出國報告 (出國類別：進修、研究、實習)

# 參加第十屆亞太地區國際疫苗研習會
# (The 10th International Advanced Course on Vaccinology in Asia-Pacific Regions)

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：林佳蓓技士

派赴國家：韓國

出國期間：中華民國 99 年 5 月 9 日之 5 月 15 日

報告日期：中華民國 99 年 7 月 12 日

目次

一、目的---------- 3

二、行程與工作紀要---------- 4

三、會議內容重點

1. IVI 組織概述---------- 5

2. 疫苗及疾病之盛行率、風險評估及監測---------- 6

3. 疫苗與免疫學之關係---------- 11

4. 疫苗之臨床評估---------- 14

5. 全球疫苗後市場監控機制---------- 17

6. IVI 協助疫苗技術轉移成果---------- 22

7. 疫苗運送溫度之規範及評估---------- 25

四、心得與建議---------- 28

## 一、目的：

IVI 每年皆會針對其亞洲會員國所屬相關領域之專業人士，辦理過去一年疫苗產業評估、技術演進、法規管理及上市後調查結果報告，以建立未來幾年疫苗發展之導向。鑒於近來美國等先進國家越來越將疫苗計畫列入國家衛生防疫計畫之重點，施打疫苗已成爲防疫之利器，疫苗的安全性及有效性也越來越受到人民的重視，此次研習會邀請到 WHO 官方代表、國際疫苗大廠之領導階級人士、各國疫苗相關領域學者及各會員國之官員與專業技術人員共同討論未來疫苗走向、疾病風險評估及最新疫苗技術之開發。

本次參加該研習活動，了解疫苗產品從疾病之風險評估、疫苗研發原理，最新疫苗作用機轉，疫苗臨床實驗評估，到疫苗上市後調查及其品質控管等，務求每一劑從出廠到施打到人民身上之疫苗都是安全且有效的。由本局查驗登記及檢驗封緘業務中的一個點，放大到整個疾病控制與疫苗研發到生產乃至整個上市後評估的整個面，全面擴展視野，以期將所學心得落實於本局疫苗相關查驗登記及檢驗封緘業務中。且由本局做爲窗口，使我國衛生單位之管理概念與世界接軌，並活絡我國疫苗產業國際交流，促進我國疫苗產業自研發到上市之能力

## 二、行程與工作記要：

99 年 5 月 9 日　　台北至韓國首爾

99 年 5 月 10 日　　韓國首爾大學 IVI 總部

第十屆亞洲地區疫苗研習會議開幕

99 年 5 月 11 日　　韓國首爾大學 IVI 總部

第十屆亞洲地區疫苗研習會議

99 年 5 月 12 日　　韓國首爾大學 IVI 總部

第十屆亞洲地區疫苗研習會議

99 年 5 月 13 日　　韓國首爾大學 IVI 總部

第十屆亞洲地區疫苗研習會議

99 年 5 月 14 日　　韓國首爾大學 IVI 總部

第十屆亞洲地區疫苗研習會議

99 年 5 月 15 日　　韓國首爾大學 IVI 總部

第十屆亞洲地區疫苗研習會議閉幕

韓國首爾至台北

## 三、會議內容重點：

**1. IVI 組織蓋述：**

IVI 此組織認爲疫苗爲最經濟有效的疾病防疫工具，用來抵禦疾病的傳播、疾病所造成的死亡及疾病所造成的殘疾和傷害，將社會或國家的公共衛生福利成本降至最低。因此，IVI 致力於縮短世界上富裕國家與貧窮國家公共衛生及疾病防治的距離。爲了達到此一目的，IVI 利用兩種途徑減少貧窮國家人民的罹病率及社會付出的成本，一是對於未有疫苗的疾病，IVI 與疫苗商合作研發新疫苗，提升人民對於疾病的免疫能力以減少罹病率，二是已有疫苗的疾病則尋求富裕國家的金援購買疫苗給貧窮國家使用。

目前 IVI 一共有 41 個會員，除了 WHO 爲國際組織外，其他共有 40 個會員國，主要以亞洲和非洲各國爲主，IVI 除了對於會員國提供購買疫苗的金援外，因該組織對於疫苗商之關係密切，因此亦仲介疫苗商與會員國合作研發新疫苗，盡量縮短疫苗從研發到上市所耗費的時間和金錢，以最短的時間將可以抵禦疾病的疫苗技術轉移給會員國自行生產使用。

IVI 創立以來持續嘗試與疫苗商合作研發新疫苗，目前有口服霍亂疫苗、傷寒注射疫苗及痢疾注射疫苗已研發成功，目前正在申請許可證或是技術轉移至貧窮國家，輔導其有自行生產疫苗的能力，減低疫苗成本及冷藏運送成本。

## 2. 疫苗及疾病之盛行率、風險評估及監測

談到疫苗的發展史一直是隨著疾病的需求不斷的演化，疫苗亦成爲控制疾病及預防疾病擴散的一項武器，因此了解疫苗的進步及演化須從疾病的發生及控制開始，下列爲疾病控制中常用之名辭定義：

「控制(control)」：將疾病的發生、流行、散佈和死亡限制在一個可接受影響結果的範圍。

「根除(elimination)」：將某種疾病可能發生的傳染因子於某個地圖上區域降至零。

「根絕(eradication)」：將某種疾病可能發生的傳染因子於地球上根除。

「滅絕(extinction)」：將某種疾病所有傳染因子無論是在自然界中或實驗室中消失。

疾病中因疫苗的發展而根絕或幾乎根絕的疾病有天花及小兒麻痺病毒，而麻疹目前於美國等疫苗施打率高的先進國家也幾乎根除，其他全球盛行的疾病如：白喉、百日咳、破傷風、德國麻疹、B 型嗜血桿菌所造成的腦炎也都因疫苗的發展，慢慢的於一些盛行率高的國家獲得控制。還有一些區域性的特殊疾病，如台灣的 B 型肝炎、美國的輪狀病毒、A 型肝炎等，都因施打疫苗的衛生政策獲得有效的控制。

爲何疫苗的施打近來越來越受新進國家的重視，甚至成爲衛生政策的一環？關鍵在於「族群免疫(Herd immunity)」，除了被注射者受疫苗保障外，其他沒有打針的人也因而免被疾病侵襲，這便是醫學界所稱的「群體免疫效應」或是「族群免疫」，但是要利用族群免疫的效果來預防疾病或使疾病獲得控制，疫苗的施打率必須達到一定的數字，而於各國的衛生單位是如何計算某種疾病的疫苗施打率，其基本公式如下：

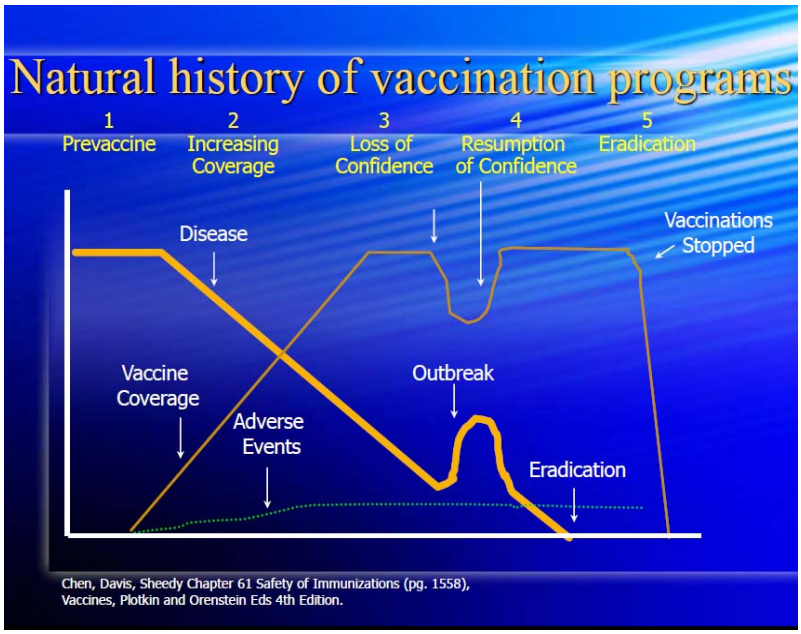
假設此一族群樣本爲均勻分布，則使該疾病基礎再生數(該疾病於具感受性的族群中第一個感染事件可傳播第二感染事件之數目)爲 Ro，Ro＞1 時，表示感染該疾病之個體可傳染一個以上的個體，此疾病則可能發生流行；Ro＜1 時，表示感染該疾病之個體只可傳染一個以下的個體，則此疾病可能很快就會消失；Ro＝1 時，表示感染該疾病之個體可傳染一個個體，因此此疾病可能會維持於小區域型態的傳播。Pc 爲因疫苗施打成功產生免疫反應的數量，Ro 及 Pc 之關係應爲：

$$Pc = 1-1/Ro$$

所以高 Ro 值之疾病，其疫苗施打的涵蓋率就必須比較高才能成功的控制疾病或是將疾病於此區域根除。

目前有疫苗可施打的疾病中，各疾病達到族群免疫的最小施打涵蓋率：依據 1990 年的論文指出：麻疹的最小施打率爲 92~95%、百日咳的最小施打率爲 92~95%、腮腺炎的最小施打率爲 90~92%、德國麻疹的最小施打率爲 85~87%、白喉的最小施打率爲 80~85%及小兒麻痺的最小施打率爲 80~85%。

一般來說一種疫苗的自然興衰史可分爲以下五個過程：



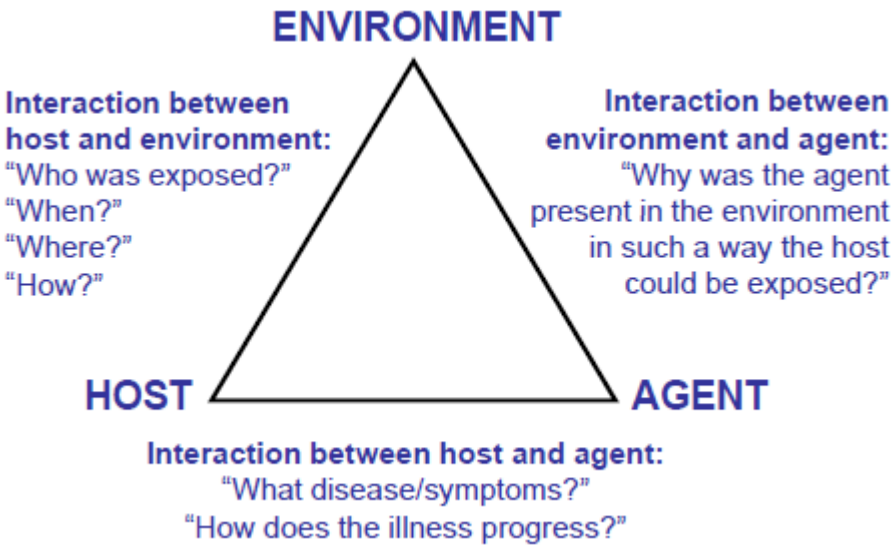

1. 前疫苗期(Prevaccine)：在疫苗研發上市之前，疾病的治病率一直處於高峰。
2. 施打涵蓋率增加期(Increasing Coverage)：疫苗研發上市後，該疫苗被人類積極用於防制該種疾病，使得疫苗的施打率持續上升，因此人們對該疾病越來越有抵抗力，罹患該疾病的人數也持續減少。
3. 失去信心期(loss of confidence)：因爲該疾病的罹患率減少，因此民眾對於施打疫苗的必要性產生質疑，施打率漸漸變低，低過該疫苗能產生族群免疫的涵蓋

率，造成該疾病突然爆發形成區域性的流行。

4. 信心回復期(Resumption of Confidence)：因爲疾病突然爆發形成流行，民眾再次尋求疫苗的防禦能力，施打率又再次攀升，疾病的感染率又再次下降。

5. 疾病根除期(Eradication)：因爲曾有施打率下降造成疾病爆發的經驗，人民持續施打疫苗加以防範，使得疾病病源找不到宿主或是傳染媒介，該疾病的發生率下降至零，或是該病原於區域根除，因此政府停止該疫苗的施打政策。

提到疫苗，其往往與流行病學(epidemiology)息息相關，疫苗的施打率也往往是由流行病學中的模型所計算或是預估出來的，那何謂流行病學呢？流行病學爲一種研究人類族群中的疾病或是生理現象的分布或是其傳染因子的分布，主要由環境、傳染源及宿主構成其關係如下：




環境與傳染源之關係：爲什麼該傳染因子會在此種環境下散布，並且造成宿主的暴露？病原是介由何種傳染途徑感染宿主？

宿主與傳染源的關係：當宿主接觸傳染原會造成何種疾病或是症狀？傳染源是如何造成宿主的不適？

宿主與環境之關係：宿主是在何時、何地、及如何接觸可能之傳染源？

介紹完以上流行病學中最重要的三元素之間的關係後，以下爲該三元素應用於流行病學中的名詞、公式及其定義：

Incidence rate：一種疾病於一段時間內於一個群體中發生的機率。

$$\text{Incidence Rate} = \frac{\text{\# of new cases occurring during a given time period}}{\text{population at risk during the same time period}} \times 10^n$$

Attack rate：他是一種特殊的疾病發生率，限制於一個特殊的族群於一段有限的時間內之疾病發生率，如某種疾病的大爆發。

$$\text{Attack Rate} = \frac{\text{\# of new cases among the population during the period}}{\text{population at risk at the beginning of the period}} \times 100$$

Prevalence：在某個特定的時間點或是特定的時段，某個群體中感染某種疾病的機率。

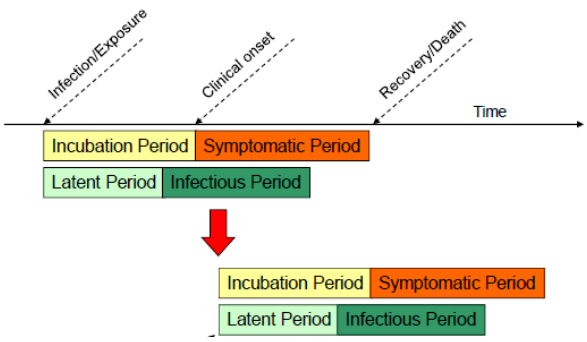
$$\text{Prevalence} = \frac{\text{\# of all new and pre-existing cases during a time period}}{\text{population during the same period}} \times 100$$

Risk：一個個體在不移動貨未有其他干擾因素時，其在某個時段內可能感染的機率。

Relative Risk：相對危險比RR是指暴露組的疾病盛行率相對於非暴露組的疾病盛行率之對比值。

Odds Ratio：是指暴露組有病與沒病的勝算（odds）相對於非暴露組有病與沒病的勝算之比值，或有病者之暴露與非暴露組之勝算相對於無病者暴露與非暴露組之勝算之比值。

疾病在於人體之自然發生史：




一般從爲接觸過該病原之人體暴露於病源下時(infection/exposure)，會先有一段時間的潛伏期(incubation period)，此時期前半也較不會傳染給下一個人(latent period)，一直到病原於人體中開始產生病灶，稱之爲發病期(symptomatic period)，此時期也是病原傳播制下一個人體的時間因此又稱爲感染期(infectious period)，人體會隨著時間過去，可能由人體自然的免疫能力對於抵抗病原而康復，也可能造成人體死亡。因此，病原的存活及延續就是傳染一個又一個的宿主，要控制疾病的發生，首要控制疾病的傳播(disease transmission)，以下有兩個相關公式：

有效接觸率(Effective contact rate) β

$$\beta=\gamma\rho$$

$\gamma$：爲每單位時間內所有接觸病原的數目。

$\rho$：爲接觸後會產生感染及傳播之個體數目(感染風險)。

另一個公式爲感染風險(Risk of infection) $\rho$

$$\rho=x/n$$

x：第二個感染之數目。

n：族群中對該疾病具有感受性之個體數目。

因此，有效的感染率並不是只有社交性或統計學上之接觸數目，其中還包括了族群中對該疾病具有感受能力的宿主數目及病原傳播的特殊型態。

## 3. 疫苗與免疫學之關係：

疫苗是一種可以預先規劃好免疫反應的物質，在遇到疾病前讓身體免疫反應對該疾病有抵抗力，達到疾病預防的效果或是減輕症狀。

疫苗的組成一般來說多爲造成疾病微生物的一部份，此部分可能是一個或多個抗原組成，這些抗原可能是減毒後的微生物、死的微生物或是該微生物的毒素等，這些疫苗讓身體免疫反應”認識”這些外來的微生物特徵物質並且摧毀它，進而使免疫反應”記住”這些微生物物質的特徵，下次身體在遭受這些外來物質的侵犯時，能更快速更簡單的抵抗這些外來病源。因此疫苗被認爲是目前最有效抵抗傳染性疾病及預防它傳播的方法。

疫苗隨著現代生物科技的進步，由一開始的第一代疫苗開發演變至現在第三代的疫苗，所引發的免疫反應亦由以往單純的系統性免疫反應到現在系統和黏膜免疫皆有反應：

1.第一代疫苗：目前第一代疫苗可分爲兩種，一種爲死的細菌或病毒製成，如流感疫苗、沙克疫苗(小兒麻痺)、A型肝炎疫苗、狂犬病疫苗及IVI參與研發的口服霍亂疫苗等；另一種爲減毒活疫苗，如口服沙賓疫苗(小兒麻痺)、痲疹、腮腺炎、德國麻疹、肺結核疫苗(BCG)、傷寒疫苗等。

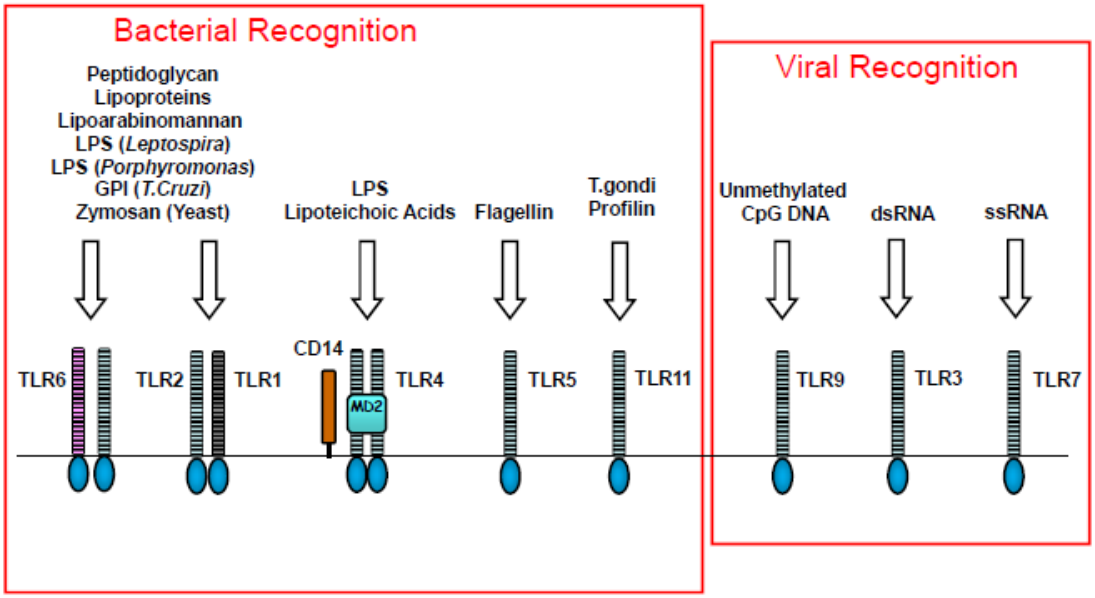
2.第二代疫苗：此類疫苗多爲病原微生物的一部份抗原，有類毒素(如破傷風和白喉疫苗)、重組蛋白(B型肝炎疫苗)、類病毒分子(如人類乳突病毒疫苗和B型肝炎疫苗)、多醣類(傷寒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗及腦炎疫苗)等。

3.第三代疫苗：爲基因工程疫苗，將一段或多段可製造病毒蛋白之DNA植入宿主細胞內，使宿主細胞可自行產生病源微生物之蛋白，引發宿主之免疫反應，此免疫反應包括傳統的B細胞免疫反應，亦可引發T細胞之細胞免疫反應。

人體的免疫反應分爲先天性免疫反應(innate immunity)和適應性免疫反應(adaptive immunity)：

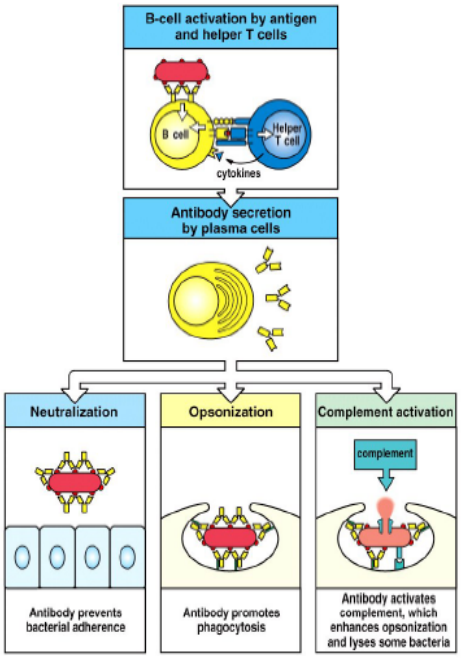
1.先天性免疫反應可分爲物理及化學性屏障及細胞防禦，一般身體的物理性防禦包括了皮膚及黏膜組的外部表層，化學性屏障則包括了消化道中的酸和酵素、眼淚中的lysozyme等；細胞防禦則大致可分爲兩種細胞，一種事以吞噬作用來清除

外來物質的吞噬細胞(phagocytic cells)如嗜中性白血球、嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球、杯狀細胞和上皮細胞，另一種是用來毒殺癌症細胞或病毒感染細胞的自然殺手細胞(NK cells)，而先天性免疫的細胞如何辨識入侵的是否爲外來物質？最主要依靠這些細胞的細胞膜上有一種稱爲Toll-like receptor的受器，這些受器種類繁多可大致歸類如下圖，一部份可辨識細菌特徵的受器，另一部份可辨識病毒特徵的受器。

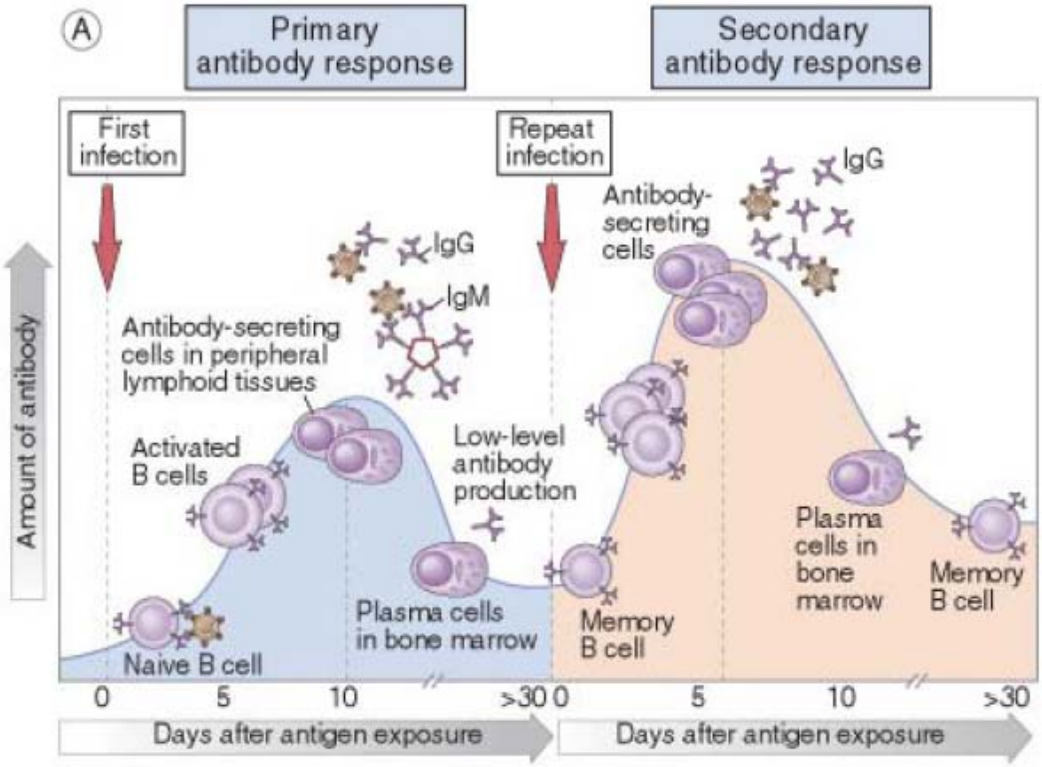



進而產生細胞的訊號傳遞，啓動防禦細胞細胞核內的抗微生物基因或是引發發炎物質的基因。

2.適應性免疫反應可分爲抗體免疫反應及細胞性免疫反應，抗體免疫反應是由入侵體內之外來物質所呈現之抗原活化抗原呈現細胞(Antigen presenting cells)，再經由抗原呈現細胞活化幫助型T淋巴球，此T淋巴球在去活化B細胞使之產生抗體，由抗體引發下列之中和反應、補體反應和吞噬反應(如右圖)。到目前大部分疫苗主要在真正疾病入侵體內前，將抗原住入體內引發第一次抗體免疫反應讓具有記憶性之B細胞



產生，在未來可能接觸真正疾病之病原時，可以快速分泌大量之抗體來預防疾病之感染或是減少該疾病可能造成的嚴重傷害或死亡。




目前疫苗的劑型有很多種，接種的方法亦可大致分爲注射、口服和噴劑吸入，經研究發現不同接種方法所引發之抗體型態也不同，B細胞所產生之抗體比較常見的爲血液中分泌之IgM、IgG，黏膜中所分泌之IgA及過敏反應所分泌的IgE，注射方法所產生之抗體主要是在體內系統免疫中產生大量之IgM、IgG以及少量之IgA，於體表之黏膜幾乎偵測不到任何抗體，但是由口服及噴劑吸入劑型之疫苗，因經過黏膜進入體內，除了在體內可偵測到大量之IgM、IgG以及少量之IgA之外，於黏膜上亦可偵測到大量之IgA抗體，將傳染病原於體外時就由黏膜屏障先擋掉一部份，大大減少致病機率。

4. 疫苗之臨床評估：

一般疫苗從開發完成到上市需要經過五個階段的試驗，可分爲前臨床試驗(Pre-clinical trial)、第一期臨床試驗(phase I clinical trial)、第二期臨床試驗(phase II clinical trial)、第三期臨床試驗(phase III clinical trial)及第四期臨床試驗(phase IV clinical trial)，其中第四期臨床試驗又稱作後市場調查(Post-marking)，每一個階段都關係著疫苗的安全及有效性的評估。

前臨床試驗(Pre-clinical trial)多爲利用動物性實驗來確認疫苗的最初級之安全性及疫苗引發免疫反應之有效性，用於人作爲實驗對象之臨床實驗之前進行。另外亦有將接種疫苗的動物刻意再去感染野生種病原，評估該疫苗對於疾病的保護力價有多少，此試驗稱爲攻毒試驗(challenge test)。疫苗動物性試驗之進行目前國際亦有規範須在GLP(good laboratory practice)標準的實驗室進行，以提升動物模式實驗的可信度。

第一期臨床試驗(phase I clinical trial)多爲小規模之人體試驗，人數多爲十幾人到三十人之間，實驗對象多爲健康的成年人，主要目的爲排除可能的系統性或嚴重性的副作用，另外也會進行不同之疫苗劑量於人體內所引發免疫反應結果的評估。

第二期臨床試驗(phase II clinical trial)主要爲中型規模之人體試驗，依其實驗對像又可細分爲Phase 2A及Phase 2B兩期：Phase 2A期一般實驗對象爲對於疾病有特殊感受的族群或是年齡層，該期的主要目標爲評估該疫苗對於標的族群所引發免疫反應的有效性及疫苗施用於該族群的安全性，並且尋找該疫苗施打的合適劑量，另外對於活病毒疫苗則亦在此時期之臨床試驗評估疫苗中活病毒是否會由接種個體傳播到未接種個體之可能性，並且對於該疫苗的規格做最後確認。Phase 2B期之實驗對象則爲一般健康成年人，實驗中將實驗對象分爲隨機組和對照組，用以探討接種疫苗個體於控制下或是隨機狀況下接觸該病原的結果，確認接種疫苗的個體在不同情況下感染病源之機率及疫苗對於個體的保護力是否足夠。

第三期臨床試驗(phase III clinical trial)主要爲大型規模之人體試驗，人數往往超

過百人到千人，實驗對象爲可能具有感染風險之族群或是對於疾病具有感受性之年齡層，其主要目的爲評估疫苗對於具感風險族群及年齡層之保護能力，並且找出對於疾病具有感染風險族群之統計學特徵、該族群醫學上之特性及該族群行爲上的固有模式。

第四期臨床試驗(phase IV clinical trial)又稱作後市場調查(Post-marking)，主要於疫苗製備完成，拿到各國許可證並且上市販售或是普遍施打後，對於其疫苗不良反應之控管，各國衛生主管機關對於每一批疫苗之品質、安全及有效性之管控，此部份於疫苗上市後調查及品質改善部分向詳述。

下列將介紹三種疫苗臨床評估中常用的研究模式，有世代研究(Cohort (Longitudinal) study)、病例對照研究(Case-control study)及隨機控制試驗(Randomized control trials)其各有優缺點及適用範圍，詳述如下：

1. 世代研究(Cohort study)是一種觀察性研究方法(observational study)，一群界定清楚的人 (the cohort) 被追蹤一段時間。檢驗結果( outcome) 在不同次群組之間是否有差異，例如有（或沒有）暴露在某種介入之次群組，觀察其結果發生率。世代研究大多是前瞻性的，但也有少數是回溯性的。因此用於疫苗研究中可研究特定疾病於族群中發生之比較，且可評估疾病與接種疫苗之間相關風險因子。

優點：(1) 暴露病原資訊完整

(2) 時序清楚

(3) 研究檢查結果多樣化

(4) 可評估發生率及相關風險

(5) 於未爆發地區流行時其研究結果清楚易了解

缺點：(1) 非隨機性的

(2) 該研究方法不適用於罕見疾病

(3) 研究時程太長易有後續追蹤之困難

(4) 研究代價昂貴

2. 病例對照研究(Case-control study)是針對研究者有興趣的特定疾病或試驗結果，比較族群中有該疾病或結果(試驗組)與無該疾病或結果(對照組)的二群人，找出疾病或結果與其先前暴露的危險因子之關連性。對少數或罕見且既往暴露可

被準確量測的疾病，病例對照研究有助於相關性的確定，且一般上多都採回溯性研究方式進行，但也不全然只能採回溯性研究方式進行。

優點：(1) 可用於罕見疾病研究

(2) 適用於開始到結束時程很短之研究

(3) 研究代價便宜

(4) 可研究多種暴露因子

缺點：(1) 非隨機性的

(2) 檢驗結果只有一個

(3) 疫苗暴露需仰賴事後調查與回報

(4) 不能支援發生事件資料

(5) 結果分析複雜

隨機控制試驗(Randomized control trials)爲常用以評估介入成效的設計，依試驗單位又可分別爲個體與集群。若忽略群集中可能的相關，會使推論錯誤的機會增加，疫苗評估中該試驗方法常用來比較疫苗接種與未種之差異。

一般來說世代研究(Cohort (Longitudinal) study)及病例對照研究(Case-control study)一般用在臨床試驗中的第三及第四期，隨機控制試驗(Randomized control trials)則比較常見應用於第一至三期之臨床試驗研究。

## 5. 全球疫苗後市場監控機制

第四期臨床試驗(phase IV clinical trial)又稱作後市場調查(Post-marking)，此部分對於風險性高的生物性藥品---疫苗尤為重要，疫苗和一般化學藥品的差異性，也決定了他們上市後的品質控管於不良反應管理方式的不同。就安全性、藥物反應性、研究族群及研究取樣來看其差異性：

就安全性來說，疫苗對於安全性的要求比一般化學藥物來的高，而且安全性一直都是疫苗研發到後期之品質控管很重要的一環，國際間與各國皆有官方或非官方組織定期監控上市疫苗的安全性，問題疫苗的回收機制與問題案例的收集和警示亦比一般化學性藥物來的嚴謹和重視。

就藥物反應性來說，一般使用到化學性藥物的人幾乎都是不舒服的病人，因此對於化學藥品的期望是其藥物反應性在身體承受力許可下效果越強越好，以收到治療疾病或適症狀緩解的功效，但是一般接種疫苗的多為健康的人體，因此會希望藥品在身體裡除了產生免疫性抗體之外，不會有其他對於此疫苗的反應，如發炎、發燒、局部紅腫等反應。

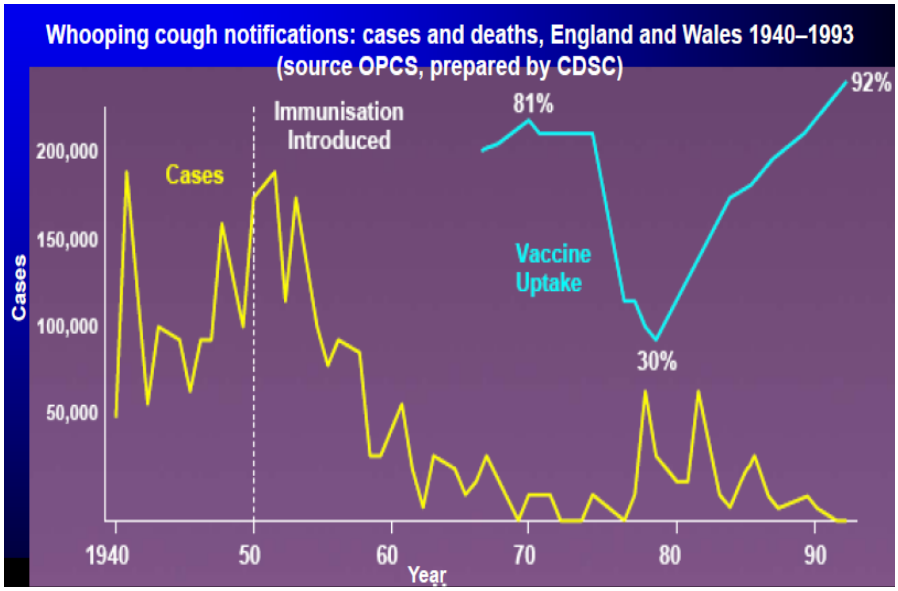
就研究族群(study population)來說，對於疫苗來說因為研究族群需要量非常大所以試驗者的募集非常困難，也比較難向受試者宣導參加該試驗的好處與利益，一般化學藥品是用的研究族群通常要求有特定疾病或是特定症狀，研究族群的需求也比較小，對於參加研究試驗的利益險的比疫苗直接很多，多為疾病的治療及症狀的緩解。

就研究取樣數量而言，疫苗需要非常龐大的取樣數量，數量需要大到一定數字，在統計學上疫苗的有效性才具有其代表的意義，疫苗第三期臨床試驗的取樣數量甚至須達到千人以上；反之在一般化學藥品的有效性達到統計學上的意義大約僅需要百人以上的取樣數量。

疫苗不良反應(Adverse Event Following Immunization, AEFI)為疫苗後市場調查很重要的一環，在疫苗防疫中存在著一個理論，如果一種疫苗有可能引發免疫性的

不良反應，但是感染該疾病未接種疫苗的人早成的死亡率及傷害比疫苗引發的不良反應比率高的多，且在該時間或環境下無其他可替代性的疫苗或治療方法的情況下，該疫苗是有其存在且被應用的價值，在評估其不良反應的風險及接種疫苗的好處後，在減輕國家衛生醫療資源的負擔及社會成本的考量下，疫苗施打的政策就有其必要性，尤其是在醫療資源落後的貧窮國家。

疫苗對於人類帶來的利益由下圖的百日咳死亡人數與疫苗的接種人數可以很清楚的得知，依據英國的統計百日咳疾病於1940年代感染案件和死亡病例不斷飆升，一直到1960中期百日咳疫苗上市，疫苗施打率達到81%，感染案件和死亡病例在短時間內得到控制，因該疾病沉疾了十幾年，早成人們對於疫苗的需要性產生質疑，因此1970年代末期百日咳疫苗的施打率一度掉到30%左右，同時期也伴隨著該疾病暴發區域型的流行，意識到疫苗接種之迫切須要的英國政府，再度提倡百日咳疫苗接種，再度將疾病的發生率壓下來，到近年因爲疫苗接種的普及，百日咳的發生近現於個案式的出現，爲再爆發區域型的流行。




疫苗爲人類疾病的防禦帶來了許多的貢獻，但是疫苗並非完美的生物藥品，而事實上目前世界上並無完美藥品的存在!!疫苗也有其可能產生的副作用或是藥物不良反應，造成疫苗失敗的因素有下列幾項：

1.疫苗的運送溫度有問題

2.疫苗對於疾病亞型評估未達最佳化(如季節性流感疫苗亞型的評估)

3.接種方法的錯誤如接種位置、接種劑量或是已過保護力之時限

4.可能有接種疫苗者之個體化因素，比如免疫缺陷或是過度免疫反應等

5.醫生錯誤的診斷等

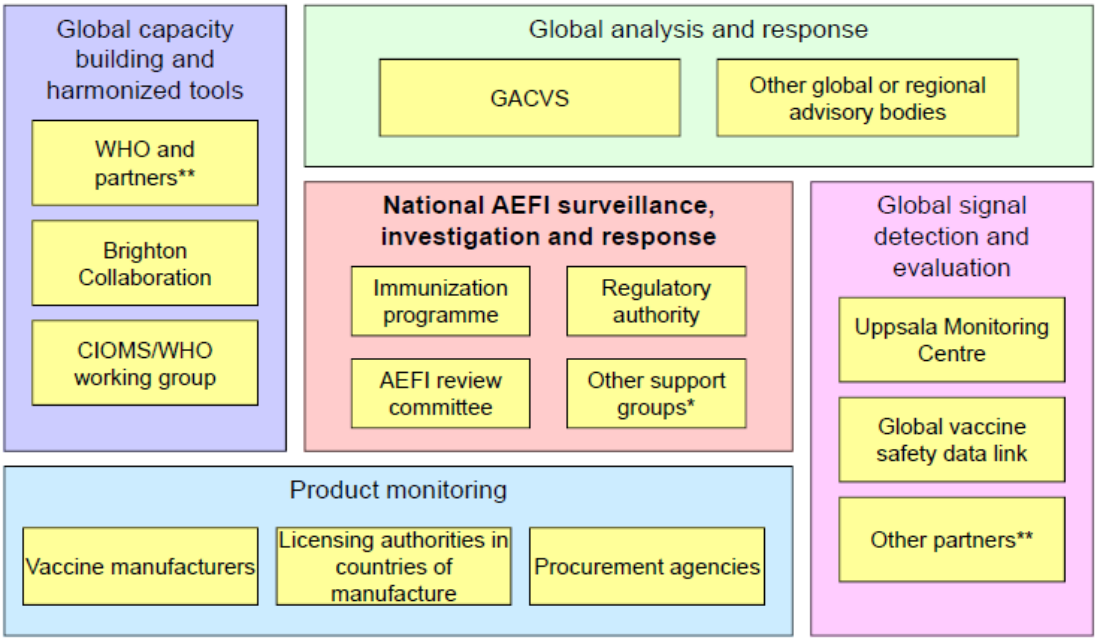
疫苗不良反應(Adverse Event Following Immunization, AEFI)發生的機率是很稀少的，但是因生物藥品的風險性較高，國際的WHO及各國的衛生主管機關大多對疫苗採取長期的後市場追蹤及調查，並於每批產品上市前進行檢驗，這些管理要點有以下三點：

1.疫苗的效能管理：疾病控制的狀況、案例控制研究及特殊案例研究

2.疫苗的安全性管理：AEFI監控、警告調查及疫苗安全性資料連結

3.疫苗方案影響管理

目前世界上對於疫苗安全性、疫苗不良反應監控、疫苗回覆系統的管理及監控單位如下圖：




由中間紅色區塊先來看，國家對於疫苗不良反應的監視、調查和回應的管理有以下四項

1.免疫不良反應案件管控

2.藥物不良反應案件評估委員會

3.相關衛生法規制定管理

4.其他相關管制單位

左邊紫色區塊爲全球對於疫苗不良反應病例通報流通的建立及協調組織有以下三個

1.WHO及其相關組織

2. 病例定義國際合作(Brighton Collaboration)於1999年由英國發展出來的一個非政府組織，有七個執行委員，二個執行秘書分別位於美國CDC及英國，它也是一個由專業人員組成的國際合作組織，針對接種後之不良反應，發展及評估全球可接受的病例定義標準。

3.國際醫學科學組織協會(Council for International Organizations of Medical Sciences)會是由聯合國的國際衛生組織(WHO)及教科文組織(UNESCO)所共同籌組的國際非營利的非政府組織。CIOMS的會員代表著世界上大多數的生物醫療科學專業者。至2001爲止，CIOMS的成員有48個國際團體，以及18個國家級的研究機構。

下方藍色區塊爲產品的監視及管控，其管理手法主要有下列三種

1.由疫苗製造商進行自主性管理

2.由各國訂立相關衛生法規去規範藥品許可證取得的要求

3.由採購代理商或是採購單位管理

政府組織對於疫苗不良反應的管理基本上都是case-by-case對於資訊的來源比疫苗商慢，甚至可能會產生資訊錯誤、資訊缺漏、資訊網連結緩慢等狀況，因此有些衛生資源較不發得的國家除了在取得許可證後僅能靠病例通報和疫苗商自行管理來做後市場調查評估，因此在於WHO的角色上，對於產品的生產品質監控，期望疫苗商及代理商做到前端管控的部份。

右方粉紅色區塊爲全球訊息偵測與評估相關主管單位主要可分爲以下三種組織

1.烏普薩拉不良反應監測中心( The Uppsala Monitoring Centre )

2.全球疫苗安全性數據連結

3.其他相關組織

上方綠色區塊爲全球分析與回報系統主要爲全球疫苗安全顧問委員會(Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GAVCS)，該委員會創立於1999年，有12~15

個委員，委員的領域來自流行病學、統計學、臨床醫學、藥理學/毒理學、傳染病學、免疫學及藥物法規面的專家，這些專家來自不同的國家組織、衛生組織、研究組織及大學等地方，其成立宗旨是爲了幫WHO即時回應有關疫苗安全之科學性與有效性的問題。

如上圖所示上述五個不同面相管理疫苗上市後之安全性及有效性的問題，由一開始圖面中心各國家之控管延伸至週邊四個全球性相關控管組織之區塊，每一區塊都有其獨立運作能力及不同區咼間一刻做資訊交換與連結，形成疫苗不良反映通報與預防的防護網，負責起全球疫苗用藥安全與後市場品質監控的機制。

## 6. IVI協助疫苗技術轉移成果

IVI組織一直致力於利用疫苗爲工具縮短貧窮或未開發國家與富裕國家人民健康水準的差異，因此除了向富裕國家募款與疫苗商購買疫苗的治標方法之外，治本的方法就是研發疫苗並且讓貧窮國家的衛生單位或是民間機構擁有自行生產疫苗的能力，以減少疫苗的成本。

開發中的國家無論是使用金錢向國際疫苗大廠購買疫苗或是自行研發疫苗都有很大的困難，其困難點如下：

1.資源有限

2.工資低

3.市面上販售的疫苗負擔不起

4.研發經費龐大

5.疫苗生產成本必須限制在低價位

6.緊急需要疫苗來抵禦疾病

7.大部分的疫苗研發標的都在工業化國家

因此依據以上的困難點，IVI提出以下的方法來改善開發中國家無力購買或自行研發疫苗的問題：

1.開發低成本、高安全性和有效性的疫苗

2.選擇開發中國家內品質好的工廠做技術轉移

3.熟悉該國或國際相關疫苗作業準則

4.教育該國相關領域科學家或技術人員

5.協助問題解決

6.臨床評估後選的疫苗

IVI要協助開發中國家一個疫苗製程的開發有以下幾點要素要解決：

1.須於該國內找到符合GMP要求的製造廠

2.必須新的疫苗製作出來時需要建立符合該國或是國際性疫苗相關規範品質管控的方法

3.支援疫苗的有效性數據(臨床前試驗數據)

4.技術轉移時須提供SOP、BPR等技術性文件及所需試劑

5.需提供問題解決的方法與諮詢

6.提供技術性的支援幫助疫苗順利取得該國藥品許可證

在幫助開發中國家技術轉移疫苗的成功率並且生產出可以使用的疫苗有幾個關鍵，大致可方爲兩個部分，技術轉移前：

1.在技術轉移前在研發時就必須開發出高產量的製程，如抗原種的選取、製程上游的抗原製造就必須提高產量、製程下游的回收率需要提升至最大及發展出分析方法以確認製程中產品的耗損量等。

2.於製造的技術面上需要是容易放大產量和再生產

3.最終產品和製程需要全部符合GMP的相關規範

技術轉移後則需注意：

1.需要證明製程的完整性在IVI開發端到技術轉移至開發中國家的生產端是一至的。

2.IVI需要教育開發中國家製造端的科學家獲技術人員每個製程的注意事項及相關資訊。

如何在開發中選擇或尋找合適的製造廠來作爲疫苗技術轉移的地點，往往決定了技術轉移成功與否的關鍵，因此如何評估製造商是否合乎要求或是何種條件的製造商較適合擔任承接技術的廠商就非常重要，IVI評估的方法有以下幾點：

1.一開始需要徵求具有相關經驗且有興趣的製造商參與徵選，因此有”意願”和”經驗”是很重要的。

2.評估該公司的歷史、結構和多樣性

3.評估該公司是否曾參與公共衛生或健康建設

4.其申請智慧財產權的屬性

5生產能力和最大產值

6.其他疫苗製造的經驗

7.具有管理的能力

8.具有WHO品質認可

9.通過IVI成員及其他外部人員稽核

10.需經過IVI委員會複核與外部專家認可

11.需要簽署相關保密條款

12.技術轉移同意的程序需要合法且不具商業利益行爲

目前IVI成功的將口服的霍亂疫苗順利技術轉移至越南的Vabiotech製造廠，進行疫苗的生產，另外傷寒的套模多醣類疫苗製程已順利於IVI研發部門開發完成可以預備技術轉移至傷寒肆虐的開發中國家，提升該地區人民的健康及生活水準。

## 7. 疫苗運送溫度之規範及評估

Cold Chain之定義：從疫苗生產商到最後施打到接種者身上疫苗的每個管理點，利用設備和技術人員的管理組成一個系統，確保疫苗的儲存和運送的適當溫度。

對於疫苗的儲存和運送管理(cold chain)由以前到現在不同的管理單位提出越來越多的管理參考和要素由”Two Right”演變成現在所提倡的”Six Right”：

1975年代 UCI首先提出cold chain的”Two Right”要求要對的產品(right products)和對的環境控制(right condition)。

1995年代 PEI除了原有的兩個要求之外，再加上了對的儲存時間(right time)和對的儲存地點(right place)。

2000年代 GAVI提出了”Five Right”，是以1955年PEI提出的要求再加上了對的數量或劑量(right quantity)。

2006年代 GAVI發現疫苗的運送和儲存的成本在大家對於疫苗品質的要求下戰的比重越來越重，造成疫苗的販售成本越來越高，一些貧窮國家的人民越來越無法靠自己能力施打所需要的疫苗來預防傳染性疾病，產生了疫苗運送成本比疫苗製作成本還要到的本末倒置情況，因此GAVI再次提出了一個”Six Right”的cold chain要求，相較於2000年提出了多了一個適當的花費成本”right cost”。

因此到現在”Six Rights”的要求爲目前疫苗cold chain規範的基本需求。

疫苗的cold chain和疫苗的有效性有著很密切的關係，不正確的疫苗儲存溫度和儲存地點等條件會讓疫苗的效能直線下降，甚至施打入人體會有直接的危險性，因此對於疫苗有效性的管哩，全球相關人士訂下了以下九個共通的要求：

1.需要有疫苗裝運前和到達流程。

2.需要有疫苗適當溫度規範。

3.須訂出適當的儲存和運送量。

4.需有適當的儲存建築、設備和運送系統。

5.需要保養和維持。

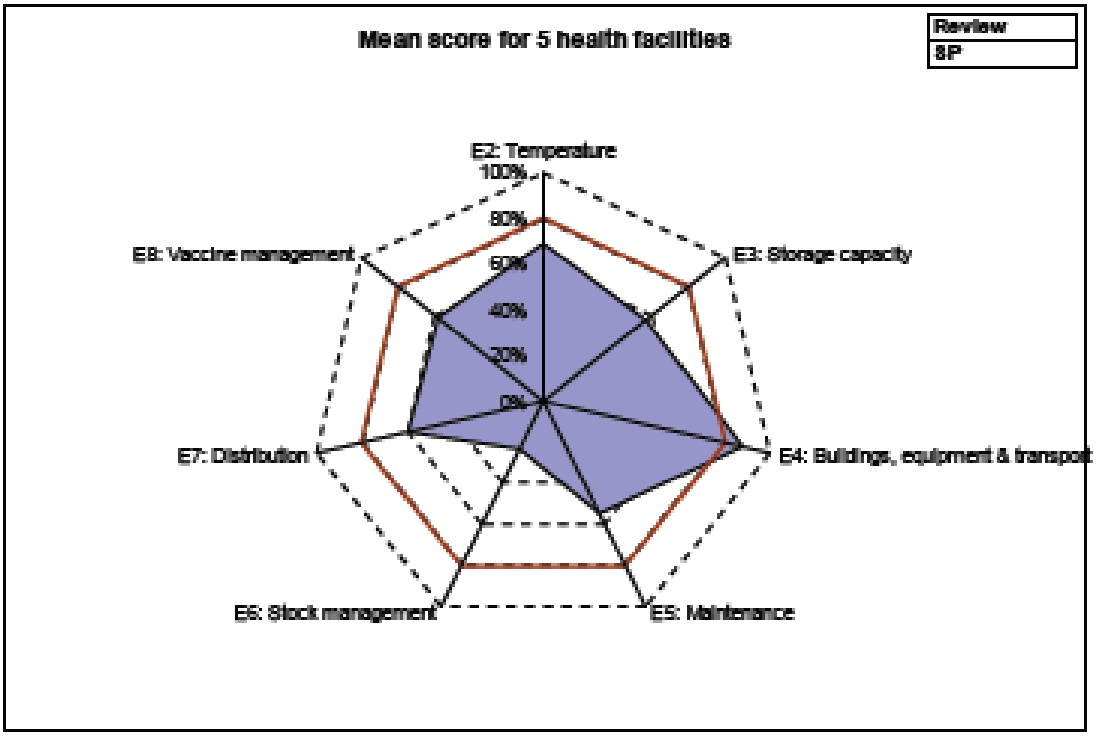
6.需要有庫存管理系統和程序。

7.需要有適當的派送程序。

8疫苗管理政策。

9.需要有資訊系統與輔助疫苗管理的功能。

下圖為疫苗有效性管理中各個要項所佔的百分比




每一個要項都足以影響疫苗的有效性，但是其中又以cold chain中的溫度和儲存設備和運送系統最為重要。

因不同疫苗本身特性的不同，因此儲存的溫度和適合的運送條件也不一樣，依儲存溫度區分的話，大致上可分為兩類，一類是對熱具有敏感性的疫苗，這類疫苗若儲存或運送溫度較高，則會產生疫苗有效性降低甚至變質，此類疫苗有：

1.液狀的OPV

2.凍乾的水痘疫苗

3.凍乾的MMR疫苗

4.去活化的流感疫苗

5.DTP類毒素疫苗

6.吸附性的A型肝炎和B型肝炎疫苗

7.凍乾B型嗜血桿菌疫苗等

除了上述的該疫苗對熱敏感的疫苗之外，另一類就是對凍結較敏感的疫苗，此類的疫苗多是成品爲液態的疫苗，例如：

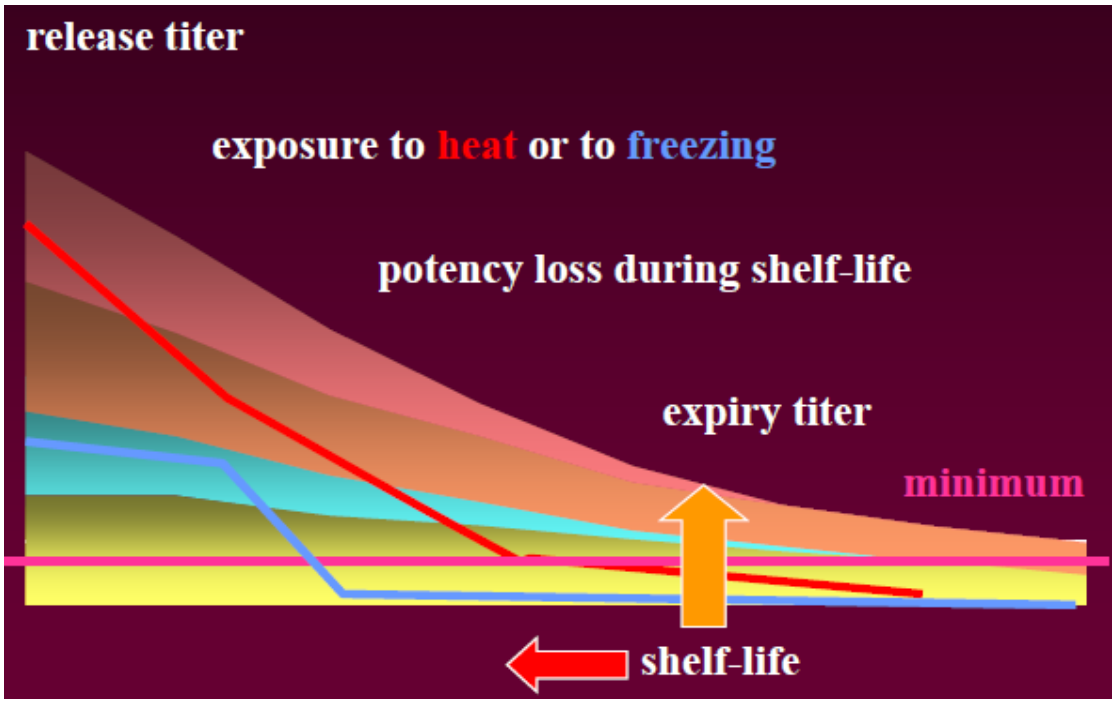
1.DTP三合一疫苗

2.A型肝炎疫苗

3.B型肝炎疫苗

4.傷寒疫苗等。

不適當的儲存和運送條件對於疫苗有效性的傷害很大，其中又以溫度爲最，下圖爲疫苗於過高溫和過低溫對於疫苗效價的影響：




粉紅色之平行線爲疫苗有效效價的極限，低於此線疫苗則無效，紅色線爲疫苗經歷過高溫的效價趨勢，疫苗的半衰期會急劇的減少，直至效價掉到最小需求量才減緩；藍色線爲疫苗經歷過低溫的效價趨勢，一開始疫苗在低溫中尚未結凍時效價下降幅度並不明顯，隨著時間的增加，疫苗慢慢因低溫而結凍，此時疫苗的半衰期會急遽減少，下降幅度甚至比在高溫時還要大，一旦疫苗完全凍結，疫苗會因爲變質而造成有效性就趨近於零。

## 四. 心得與建議

台灣對於疫苗的製造產業起步的很晚，自民國98年因應新型流感的防疫，國內僅有的疫苗分裝廠向日本北里疫苗商技術轉移流感疫苗的生產技術，並且投入了大量的國家資金和人力資源才將國光由疫苗分裝廠提升成疫苗製造廠，自此時台灣才有了第一家疫苗製造商。

台灣目前用以防禦傳染疾病的疫苗，除了新型流感疫苗大部分由國內的國光生物科技股份有限公司提供外，大多仰賴國外進口，由IVI輔導東南亞國家及非洲國家自行生產疫苗以節約運送成本可知，疫苗是一種對儲存和運送環境很敏感的生物藥品，儲存和運送的成本站疫苗價格比例很高，因此讓疫苗此種生技產業在台灣生根並且茁壯除了對於台灣醫療生技產業有所幫助，另一方面也敦節每年政府因應防疫之所需編列大量的疫苗採購預算，也避免在新疫情爆發世界各國在搶疫苗的情況下，台灣人民的健康在商業考量下被犧牲。

除了國光疫苗由台灣自行生產製造外，其他大部分的疫苗需要仰賴國外進口，對於進口的疫苗cold chain的管理就顯得非常的重要，對於GAVI所提出的"Six Right"可作爲本局在疫苗檢驗封緘時之溫度管理依據，而本組亦於99年5月27日邀集國內相關疫苗進口商召開會議，公佈「疫苗檢驗封緘作業送驗檢體抽樣現場應注意事項」，要求對於疫苗運送進口之溫度控管更加的嚴謹，由此可知本組之管理導向與目前世界接軌，並且對於疫苗的安全性及有效性之重視亦不在其他先進國家之下，更何況國內接種疫苗的對象大多爲免疫力尚未發育完全的幼童或是免疫力因年齡增長而低下的老人，對於疫苗的管理更是應該謹慎和重視。

目前台灣無論是進口或是國產的疫苗都須經過本局逐批檢驗，才可放行至市面上販售或是供各縣市衛生局施打。但是如前列內容所述，疫苗的上市後控管除了WHO組織及各國衛生單位訂出法規或是施行標準來規範之外，不是每個國家之衛生單位皆有進行疫苗的逐批放行檢驗，對於較爲貧窮及落後國家對於放行檢驗是沒有資金及能力去做，因此疫苗製造廠的自行管理能力就會很重要。另外與產品安全性有關的就是對於在製造疫苗使用的原料藥之管理，目前台灣僅能依靠

GMP廠之定期與不定期查核，如之前有大陸血液製劑商使用非人用醫療等級之原料製造靜脈注射用免疫球蛋白，造成使用該生物藥品之病人死亡，還因爲對於生物藥品管理使用不落實，造成有問題的藥品仍在市面上流通，無法回收銷毀，因此高風險性之生物藥品無論是在原料藥品的控管及成品使用狀況及流向之監控，是非常重要的。

對於疫苗不良反應部分行政院衛生署疾病管制局亦於99年5月26日發函公告「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」成立預防接種受害救濟基金，每一劑的疫苗廠商須繳納一元至基金專戶，更減少由廠商負起疫苗生產及cold chain自主性管理的風險，讓民眾安全也更有保障。