

出國報告（出國類別：研究）

研習日本產官界相關流感疫苗之研
發、品質檢驗及副作用防範回收體系
實務

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：紀長文薦任技士

派赴國家：日 本

出國期間：中華民國 100 年 6 月 23 日至 7 月 2 日

報告日期：中華民國 100 年 9 月 22 日

摘 要

為因應未來本署國家衛生研究院、疾病管制局及國內疫苗製造廠在新型 (Pandemic) 流感疫苗、各類新疫苗 (第三代流感疫苗、H5N1 禽流感、細胞培養型日本腦炎疫苗、腸病毒) 研發之品質管理、國內外新疫苗查驗登記及相關例行性封緘檢驗案等檢驗品質需求，並為提升本局新型流感檢驗技術符合世界先進國家國家實驗室等級水準，擴展國際合作領域，並延續及擴展台日官方相品質試驗之技術架構與資訊交流、資料庫共享體系等諸多需求，遂派職赴日本執行是項人才培訓計畫。

本次研修之行程，經由日本厚生省國立感染症研究所 (National institute of infectious Diseases, NIID) 流感病毒研究中心 (Center for influenza virus Research) 第三室板村繁之室長 (Dr. Shigeyuki Itamura) 及檢定檢查品質保證室落和雅樹主任研究官 (Dr. Masaki Ochiai) 等人安排，研修行程由 100 年 6 月 23 日起至 7 月 2 日止，共計 10 天。研修之內容係以日本官方在新型或季節性流感疫苗研究發展、國家品質檢驗及毒性臨床監測系統之建立、運作與分析方法經驗，並瞭解日本官方與生物製劑廠現階段在流感疫苗販售後之 Postmarket 安全監測及回收政策為研修之主軸，研修之部門機構主要包括日本厚生省國立感染症研究所 (NIID) 村山分所之相關檢定檢查品質保證室 QA、流感病毒研究中心 (P2 及 P3 實驗區)、癩瘋病研究所 (Leprosy Research Center)、國立感染症研究所戶山廳舍 (Toyama) 之感染症情報中心 (Infectious Disease Surveillance Center, IDSC) 及病毒第一第三室 (Laboratory of Vector-borne virus) 為主，另於研修行程中獲該所副所長倉根一郎博士 (Dr. Ichiro Kurane) 接見及晤談，會中向倉根副所長表達本局希望能與該所建立官方雙邊疫苗國家品質檢驗及技術合作模式之意願，倉根副所長非常贊同及認可此一提議，並認為台日雙方應建立實質之合作模式，亦建議本局可依循本署疾病管制局與該所合作之模式，儘速透過亞東關係協會提報簽署雙邊官方技術及研究合作備忘錄 (Memorandum of Understanding)，強化及落實每年人員互訪及召開相關生物藥品國家檢驗及研究會議合作之管道。

事實上經由此次研修的過程已更加強化本局與日本產官界相關實驗室相互接軌及互動合作之模式，並建立我國與日方間技術與經驗交流之橋樑管道，增加我國積極參與日本官方之各種相關衛生活動之實質目的，突破現行與無邦交國國際合作之困境，進一步縮短台灣成為地球村願景之時間。

目 次

一、 前言及目的	1
二、 參與人員與參訪行程	4
三、 研習內容	
(一) 東京厚生省國立感染症研究所-戶山廳舍之研修	5
(二) NIID 戶山廳舍-病毒第一部第三室之研修	6
(三) NIID 戶山廳舍-感染症情報中心之研修	7
(四) 東京厚生省國立感染症研究所-村山分室之研修	15
四、 心得	25
五、 建議	26
六、 附錄參考資料	29
(一) 日本 2010 年新型 H1N1 流感疫苗接種副作用調查報告	
(二) 日本 2010 年季節性流感疫苗接種副作用調查報告	
(三) 小兒肺炎球菌及 B 型流行感冒嗜血桿菌疫苗安全性調查報告	
(四) 日本新型流感疫苗開發及生產體制整備相關資料	
(五) 出國心得分享資料	

一、前言及目的

本局為促使例行性或緊急防疫需求之國家疫苗接種計畫及相關檢驗工作得以順利進行、亦為配合及因應未來生物科技日新月異之進步與發展，因應未來本署國家衛生研究院及疾病管制局在新型（禽）流感疫苗研發及國家品質檢驗、各類新開發疫苗（第三代新流感疫苗、H5N1 禽流感、細胞組織培養流感疫苗、Vero 細胞組織培養日本腦炎疫苗、腸病毒 71）之國家品質檢驗方法研究及配合國外各類新型疫苗之查驗登記及例行性封緘檢驗案等品質檢驗之提升等需求，並延續及擴展台日官方相品質試驗之技術架構與資訊交流、資料庫共享體系等跨國官方合作需求。亦為提升本局疫苗 Postmarketing 安全評估管理體系符合世界先進國家實驗室等級水準，擴展國際合作領域及儘速與國際檢驗管理體系之現狀接軌，遂派職赴日執行是項人才培訓計畫。

由於日本預防接種計畫細分為定期接種、建議接種、臨時接種、海外旅行之必要接種及結核預防法規定之定期接種等五類，與台灣現行之預防接種策略有所不同，必先瞭解其制度而制訂研修之行程及項目，今簡述各類接種方式之對象及疫苗種類如下：

1. **定期接種**：亦可稱之強制性接種，依據日本預防接種法第 3 條之相關規定，國民必須接種白喉、百日咳、破傷風、小兒麻痺、麻疹、德國麻疹、日本腦炎、卡介苗（BCG）、流行性感感冒疫苗（依據年齡規範施行）。
2. **任意接種**：亦稱之建議接種，並不強制嬰幼兒接種，僅建議父母依實際需求而自行決定，涵蓋之疫苗種類有腮腺炎、水痘、A 型肝炎、B 型肝炎、肺炎球菌及不含於定期接種範圍之其他疫苗。
3. **臨時接種**：依據厚生省勞働大臣認定之傳染病預防發生之接種涵蓋之疫苗種類有 Pre-pandemic 流感疫苗、Pandemic 流感疫苗及季節性流感疫苗。
4. **海外旅行之必要接種**：凡赴國外旅遊，商務或留學者視所赴疫區之不同，進行相關疫苗之接種，涵蓋之疫苗種類有黃熱病、破傷風、狂犬病、日本腦炎、A 型肝炎、B 型肝炎、霍亂、髓膜炎菌性髓膜炎。
5. **結核預防法規定之定期接種**：即依據結核預防法第 13 條之相關規定，初生未滿六個月內之嬰幼兒（得視地理條件、交通事情、疫情發生等狀況 1 歲前施打）須進行 BCG 之接種。

日本政府另在預防接種實施規則第六條中明訂「不適施打疫苗者」及「接種要注意者」之條件，臨床醫師於疫苗接種前需針對被接種者之健康狀態進行予診，以釐清接種者之相關健康情況是否適宜疫苗接種，以確保絕對接種之安全性。

各類疫苗接種之間隔時間亦明訂於預防接種規範中，如活毒疫苗（Polio、麻疹、德國麻疹、日本腦炎、BCG、腮腺炎、水痘、黃熱病、麻疹及德國麻疹混合疫苗）接種後須間隔 27 日（4 週）以上，始得接種其他類不活化或活毒疫苗。不活化疫苗接種（DPT、DT、Diphtheria toxoid、Tetanus toxoid、狂犬病、日本腦炎、A 型肝炎、B 型肝炎、肺炎球菌、霍亂、流行性感感冒疫苗）後須間隔 6 日（1 週）以上，始得接種其他類不活化或活毒疫苗。疫苗接種後之注意事項亦載明於相關規定中，即接種者在疫苗接種後必需留院觀察 30 分鐘，確認無任何疫苗賦形劑所誘發之副作用發生，接種疫苗之種類及批號亦需詳細紀錄於母子健康手冊中以備日後追蹤調查。若有疫苗接種所誘發之發燒、高溫等異常現象，父母應迅速將嬰幼兒帶回接種疫苗之醫療院所回診，醫師確實診察及瞭解發生之原因，並填寫相關副作用問卷回報 AEFI 信息。

本研修計畫之目的主要涵蓋有三要點：一、期望藉由研修之便，汲取日本產官界在新流感疫苗之研發設計、規劃及疫苗 Postmarket 安全管理等方面之經驗。將有助於本局縮短達成該目標之時間及經費，並可儘速提升本局流感疫苗安全評估管理體系符合世界先進國家國家實驗室等級水準，擴展 Pandemic 及季節性流感疫苗接種副作用情報搜集之國際合作領域。二、為建立中日官方雙向季節性或新型流感疫苗國家品質檢驗、製造用流感病毒株之分離、確認、製備及管理、相關技術架構與 WHO 資訊交流之合作平台。三、開拓與日本官方病毒性疫苗國家品質檢驗部門新的合作聯絡管道-建立台日官方在日本腦炎國家標準品製備經驗之交流、國家品質檢驗及本局第一代 Candidate 日本腦炎效價試驗用國家標準品國際共同標定計畫之合作技術平台、因應及分散因國內相關國家標準品供應量不足或自家標準品品質不穩定時，所延宕相關疫苗檢驗時效之風險-尋求及建置日本官方國家標準品緊急供應管道解決方案之評估。

本研修行程由 100 年 6 月 23 日起至 7 月 2 日為止，共計 10 天。研修之內容係以汲取日本官方在 Pandemic 及 Seasonal flu 疫苗研究發展、國家品質檢驗方法及疫苗副作用、毒性臨床監測系統之建立、運作與分析方法經驗，並瞭解日本官方與生物製劑廠現階段在流感疫苗販售後之 Postmarket 安全監測及回收政策為主軸，期望藉由經驗之汲取，進一步作為建構我國疫苗臨床安全監測系統之參考依據，並將此一系統實際應用於醫療院所臨床監測相關疫苗毒性可行性之研究，藉技術與經驗之交流增加我國與日本官方間實質關係，以提升我國疫苗國家品質管制之技術達世界級實驗室之水準。此次參訪行程之排定係依據及經由日本厚生省國立感染症研究所國際協力室（Division of International Cooperation）中嶋建介室長（Dr. Ami Yasushi）及該所流感病毒研究中心第三室板村繁之室長（Dr. Shigeyuki

Itamura) 及檢定檢查品質保證室落和雅樹主任研究官 (Dr. Masaki Ochiai) 等人居中協調及安排始得以順利完成赴日研修之所有行程及目的。日方安排參訪及研修之部門及負責人員計涵蓋日本厚生省國立感染症研究所 (NIID) 村山分所 (Murayama branch) 之相關檢定檢查品質保證室 (QA) 花田賢太郎部長 (Dr. Kentaro Hanada)、流感病毒研究中心 (Center for influenza virus Research) 田代真人部長 (Dr. Masato Tashiro)、癩瘋病研究所 (Leprosy Research Center) 牧野正彥部長 (Dr. Masahiko Makino)、國立感染症研究所戶山廳舍 (Toyama) 感染症情報中心 (Infectious Disease Surveillance Center, IDSC) 之情報部長岡部信彥博士及多屋馨子室長 (Dr. Keiko Tanaka-Taya) 及病毒第一部第三室 (Laboratory of Vector-borne virus) 高崎智彥室長 (Dr. Tomohiko Takasaki)，另於 7 月 27 日赴該所位於新宿之戶山廳舍 (Toyama) 與副所長倉根一郎博士 (Dr. Ichiro Kurane) 晤談，強化本局與日本產官界相關實驗室相互接軌及互動合作之模式，並建立我國與日方間技術與經驗交流之橋樑管道，增加我國積極日本官方之各種相關衛生活動之機會及建立官方實質交流之目的，並突破現行參與世界衛生組織國際合作之困境，期使縮短台灣成為地球村願景之時間。

二、參與人員與參訪之行程

參與人員：紀長文／行政院衛生署食品藥物管理局 薦任技士

研習行程：東京厚生省國立感染症研究所等機構之研修內容及會晤人員

Date	Plan	Remark
2011.06.23 (Thu)	Taipei- Tokyo-Tachikawa	Limousin bus
2011.06.24 (Fri)	(1).Lecture by Bio-safety committee NIID. (2) Introduction of QA department, NIID. (3) Introduction of NIID.	Dr. Sugiyama Dr.Hanada Dr. Ochiai
2011.06.27(Mon)	(1)Courtesy visit and meeting with Deputy Director – General of NIID. (2) Discuss for preparation of Japanese encephalitis reference standard utilizing quality control of Japanese encephalitis vaccine	Dr. Ichiro Kurane Dr. Takasaki
2011.06.28(Tue)	(1) Flu research center introduction and QC Lab tour (2) 13:30 Visit to Director of IDSC, NIID (Pandemic and seasonal flu vaccine Postmarket survey system, AEFI information,policy) (3) Lab tour in Toyama headquarter	Dr. Itamura Dr. Okabe Dr. Taya
2011.06.29(Wed)-07.01(Fri)	(1) Discuss for preparation of Influenza virus strain utilizing seasonal and pandemic flu vaccine production. (2) Seasonal Flu vaccine Quality Control System introduction and ABSL3 animal testing facility tour (3) Pandemic and pre-pandemic Flu vaccine Quality Control System introduction (4) WHO information introduction (5) Meeting with Director of Flu center for Flu policy and Taiwan Flu vaccine issue	Dr. Itamura Dr. Tashiro
2011.07.01(Fri) 17:00pm	General discuss NIID-Tokyo-Toyama	Dr. Itamura Dr. Takasaki Dr. Ochiai
2011.07.2 (Sat)	Tachikawa – Tokyo-Narita - Taipei	Limousin bus

三、研習之內容及經過

(一)、東京厚生省國立感染症研究所-戶山廳舍之研修 (100.06.24)

日本厚生省國立感染症研究所(NIID)於 311 強震(Tsunami)及福島核災事件後，為祈能節約及降低用電量至 90%，並維持機構內基本之運轉所需及避免國際恐怖攻擊事件之發生，NIID 針對其各所屬試驗室之各項生物安全材料之管制、節能措施及未來防範恐怖攻擊因應措施，作一系列的預防管控改進措施，今藉研修時之所見撰述於報告中，供相關主管單位研訂災害安全防護措施之參酌資料，以減少類事件發生時，所帶來之政治經濟及國家安全面之嚴重衝擊。

戶山廳舍主要研修分成：P3 實驗室之現況簡介及相關措施使用前之生物安全教育訓練，現分述如下：

1. 因應福島核災事件後所造成東京區域電力供應極度不足之情況，日本政府啟動危機管理程序，設定機關用電政策並管控每日用電量須低於 95%，若用電量超過 95% 之政府機構，其首長將被議處。而 NIID 亦啟動節能及安全防護措施，嚴格管控試驗室每日用電量須降低至 90%，針對試驗室部分-將所有感染性生物材料集中合併貯存於高安全監控防護之特定低溫貯存區、關閉部分試驗室及絕大部分耗能冰箱之電源。安全及人員管控方面-關閉機關入口處耗能之人員進出安全監控查證自動系統之電源，提升安全等級--加派安全人員之人數對進出之訪客及工作人員進行嚴密之安全查證等措施、鼓勵員工著輕便衣物上班、提早上班時間（實施夏日日光節約時間）、辦公區域空調系統早上至中午時間停止運轉、空調中午至傍晚運轉時間則溫度控制在攝氏 28°C 等等措施，讓日本平安度過炎夏之難關。
2. 所有新進人員及外國研究或參訪人員無論是否使用該設施，均需於戶山廳舍接受至少 8 小時以上之生物安全教育訓練，訓練內容涵蓋有 Progress of countermeasures for biohazard、Regulations on the safety control of laboratories handling pathogenic agents、Controlling infectious aerosols、Operation of biological safety cabinet 及 Practices of biosafety 等 5 部分，NIID 生物安全委員會於訓練完成後要求接受訓練人員填寫相關問卷表格，詳細記載個人過去曾經在業務執行上所操作過之病毒或

細菌種類及相關訓練記錄於表格中，並將之列檔於該機構相關資料庫中備查。

3. 試驗室各項生物安全管制及相關措施：所有通道均設置門禁管制系統，人員進出均需配戴識別磁卡及刷卡，磁卡亦進行分區及權限管制，非責任區則完全無法進入，強行或未經許可進入者將遭移送安全委員會議處或革職之處分。
4. NIID 所有廳舍及分支機構入口處，均設置嚴密之警衛管控系統進行進出管理，然戶山廳舍因為 NIID 主要行政辦公大樓，故門禁管理尤為嚴密，大門外設置盤查哨，入口處增設全區防爆玻璃匝門系統，管控人員進出，該區嚴禁攝、錄影，洽公人員依目的之不同，需申請不同權限及顏色之感應磁卡。
5. P3及P4實驗室進出管控則採用瞳孔鑑識及監視系統，各項感染性生物性材料及數量均作嚴密管制及保安監控。當遭受恐怖攻擊及侵入事件時，將自動啟動保安設施完全將P3及P4試驗室封閉，感染性生物性材料及入侵之人員亦將被隔離於該區而無法進出。

(二)、NIID 戶山廳舍-病毒第一部第三室之研修 (100.06.27)

1. 此次訪日行程之第二日安排赴新宿之戶山廳舍 (Toyama) 禮貌性拜訪及會見NIID副所長倉根一郎博士 (Dr. Ichiro Kurane)，倉根副所長亦為病毒第一部之部長，該部負責日本腦炎病毒流行病學之研究及疫苗國家品質之檢驗，與倉根副所長晤談之2小時內容則涵蓋現階段台灣在日本腦炎病毒防疫之體系、疫苗製造現狀及製造用病毒株等議題之討論，會中亦向倉根副所長表達本局希望能與該所建立官方雙邊疫苗國家品質檢驗及技術合作模式之意願，倉根副所長贊同及肯定TFDA與NIID雙方在過去疫苗領域合作之成果及表現，對於此一建議亦表達樂觀其成，並認為建立官方交流互助合作模式，將有助於雙方實質業務之需求及互惠，亦建議本局可依循本署疾病管制局與NIID合作之模式，儘速透過亞東關係協會提報簽署雙邊官方技術及研究合作備忘錄(Memorandum of Understanding)，強化及落實每年人員互訪及召開相關生物藥品國家檢驗及研究會議合作之管道。
2. 本局過去用於國內日本腦炎疫苗效價試驗用之標準品皆取自於NIID，事實上日本已於2008年開始全面使用Vero細胞組織培養之日本腦炎疫苗取代過去傳統鼠腦製造之日本腦炎疫苗，其病毒株也早由北京株 (Peking strain) 取代中山株 (Nakayama strain)

用於日本腦炎疫苗及對照標準品之製造。鑑於中山株日本腦炎國家標準品已全面性停止生產、該標準品之來源已無法取得及未來國內可能由細胞組織培養疫苗取代傳統鼠腦製造之日本腦炎疫苗等趨勢考量下，此行參訪之第三個目的-希望藉由研修之便，開拓與日本官方負責日本腦炎病毒性疫苗-國家品質檢驗新的合作聯絡管道-建立台日官方在日本腦炎國家標準品製備經驗之交流、國家品質檢驗及本局第一代Candidate日本腦炎效價試驗用國家標準品國際共同標定計畫之合作技術平台、因應及分散因國內相關國家標準品供應量不足或自家標準品品質不穩定時，所延宕相關疫苗檢驗時效之風險-尋求及建置日本官方國家標準品緊急供應管道。此番與病毒第一部第三室高崎智彥室長（Dr.Tomohiko Takasaki）之會晤，也獲得相當重要之資訊及經驗，高崎室長認為北京株可有效涵蓋中山株之效能檢測，建議本局應選擇北京株用於第一代日本腦炎國家標準品製備及供應體系之建置，對於疫苗製程之品質管制也給於良心之建議，採源頭管制之措施（starting materials control），是有益於疫苗製造之品質提升，並認為對於即使使用相關殺菌劑處理過之感染或污染性之原料應直接銷毀處理，嚴禁其進入疫苗製程中，以避免衍生疫苗接種後不可預期之副作用發生。高崎室長亦將於未來本局製備之第一代日本腦炎國家標準品進行國際共同合作標定計畫時，提供NIID日本腦炎國家標準品對照疫苗23瓶用於Candidate對照標準品之標定用，有助於提升對照疫苗效價標定時之一致性及可性度，並尊節另外採購該國家標準品所需之費用。

(三)、NIID 戶山廳舍-感染症情報中心之研修（100.06.28~07.1）

感染症情報中心之研修因情報部長岡部信彥博士及多屋馨子室長（Dr. Keiko Tanaka-Taya）忙於解決小兒肺炎疫苗及Hib疫苗接種造成七名嬰幼兒瘁死之處理，受限時間之安排，雖僅會晤不到3小時，無法更深入瞭解此中心確切之運作，但岡部信彥部長及第三室室長多屋馨子博士（Dr. Keiko Tanaka-Taya）能撥允接見本局人員之參訪及培訓，並提供今年初日本國內發生上述疫苗接種傷害事件之AEFI資訊、發生原因探討及後續處理模式。顯示該機構已逐漸褪去神秘之面紗，考量及著眼未來地球村形成之需求，有限度開放及分享日本國家副作用監控體系供本局參考使用，現分述NIID附設傳染病信息中心（Infectious Disease Surveillance Center, IDSC）之設置

之源由、目的、運作模式、疫苗副作用資料收集及分析之方法、疫苗傷害事件之處置及補償政策如下：

日本於 1974-1975 年間發生嬰幼兒接種同批號 DwPT 疫苗後，產生嚴重之副作用（adverse reactions following vaccination, AEFI），並導致兩幼童因而喪生之事件，雖無直接關聯顯示係與疫苗接種有關，但該事件卻衍生成為日本當時的社會問題，父母對疫苗接種的安全性產生質疑而拒絕接種之公衛隱憂問題衍生，進而造成大規模疾病的再流行疫情，鑑此日本政府制訂更有效及安全之預防接種政策，1996 年 4 月實施「預防接種後健康狀況調查」由全國指定之醫師針對定期接種計畫之被接種者進行健康狀況之問卷調查，1996 年 10 月 1 日要求將其收集接種後副作用之報告呈報給主管機關，2000 年針對預防接種救濟制度之規範進行修正，符合社會之脈動及需求。

1997 年 4 月日本官方頒佈施行傳染病法，為強化傳染病監控系統之功能，遂將國立感染症研究所中之傳染病流行病學部改制成為傳染病信息中心（IDSC），以迅速對應及控制傳染病之發生，並針對患者發病情況及病原體進行相關信息之收集、分析、提供及公開。在各都道府縣亦分別設置地方傳染病信息中心進行傳染病之掌控。事實上 IDSC 屬於國家傳染病監控系統之中樞，針對該國傳染病法第 1~5 類傳染病進行重點監控，其主要包括傳染病（患者、病原體及血清流行病學信息）之收集、分析、提供，制訂傳染病發生之對應措施及提供技術支援，發展流行病學調查，培訓專家，教授病原體診斷及技術方法及相關基礎研究等工作。事實上國立感染症研究所附設之傳染病信息中心，僅負責針對定期接種（例行性）疫苗接種之臨床疫苗副作用問卷調查及資料彙整，所有問卷則由各地方臨床醫療院所之家庭醫師直接填寫及回傳 IDSC，故問卷之回收率常高達 80%（70~80%），然由於回收問卷之內容涵蓋資料不全之部分，IDSC 仍將其列入統計分析資料中，是否會因而增加統計上之誤差值及判定之困難度，這方面仍值得我們去探討及深入瞭解。多屋博士表示若問卷回收率能在 30 至 40% 較易進行數據之統計分析。另有關非定期性接種則由地方政府交由地方醫療中心進行免疫接種，而 AEFI 問卷之調查則由地方政府將問卷直接交給父母填寫，此方式較類似本局現行採用副作用監控之模式，回收率較低，不易掌控。

日本官方在疫苗副作用之監控體系可分為雙軌制，即兩套系統，PMDA 收集五年內所有疫苗、血液製劑、生物製品、醫藥品及醫療器材之副作用案例報告，而 IDSC 屬於收集一年副作用數據之系統，僅限之流感及非例行性疫苗接種之數據收集：

一、警告系統（warning system, 2002 年設立）：IDSC 主司傳遞地方 BCG 及其他疫苗，每月直接回報一次之副作用訊息，由其進行信息分析及疑似副作用案例之確認，再將所有資訊傳回厚生勞動省，召開委員會會議，進行副作用議題之討論，進行最後決定及行動。

二、報告系統（Reporting system）：由各地區醫師依據副作用之定義，判定疫苗接種後之反應是否屬於疫苗本身所誘發之副作用，而製作成報告書回報給地方政府，地方政府再將相關訊息回報給厚生勞動省，由厚生省負責召集律師、臨床醫師、社會賢達代表、IDSC 代表及厚生省代表組成委員會，進行疫苗傷害事件之討論及判斷並作成結論，再由厚生省主管機構再依據委員會之結論，作最後之結果判定（補償或不予補償）。

日本官方對各類新疫苗、新型流感疫苗及非例行性疫苗接種（任意接種或建議接種之疫苗：如水痘、成人用麻疹接種）之預防接種後接種者健康狀況之調查及副作用反應等報告程序，均依照各類接種性質及流程分別進行，今簡述如下：

（1）、預防接種後健康狀況之調查：

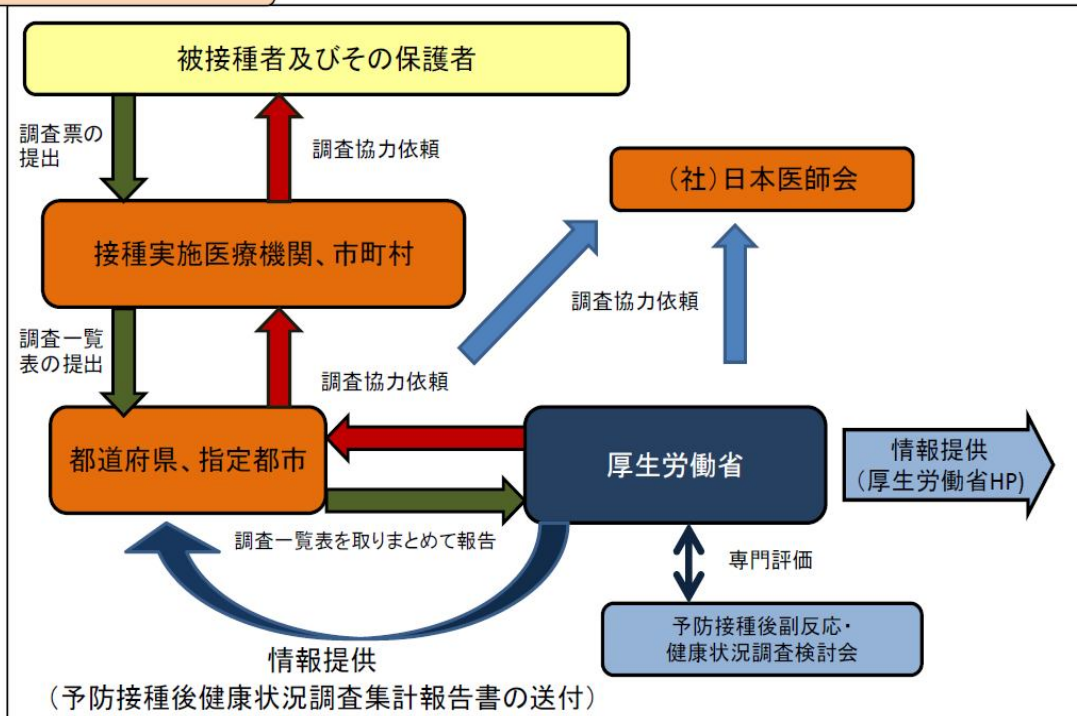
係針對在都道府等縣市政府指定之醫療院所疫苗接種者及其父母、採問卷調查方式，針對疫苗接種發生頻率高之輕度或中度之一般副作用（如發燒、發紅、發疹及腫脹）或極稀少發生之副作用（腦炎或腦症）進行廣泛性接種者之前瞻性健康狀況之調查及副作用資訊收集，由全國指定之醫生負責回報，評估其結果，作為疫苗接種行政政策推動之依據，其流程及後續處理評估如下圖所示。

（2）、副作用報告：

係針對在縣市政府醫療院所，針對疫苗接種發生頻率低之嚴重副作用進行回顧性之調查，由醫生或接種者父母負責回報，其流程及後續處理評估如下圖所示。

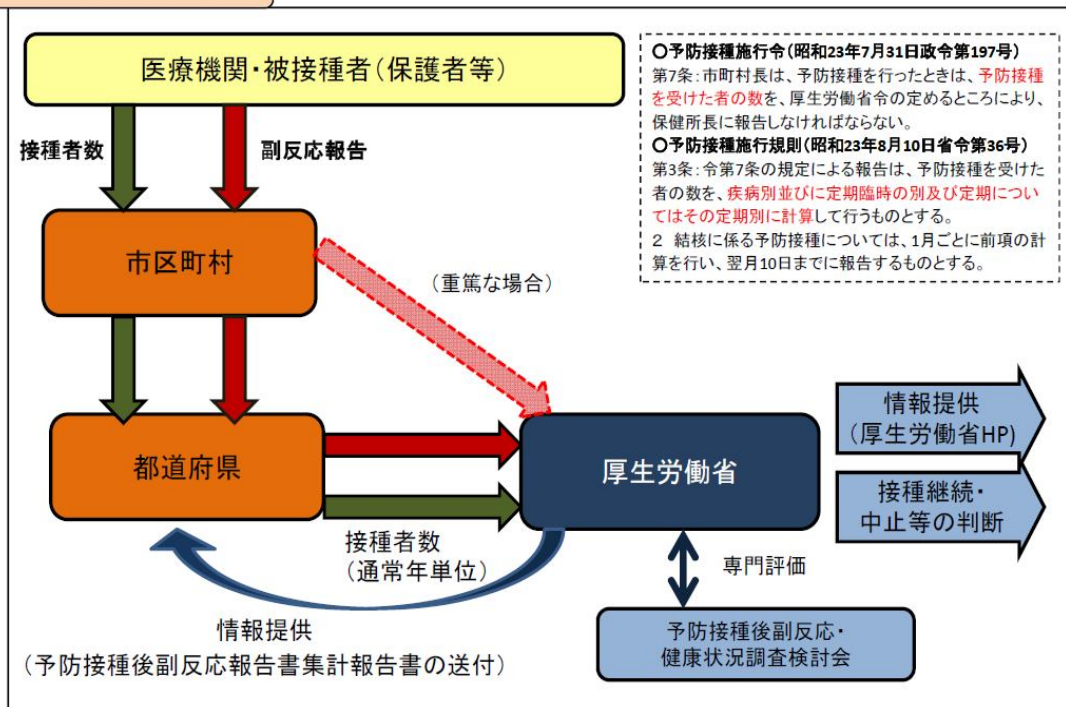
予防接種後 健康状況調査について

健康状況調査の流れ



予防接種後 副反応報告について

副反応報告の流れ



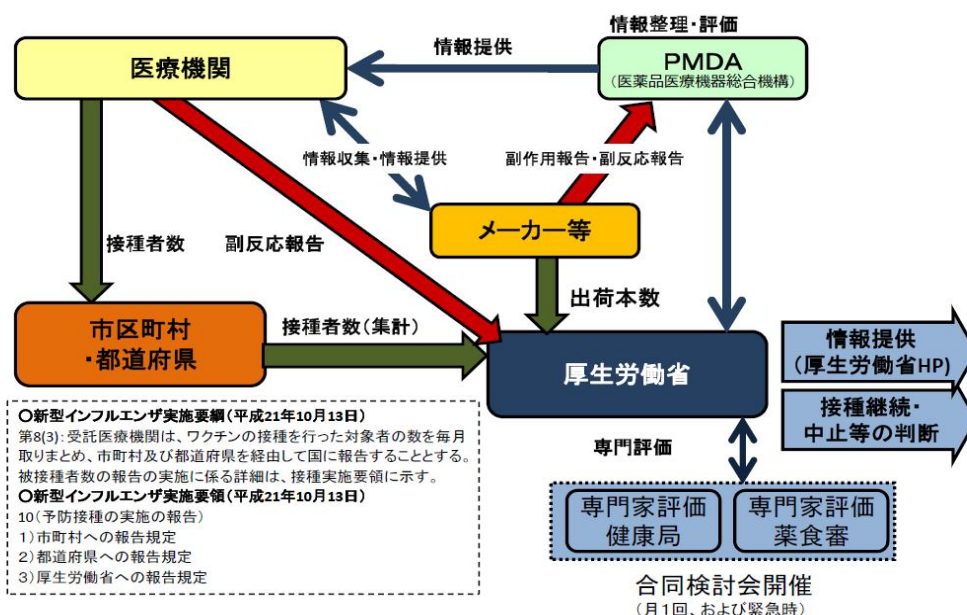
(3)、新型流感疫苗（Pre-pandemic 或 Pandemic Flu vaccine）

副作用反應之流程：

新型流感疫苗及季節性流感疫苗之預防接種歸屬於臨時接種，其預防接種後之副作用反應之回報流程，不同於一般新疫苗或定期接種之回報流程，要求相關機構依照新型流感疫苗實施要綱及新型流感疫苗實施要領等法律條文之規範，進行下列各種資訊之回報：

1. 接種數量之回報：由醫療機構將接種者之數量回報於都道府等縣市主管單位，主管單位集結各醫療機構回報之接種數再直接回報厚生労働省。
2. 販售劑量數量之回報：由疫苗製造廠將販售之劑量直接回報厚生労働省。
3. 副作用反應之回報：由醫療機構直接回報厚生労働省，而疫苗製造廠則將副作用報告及副反應報告直接回報於獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)，PMDA 將厚生労働省及疫苗製造廠等相關情報資訊提供於醫療機構，並綜合各方副作用情報資訊進行整理及安全評估再將結果提供厚生労働省，供作醫藥食品局及健康局合併召開專家檢討會議之情報，其流程及後續處理評估如下圖所示。

新型インフルエンザ予防接種後副反応報告の流れ



(4)、日本官方在疫苗上市後之安全性監測活動 (postmarketing safety activities) :

著眼於增進疫苗上市後之安全及防護性，避免不預期性藥品副作用 (unexpected adverse drug reaction, ADR) 發生。PMDA 即負責執行厚生勞働省 postmarketing 安全政策之機構，專注於確保及增進上市後相關安全及防護性，並將正確之資訊於正確時間提供恰當的人使用，收集及合併正確安全之相關醫療資訊 (如 ICH、研究報告、研討會論文) 導入資訊科技，發展全方位快速且有效之安全性資訊電子化收集接收系統，經由此系統將疫苗在研發及上市後階段中所導致之副作用 (ADR) 及感染報告訊息傳遞至 PMDA 之 database 資料庫中，以作為厚生勞働省相關政策風險評估及參考資料之來源。

(5)、日本厚生省健康局結核感染症課 (Tuberculosis and infectious disease control division, Health service bureau) 在疫苗安全性評估之執掌：

該局肩負疫苗使用後誘發 AEFI 因果關係之確認及判定、藥害救濟之償付及依據疫苗接種後副作用發生之情形及程度，判定是否建議防疫單位繼續使用該類疫苗進行免疫接種計畫 (如鼠腦來源製造之日本腦炎疫苗接種誘發嚴重之 ADE，迫使健康局結核感染症課決定將該疫苗不建議列為定期接種之疫苗)。

(6)、日本厚生省醫藥食品局在疫苗安全性評估及判定上之執掌：
參酌 PMDA 及 IDSC 相關副作用評估報告之結果，再衡量副作用與流行病學間之重要性而決定是否停用及回收，事實上 2006 年日本停止日本腦炎疫苗在嬰幼兒例行性接種計畫之決定，即由該局在評估日本腦炎接種誘發之副作用遠高於日腦流行病學上之感染率後，考量被接種者之安全及防護性，進而發佈中止接種命令於全國防疫接種單位。

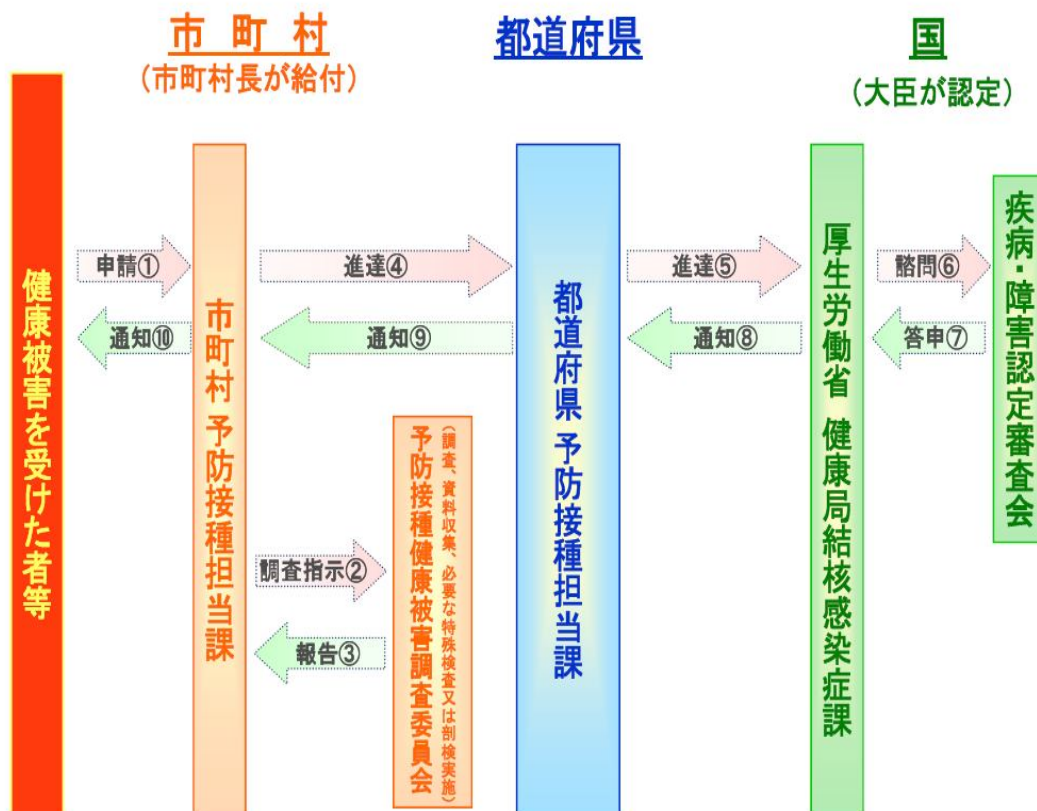
上述各機構雖在疫苗安全性評估系統上具有完善之經驗，可迅速讓危害接種安全之疫苗停止使用，然亦承擔疫苗停用決策後之感染症恐再大流行趨勢之風險。故評估體系相關資料之完整性及採用之配套措施相形更顯重要，決策前最完善之規劃及設計，進行流行病學多因子風險評估模擬是必要之步驟。

(7)、日本藥害補償救濟制度及相關機構之運作模式及執掌

日本之預防接種藥害救濟制度係區分為定期接種、任意接種 (含醫藥品及醫療器材) 及生物藥品等三個藥害救濟系統，

分別由 IDSC、PMDA 及另一厚生省機構所各自掌管，厚生省則由幕僚單位-健康局結核感染症課（Tuberculosis and infectious disease control division, Health service bureau）負責針對上述機構之相關傳遞回報之疫苗、醫藥品及醫療器材等相關產品在研發及上市後階段中所導致之副作用（ADR）及感染報告之相關情報訊息提供於日本衛生最高決策單位-厚生勞動省（Ministry of health, Labour and Welfare, MHLW）作為預防接種藥害救濟制度之運作、管理及對應政策，並統籌召開委員會進行疑似副作用案例之確認及風險評估，作成最後決策供勞動大臣（衛生部長）決定是否償付救濟金於被害者及釐定相關後續行動事宜。其申請流程及後續處理評估如下圖所示。

預防接種健康被害救濟事務の流れ



PMDA 與 IDSC 均掌管及執行疫苗救濟補償制度及副作用之相關業務，所不同點乃在於 PMDA 主要是掌管非例行性疫苗接種（任意接種或建議接種之疫苗：如水痘、成人用麻疹接種）、醫藥品及醫療器材使用後相關副作用之資訊收集、分析及確認，該機構亦負責上述產品衍生對使用者在安全性及副作用之

另一藥害補償救濟系統，政府單位根據相關法律規定編列補償預算，經委員會確認相關副作用係與使用之疫苗或醫療藥器材有直接關連性時，則償付相關補償金依據受害者傷害之等級給予受害者不同之補助，一般而言分為三個等級，列屬 Class 1 之傷害救濟補助金額為 4,897,200 日圓、Class 2 之傷害救濟補助金額為 3,915,600 日圓、Class 3 之傷害救濟補助金額為 2,937,600 日圓。然所有醫療給付及障害養育年金得另行依規定向政府機構請領，醫療給付則可每月可獲得政府 30,000 日圓之補助（此部分不含醫療費用），而障害養育年金每年將由政府給予 4,000,000 日圓之補助。

健康被害の救済について(比較表)

救済対象等 被害救済の方法		健康被害の原因		費用負担	給付金額例
		適正目的 適正使用	不適正使用(接種 行為等の過誤)		
予防接種法	定期接種	○	○	国 1/2 都道府県 1/4 市町村 1/4	【定期一類、臨時】 障害年金： 4,897,200円 (年額・1級障害者) 死亡一時金： 42,800,000円
	臨時接種				【定期二類】 障害年金： 2,720,400円 (年額・1級障害者) 遺族年金： 2,378,400円 (年額) 遺族一時金： 7,135,200円
独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構法	薬事法の承認 医薬品	○	×	【製薬企業等からの拠出金】 ・一般拠出金 (当該企業が医薬品等の出 荷額の一定割合を拠出) ・付加拠出金 (給付原因となった医薬品等 の製造企業が給付現価の一 定割合を拠出)	障害年金： 2,720,400円 (年額・1級障害者) 遺族年金： 2,378,400円 (年額) 遺族一時金： 7,135,200円
新型インフル エンザ予防接種に よる健康被害の 救済に関する 特別措置法	厚生労働大臣 が行う新型 インフルエンザ 予防接種	○	○	全額国負担	障害年金： 2,720,000円 (年額・1級障害者) 遺族年金： 2,378,400円 (年額) 遺族一時金： 7,135,200円

※ 一類疾病:ジフテリア、百日せき、急性灰白髄炎、麻しん、風しん、日本脳炎、破傷風、結核
二類疾病: インフルエンザ(高齢者に限る)

另有關疑似疫苗接種所誘發嚴重致死性副作用案例之確認，日本亦採雙軌病因確認運作體制：一為由 IDSC 掌管 ADR 信息收集之情報中心第三室室長多屋馨子博士召集區域臨床專業醫師群進行委員會議，直接針對疑似案例中疫苗接種與 ADR 因果關係進行專業性之判斷及討論，而瘁死之嬰幼兒亦不需經過解剖程序來確認病因，因而減少父母親再次面臨二次傷害及對逝者之尊重，會議將作成最後決議，供厚生省參考作為償付救濟金於被害者之依據。另一體系則由各地區醫師依據副作用之定義，判定疫苗接種後之反應是

否屬於疫苗本身所誘發之副作用，而製作成報告書回報給地方政府，地方政府再將相關訊息回報給厚生勞動省，由厚生省負責召集律師、臨床醫師代表、社會賢達代表、IDSC 代表及厚生省代表組成委員會，進行疫苗傷害事件之討論及判斷並作成結論，再由厚生省主管機構再依據委員會之結論，作最後之結果判定（補償或不予補償）。

(8)、小兒用肺炎球菌及 B 型流行感冒嗜血桿菌疫苗接種之安全性評估分析

日本國內今年初發生 7 例因肺炎球菌疫苗及 B 型流行感冒嗜血桿菌疫苗(Hib)接種造成嬰幼兒死亡之事件，其調查報告結果顯示同時接種該二類疫苗將可能導致誘發較嚴重之副作用-死亡發生，其發生率約十萬分之 0.1~0.2 間，鑑於該事件發生之同時，因同時亦接種其他疫苗如 DTaP 及 Polio 疫苗，造成死亡原因與疫苗接種關連性分析之增加複雜及困難性，然該報告已確認幾點建議事項，即應避免同時接種該二類疫苗，據鹿兒島大學之調查分析顯示單獨接種及同時接種該二類疫苗所誘發較嚴重副作用發生率是有顯著差異性，另患有先天性疾病如心臟病之嬰幼兒接種該二類疫苗前應請醫師先進行安全評估及判斷，亦建議單獨接種該二類疫苗為宜。

國內現行 Hib 疫苗已與其他疫苗混合成為五合一混合疫苗 (DTaP-IPV-Hib) 並列入 EPI 計畫中必須接種之疫苗，雖肺炎球菌疫苗尚未列入國家疫苗之接種政策中，然自費市場接種之佔有率已逐年增高，若與五合一混合疫苗 (DTaP-IPV-Hib) 同時接種，有可能會發生如日本之嬰兒接種致死事件，因此亦建議疾管局應針對日本官方處理之模式，儘早預作防範。以確保嬰幼兒之接種安全性。

(四)、東京厚生省國立感染症研究所-村山分室之研修 (100.06.28~07.1)

日本厚生省國立感染症研究所村山分室，為最高負責日本國家品質檢驗及防疫機構，任務執掌係執行日本國內相關生物製劑國家品質檢定、疾病防疫檢查及各類藥物研究等工作，因 NIID 之業務執掌與本局相關業務相近且具有同質性，其亦為世界衛生組織 (World Health Organization) 之亞洲協同共同試驗室，配合 WHO 亞洲區域相關衛生政策之執行或區域研究合作計畫之推動單位。故選擇作為本計畫研修議題訓練之重點單位。村山分室 (Murayama branch) 主要研修之部門包含以下單位：檢定檢查品質保證室 (QA)、流感病毒研究中心 (Center for influenza virus Research)

及癩瘋病研究所 (Leprosy Research Center) 等實驗室，現分述其功能及業務執掌如下：

(1)、檢定檢查品質保證室 (Division of Quality Assurance) 之功能及業務執掌：

2007 年 10 月日本厚生省國立感染症研究所為確保生物製劑國家檢驗之可信賴性、遂成立該品質保證室，設有 3 名檢驗技官及助理乙名，以建制 NIID 品質管理系統 (Quality management system) 及試驗之品質 (Testing Quality)，達到國家分析結果信賴性確認之目的。其業務執掌係負責制訂各項實驗操作之標準及規範、建立及管理標準物質、試驗方法正確性及合理性之評估等工作，也肩負國際間協調有關生物製劑產品之品質保證 (如試驗方法之國際整合案) 責任。

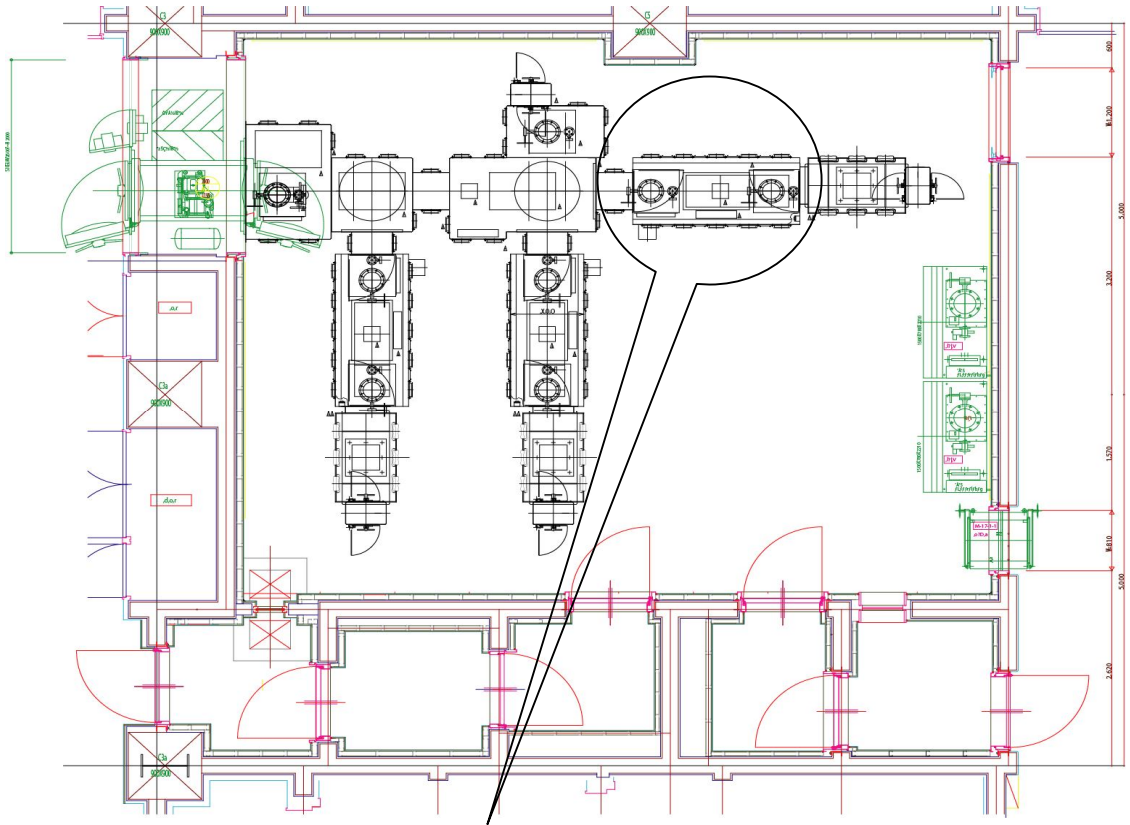
品質管理系統，透過以人員之教育及訓練、儀器之維護、校正及確效、文件及記錄之管理、電腦系統及內部稽核等方式來建立，而試驗品質則由建立標準操作方法 (SOP)、人員之訓練、標準物質之品質、試驗方法之開發及精緻化 (Refinement and development of testing method) 及試驗方法之變更控制及確認 (Validation and change control of testing method) 等方式來達成確保檢驗品質之目的。該部門未來在組織架構明朗化後，其地位及運作模式將漸行重要，故 TFDA 未來應派人員赴該單位接觸及連結。

(2)、流感病毒研究中心 (Center for influenza virus Research) 之功能及業務執掌：

流感病毒研究中心-為 2009 年 4 月落成完工之 4 層樓建築物，主要為因應季節性、新型流感或禽流感 Pandemic flu 流行病學疫情調查、病毒株分離培養及緊急流感疫苗製造病毒株之培養及分讓供應，該建物功能牽涉極高等級之生物安全性，門禁管制系統亦較其他實驗動物中心更趨嚴密，所有入口及實驗區域均採用指紋辨識系統、磁卡 (Card key system) 及個人權限密碼 (Code) 等三種管制措施，缺一則無法進入該實驗大樓。



該大樓一樓區域設有三間 ABSL-4 等級 *In vivo* 試驗用之動物實驗室，每間空調系統均為獨立分離設計，進排放氣體均經高效率過濾膜（Hepa filter）之過濾，廢棄之實驗材料、墊料及糞尿液均經收集至 Tank 中後，經由高壓蒸氣滅菌後移出動物實驗區，該試驗區之實驗動物以雪貂（ferrets）為主，實驗者進入該區前必須先確認實驗室外 Security monitor system 所呈現內部運作之儀器及數據值，在所有條件如壓差、溫度、濕度、氣密度變化均正常及無其他工作者在該區進行實驗時始可進入。進入前必須記錄進入者之姓名、時間及壓差，出室之時間亦需登錄於該 Checkpoint list。本動物實驗室，採用日本最先進 ABSL-4 等級之 Biosafety cabinet 氣密系統，其造價每套高達 1 億 2000 萬日幣，由 Glove box line、Biosafety cabinet 及 Autoclave 等三組設備經由 pass window box 相互連結形成之氣密飼養實驗系統。雪貂（ferrets）、靈長類、小鼠或天竺鼠等實驗動物檢疫後經由 Glove box 移入 Glove box line 中飼養，實驗動物藉由連接之 pass window box 移入 Biosafety cabinet 內進行接種及檢體處理，實驗完成後之材料及實驗動物經由 pass window box 移入與 Biosafety cabinet 相連接之 Autoclave 中滅菌，此一系列從動物移入-實驗接種至廢棄物處理過程均在完全密閉中處理，可避免因實驗操作不當造成之生物危害事件之發生。操作者須遵照 ABSL-4 等級著個人保護裝備（PPE），避免污染而衍生之生物安全危害事件發生。

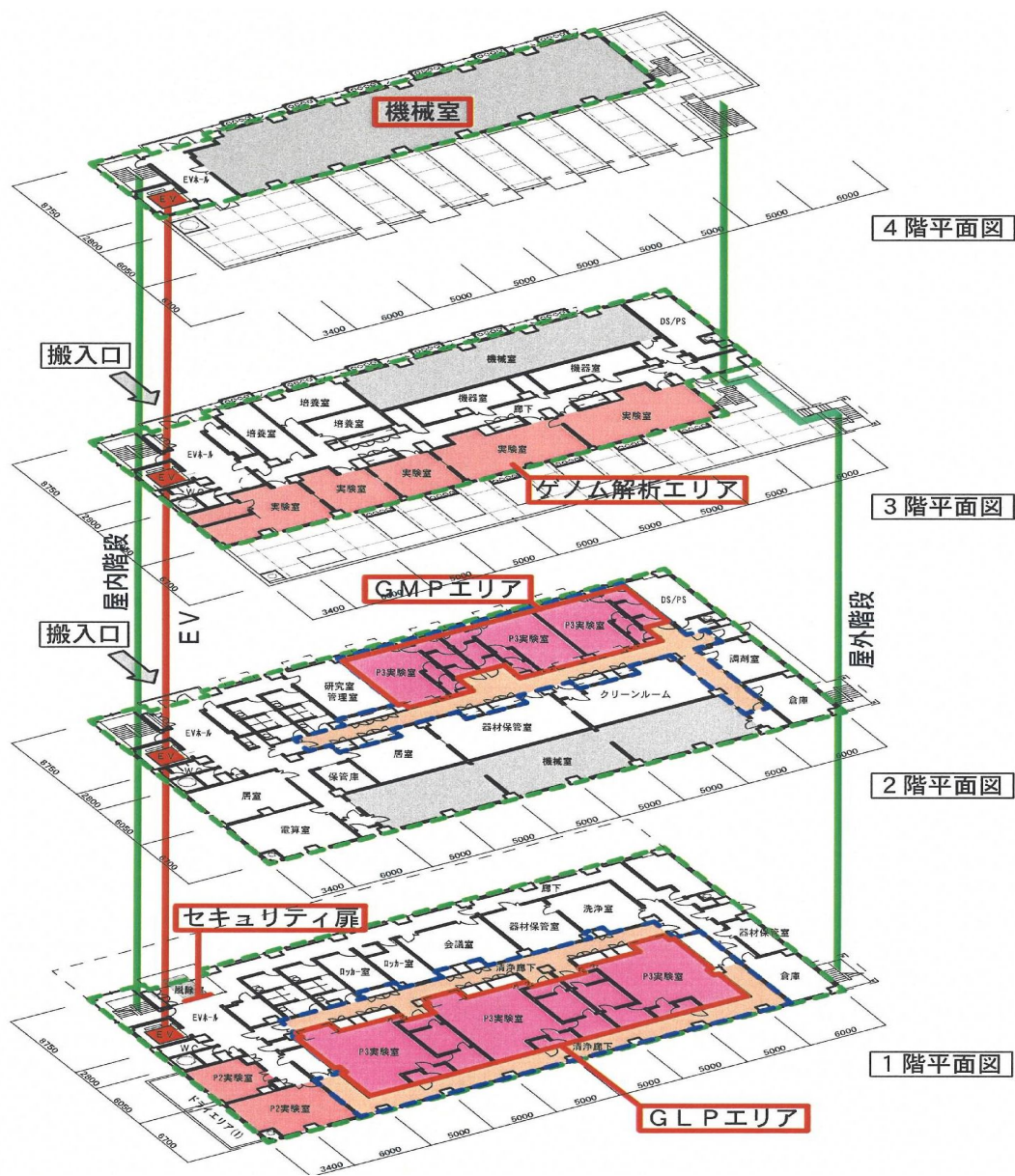


大樓二樓區域設有三間 ABSL-4 等級 *In vitro* 試驗用之實驗室，三樓則為疫情調查中心，流感疫情爆發時流感研究人員集中辦公兼住宿區。四樓則為相關空調等設備機械室。各樓層之功能及業務職掌如下圖之所示

一樓計有 Labs for QC test for vaccine (BSL-2 Lab)、Labs for pathogenicity tests (BSL-3 Labs) 及 Labs for QC tests for seed virus 等實驗室。

二樓計有 Stock room for seed virus 及 Rooms for preparation of seed virus (BSL-3 Labs) 等實驗室。

三樓計有 Labs for virological surveillance (BSL-2 Labs) 等實驗室。



NIID 流感病毒研究中心計有六個科室，各司其職，第一室負責流感病毒學之監控，用於疫苗製造流感病毒株之篩選。第二室則負責流感診斷方法、檢驗試劑套組之開發及國際流感病毒監測之訓練、第三室則負責國流感疫苗品質之檢驗工作、第四室係主要負責流感疫苗病毒株之研發、第五室主要負責細胞組織培養流感疫苗之研發、第六室則負責更有接種效率鼻噴霧式接種流感疫苗之研發。流感病毒研究中心在流感疫苗品質管制及供應體系主要扮演有以下四種角色-即研發適合疫苗製造之流感病毒株 (Development of vaccine virus strains suitable for vaccine production)、疫苗製造用病毒株之確認 (Identification of virus strains for vaccine production)、批次品質檢測之國家實驗室 (Quality control of vaccine as a National Control Laboratory (NCL) for lot release test) 及為世衛組織重要流感病毒之監管協同試驗

室，其任務與亞洲鄰近之國家試驗室（如台灣食管局、中國，印尼及越南）共同合作進行流感疫情資訊之蒐集及共享（Collaboration with NCLs as a WHO Essential Regulatory Laboratory (ERL), TFDA, China, Indonesia, Vietnam）。而日本每年疫苗製造用之流感病毒株，係主要取決於血清學調查、生物資訓及野外臨床監測調查之結果，會同來自醫療系統及大學學者等專家召開評估會議後而之選用，因此流感病毒之篩選著重於(1) Virological strain surveillance：特別在 Antigenic analysis 及 Genetic analysis of circulating virus isolates 及(2) Development of vaccine virus strains：Isolation and passage in chicken embryonated eggs、Generation of high growth reassortant virus 及 Suitability of virus strains for vaccine manufacturing 如 antigenicity, growth ability 等研究。

(3)、新型流感疫苗國家貯備計畫（National Stockpile Plan）

日本政府為因應新型流感疫情爆發所造成之感染及大流行，遂自2006-2010年開始進行一系列之大流行前之新型流感疫苗國家貯備計畫（Pandemic Vaccine National Stockpile Plan）並每年評估發生之可能性及新型流感製造用病毒株之混合，以提升免疫保護力。現製造用之新型流感病毒株計有NIBRG-14株（A/Vietnam/1194/04を弱毒化した株）Clade 1、Indo/5/2005(H5N1)/PR8-IBCDC-RG2株(A/Indonesia/5/05を弱毒化した株) Clade2.1及Anhui/01/2005 (H5N1) / PR8-IBCDC-RG5株 (A/Anhui/1/05を弱毒化した株) Clade2.3等三株，國內預醫所亦已接觸 NIID流感病毒研究中心洽詢分讓該病毒株之可行性。

為延長疫苗之有效期限至三年，日本政府新型流感疫苗之製備計畫，僅以Monovalent Pool Harvest (MPH)之製備及貯備為主，並不分裝，其製備量約1000萬人之MPH，但於緊急時可稀釋成足夠2000萬人使用之劑量。2007年日本亦制訂大流行前疫苗戰略（草案）對於新的流感疫苗的測試，以防它們快速的製備及接種時損害國人之健康。

(4)、日本新型流感疫苗之國家品質檢驗體系

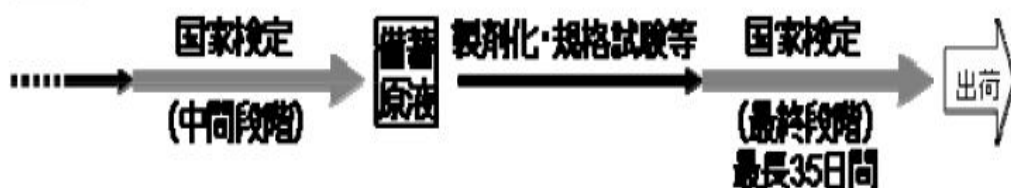
日本政府為因應平時及大流行緊急情況下新型流感疫苗之國家品質檢測體系得以兼容，因此制訂新型流感疫苗之品質檢測體系：平時（前三期）對於未稀釋的疫苗被儲存，像往常一樣，要進行測試，並完成應檢測規定的項目。至於流感大流行4A期及4A後期，依據藥事法43條的規定及過專家會議討論並作出裁決，僅對未經稀釋的疫苗原液進行檢測（中間階段半成品），縮短流感

大流行時疫苗的生產週期。下圖顯示為H5N1新型流感疫苗平時依據日本生物製劑檢驗基準之規範（Minimum Requirements for Biological Products）進行品質檢驗及相關各階段官方及製造廠之檢驗項目：

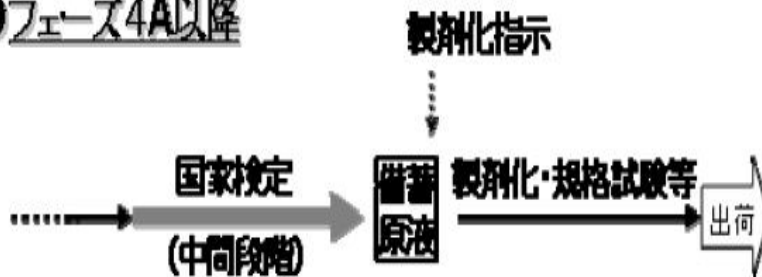
Control test	Inactivated virus pool	monovalent bulk	final lot	
	manufacturer	manufacturer	NIID (national control)	NIID
Staining test		○		
Sterility test		○	○	
Pyrogen test		○	○	
Endotoxin test		○	○	
Test for freedom from abnormal toxicity			○	○
Test for mouse leucocytes-decreasing toxicity				
Test for protein content			○	○
Test for thimerosal content			○	
Test for formaldehyde content			○	
Test for egg albumin content		○		
Test for aluminum content			○	○
Potency test				
Single radial immunodiffusion test		○	○	
HA content test		(○)	(○)	
Inactivation test	○			
Identity test			○	

(参考)

●平時



●フェーズ4A以降



(5)、日本上市後之流感疫苗種類及國家品質檢驗體系

日本市售取得上市執照之流感疫苗計有 Influenza HA vaccine (屬於雞卵來源之不活化裂解流感疫苗)、Influenza vaccine inactivated (屬於雞卵來源之不活化全病毒流感疫苗) 及 Influenza vaccine (H5N1) adjuvanted with aluminactivated (屬於雞卵來源添加鋁佐劑之不活化全病毒流感疫苗) 等三種流感疫苗。然日本市售之流感疫苗仍以 Influenza HA vaccine 為主流，NIID 流感疫苗之國家品質檢驗體系雖區分為季節性流感疫苗及新型流感疫苗兩類，但日方表示檢驗原則並無太大之差異，並認為品質檢驗之 3 個重要點：(1) 應對 source materials (包括 Egg, Cell, Cell culture medium, Seed virus) 之管控及檢驗，(2) monovalent virus pools (Inactivation, Purity, Virus disruption (split vaccines)) 之管控及檢驗及 (3) final bulk or final lot (Hemagglutinin content, Adjuvant content, Safety) 之管控及檢驗，所有之品質檢驗應符合現階段世界衛生組織之相關規範 (inactivated influenza vaccine : WHO TRS 927 Annex 3, 2005) (cell line : WHO TRS 878 Annex 1 ,1998) 及國家相關檢驗基準 (Minimum Requirements for Biological Products : Japan)。

另針對品質檢驗之項目中，日方特別要台灣注意有關不活化試驗 (Inactivate test)、分劃試驗 (Fractionation) 及 SRID (single radial Immunodiffusion test) 等三個項目：

不活化試驗 (Inactivate test)：建議在不活化試驗之檢測時應考量 IFN γ 會干擾檢測結果，應作確效，日本官方經驗認為流感疫苗連續接種雞卵 2 次無活病毒檢出，並不代表疫苗內沒有殘存活病毒，可能受 IFN γ 之干擾，因此建議本方法檢測時流感疫苗最好連續接種雞卵 3 次為宜。

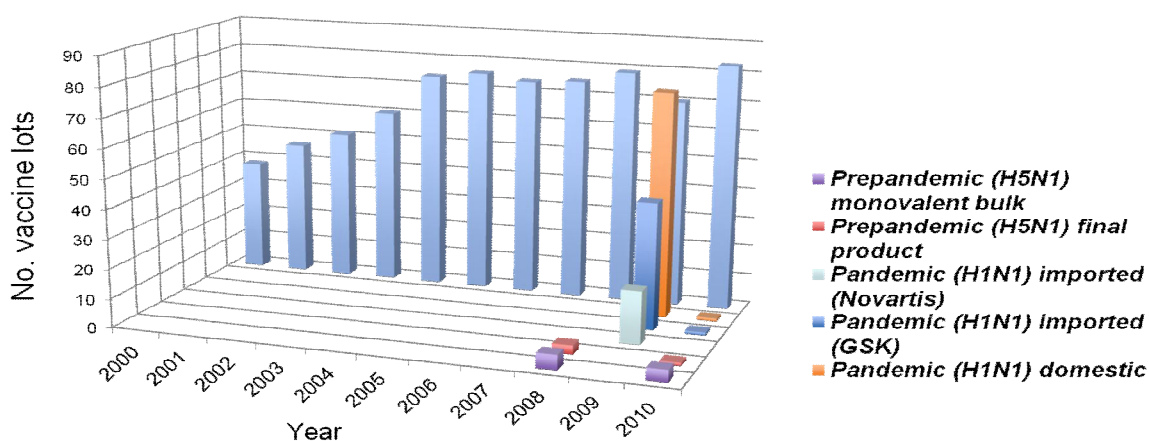
分劃試驗之品質檢驗部分：則建議製造廠應於單一原液 (MPH) 必須進行檢測，借由已裂解之病毒與全病毒間之比例情形及 HA titer 之檢測結果，結合數據進行關連性之分析，確認流感病毒在製程中之裂解過程是否完全。

Single Radial Immunodiffusion test 之品質檢驗部分：宜注意 Inter-laboratory reproducibility of SRD assay、Interference of SRD assay by adjuvant in vaccine 及 Lot variation (Variation of inactivation among monovalent virus pools) 等方面之變異及對實驗之干擾。

季節性流感疫苗之品質檢驗及相關各階段官方及製造廠之檢驗項目：

Control test	monovalent	bulk	final lot
	manufacturer	manufacturer	PHID (national co
Staining test	○		
Sterility test	○	○	○
Pyrogen test	○		
Test for freedom from abnormal toxicity		○	○
Test for mouse leucocytes-decreasing toxicity		○	○
Test for mouse body weight-decreasing toxicity		○	
Test for hydrogen ion concentration		○	
Fractionation test	○	○	○
Test for freedom from ether		○	○
Test for protein content		○	○
Test for thimerosal content		○	
Test for formaldehyde content		○	○
Potency test			
Single radial immunodiffusion test		○	○
Immunogenicity test		(○)	(○)
Inactivation test		○	
Identity test		○	

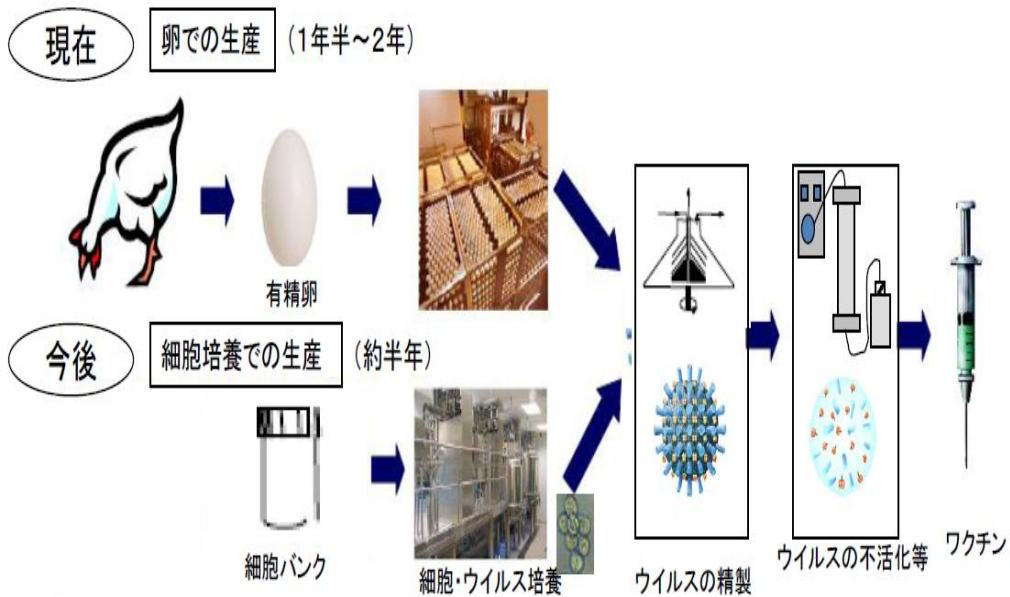
日本2000~2010間季節性流感疫苗及新型流感疫苗之檢驗批量



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Prepandemic (H5N1) monovalent bulk										5	4
Prepandemic (H5N1) final product										3	1
Pandemic (H1N1) imported (Novartis)											18
Pandemic (H1N1) imported (GSK)											43
Pandemic (H1N1) domestic											76
Seasonal	38	46	51	60	74	76	74	75	79	70	83

(6)、日本流感疫苗之研究與發展 (細胞培養及第三代流感疫苗)

日本政府為縮短流感疫苗之製造流程時間，現行之雞卵製程之流感疫苗若於流感大流行時，製造供全日本民眾接種之劑量，約需1.5至2年間，如研發新細胞組織培養或第三代流感疫苗則可將製程縮短為半年，故日本官方自2009年即開始投資1,000億日幣進行「開發新的流感疫苗生產系統之改造工程」，由各製造廠提出軟硬體提升之規劃案，經由流感研究中心及學界專家之評定並選出具重點扶植之製造廠後進行建廠及軟硬體提升，預定至2014年完成量產計畫。



②新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業
第一次公募の事業対象(細胞培養法開発)

● 細胞培養法開発においては、主にパイロットプラント整備・増殖性試験等のための経費を補助する(5社程度)。

年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度
1. 採択予定等	← 各社の進捗状況により順次、必要な事業を適宜選定				必要に応じ、進捗確認等
2. 非臨床試験等	← 非臨床、品質試験・製法確立等		← 必要に応じ、品質試験・製法確立等の追加検討		
3. 臨床試験等	← プロトコール作成等		← I・II相試験/III相試験		
4. 生産設備整備	← パイロットプラント整備/増殖性試験等		← 工場設計、工場施工、バリデーション等		
5. 相談・審査等	← 審査に係る事前相談・開発ガイダンス等の作成			承認申請→迅速な審査	

四、心得

日本國立感染症研究所高層已逐漸瞭解本局之任務及功能，並重視與考量其與本局各項官方合作資訊之連結及資料分享之伙伴關係。本研修計畫多賴板村繁之及落和雅樹等兩位博士居中協調及聯繫安排，並給予多方之支持，雖時間短促，但實質收益良多，且與日本官方再次強化彼此之正式官方關係，而日本官方亦高度肯定本局在疫苗檢驗專業領域之成就與表現，對雙方過去合作相關研究計畫成果給予極高之評價，亦希望與我方能持續相關合作之進行平台之建立。

1. 日本政府為因應流感大流行時為流感疫苗製造時間之縮短，而投資1,000億日幣進行「開發新的流感疫苗生產系統之改造工程」計畫，扶植重點製造廠進行建廠及軟硬體提升之措施，該經驗值得本署CDC作為日後國內流感疫苗防疫及調配參考依據。
2. 現階段實施之預防接種計畫，大致為五類，與台灣現行之全面性預防接種政策大不同，施打之疫苗種類亦未如台灣多，然各類感染性疾病之發生與流行率並未增多，故建議疾管局考量是否有需要對現行之全面性預防接種政策作一檢討及修正，以符合實際防疫需求，避免資源浪費及減少疫苗接種所誘發之副作用。
3. 日本政府在預防接種實施規則中明訂「不適施打疫苗者」及「接種要注意者」之條件，建議有關主管單位參酌其經驗，制訂明確之接種定義，將有助於臨床醫師於疫苗接種前需針對被接種者健康狀態之予診，以釐清接種者之相關健康情況是否適宜疫苗接種，以確保絕對接種之安全性。
4. 日本預防接種之藥害救濟制度區分為定期接種（如圖三）、任意接種（含醫藥品及醫療器材）及生物藥品等三個藥害救濟系統，其運作模式及對傷者之照顧是值得我方學習及參酌。
5. 日本償付相關補償金依據受害者傷害之等級（三個等級）給予受害者不同之補助，並另可支領所有醫療給付及障害養育年金之補助，讓藥害者可獲得政府充分照顧。
6. 有關疑似疫苗接種所誘發嚴重致死性副作用案例之判定及確認體系，是值得我方學習及參酌之制度
7. 日本官方為確保生物製劑國家檢驗之可信賴性而成立之品質保證部，其中國際間協調有關生物製劑產品之品質保證（如試驗方法之國際整合案）的部分，未來將會牽動亞洲各國間區域性之合作，我方應密切注意日本未來發展之趨勢。

五、建議

1. 建請本局依循疾病管制局與日本 NIID 官方防疫合作之模式，儘速透過亞東關係協會提報簽署雙邊合作備忘錄之意願，建立雙邊人員互訪、技術交流、疫苗後市場副作用情報共享及召開相關重要疫苗國家品質檢驗會議之合作模式，以便能汲取日本相關機構在疫苗、生物藥品及醫療器材管理上更多之寶貴經驗，以提升本局人員之國際觀及拓展 WHO 最新醫療資訊來源之取得點。
- 2 日本政府在預防接種實施規則中明訂「不適施打疫苗者」及「接種要注意者」之條件，建議有關主管單位參酌其經驗，制訂明確之接種定義，將有助於臨床醫師於流感疫苗接種前需針對被接種者健康狀態之予診，以釐清接種者之相關健康情況是否適宜疫苗接種，以確保絕對接種之安全性。
3. 建議參酌日本預防接種藥害救濟制度模式，儘速建立台灣醫藥品、醫療器材及生物藥品藥害救濟制度，以保障對藥患者之照顧。
4. 建議儘速規劃建立 ABSL3 等級以上之動物實驗設施，以因應未來在季節性流感、新型流感或禽流感疫苗 (Pandemic flu) 研發、國家品質檢測及相關病毒研究(安全性試驗及效價評估試驗)等之需求，確保檢驗人員執行是項業務之安全性。
5. 有關日本官方選擇北京株取代中山株為製造疫苗之病毒株，其原因係因日本政府進行環境病毒篩選得知中山株病毒無法涵蓋所有日本腦炎病毒株之感染，故施打中山株日本腦炎疫苗無法達好之免疫效果，選用北京株製造疫苗，效果可達 100%。故建議參酌其經驗檢討台灣現行使用之中山株病毒之環境適用性及有效性。
6. 現階段日本國內疫苗廠已全面性以細胞組織培養日本腦炎疫苗取代鼠腦製造之日本腦炎疫苗，其中又以 Biken 的疫苗品質最好。然日本腦炎之副作用與疫苗蛋白質含量具正反應性，若蛋白質含量超過 30 ug/mL 則可能引發嚴重之副作用，即若較安全之細胞組織培養日本腦炎疫苗亦不例外，故日本政府考量接種後之安全性及副作用發生之頻度，已規範將細胞組織培養日本腦炎疫苗中之蛋白質含量降低一半，本局宜應密切注意未來國內在細胞組織培養日本腦炎

之蛋白質含量與副作用間之關聯性，以確保嬰上市後幼兒接種日腦疫苗之安全性。

7. 有關流感疫苗之檢驗方法，日本官方仍將小鼠淋巴球增生試驗 (Mouse leukocyte- promoting test) 及不活化試驗列為流感疫苗毒性 評估之方法。本局宜應密切注意其發展並因應可能由日本進口疫苗之檢測。日方特別要台灣注意有關不活化試驗 (Inactivate test) 之結果，可能受 IFN gamma 之干擾，因此建議本方法檢測時流感疫苗最好連續接種雞卵 3 次為宜。另分劃試驗(Fractionation)應確認流感病毒在製程中之裂解過程是否完全。SRD 分析宜注意 Inter-laboratory 間再現性、疫苗 adjuvant 干擾及 Lot variation 等方面之影響。

六、附錄參考文獻