科長
姓 名：陳惠芳

出國地區：日本
出國期間：中華民國九十一年十一月十七日至十一月二十日

50/
CO9105492

系統識別號:C09105492

公務出國報告提要

頁數: 15 含附件: 否

報告名稱:

百日咳、白喉、破傷風混合疫苗之品質管制試驗與臨床相關性

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

陳惠芳 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第二組 科長

出國類別: 其他

出國地區: 日本

出國期間: 民國 91 年 11 月 17 日 - 民國 91 年 11 月 20 日

報告日期: 民國 92 年 02 月 19 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) /

關鍵詞: 百日咳、白喉、破傷風混合疫苗, 品質管制, 臨床相關性

內容摘要:

本次出國開會係應日本國立感染症研究所(NIID)之邀請,參加其所舉辦之「百日咳、白喉、破傷風混合疫苗之品質管制試驗與臨床相關性會議 Conference of Quality Control Tests for DTP and DTaP Vaccines and Clinical Relevance」,開會地點位於東京彌生會館,開會時間由九十一年十一月十八日至十九日為期二日,獲邀參加之我國人員尚有疾病管制局副局長許須美及長庚兒童醫院主任周怡宏醫師;與會者除了主辦單位國立感染症研究所副所長Dr. Takeshi kurata、Dr. Horiuchi、Dr. Takahashi等日本國立感染症研究所之官員與我國人員外,還有韓國、中國大陸、泰國、印度尼西亞等國之國家藥物檢驗負責官員及疫苗副作用監測負責衛生官員,總共約有五十人參加此會議。日本國立感染症研究所屬於世界衛生組織之共同研究實驗室,目前正執行世界衛生組織所委託其進行有關建立全細胞型與非細胞型百日咳、白喉、破傷風混合疫苗品質管制系統之國際性共同研究計畫,本局於90年即獲邀參與該計畫,此次獲邀參加會議並於會中發表本局參與該計畫之執行成果 Collaborative study on quality control of DTwP and DTaP Vaccines used in Taiwan, 並由周醫師發表與本局共同研究之成果 A survey of safety and reactogenicity in relation to toxic reaction of whole-cell and acellular DTP vaccines in a well-baby clinic, 此二篇論文深受與會人員之重視與討論,因我國之執行進度領先其他參與國家且執行成果極佳,當場即獲NIID副所長之肯定與 Dr. Horiuchi之稱讚。藉由此次會議與日本、韓國、泰國、印尼等國衛生官員交流並建立了極佳之友誼,與中國大陸與會代表亦互換名片,說出期待下次會議再見,且主辦單位對我國平等對待,此次參加國際性會議可謂獲益良多。藉由此種檢驗技術經驗之交流,除可提升本局疫苗品質檢驗技術之水準,開拓與亞洲各國政府檢驗機構間之互動合作,更可增進本局參與世界衛生組織委託研究計畫之機會,俾便對於

積極推動我國參與世界衛生組織會員國之願景能早日達成有所助益。

摘 要

本次出國開會係應日本國立感染症研究所 (NIID) 之邀請，參加其所舉辦之「百日咳、白喉、破傷風混合疫苗之品質管制試驗與臨床相關性會議 Conference of Quality Control Tests for DTP and DTaP Vaccines and Clinical Relevance」，開會地點位於東京彌生會館，開會時間由九十一年十一月十八日至十九日為期二日，獲邀參加之我國人員尚有疾病管制局副局長許須美及長庚兒童醫院主任周怡宏醫師；與會者除了主辦單位國立感染症研究所副所長 Dr. Takeshi kurata、Dr. Horiuchi、Dr. Takahashi 等日本國立感染症研究所之官員與我國人員外，還有韓國、中國大陸、泰國、印度尼西亞等國之國家藥物檢驗負責官員及疫苗副作用監測負責衛生官員，總共約有五十人參加此會議。

日本國立感染症研究所屬於世界衛生組織之共同研究實驗室，目前正執行世界衛生組織所委託其進行有關建立全細胞型與非細胞型百日咳、白喉、破傷風混合疫苗品質管制系統之國際性共同研究計畫，本局於 90 年即獲邀參與該計畫，此次獲邀參加會議並於會中發表本局參與該計畫之執行成果“Collaborative study on quality control of DTwP and DTaP Vaccines used in Taiwan”，並由周醫師發表與本局共同研究之成果“A survey of safety and reactogenicity in relation to toxic reaction of whole-cell and acellular DTP vaccines in a well-baby clinic”，此二篇論文深受與會人員之重視與討論，因我國之執行進度領先其他參與國家且執行成果極佳，當場即獲 NIID 副所長之肯定與 Dr. Horiuchi 之稱讚。

藉由此次會議與日本、韓國、泰國、印尼等國衛生官員交流並建立了極佳之友誼，與中國大陸與會代表亦互換名片，說出期待下次會議再見，且主辦單位對我國平等對待，此次參加國際性會議可謂獲益良多。藉由此種檢驗技術經驗之交流，除可提升本局疫苗品質檢驗技術之水準，開拓與亞洲各國政府檢驗機構間之互動合作，更可增進本局參與世界衛生組織委託研究計畫之機會，俾便對於積極推動我國參與世界衛生組織會員國之願景能早日達成有所助益。

目 次

一、前言及目的-----	4
二、參加會議內容-----	5
三、心得-----	10
四、建議-----	11
五、附件-----	12

一、前言及目的

日本國立感染症研究所屬於世界衛生組織之共同研究實驗室，目前正執行世界衛生組織所委託其進行有關全細胞型與非細胞型百日咳、白喉、破傷風混合疫苗區域性品質管制系統之建立計畫。為執行該計畫，NIID曾於2000年10月在東京舉辦相關之座談會，鑑於各參與國之檢驗方法、技術及相關標準之差異，遂於會中決議將舉辦DTP檢驗技術相關之研習營並製備檢驗所需標準品，藉此整合亞洲各國對DTP類疫苗品質之檢驗。

繼而該所於2001年11月在東京舉辦為期十四天的「DTP及DTaP品質管制技術整合研習營」，受邀參與的國家除我國外，尚有中國大陸、南韓、泰國、印尼等國，研習營之重點為相關試驗之實地操作外並進行Bioassay Assist程式之培訓，以將NIID自行開發並使用多年之Bioassay Assist程式能為各參與國應用於其疫苗品質管制之檢驗，期藉由此檢驗技術之整合，減少彼此之間的差異，增加實驗數據之再現性及可信度，以利共同合作研究計畫之執行。

日本NIID官員Dr. Yoshinobu Horiuchi、Dr. Masaaki Iwaki與Dr. Masaki Ochiai於91年3月初訪台並參加「白喉破傷風百日咳混合疫苗品質管制座談會」，除瞭解我國於研習營所研修之檢測方法及電腦程式實際應用情形外，並為尋求實驗室檢驗資料與接種後副作用調查、研究等資料間的相互交流合作，以達到改善疫苗品質之目的。接著便擬定91年11月於東京召開有關實驗室品質管制試驗與臨床相關性之會議。

此次赴日開會之目的如下：

1. 應日本國立感染症研究所(NIID)之邀請，參加其所舉辦之「百日咳、白喉、破傷風混合疫苗之品質管制試驗與臨床相關性」會議。
2. 於會中發表本局參與該計畫之執行成果“Collaborative study on quality control of DTwP and DTaP Vaccines used in Taiwan”。
3. 藉由此次會議與日本、韓國、泰國、印尼、中國大陸等國衛生官員交流，了解各國對疫苗之品質管理作業之情形。

二、會議過程

會議第一天（18日）上午在 Dr. Horiuchi 開場致辭後，即陸續由各國衛生官員進行演講。首先印尼國家疫苗檢驗負責主管 Dr. Sri Kusmartini 演講「Quality Control of DTP whole Cell Vaccine in NQCLDF Indonesia」，介紹了該國負責疫苗檢驗機構 NQCLDF（National Quality Control Laboratory of Drug and Food）之成立、組織架構與各實驗室，在印尼由 National Regulatory Authority 負責藥品許可與稽查，由 NQCLDF 負責疫苗之批次放行（lot release）與檢驗，另由 CDC 負責疫苗副作用之監控（field surveillance）；NQCLDF 為 WHO 之共同實驗室，亦獲 ISO-25 與 ISO-17025 之認證，在 NQCLDF 有 Therapeutic Product & Hazardous Substance、Cosmetic and Traditional Medicine、Food、Biological Product 與 Microbiology 等五個業務組，其中之 Biological Product 組有疫苗品質管制、Toxicology 與 Pharmacology 等三個實驗室，其疫苗品質管制實驗室負責疫苗之批次放行與檢驗，對於疫苗之品質管制採檢驗與書審並重，以 2002 年對包括 BCG、DPT、DT、TT、Polio、Measles、Rabies、Hep B 等 8 種疫苗，所放行之 868 批疫苗中，有 324 批為經檢驗後放行而有 544 批為審查資料評估後放行的。在印尼所使用 DPT 疫苗均為該國一家官方疫苗廠所生產之全細胞型 DPT（DTwP），年產量約 50 批，Dr. Sri Kusmartini 亦報告該單位對於所放行 16 批次 DTwP 疫苗所進行百日咳疫苗效價與 HS activity 之試驗結果趨勢分析，然因以 HS activity、BWD toxicity 與 LP Activity 應用於 DTP 疫苗安全性之定量評估，目前僅 DTaP 有判定規格，若要應用該等方法於 DTwP 疫苗安全性之判定，仍有待國際標準之建立。

再由印尼 national Expanded Program on Immunization（EPI）衛生官員 Miss Jane Soepardi 就「AEFI Surveillance in Indonesia」進行演講，介紹印尼五年前成立之疫苗副作用監控系統 AEFI（Adverse Event following Immunization）Surveillance system（under CDC），包括有中央（national AEFI）、地方之省（province AEFI）、區域（District AEFI）等，並說明 AEFI 之報告與調查流程，僅有 severe case 才會報告到 national AEFI，其疫苗不良反應報告標準格式乃參照加拿大之格式而制訂的，但地方之 AEFI 訓練尚未建立或不足。對於將來因應此 DTP 疫苗品質改善研究計畫之進行，認為有三方面仍需要加強，即臨床診斷標準化、AEFI 訓練及與 National

Regulatory Authority 之協同合作。

接著泰國國家疫苗檢驗負責主管 Dr. Teeranart Jivapaisarnpong 就「Study on pertussis toxin activities of DTP and DTaP vaccines used in Thailand」進行演講，她陳述 WHO 之 critical function for vaccine control system，包括有 licensing、Regulatory GMP inspection、Lot release system、Laboratory testing、Clinical Evaluation 與 Post-marketing surveilling 等，同時也介紹在泰國對疫苗之管理採批次放行制度，措施採取三種作法，包括 1.審核批次產品成績書（review summary production protocol, batch record），包括主成份含量（active ingredient content）與品質檢定結果（results of quality control tests）2.對最終成品進行 QC 試驗（repeat QC tests of finished product）3.利用趨勢分析評估產品品質之一致性（定性單位，quantitative unit）。並說明泰國從 2002 年 10 月至 2003 年 9 年將進行 HS activity、BWD toxicity、LP Activity 與 endotoxin(LAL) 等試驗，作為 DTP 疫苗安全性之定量評估。同時介紹泰國 FDA 於 1983 年成立 NADRMC（Adverse Drug Reaction Monitoring Center），1984 年時泰國之 NADRMC 參與 WHO program for international Drug Monitoring as 26th member country，於 1992 年成立 ADR Network 涵蓋 800 家醫院，1997 年 NADRMC 更名為 NAPRMC，對於所有 health products 進行副作用之監測。在泰國疫苗副作用報告案例以狂犬病疫苗（Rabies vaccine）最多，依序次之為 Tetanus toxoid、Pedvax-HIB、Influenza 與 DTP，Rabies vaccine 係使用鼠腦進行生產，現進口以細胞培養法所製造之疫苗。

緊接著由泰國疾病管制部官員 Mrs Kanoktip Thiparat 就「Adverse events following immunization (AEFIs) surveillance and investigation in Thailand」介紹成立於 1997 年之泰國 AEFI system，該系統乃在其已建立之疾病監測系統下運作，故其 AEFI 之通報可涵蓋醫療行政與醫療服務之每一層級，不論在中央或地方。其通報內容包括局部副作用、中樞神經系統副作用及其它副作用，如過敏反應、發燒等等。同時亦介紹 AEFI network，共有 subdistrict（health center）、district（district health office）、province（provincial health office）與 center（Bureau of Epidemiology）四個層級，由地方往中央一層層通報，在 province 發生之 AEFI 需於 24 小時內報至 provincial health office，若有嚴重不良事件、cluster 或死亡發生時需於 24 小時內報至 Bureau of Epidemiology，較不嚴重者則需於 1 星期內通報。AEFI 調查種類又分成個案調查（individual case

investigation) 與爆發調查 (outbreak investigation), 個案調查由 provincial team 進行調查後再將調查結果建檔, 每月給 CDC 之 national Expanded Program on Immunization (EPI)、FDA 之 national regulatory authority (NRA) 與 national Adverse Product Reaction Monitoring Center (NAPRMC) 及 national control laboratory (NCL) 等機關總結報表。至於爆發調查則由中央成立工作小組進行調查, 該小組成員包括 Bureau of Epimiology 與 EPI、NRA 及 NCL 人員等, 調查結果將送至 NRA 與 NCL。

第一天下午輪到我國代表演說, 首先由我簡單介紹我國對疫苗之管理制度與本局所擔任之任務後, 並就本局參與該計畫之執行成果「Collaborative study on quality control of DTwP and DTP vaccines used in Taiwan」進行報告, 內容涵蓋「The application of CCM method to determine the diphtheria toxoid potency in combination vaccines for quality control in Taiwan」與「Evaluation of the residual pertussis toxicity of DTwP and DTaP vaccines available in Taiwan by the mouse body weight-decreasing test and the mouse histamine-sensitizing test」, 報告之摘要如附件一。之後由疾病管制局許須美副局長就「The vaccine injury compansion program and adverse reaction of DTP vaccine in Taiwan」演說, 介紹我國之預防接種受害就救濟制度與因接種 DTP 疫苗受害之案例統計分析。接著由長庚醫院周醫師發表與本局共同研究之成果「A survey of safety and reactogenecity in relation to toxic reaction of whole-cell and acellular DTP vaccines in a well-baby clinic」, 該報告之摘要如附件二。

之後, 由中國大陸 National Institute of the Control of Pharmaceutical and Biological Products (NICPBP) 血清部門主管 Dr. Zhang Shumin 就「Quality control of aDTP in China」進行演講, aDTP 在中國大陸之製造技術源自日本之方法, 對 acellular pertussis 採 PT 與 FHA 共同純化方法, 於 1980 年代晚期開始製造, 目前有五家 aDTP 疫苗製造廠, 由 NICPBP 負責疫苗品質管制, 目前檢驗上所面臨之問題為疫苗標準品 (reference vaccine) 與毒性試驗標準品 (reference standard for the toxicity) 之來源。

接著由 NICPBP 之副所長 Dr. Lei Dianliang 報告「Adverse events following immunization (AEFI) of DTP vaccines in clinical trials」, 在中國大陸 DTwP 每年生產 1.2 億劑, 而 DTaP 每年生產 8 億劑, Dr. lei 並報告該所自 1980 年代起為評估 DTwP 與 DTaP

疫苗之有效性與安全性而所進行臨床試驗之結果，發現接種 DTwP 者有 5% 會有 fever (>38.1 度攝氏) 副作用，而進口之 DTaP 疫苗較大陸自己製造之 DTaP 疫苗有高含量之鋁，故局部副作用比率較大 (15% 對 1-5%)。

最後由韓國生物製劑評估中心細菌性製劑組主管 Dr. Sook-Jin Hur 就「Age related immunoseroepidemiological study to tetanus and pertussis in Korean population」進行報告，他們研究發現年齡大於 30 歲者對破傷風桿菌之免疫力已下降，而大於 20 歲者之 anti-PT 亦已下降。因此建議對成人進行 Td 之接種及對於大於 20 歲者進行百日咳疫苗之再接種。

第二天即陸續由日本國立感染症研究所官員針對他們之研究進行報告，首先由 Dr. Horiuchi 演講「Quantitative quality control test results and their effective utilization in the routine quality control」，說明量化之品質管制試驗不僅可有效地提供或評估臨床相關性，並對品質管制可提供更準確與可信賴之科學基礎，而技術整合之目標為改善效價試驗與安全性試驗標準化之可信度；但標準化所面臨之問題，包括 1. 不同老鼠品系可能影響百日咳效價試驗時對免疫性與 challenge 時間有不同之敏感性，以及影響百日咳毒性試驗之敏感性與反應。2. 產品之特性不同，如是否全細胞型百日咳疫苗以及輔佐劑 (adjuvant、gel) 之濃度。同時說明 pertussis toxin 可在注射後 4-7 天內反而增加老鼠體重，因此以老鼠體重增加試驗 (如異常試驗或安全性試驗) 評估 pertussis toxin 之安全性並不可行。動物試驗結果發現 BWD toxicity 與 LAL 含量較有關，LAL 含量與臨床 Febrile reaction 有相關性，另外 residual pertussis toxin activity (reversion) 則與局部 swelling 有關，Dr. Horiuchi 同時強調此國際共同合作計畫之優點，為共同合作試驗之標準化與互相使用實驗之安全性資料以減少不良事件，且更了解品質試驗數據與臨床之相關性，以評估疫苗對人之風險。

繼而由 Dr. Motohide Takahashi 實驗室之 Dr. Tadashi Fukuda 演講「Establishment of Asian regional reference tetanus toxoid and influence of difference in mouse strain on tetanus potency test」與 Dr. Takako Komiya 演講「Utility of the cell culture method (CCM) for diphtheria toxoid potency test in ICR mice」，除比較 ddy 與 ICR 品系老鼠之免疫反應，以評估其他國家能應用 CCM 方法於白喉類毒素效價之測定。同時對破傷風類毒素區域標準品 candidate 以國際標

準品估計其效價，並評估不同品系 slc:ddy、slc:ICR 及 Crj:ICR、等品系老鼠對破傷風類毒素之免疫反應能力，結果發現 slc:ddy 與 CRj:ICR 老鼠對破傷風類毒素具有相當敏感性之免疫反應能力，但 slc:ICR 只有 slc:ddy 之一半敏感性。

後由 BIKEN 之 Dr. Yoshikazu TADA 演講「Quality Control of APV Bulk to export to USA」，BIKEN 與美國 Connaught Laboratory Inc. 有技術轉移合約，其提供 acellular pertussis vaccine bulk 給該公司製成 Tripedia (DTaP)，Tripedia 佔美國市場二分之一，而 BIKEN 曾經受過美國 FDA CBER-ORA 二次之查廠（3 人五天/次）。接著由 Dr. Horiuchi 實驗室之 Dr. Akihiko Yamamoto 演講「Enhanced sensitization of mice with diphtheria tetanus acellular pertussis vaccine to local swelling reaction to the booster immunization」，說明以 mouse hind-paw swelling model 證明了 DTaP booster 時，局部 swelling 反應與 pertussis toxin 有關，管控再次接種 DTaP 之 HS activity 可降低嚴重之局部反應。最後由 Dr. Masaaki Iwaki 演講「Diversity of *Corynebacterium diphtheriae* antigen genes」以及 Dr. Kodama 演講「Genomic DNA analysis of *Bordetella pertussis* strains clinically isolated in Japan」。

三、心得

1. 日本國立感染症研究所為世界衛生組織之共同研究實驗室，為建立全細胞型與非細胞型百日咳、白喉、破傷風混合疫苗品質管制系統而發起國際性共同研究計畫，本局有幸於 2001 年即獲邀參與該計畫，此乃自我國退出聯合國後，在無法參與世界衛生組織各種官方活動下，本組首次獲邀參與官方所舉辦之跨國性共同研究計畫。且此次應日本國立感染症研究所（NIID）之邀請，參加其所舉辦之國際性會議並於會中發表演講，亦為本組首次之舉，值得珍惜。
2. 於此次會議中所發表本局參與該計畫之執行成果，並由周醫師發表與本局共同研究之成果，此二篇論文深受與會人員之重視與討論，因我國在此共同研究計畫之執行進度領先其他獲邀參與國家且成果極佳，獲得與會官員之熱烈討論與肯定，尤其是獲 NIID 副所長 Dr. Takeshi kurata 與計畫主持人 Dr. Horiuchi 之稱讚，表示本局在檢驗研究方面已達國際相當水準。
3. 藉此次會議與日本、韓國、泰國、印尼等國衛生官員交流並建立了極佳之友誼，與中國大陸與會代表亦有良好互動期待下次會議再見，且主辦單位對我國平等對待，此次參加國際性會議可謂獲益良多。
4. 此次會議了解日本、韓國、泰國、印尼、中國大陸等各國對疫苗之品質管理作業之情形，其作業與我國之疫苗批次放行作業大致相似，然對疫苗接種後不良反應追蹤報告系統以泰國之 AEFI system 最為完善，值供為各國之楷模。
5. 藉由此種檢驗技術經驗之交流，除可提升本局疫苗品質檢驗技術之水準，開拓與亞洲各國政府檢驗機構間之互動合作，更可增進本局參與世界衛生組織委託研究計畫之機會，俾便對於積極推動我國參與世界衛生組織會員國之願景能早日達成有所助益。

四、建議

1. 我國目前並無三合一疫苗效價與毒性試驗檢驗所需之國家標準品或參照品，以往常常依賴美國或由 NIBSC 供應標準品，但因取得數量有限，且有的標準品取得日益困難，對檢驗業務之執行時效影響頗鉅，更會影響本局檢驗研究之進行；反觀鄰近之日本、中國、南韓及泰國等國家均已先後各自完成製備並標定效價與毒性試驗所需之國家標準品。我國應開始規劃生物製劑檢驗所需國家標準品之製備，在經費之編列與人才之培訓等均應加強，藉由各類標準品之製備與標定，增加我國與其他各國官方間技術與經驗之交流，以提升我國疫苗品質管制之技術達世界水準。
2. 應多鼓勵同仁參加世界衛生組織共同實驗室所舉辦之國際性會議或共同研究計畫，以便在我國目前尚無法參加 WHO 組織情況下，有機會能與各國官員進行交流，開拓與各國政府檢驗機構間之互動合作，以便獲得參與世界衛生組織共同研究計畫之機會，提升我國之檢驗研究水準，獲得其他國家官員之肯定與友誼，有助於我國參與世界衛生組織會員國之願景早日達成。

五、附件

附件一

Collaboration Studies on Quality Control of DTP and DTaP Vaccines Used in Taiwan

Hwei-Fang Cheng, Chang-Wen Chi, Sheng-Yen Yeh, Shu-Ching Fu, Yi-Chao Liu, Chia-Ying Lin, Chia-Po Lin

National Laboratories of Foods and Drugs, Department of Health, Executive Yuan, Taiwan, ROC.

I. The Application of CCM Method to Determine the Diphtheria Toxoid Potency in Combination Vaccines for Quality Control in Taiwan.

In Taiwan, we used to utilize a conventional method, toxin neutralization (TN) test, to measure the potency of diphtheria toxoid in vaccines. In this study, we applied an alternative method using micro Vero cell culture method (CCM) to measure the potency of diphtheria toxoid in vaccines those were released to Taiwan market by NLFD. Nine lots of vaccine samples, including JICA2, Td, DT, DTP and DTaP vaccines, were investigated for this study and a Japan national standard vaccine (NSD lot 4) was used as a reference vaccine. The NIID bioassay program supplied by Japan NIID was used for the statistics data analysis. The three dilutions (15X, 30X, 60X) of reference standard (NSD lot 4) and the tested vaccines were injected by i. p. 0.5 mL to 10 healthy, five weeks old mice (ICR strain) for each group, and bled the animals four weeks later. The antibodies to diphtheria were then measured by cell culture methods. We had determined the relative potency of each vaccine lot with satisfied results. JICA (lot2) was determined to be 74.09 IU/mL in our system which ICR mice were used. The potency of the other 8 vaccine lots were determined to be 96.69 IU/mL、150.88 IU/mL、82.09 IU/mL、522.59 IU/mL、510.87 IU/mL、141.39 IU/mL、256.13 IU/mL and 256.05 IU/mL, respectively. In addition, WHO International Standard (Est 1999) for Diphtheria toxoid (Aab) 98/560 was also determined to be 149.37 IU/mL. Our results demonstrated that the CCM method is low-cost with simplicity, quantitativity, high sensitivity and reproducibility, which could be used as a routine quality control test to estimate the diphtheria toxoid potency in DTP and DTaP vaccines.

II. Evaluation of the Residual Pertussis Toxicity of DTwP and DTaP Vaccines Available in Taiwan by the Mouse Body Weight-decreasing Test and the Mouse Histamine-sensitizing Test.

The mouse toxicity test was used to determine the residual pertussis toxicity for the routine quality control of DTP and DTaP vaccines in NLFD, Taiwan. In this study, we evaluated the pertussis toxicity of DTP and DTaP vaccines available in Taiwan by the mouse body weight-decreasing test and the mouse histamine-sensitizing test. Twenty-one lots of vaccines were tested. Those included 12 lots of DTaP vaccines (from 4 manufactures named A、B、C、D)、4 lots of DTaP-IPV vaccines (from A manufacturer) and 5 lots of DTwP vaccines (from C manufacturer). Among DTaP vaccines tested, 7 lots from A manufacturer consisted of acellular pertussis 3 components had the residual pertussis toxin activity with the weighted mean of 34.2 BWDU/mL and 0.24 HSU/ml, respectively. Three DTaP lots from B manufacturer consisted of acellular pertussis 2 components had the residual pertussis toxin activity with the weighted mean of 5.9 BWDU/mL and 0.10 HSU/ml. One DTaP lot from C manufacturer consisted of acellular pertussis 5 components had the residual pertussis toxin activity of 216 BWDU/mL and 0.17 HSU/mL. One lot of DTaP from D manufacturer consisted of co-purified pertussis components had the residual pertussis toxin activity of 7.2 BWDU/mL and 0.11 HSU/mL. Four lots of DTaP-IPV vaccines (from A manufacturer) had the residual pertussis toxin activity with the weighted mean of 37.4 BWDU/mL and 0.29 HSU/mL. On the other hand, 5 lots of DTwP vaccines showed to have the toxicity of the weighted mean of 682.2 BWDU/mL and 3.85 HSU/mL, respectively. In summary, our results demonstrated that the pertussis toxicity of DTwP vaccines were higher than those of DTaP vaccines. The DTaP-IPV vaccines and DTaP vaccines from A manufacturer seemed to have no difference in the mouse body weight-decreasing test and the mouse histamine-sensitizing test. Furthermore, our preliminary study demonstrated that DTaP vaccines of A manufacturer seemed to have relatively higher residual pertussis toxicity than those of B manufacturer either in the mouse body weight-decreasing test and the mouse histamine-sensitizing test.

A survey of safety and reactogenicity in relation to toxic reaction of whole-cell and acellular DPT vaccines in a well-baby clinic

**Yi-Hung Chou, Tzou-Yen Lin*, Chang-Wen Chi,#
Chia-Ying Lin,# Sheng-Yen Yeh,# Hwei-Fang Cheng#
Division of Neonatology, Division of Pediatric Infectious Diseases,*
National Laboratories of Food and Drugs,# Taipei, Taiwan**

Abstract

Objectives. The primary objective was to assess the nature and incidence of adverse events after DPT vaccine (whole-cell or acellular) given during the first 18 months of age. A secondary objective was to analyze the predictors of adverse effect in relation to demographic & clinical characteristics, and toxicity of different lots.

Methods. Of the 368 infants enrolled (aged 2-27 months) in a well-baby clinic (CGCH), adverse reactions were specifically solicited recorded by a 7-day diary card given to the parents after vaccination. 226 infants was allotted in the acellular group, another 142 infants in the whole-cell group. Two kinds of vaccines were used in this study, one is whole-cell DPT (D.T.COQ/D.P.T, Pasteur Merieux Serums & Vaccines, France), the other is acellular DPT (Infanrix, Smithkline Beecham Biologicals, Belgium). Safety and reactogenicity was assessed by variously local and systemic symptoms with different grading and date. Toxicity of vaccine lot was assessed by percentage of weight decreasing and mortality of SD rats in the national laboratories of food and drugs (NLFD). Statistical methods included chi-square or Fisher's exact test, proportional comparison, Student's t-test, ANOVA and regression analysis were performed.

Results. Analysis of demographic parameters of two groups revealed the similar results except the presence of previous local reaction, previous systemic reaction, and combination of other vaccines. Significantly less redness, swelling, local heat, diarrhea and use of medication were noted following acellular compared to whole-cell vaccine after injection. No difference was observed in fever, pain, limited leg motion, irritability, drowsiness, unusual crying, decreased appetite, unusual vomiting. In further analysis of the effect of symptoms by degree, increase in reactogenicity was significantly differed in redness 1-10mm, swelling 11-20mm, heat of mild degree, pain of mild and severe degree, irritability of severe degree, drowsiness of mild degree. Vaccine lot 0T9 showed significantly

higher levels of toxic reaction including body weight decrease (1407 U/ml) and increasing histamine sensitivity (5.123 U/ml), which is in the category of whole-cell vaccine. In comparing the relationship between lot number and clinical symptoms, only lot OT9 showed significant differences in total episodes of systemic symptoms, 2 or more systemic symptoms, and total episodes of fever. No major adverse events except one case with seizure attack were reported in this series. Statistically significant negative correlations were found in type of vaccine and body temperature, type of vaccine and redness, and type of vaccine and swelling. Regression analysis revealed that type of vaccine, dosing order of vaccine, and use of medication before injection are the three significant predictors of redness, and heat, swelling and limited leg motion are the three significant predictors of fever.

Conclusion. After the analysis, we conclude that demographic difference may be attributed to the attitude of vaccine selection by the parents, local reactions are less in acellular vaccine (but not observed in most of systemic reactions), and special lot number determine the higher occurrence of systemic symptoms and fever. Large-scale clinical observation should be conducted to substantiate the findings in the future.