

出國報告（出國類別：研究）

研習「日本腦炎疫苗品管及國家標準 品製備管理體系」實務

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：紀長文副研究員

派赴國家：日 本

出國期間：中華民國 101 年 10 月 19 日至 11 月 1 日

報告日期：中華民國 102 年 1 月 17 日 10:00

摘 要

為因應及配合未來國內疫苗製造廠在細胞組織培養日本腦炎疫苗研發之品質管理、國外新疫苗之輸入之查驗登記及相關例行性封緘檢驗(lot release quality control)案等品質檢驗之需求，並為提升本局日本腦炎疫苗檢驗技術符合世界先進國家國家實驗室等級之水準，擴展國際合作領域、建立與日本產學業界合作製備國家標準品之技術平台，並延續及擴展台日官方雙邊在日本腦炎疫苗相關國家品質管理、流病資訊交流及緊急技術支援之等技術合作平台。疫苗上市後之後市場監測 (postmarketing survey) 及接種 ADR 資料庫共享體系等諸多需求，另亦為執行本局第一代 Candidate 日本腦炎效價試驗用國家標準品之台日產官國際共同合作標定計畫，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) 病毒第一部第二室高崎智彥室長 (Dr. Tomohiko Takasaki) 之安排，研修行程由 101 年 10 月 19 日起至 11 月 1 日止，共計 14 天。研修之內容係以日本官方在新型 Vero 細胞組織培養日本腦炎標準品之製備、標定及相關研究發展、國家品質檢驗 (lot release system) 及標準品供應體系之建立、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日本腦炎疫苗販售後之後市場安全監測及回收政策為研修之主軸，並執行日本腦炎效價試驗用國家標準品之台日產官國際共同合作標定計畫檢測檢體之遞送及共標方法之說明。研修之部門機構主要包括熊本市一般財團法人化學及血清療法研究所 (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute) 及日本厚生省國立感染症研究所新宿戶山廳舍 (Toyama, NIID) 病毒第一部第二室 (Laboratory of Vector-borne virus) 相關品質之檢定檢

查為主，另於研修行程中獲該所副所長倉根一郎博士（Dr. Ichiro Kurane）再次接見及晤談，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	3
三、 研習內容	
(一) 熊本市一般財團法人化學及血清療法研究所-之研修	5
(二) 東京厚生省國立感染症研究所-戶山廳舍之研修	6
(三) NIID 戶山廳舍-實驗動物中心之研修	9
(四) 感染病理部電子顯微鏡室之參訪	14
(五) 日本 NIID 生物製劑檢驗封緘管理體系	14
四、 心得	30
五、 建議	32
六、 謝誌	33
七、 附錄參考資料	34
(一) 日本 NIID 日本腦炎疫苗不活化試驗及 PRNT 標準操作程序	
(二) 日本 2012 年日本腦炎疫苗接種 ADR 副作用通報	
(三) 日本 2012 年 Oral Polio 疫苗接種 ADR 副作用通報	
(四) 出國心得分享相關資料	

(五) 日本 NIID 生物學的製劑之國家檢定業務資料

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，因應未來各類新開發疫苗（Vero 細胞組織培養日本腦炎疫苗、第三代新流感疫苗、H5N1 禽流感、細胞組織培養流感疫苗、腸病毒 71）之國家品質檢驗方法研究及配合國外各類新型減毒日本腦炎疫苗之查驗登記（如賽諾菲安萬特之 Live attenuated SA14-14-2 vaccine, produced by Yellow fever virus）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。

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，汲取日本產官界在組織培養日本腦炎疫苗(Tissue culture Japanese encephalitis vaccine, TC-JE)之研發設計、規劃及疫苗 Postmarketing survey 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 TC-JE 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，擴展各類鼠源或細胞培養日本腦炎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日本腦炎疫苗國家品質檢驗、製造用日本腦炎病毒株之分離、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、持續開拓與日本官方病毒性疫苗國家品質檢驗部門的合作聯絡管道-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 101 年 10 月 19 日起至 11 月 1 日為止，共計 14 天。研修之內容係以汲取日本官方在北京株綠猴腎臟細胞組織培養日本腦炎疫苗之研究及發展、該疫苗國家品質檢驗之方法及疫苗副作用監測系統之建立、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日本腦炎疫苗販售後之 Postmarketing 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，以提升我國日本腦炎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經由獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)品質管理部 GMP 專家高橋元秀博士 (Dr. Motohide Takahashi)、日本厚生省國立感染症研究所國際協力室 (Division of International Cooperation) 室長 Dr. Shoji Miyagawa 及該所病毒第一部第二室高崎智彥室長 (Dr. Tomohiko Takasaki) 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熊本市一般財團法人化學及血清療法研究所，拜會及議訂本局第一代 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，會晤該所疫苗製造第一部緒方洋一部長 (Dr. Yoichi Ogata)、小倉一郎副部長 (Dr. Ichiro Ogura)、製造第一課石川優二課長 (Dr. Yuji Ishikawa)、疫苗研發部勝尾展行 (Dr. Nobuyuki, R&D)、研究管理部松岡誠智 (Mr. Seiji Matsuoka)，另日本厚生省國立感染症研究所(NIID)戶山廳舍 (Toyama headquarter) 之相關參訪研習單位及會晤人員計有病毒第一部西條政幸部長 (Dr.Masayuki Saijo)、

病毒第一部第二室（負責日本腦炎品質檢驗暨 Laboratory of Vector-borne virus 之流行病學分析）高崎智彥室長（Dr. Tomohiko Takasaki）、研究官田島茂博士（Dr. Shigeru Tajima）、研究官中山繪里博士（Dr. Eli Nakayama）及研究官梅美玲博士（Dr. Meng-ling Moi）、感染病理部電子顯微鏡室片岡紀代博士（Dr. Michiyo Kataoka）。另於 10 月 22 日赴該所位於新宿之戶山廳舍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 副研究員

研習行程：1.熊本市一般財團法人化學及血清療法研究所

2.東京厚生省國立感染症研究所

研修內容及會晤人員：

Date	Plan	Remark
2012.10.19 (Fri)	Taipei- Fukuoka-Kumamoto	
2012.10.20 (Sat)	(1).Lecture by Kaketsuken manufacture department. The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute. (2) Introduction of collaboratoy method (3) TFDA Candidate sample delivery	Dr.Yoishi Ogatt Dr.Yuji Ishikawa Mr.Seiji Matsuoka
2012.10.21(Sun)	Kumamoto city-Tokyo keio plaza hotel	Domestic flight
2012.10.22(Mon)	(1) Courtesy visit and meeting with Deputy Director-General of NIID. (2) Lab tour in Toyama headquarter Discuss for preparation of Japanese encephalitis reference standard utilizing quality control of Japanese encephalitis vaccine	Dr. Ichiro Kurane Dr. Masayuki Saijo Dr. Tomohiko Takasaki Dr. Meng-ling Moi
2012.10.23(Tue) -10.26(Fri)	(1) Discuss for collaboratoy study method of Japan encephalitis reference vaccine . (2) Japan encephalitis reference vaccine-potency assay by mice immunization. Sample and reference material dilution. (3) Tissue culture Japan encephalitis vaccine vaccine Quality Control System introduction and ABSL2 animal testing facility tour (4) Preparation of cells for neutralization assay (PRNT) for demonstration (5) Plaque assay (6) Plaque counting.	Dr. Shigeru Tajima Dr. Eli Nakayama
2012.10.29(Mon) -2012.10.31 (Wed)	(1) Bioassay Assist system introduction. (2) Candidate reference standard potency calculation (3) General discuss NIID-Tokyo-Toyama (4) Department of Pathology (5) General discuss PMDA-Tokyo	Dr. Masayuki Saijo Dr.Tomohiko Takasakii Dr. Michiyo Kataoka Dr. MotohideTakahashi
2012.11.1 (Thu)	Tokorozawaa-Tokyo-Narita - Taipei	Limousin bus

三、研習之內容及經過

(一)、熊本市一般財團法人化學及血清療法研究所-疫苗製造部之參訪 (101.10.19-10.21)

• 日本一般財團法人化學及血清療法研究所 (Japanese General Incorporated Foundation, The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute) 設立於 1945 年，研發，製造及行政佐理人員計 1,766 人，年營業額約 371 億日圓，係日本第一大生物製劑廠，主要負責各類人用疫苗、血液製劑、抗毒素、動物疫苗及診斷試劑之研究、開發及製造。該公司之製造廠區分為三區塊有熊本市清水窪 Head quarter 區 (主要製造 DTaP、Small pox、Rabies、TC- JE、各類 Albumin, Tissue sealant、IVIG 等 Blood product、動物用如 Flu、JE 及 Rabies 等疫苗及診斷試劑)、菊池疫苗製造區 (主要製造 Hepatitis A vaccine、基因重組 Hepatitis B vaccine、Varicella、Rubella 及季節性流行感冒疫苗等疫苗) 及阿蘇山實驗室區之各類抗毒素製造區 (蛇毒抗毒素、肉毒桿菌抗毒素、破傷風抗毒素、產氣芽胞梭菌抗毒素)。本次參訪該研究所之目的除會晤及答謝協助本局製備台灣第 1 代日本腦炎效價試驗用國家標準品之該所製造部緒方洋一 (Dr.Yoichi Ogata) 部長、石川優二課長 (Yuji Ishikawa) 及相關人員外，另亦為執行本局第 1 代日本腦炎效價試驗用國家標準品之共同合作標定計畫、標定樣品之遞送及方法整合等會議，會中該廠允諾將給予本局全力之協助，並台日雙方會議商議評估及整合現階段品質檢驗方法之異同 (小鼠腦內直接攻擊法 Intracerebral challenge method 及斑點減少中和試驗法 Plaque reduction neutralization test,

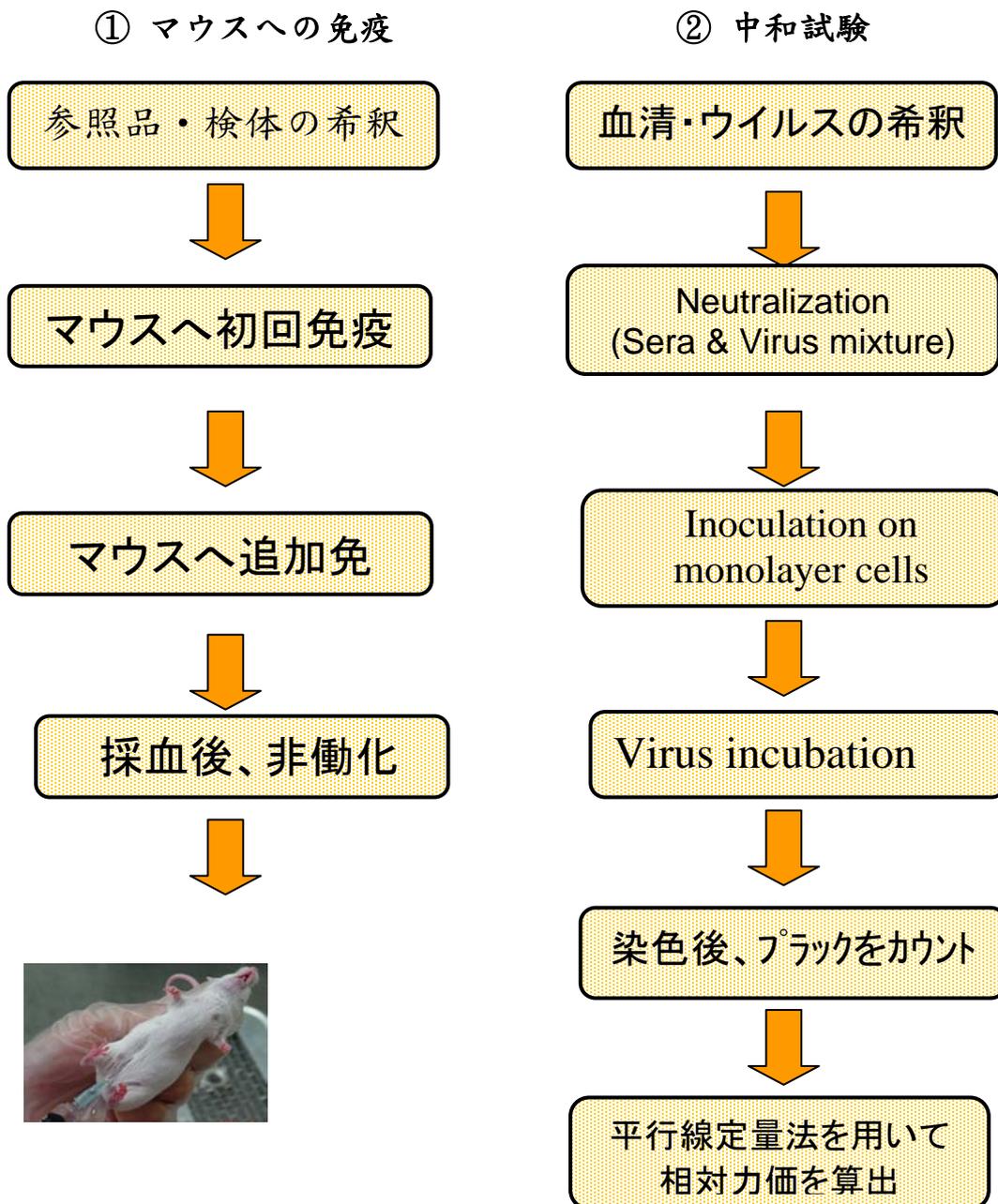
PRNT)，因小鼠腦內直接攻擊法較易受人員操作技能之嫻熟度及動物個體差異性所影響，為降低試驗室間之差異，建議本局第一代 Candidate 日本腦炎效價試驗用國家標準品之台日國際共同標定計畫採用 Plaque neutralization method (PRNT) 進行標定，該方稍後亦經本局與國立感染症研究所高崎室長東京會晤及討論後決議應用該方法進行國家標準品效價之標定合作計畫。

班點減少中和試驗法 (Plaque reduce neutralization test, PRNT) 係為現階段日本官方載列於 Minimum Requirements for Biological Products (MRBP) 最常使用於組織培養日本腦炎疫苗國家效價品質檢測之應用方法。該法係利用 NIID 製參照品與待測檢體分別作連續 2 倍稀釋後，進行 *In vivo* 活體之二次免疫，再經 7 天後採血進行 *In vitro* 相對效價之平行線統計分析，計算檢體之保護中和抗體力價。

班點減少中和試驗法之操作方法如下：將 NIID 製參照品(先以 10 mL 之蒸餾水溶解並置於室溫下 30 分鐘後，移入冰箱中過夜儲存備用，使用前取 5m 之標準品溶液再加 6 mL 生理食鹽水倍稀釋成含 1 IU/ mL) 與待測檢體 (先以 0.7 mL 之蒸餾水溶解並置於室溫下 30 分鐘後，移入冰箱中過夜儲存備用) 分別進行連續二倍稀釋，從 2x 至 32x 後，每一稀釋階各免疫 11 隻 4 週齡 SPF 之 ddY 小鼠，每隻腹腔注射 0.5mL，免疫回数 2 回，免疫間隔 1 週間，再經七日後心臟採血，將血清分離並等量混合，進行中和試驗，各稀釋階之血清分別進行 10 倍、40 倍、160 倍、640 倍、2560 倍、10240 倍稀釋，再與 200 PFU 北京株之攻擊病毒進行等量混合並置於 36°C 經 1.5 時之感作後，再接種於已單層化之綠猴腎臟細胞 (Vero cell) 6 孔培養盤，每個稀釋階接種 3 孔，

每孔接種 100 uL/well, 經置於 36°C, CO₂ incubator 吸着 1.5 時後, overlaid with the overlaying agar medium 並置於 36°C、5%CO₂ 下培養 5 日, 以 10%Formalin 進行固定及不活化, 再以染劑染色、水洗後計算標準品及檢體之 Plaque 數量, 代入 Bioassay Assistant 程式中進行 50% neutralizing antibody titers 之平行線回歸分析, 原則上對照組之每盤平均 Plaque 數必須落於 50-150 間。

圖一、Kaketsuken TC-JE Vaccine Potency test method



(二)、NIID 戶山廳舍-病毒第一部第二室之研修 (101.10.22-11.01)

病毒第一部主要負責包括出血熱病毒、蟲媒病毒、神經病毒、人疱疹病毒、立克次氏體屬微生物及衣原體等病原微生物之基礎研究。建立由這些病原體導致傳染病的實驗室診斷方法、流行病學之研究、疾病發生機制之研究、預防治療法的研究、行政機關與研究所之間的聯繫及協調等工作，現階段之部長為西條政幸部長 (Dr.Masayuki Saijo)，該部下設五室，第一室為外源性病毒室，第二室為節肢動物蟲媒病毒室，第三室為神經系統病毒室，第四室為疱疹病毒室，第五室為立克次氏體屬微生物及衣原體室。

鑑於本次研習之目的在於建立及汲取日本官方在北京株 vero 細胞組織培養日本腦炎疫苗之研究及發展、國家品質檢驗之方法及後市場監測、回收及運作與分析方法等經驗，選定第二室(節肢動物蟲媒病毒室)為研習之主要部門。該室以確立蟲媒病毒傳染病，特別是日本腦炎，黃熱病毒 (yellow fever virus)，西尼羅河熱及登革熱病毒 (Dengue virus)之診斷、蟲媒病毒的分子流行病學之研究、蟲媒病毒感染誘發的免疫反應之研究及日本腦炎疫苗之國家品質控制等工作為主要之業務執掌，成員包括有高崎智彥室長 (Dr.Tomohiko Takasaki)、研究官田島茂博士 (Dr. Shigeru Tajima)、研究官中山繪里博士 (Dr. Eli Nakayama) 及研究官梅美玲博士 (Dr. Meng-ling Moi) 等四名正式職員，另有六名臨時人員協助上述病毒之流行病學調查及診斷。該室亦是執行每年約 70~90 批次 TC-JE 疫苗及 3 批次黃熱病疫苗國家品質檢驗之部門，黃熱病疫苗之 National quality control 主要以異常毒性試驗 (abnormal toxicity test) 及基因片段分析 (Gene sequence analysis) 為主。另日本官方 NIID 日本腦炎疫苗之 National quality control 之項目如表一所列主要在單一原液

(monovalent)、最終原液(final bulk)及成品(Final container)階段之品質檢驗項目。

另研習期間與第二室室長高崎智彥博士晤談有關該室人力配置及經費預算時其曾表示及抱怨，由於該室每年努力針對蟲媒病毒流病診斷、防疫及疫苗封緘檢驗進行嚴格之把關及管控，大大降低蟲媒病毒傳染病之發生率及致死率，因而被日本厚生省誤認該系室之業務執掌已非主流，無法獲得高層長官之重視，當然無法如禽流感或季節性流感被重視之程度，獲挹注大筆之經費及人力於是項防疫的執行來相提並論，對於其流病診斷需求量大增所造成之人力及經費嚴重不足更覺無力感，此點本局亦應作為借鏡及重視管控嚴格之業務，並不代表其失去重要性，尤其防疫如作戰，務必做到滴水不漏之把關，始能阻絕感染於境外。

表一 日本 Vero 組織培養日本腦炎疫苗國家品質檢測之項目

Control test	Virus Suspension	Final Bulk	Final container
Sterility test	●	●	●
Staining test		●	
Inactivation test		●	●
Moisture content			●
pH			●
Protein content			●
Thimerosal content			●
Formaldehyde content			●
Abnormal toxicity			●
Potency test			●
Identity test			●
Storage and Expiate date			●

本次研習亦肩負與日本 NIID 病毒第一部建立未來病毒性國家標準品國際共同標定計畫之技術合作平台及建置因應國內相關國家標準品供應量不足時，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，也獲其允諾必要時給予本局適時之支援，高 嶋室長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。

表二、日腦疫苗製造用小鼠品質需篩選之項目及方法

	Probability of being in blood or brain if present in colony	Human risk	Survival in vaccine	Detection of infectious virus	
				MAP test	Other diagnostic test
Polyoma	++	(×)	×	×	METC
Theiler's	+		×		NB mice ic, test brain for hemagglutinin
Pneumonia virus of mice	-			×	
Sendai	+	(×)		×	MKTC with hemadsorption
Reo 3	+	(×)	×	×	MKTC
Ectromelia	+		(×)	×	Adult mice
Lymphocytic choriomeningitis	++++	×		×	Adult mice ic with immunity test on survivors
Mouse hepatitis	+			×	NB mice, with passage to weanlings for MAP
Mouse leukemia	+	(×)			METC—mixed culture CPE test, FA, COMUL
Lactic dehydrogenase virus	++++				Adult mice: LDH enzyme rise
Minute virus	+		×	×	METC
Mouse cytomegalovirus	±				METC, NB mice
Thymic agent	±				NB mice, examine thymus at 10-12 days
K virus	±		×	×	NB mice (intracerebral)
Epidemic diarrhea virus	±		×		FA test on gut
Mammary tumor agent	-	(×)			?
Mouse adeno	±		(×)	×	Mouse KTC

Abbreviations:

MAP	— Mouse antibody production	MKTC	— Monkey kidney tissue culture
METC	— Mouse embryo tissue culture	LDH	— Lactic dehydrogenase
NB	— Newborn	FA	— Fluorescent antibody

研習期間 NIID 所有廳舍建物之入口處，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（如圖十五），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，此點亦可供本局做為未來機構組織再造後，對洽公、維修、送貨人員或民眾進出本署之安全管控參考。

(三)、NIID 戶山廳舍-動物中心之研修 (101.10.23~11.1)

本次藉研習之便，有幸進入 NIID 新宿戶山廳舍之動物中心進行日本腦炎疫苗檢定效價試驗之斑點減少中和試驗法（Plaque reduction neutralization test, PRNT）的小鼠免疫及不活化試驗（Inactivation test），戶山廳舍之動物實驗區與村山動物實驗區之設計、操作與管理皆有所不同，差異點在於人員進出之管制較鬆、更衣方式採用連身式無塵衣、戶山動物實驗區無專用之接種區，直接在飼養區進行免疫接種、麻醉方式不同於村山分所使用 ketamine 而採用毒性極高之氯仿（Chloroform）進行麻醉，惟為保護操作動物實驗之人員，實驗操作區輔以小型桌上型抽氣設備及掛帶防毒面具。

圖二、動物房進入前-更換連身式無塵衣



圖三、試驗器材、口罩及手套置放處



圖四、進入動物實驗區前須懸掛實驗者實驗項目於入口處



圖五、實驗物質皆以密封式塑膠盒經由 passbox 攜入動物實驗區



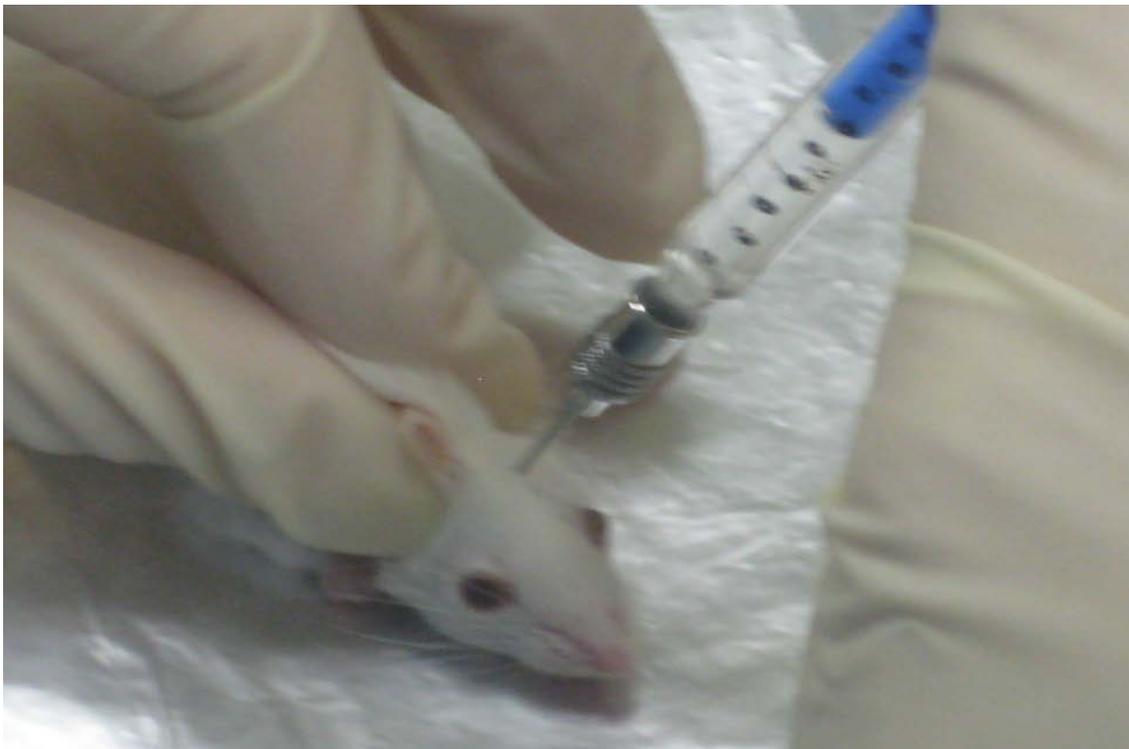
圖六、進入動物實驗區前須於入口處更換飼養區室內專用拖鞋



圖七、不活化試驗接種前小鼠置於含氯仿之密封容器中麻醉並以小型桌上型抽氣設備及人員掛帶防毒面具保護操作實驗人員。



圖八、小鼠不活化試驗 IC 接種位置區域，係介於耳朵與眼睛間之中間點位置，不同於本局採用兩耳與兩眼十字交叉點間



(四)、感染病理部電子顯微鏡室之參訪

感染病理部之業務執掌主要負責寄生蟲、細菌、病毒、腸病毒等所造成感染症之發病機制及宿主間關係之研究。主要從宿主方面闡述感染症的病理機制，並將研究成果應用於診斷及治療。利用病理組織學、免疫組織化學、原位雜交及分子生物學等方法對各類收集之檢體進行發病機制之綜合分析。該部電子顯微鏡室位於戶山廳舍地下三樓，由於參訪時間非常短暫，除會晤該室負責電顯技術之片岡紀代博士 (Dr. Michiyo Kataoka) 外，亦實際參訪及瞭解，該室主要有四部各類電子顯微鏡及一部 3D 化電子顯微鏡，業務主要負責協助研究人員或檢驗人員對各類致病因子 (寄生蟲、細菌、病毒、腸病毒) 進行外觀、型態及結構電顯圖示之建立及診斷。

(五)、日本 NIID 生物製劑檢驗封緘體系之研修

(1)、日本生物製劑檢定業務之手續流程：

日本生物製劑之國家檢定業務流程 (請參酌圖九所示) 有別於本局現行採用之模式，日本國內製劑廠產品品質檢驗申請、派員抽樣及封緘等流程係均向所在地之都道府縣等地方衛生主管單位 (藥物課或衛生課) 提出申請案，經都道府縣之派員抽樣後，將樣品遞送至 NIID 村山分所之檢定科進行樣品之收受、再由檢定科依製劑之類別及檢定之項目將其編號及遞送至 NIID 負責主辦之單位及協辦單位，分別進行品質之檢驗，日本 NIID 檢驗分工非常細膩，採取專家式之檢驗模式，即各室皆以其專業性進行主管業務之檢驗及分析 (如圖十至圖十二，表六至表七所示)，協辦單位檢驗合格之數據由主辦室之主辦人員彙整後逐層呈判，發判定通知 (合格紙證之交付) 所在地之都道府縣等地方衛生主管單位 (藥物課或衛生課)，再由所在地之都道府縣等地方衛生主管單位 (藥物課或衛生課) 進行封存樣品之拆封及封緘條之黏貼。

(2)、日本生物製劑之檢驗封緘費、抽樣量及檢定之標準期限：

日本 NIID 生物製劑之檢驗封緘費係依據送驗疫苗之檢驗項目、實驗動物之種類及操作之方法複雜度來制訂檢驗費 (手數料)、抽樣量則依疫苗劑量之多寡來制訂其需求數量 (表三，四及五)。而檢定之標準期限依疫苗之複雜性來訂定，介於 35 至 130 天間，絕大部分疫苗之檢定時間約需 60 至 70 天間，血液製劑之檢定標準期限約訂定為 50 至 60 天間 (表八)。

表三、日本生物製劑之國家檢驗封緘費及抽樣量

Vaccine	Charge Fee	Sampling size (dose/vial)
Influenza	783,500 (SRID)	6D/30v,10D/22v, 20D/20v
	843,500 (NT)	
	1008,800 (NT+SRID)	6D/40v,10D/32v, 20D/30v
Varicella	1,103,800	1D/55vials
Smallpox	1,055,000	25D/46v,50D/34v, 100D/32v
Hepatitis A	4,358,300	1D/ 60vials
Inactive Rabies	598,400	4D/ 81vials
Cholera	518,800	10D/31v,20D/27v, 40D/27v
Diphtheria antitoxin	682,600	4D/46v,6D/36v, 8D/33v,10D/31v
Diphtheria toxoid	808,500 (GP)	1D/62v,2D/45v,6D/31v,
	596,900 (mice)	10D/29v
Diphtheria Tetanus combined	1,655,400(GP)	1D/158v,2D/95v,6D/53,
	920,300(Mice)	10D/41v,20D/35v,40D/32v
TC-JE	808,000	1D/118v,2D/70v,4D/48,5D/44 10D/32v,20D/29v
JE	780,100	1D/108v,2D/65v,4D/45,10D/31
DTaP	3,415,900(GP)	1D/320v,2D/159v,10D/64v,
	2,680,800(Mice)	20D/48v

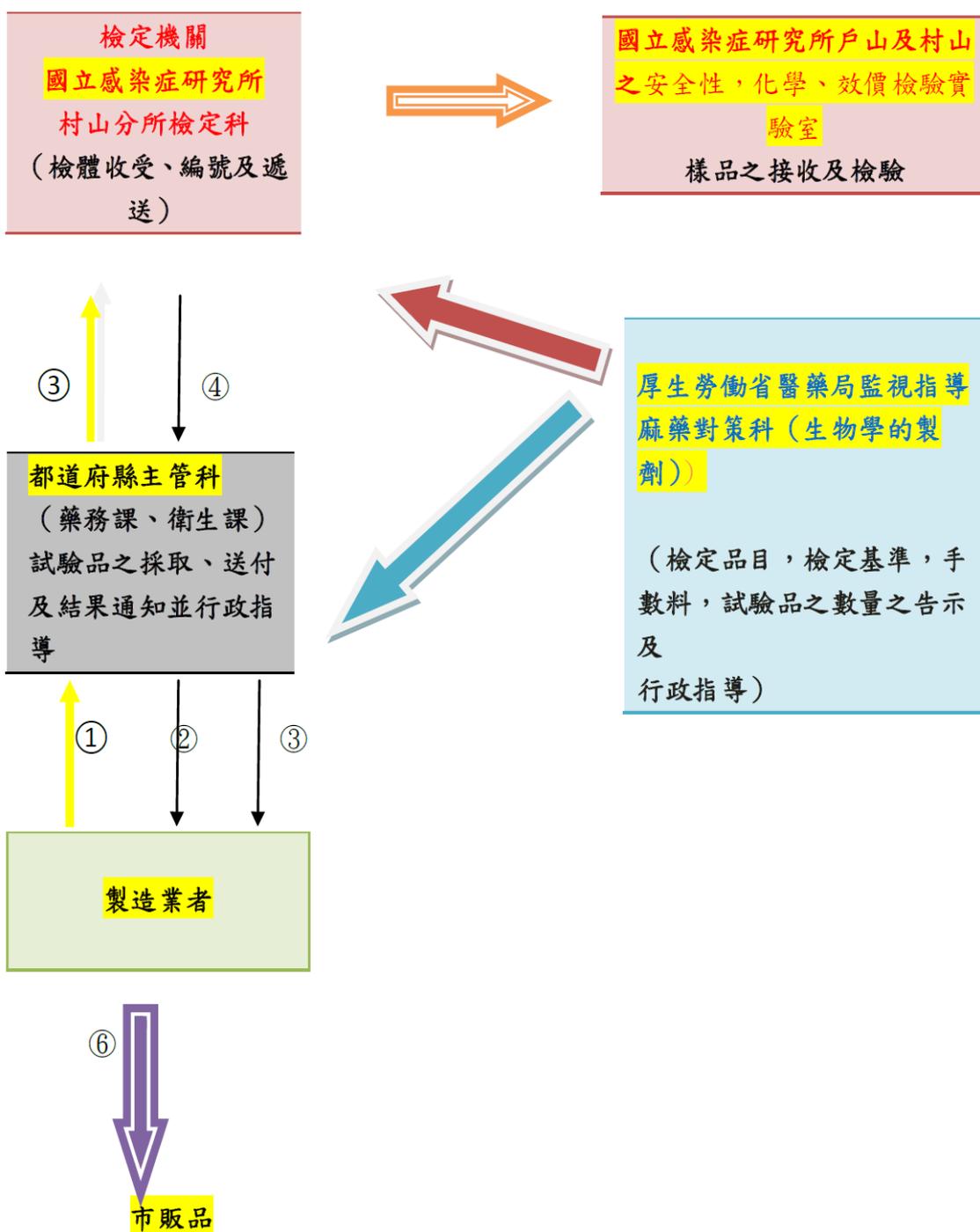
表四、日本生物製劑之國家檢驗封緘費及抽樣量

Vaccine	Charge Fee	Sampling size (dose/vial)
Pneumococcus	124,800	1D/44 vials
Tetanus toxoid	990,800(GP) 467,300(mice)	6D/45v,10D/36v,20D/31v,40D/28
Hepatitis B	4,414,500	1D/88v,2D/54v,5D/27v,10D/24v
Rec-Hepatitis B	4,414,500	1D/88v,2D/54v
BCG	180,300	0.15ml/60v,0.5ml/43v, 1ml/45,
Pertussis	1,944,400	2D/110v,10D/49v,20D/40v
Rubella	1,148,300	1D/60 vials
Polio	7,974,000	10D/20v,25D/10v
MMR	2,756,300(GP) 2,410,700(mice)	1D/130 vials
Measles	1,148,600	1D/60v,5D/32v,10D/27v,20D/25v
Factor 8	365,600	5ml/18v,10ml/17v,15ml/16v
Human globumin	459,600	2 ml/13v,3ml/9v,5ml/7v,10ml/4v
Human Albumin	210,700	20 ml/3v, 100ml/2 v

表五、日本生物製劑之國家檢驗-單項檢驗費

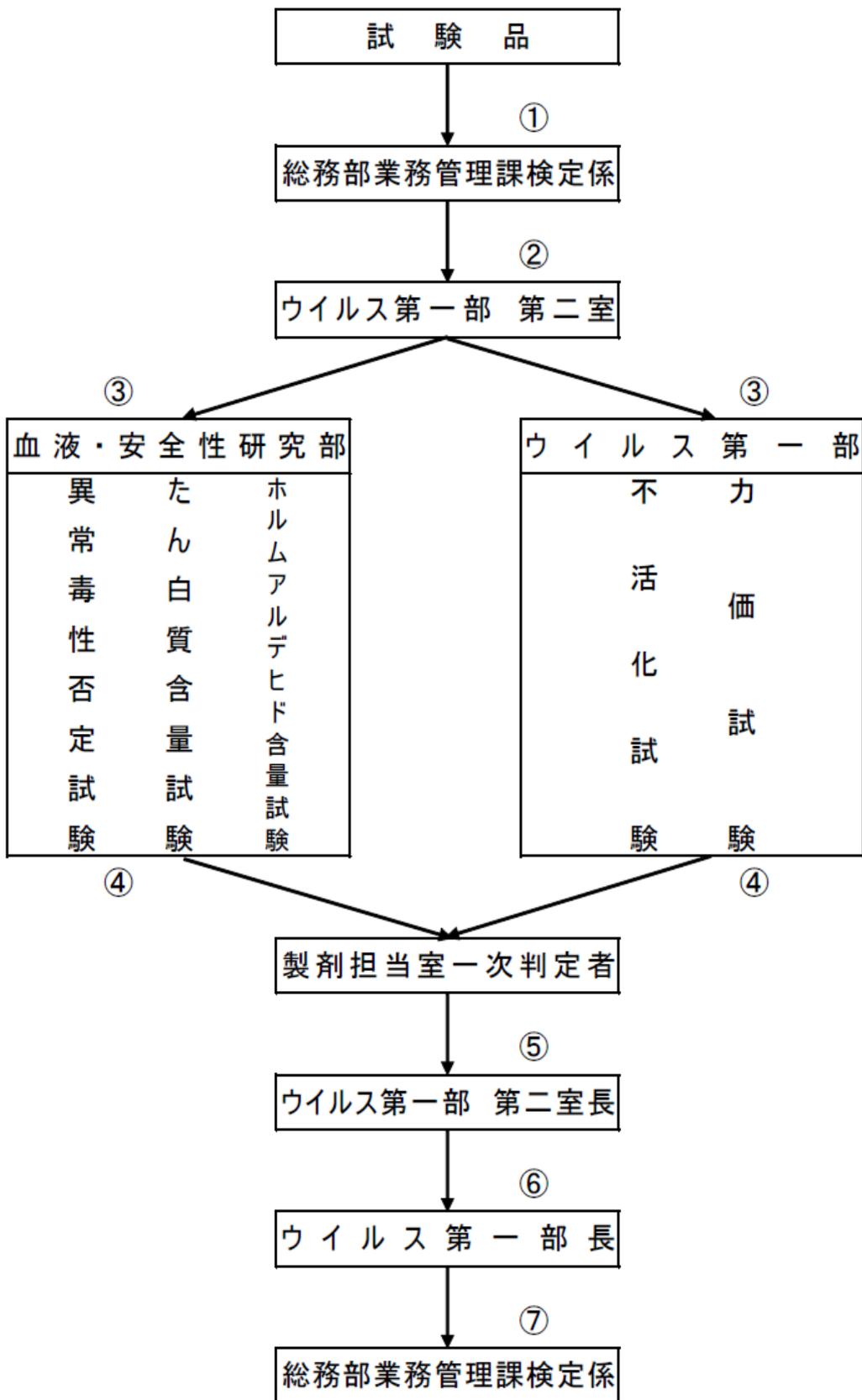
NQC test item	Charge Fee (JY)
Moisture content	83,600
Pyrogen test	162,000
pH	45,100
Staining	111,100
Protein	70,700
Thimerosal	65,800
Formadehyde	56,900
Sterility test	76,100
Detoxification(Diphtheria)	143,500
Detoxification(Tetanus)	135,800
Potency(Diphtheria Antitoxin)	408,500
Diphtheria Potency(mice)	385,100
Diphtheria Potency(GP)	596,600
Tetanus potency(mice)	263,200
Tetanus potency(GP)	786,700
Measeles potency	286,700
Histamine sensitive test	479,200
Body weigh detective unit	64,600
LAL	114,800

圖九、檢定業務之手續流程圖

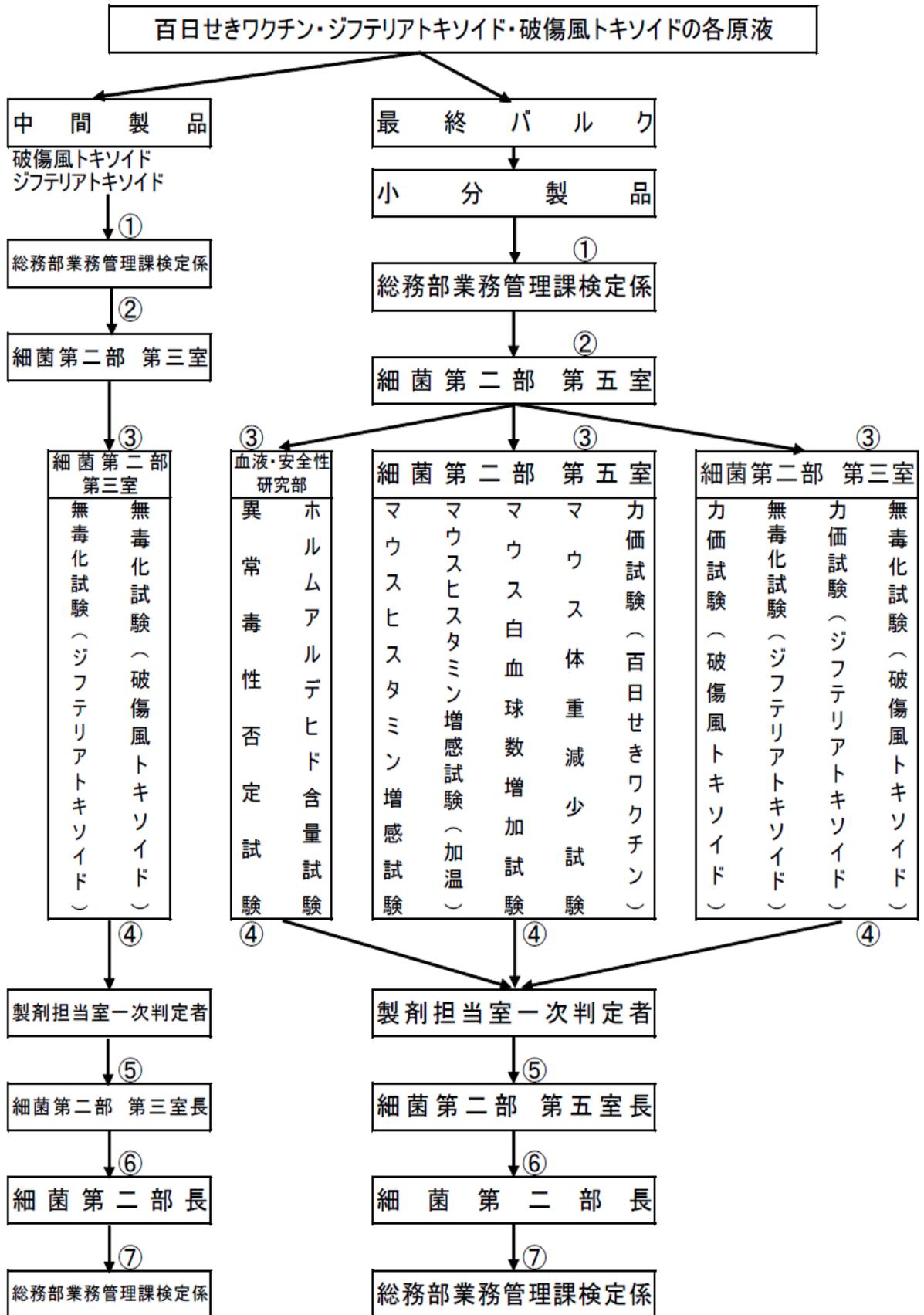


- ① 檢定申請
- ② 監視之員派遣，試驗品之採取、在庫品之封印
- ③ 試驗品及申請書之送付
- ④ 判定之通知（合格證紙之交付）
- ⑤ 判定之通知，封印之解除，合格紙之貼付
- ⑥ 市販品

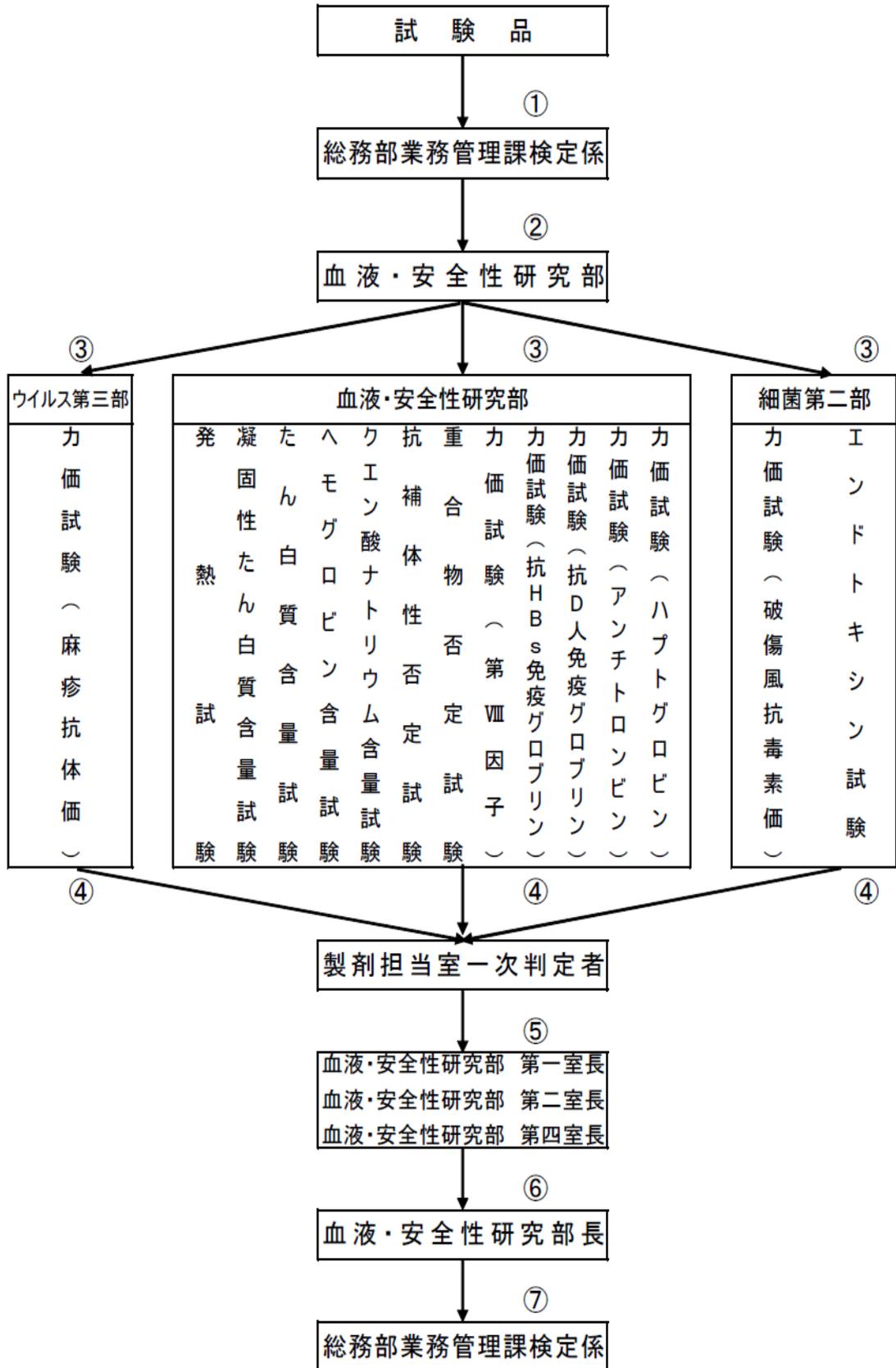
圖十、日本腦炎疫苗國家品質檢驗負責之主辦及協辦單位及其流程



圖十一、DPT 疫苗國家品質檢驗負責之主辦及協辦單位及其流程



圖十二、血液製劑國家品質檢驗負責之主辦及協辦單位及其流程



表六、日本各類疫苗國家品質檢驗負責之主辦單位乙覽表

檢 定 品 目	担 当 部・室
インフルエンザワクチン	インフルエンザウイルス研究センター第三室
インフルエンザHAワクチン	インフルエンザウイルス研究センター第三室
沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)(中間段階)	インフルエンザウイルス研究センター第三室
沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)(最終段階)	インフルエンザウイルス研究センター第三室
乳濁A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)	インフルエンザウイルス研究センター第三室
乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)	インフルエンザウイルス研究センター第三室
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	ウイルス第二部 第五室
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間段階)	ウイルス第三部 第三室
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(最終段階)	ウイルス第三部 第三室
ガスエソウマ抗毒素(ガスエソ抗毒素)	細菌第二部 第三室
乾燥ガスエソウマ抗毒素(乾燥ガスエソ抗毒素)	細菌第二部 第三室
不活化狂犬病ワクチン	ウイルス第一部 第三室
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	ウイルス第一部 第三室
コレラワクチン	細菌第一部 第二室
乾燥ジフテリアウマ抗毒素(乾燥ジフテリア抗毒素)	細菌第二部 第三室
ジフテリアトキソイド	細菌第二部 第三室
沈降ジフテリアトキソイド	細菌第二部 第三室
成人用沈降ジフテリアトキソイド	細菌第二部 第三室
ジフテリア破傷風混合トキソイド	細菌第二部 第三室
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	細菌第二部 第三室
水痘抗原	ウイルス第一部 第四室
乾燥弱毒生水痘ワクチン	ウイルス第一部 第四室
腸チフスパラチフス混合ワクチン	細菌第一部 第二室
精製ツベルクリン(一般診断用)	細菌第二部 第四室
痘そうワクチン(痘苗)(中間段階)	ウイルス第一部 第一室
痘そうワクチン(痘苗)(最終段階)	ウイルス第一部 第一室
乾燥痘そうワクチン(乾燥痘苗)(中間段階)	ウイルス第一部 第一室
乾燥痘そうワクチン(乾燥痘苗)(最終段階)	ウイルス第一部 第一室
細胞培養痘そうワクチン(中間段階)	ウイルス第一部 第一室
細胞培養痘そうワクチン(最終段階)	ウイルス第一部 第一室
乾燥細胞培養痘そうワクチン(中間段階)	ウイルス第一部 第一室
乾燥細胞培養痘そうワクチン(最終段階)	ウイルス第一部 第一室
日本脳炎ワクチン	ウイルス第一部 第二室
乾燥日本脳炎ワクチン	ウイルス第一部 第二室
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	ウイルス第一部 第二室

表七、日本各類疫苗國家品質檢驗定之品目及試驗項目乙覽表

檢 定 品 目	檢 定 基 準
インフルエンザワクチン	3.2.2 たん白質含量試験、3.2.4 ホルムアルデヒド含量試験、3.2.6 不活化試験、3.2.7 異常毒性否定試験、3.2.8 マウス白血球数減少試験、3.2.9 ウイルス含量試験、3.2.10 力価試験
インフルエンザHAワクチン	3.2.2 分画試験、3.2.3 エーテル否定試験、3.2.4 たん白質含量試験、3.2.6 ホルムアルデヒド含量試験、3.2.8 異常毒性否定試験、3.2.9 マウス白血球数減少試験、3.2.10 力価試験
沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) (中間段階)	3.2.2 力価試験、3.2.3 発熱試験、3.2.5 エンドトキシン試験
沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) (最終段階)	3.3.1 アルミニウム含量試験、3.3.2 たん白質含量試験、3.3.6 異常毒性否定試験
乳濁A型インフルエンザHAワクチン (H1N1 株)	1 αートコフェロール及びスクワレン含量試験、2 ホルムアルデヒド含量試験、3 異常毒性否定試験、4 力価試験
乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1 株)	1 スクワレン含量試験、2 異常毒性否定試験、3 力価試験
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	3.4.5 異常毒性否定試験、3.4.7 力価試験—動物試験法
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン (中間段階)	3.3.2.1.1 外来性ウイルス等否定試験—成熟マウス接種試験、3.3.2.1.2 外来性ウイルス等否定試験—乳のみマウス接種試験、3.3.2.1.3 外来性ウイルス等否定試験—モルモット脳内接種試験、3.3.2.2.1 外来性ウイルス等否定試験—ヒト培養細胞接種試験、3.3.2.2.2 外来性ウイルス等否定試験—ニワトリ胚初代培養細胞接種試験、3.3.2.2.3 外来性ウイルス等否定試験—ニワトリ腎初代培養細胞接種試験、3.3.2.3 外来性ウイルス等否定試験—ニワトリ卵接種試験、3.3.3 同定試験、3.3.4 神経毒力試験、3.3.5 ウイルス含量試験、3.3.6 マーカー試験
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン (最終段階)	3.5.1 含湿度試験、3.5.3 力価試験
ガスエソウマ抗毒素 (ガスエソ抗毒素)	3.2.2 たん白質含量試験、3.2.5 異常毒性否定試験、3.2.6 発熱試験
乾燥ガスエソウマ抗毒素 (乾燥ガスエソ抗毒素)	3.2.1 含湿度試験、3.2.3 たん白質含量試験、3.2.5 異常毒性否定試験、3.2.6 発熱試験
不活化狂犬病ワクチン	3.4.3 不活化剤含量試験、3.4.5 異常毒性否定試験、3.4.6 不活化試験、3.4.7 力価試験
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	3.4.1 含湿度試験、3.4.3 たん白質含量試験、3.4.5 異常毒性否定試験、3.4.6 不活化試験、3.4.7 力価試験
コレラワクチン	3.2.2 たん白質含量試験、3.2.4 ホルムアルデヒド含量試験、3.2.6 異常毒性否定試験、3.2.7 マウス体重減少試験
乾燥ジフテリアウマ抗毒素 (乾燥ジフテリア抗毒素)	3.2.1 含湿度試験、3.2.3 たん白質含量試験、3.2.5 異常毒性否定試験、3.2.6 発熱試験
ジフテリアトキソイド	3.2.3 ホルムアルデヒド含量試験、3.2.5 異常毒性否定試験、3.2.6.2 無毒化試験—ウサギ試験、3.2.7 力価試験
沈降ジフテリアトキソイド	3.2.4 ホルムアルデヒド含量試験、3.2.6 異常毒性否定試験、3.2.7 無毒化試験、3.2.8 力価試験
成人用沈降ジフテリアトキソイド	3.2.4 ホルムアルデヒド含量試験、3.2.6 異常毒性否定試験、3.2.7 無毒化試験、3.2.8 力価試験

表八、日本各類疫苗國家檢定之標準期限乙覽表

製劑		標準處理期間 (日)
インフルエンザワクチン		60
インフルエンザHAワクチン		80
沈降インフルエンザワクチン (H5N1株)	中間段階	35
	最終段階	35
乳濁A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)		35
乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)		35
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン		100
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	中間段階	120
	最終段階	60
ガスエソウマ抗毒素 (ガスエソ抗毒素)		70
乾燥ガスエソウマ抗毒素 (乾燥ガスエソ抗毒素)		70
不活化狂犬病ワクチン		70
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン		80
コレラワクチン		60
乾燥ジフテリアウマ抗毒素 (乾燥ジフテリア抗毒素)		70
ジフテリアトキソイド		70
沈降ジフテリアトキソイド		70
成人用沈降ジフテリアトキソイド		70
ジフテリア破傷風混合トキソイド		70
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド		70
水痘抗原		40
乾燥弱毒生水痘ワクチン		60
腸チフスパラチフス混合ワクチン		60
精製ツベルクリン (一般診断用)		80
痘そうワクチン (痘苗)	中間段階	60
	最終段階	60
乾燥痘そうワクチン (乾燥痘苗)	中間段階	60
	最終段階	60
組織培養痘そうワクチン	中間段階	60
	最終段階	60
乾燥細胞培養痘そうワクチン	中間段階	60
	最終段階	60
日本脳炎ワクチン		80
乾燥日本脳炎ワクチン		80
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン		80
肺炎球菌ワクチン		60

(3) 、日本官方在各類疫苗上市後之有效性之監測活動 (postmarketing efficacy evaluation activities) :

日本厚生省國立感染症研究所 (NIID) 肩負疫情管控及生物製劑品質檢測之雙重執掌及任務，對於流行病學與疫苗免疫之有效性之關連性相當重視，定期會作流病與疫苗接種後所誘發之抗體保護力價之消長作嚴密之監控評估，NIID 進行各類疫苗免疫所誘發抗體保護力價進行評估，發現白喉類毒素 (Diphtheria toxoid) 免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 87 %、百日咳 (Pertussis) 疫苗免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 59~93 %、口服小兒麻痺病毒 (Oral polio) 疫苗免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 90 %、麻疹 (Measles) 疫苗免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 90~95 %、德國麻疹 (Rubella) 疫苗免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 90~95 %、Vero 細胞組織培養日本腦炎疫苗 (Vero cell Tissue culture Japanese encephalitis) 免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 89~91 %、破傷風類毒素 (Tetanus toxoid) 免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 70~100 %、卡介苗 (BCG) 疫苗免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 0~80 %、季節性流行性感冒 (Influenza) 疫苗免疫後所誘發中和抗體保護之有效率達 34~80 %，其中流感及卡介苗應特別注意其免疫後涵蓋之保護有效性。反觀國內之國家防疫單位及國家品質檢測單位近年來才開始進行 MMR 疫苗上市後之後市場監測合作計畫，但仍僅限於末效期與冷運冷藏系統間之關連性進行監控，事實上應全面性篩檢疫苗上市後所誘發有效保護力進行評估，尤以卡介苗、百日咳及日本腦炎疫苗實際之免疫效果進行血清學中和抗體力價

之調查，確認其與流行病學疫情上升間之關連性，以確保嬰幼兒接種有效之疫苗，以抵抗及耐過疾病之感染。

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

2006 年日本停止鼠腦來源之日本腦炎疫苗在嬰幼兒例行性接種計畫之決定，即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，日本厚生省健康局結核感染症課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。厚生省健康局結核感染症課結合日本厚生省醫藥食品局、PMDA 及 NIID 等機構提供之資訊，進行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)。然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。

(5)、現階段日本腦炎病毒在流行病學上之探討：

日本腦炎是一種經由日本腦炎病毒感染所造成的一種疾病，經病媒蚊叮咬而傳染給人，日本腦炎病毒造成嚴重之神經失調腦炎及脊髓炎，主要發生於中國、東南亞國家及印度，然絕大部分

之病例發生在南亞、東亞及東南亞，最近之日本腦炎病患曾發生於澳洲之北部。1960 年代在日本每年約超過 100 例以上之感染，1960 年代中期日本腦炎感染之發生率明顯地減少，每年少於 10 例病例之感染，然而豬高百分比之日本腦炎病毒（JEV）血清反轉率（seroconvert），因此日本腦炎病毒（JEV）仍環繞於日本國內絕大部分區域，雖然不知造成日本腦炎病例感染率降低之原因，但建立日本腦炎疫苗接種計畫、分開養豬場合居住區域及改變在稻米種植之步驟，極可能是主要造成日本腦炎感染之發生率明顯地減少之 3 因子。另日本官方為更進一步瞭解及探討環境週遭之日本腦炎相關感染原及保毒者而進行「伴侶動物與野生動物在日本腦炎感染症狀之調查」相關研究，其研究報告顯示除已知之豬、馬、野鳥及鴨為 JEV 之保毒動物外，研究亦發現鼬鼠(Weasel) 感染率為 100%、黃鼬（yellow marten）為 100%、狐(Northfox) 為 100%、狸(Nyctereutes procyonoides) 為 63%、浣熊（raccoon dog）為 50%、鹿(deer) 為 94%、蝙蝠(bat) 為 33%、貂(Japanese mink) 為 100%及野豬為 63~83%間（如表九），伴侶動物犬在日本腦炎病毒感染症狀之調查結果發現 JEV 感染在街市犬隻之感染率為 23.9%、在住宅區犬隻之感染率為 20.7%、在農村區犬隻之感染率則為 42.8%（如表十），又以犬隻之飼養環境區分進行 JEV 感染症狀之調查，結果發現養殖於室內之犬隻 JEV 之感染率為 25%，而養殖於室外之犬隻 JEV 之感染率則高達 45%之感染率。日本腦炎病毒感染犬隻之地域性分析發現，北海道之室外飼育犬隻之感染率為 0%、東北區域室外飼育犬隻之感染率為 9%、四國及九州室外飼育犬隻之感染率分別為 75%及 77%，而農村飼育犬隻之感染率顯著高於都市。

另日本官方亦進行其國內日本腦炎病毒株基因型(JEV Genotype)之 Shift 分析，一般 JEV 基因型分為五個型，即 Type I、Type II、Type III、Type IV 及 Type V，日本國內過去從野豬及豬分離之日本腦炎病毒株基因型以 Type I 最多，少部分分離到 Type III、然近期之研究調查結果顯示日本腦炎病毒基因型發生 Shift 現象，其國內分離之 JEV genotype 已由 Type I shift 轉成 Type III，其可能發生之途徑有兩個，一為 1990 年由東南亞感染藉由 jet stream 傳播日本五島列島，另則為 Type III 之 subtype 在中國繼續進化傳播日本。

表九、野生動物感染日本腦炎病毒之血清學調查結果

動物種	検査頭数	陽性頭数	陽性率
ユビナガコウモリ	45	15	33%
イノシシ	27	17	63%
シカ	17	16	94%
アナグマ	4	2	50%
テン	3	1	100%
イタチ	2	2	100%
キツネ	1	1	100%
2008年度調査結果			
アライグマ	68	47	69%
イノシシ	36	30	83%
タヌキ	19	12	63%

表十、伴侶動物犬在日本腦炎病毒感染症狀之調查結果

全体	市街地		住宅地		農村	
	検査頭数	陽性率	検査頭数	陽性率	検査頭数	陽性率
北海道	0	—	8	0.0%	0	—
東北	8	12.5%	54	9.3%	12	0.0%
関東	9	22.2%	33	21.2%	6	16.7%
中部	14	21.4%	69	10.1%	54	31.5%
近畿	12	25.0%	69	18.8%	12	50.0%
中国	10	20.0%	38	21.1%	10	50.0%
四国	4	25.0%	15	73.3%	24	62.5%
九州	11	36.4%	47	38.3%	29	72.4%
沖縄	3	33.3%	9	0.0%	5	0.0%
計	71	23.9%	334	20.7%	152	42.8%

(6)、日本疫苗接種之 ADR 及安全性評估分析

日本國內今年七月及十月間發生 2 例因 TC-JE 疫苗接種誘發急性散發性腦脊髓炎 (Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM) 副作用造成 10 歲小孩死亡之事件，然造成死亡原因與疫苗接種關連性之分析，因造成原因不明、有其分析之複雜及困難性。日本官方自 2009 年 6 月開始使用 TC-JE 疫苗用於日本國內嬰幼兒 EPI 接種計畫，現階段已發生 9 例因接種 TC-JE 疫苗發生嚴重急性散發性腦脊髓炎 (Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM) 之副作用，日本預防接種委員會仍無法排除 TC-JE 疫苗接種之關連性。

另日本國內製造之不活化小兒麻痺病毒疫苗 (Inactive polio virus vaccine) 今年 10 月 19 日亦發生首例因接種該疫苗隔日致死之事件，雖經病因確認因心臟疾病誘發造成，但鑑於該事件發生之同時，因同時亦接種其他疫苗如 DTaP 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，然該報告已確認建議患有先天性疾病如心臟病之嬰幼兒接種該類疫苗前應請醫師先進行安全評估及判斷。國內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、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技術合作資訊之連結及資料分享之伙伴關係。本研修計畫多賴病毒第一部第二室高崎智彥室長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，而日本高度肯定本局在疫苗檢驗專業領域之成就與表現，希望與我方能持續相關合作之技術平台之建立及建置日本國家標準品緊急供應管道，允諾當我方國家標準品供應量不足或品質不穩定時，適時緊急提供該所日本腦炎國家標準品供本局進行 JE 疫苗國家品質之檢驗。

1. 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各類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。
2. 日本政府為確實管控蟲媒病毒之感染，進行各類病毒在流行病學與感染致病機制上之分析與探討，其中日腦病毒與野生動物和伴侶動物犬在流病方面之調查經驗及分析方法值得本署作為日後國內日腦疫苗防疫及流病分析參考依據。
3. 建議本署疾管局應用後市場監控方式，評估台灣現階段使用於嬰幼兒疫苗接種計畫中之各類疫苗抗體保護力價之有效率與流病感染發生率進行評估分析，當各類感染性疾病之發生與流行率並未

增多時，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。

4. 有關疑似疫苗接種所誘發嚴重致死性副作用案例之調查、判定及確認體系，是值得我方學習及參酌之制度，尤以疫苗接種所誘發之嚴重副作用（Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM）與疫苗接種因子關連性之分析特別重要，務必達到專心、費心及同理心來推動本局之品質檢驗業務。。

五、建議

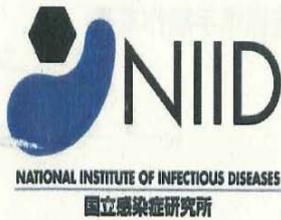
1. 現階段國內疫苗廠將於後年再度以鼠腦製造日本腦炎疫苗，然日本腦炎之副作用與疫苗蛋白質含量具正反應性，若蛋白質含量超過 30 ug/mL 則可能引發嚴重之副作用，即若較安全之細胞組織培養日本腦炎疫苗亦不例外，故建請政府考量接種後之安全性及副作用發生之頻度，評估將日本腦炎疫苗中之蛋白質含量適量降低，本局宜應密切注意未來國內日本腦炎之蛋白質含量與副作用間之關聯性，以確保嬰上市後幼兒接種日腦疫苗之安全性。
2. 建議有關主管單位參酌日本政府在預防接種實施規則中明訂「不適施打疫苗者」及「接種要注意者」之條件，制訂明確之接種定義，將有助於臨床醫師於流感疫苗接種前需針對被接種者健康狀態之予診，以釐清接種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 JEV genotype shift 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。並擴大篩選除豬以外之野生動物和伴侶動物發生日本腦炎病毒感染之比例，不應祇專注於飼養豬隻之血清學調查，建立在流病感染機制，以因應未來相關蟲媒病毒感染發生時進行感染原管控之研究，以確保國民安全免於疾病感染之恐懼。

六、謝誌

本研修計畫多賴病毒第一部第二室高崎智彥室長居中協調及聯繫安排，並給予多方之支持，並於研修後致贈相關檢驗所需之標準品乙批，包含有 10 vials 之 JE referance standard(Nakayama)，3 vials 之 JE referance standard(Beijin-1) 及 1 vials Standard Antiserum (PRNT)。

另一感謝獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)品質管理部 GMP 專家高橋元秀博士 (Dr. Motohide Takahashi) 及日本厚生省國立感染症研究所品質保證室 (Division of Quality Assurance) Dr. Masaki Ochia 及 Dr. Yoshinobu Horiuchi 給予日本 Kaketsuken 參訪行程上之安排及提供最新 WHO Bioassay program(2011 edit)。

七、附録参考文献



標題：日本脳炎不活化ワクチン試験実施標準手順作業書

SOP コード No. : 0302A2A24J00Y001

版 No. : 第 4 版

承認者氏名：西條政幸 ⑩

Vaccine
日本脳炎不活化ワクチン
試験実施標準手順作業書

SOP No.0302A24J00Y001

作成者	⑩	H24.6.11
室長	⑩	H24.6.11
部長	⑩	H24.6.11

不活化ワクチン初の死亡例

ポリオ因果関係は否定的

厚生労働省は24日、ポリオ（小児まひ）の予防接種を受けた乳児が、接種から19日後に死亡したと明らかにした。

ポリオの予防接種では安全性の高い不活化ワクチンが9月から導入されているが、死亡例の報告は初めて。ただ、異常が出るまでに時間がたっており、接種した医師は予防接種との因果関係に否定的な見解を示しているという。厚生労働省は29日に開く検討会で専門家に意見を求める。厚生労働省によると、死亡し

たのは生後6カ月以上1歳未満の女児で、9月上旬に接種を受けた。18日後に鼻血が出て横にしたところ嘔吐

ポリオワクチンの違い

生ワクチン		不活化ワクチン	
経口(2回)	接種方法	注射(4回)	
ポリオウイルスの病原性を弱めて製造	製造方法	ポリオウイルスを不活化、必要成分を取り出す	
まれに飲んだ後に小児まひが起きる	副反応	ワクチンによる小児まひは起きない	
ポリオの流行している国・地域	世界の使用状況	ポリオの流行していない国・地域	

吐。病院に搬送されたが、翌日、低酸素脳症で死亡した。搬送先の医師は吐いた物が気管に入った可能性を指摘している。

ポリオのワクチンはこれまで、ポリオウイルスの病原性を弱めて作った生ワクチンが定期接種されてきたが、ウイルスを体内に入れるため、まれにまひを発症

する危険があった。そのため、ウイルスを殺して（不活化）、必要な成分を取り出した不活化ワクチンの導入を求める声が医療関係者らから相次いでいた。

厚生労働省は不活化ワクチンの方が安全性が高いなどとして、9月1日から定期接種のワクチンを不活化ワクチンに切り替えていた。