

計畫編號：DOH99-DC-2038

行政院衛生署疾病管制局 99 年度科技研究發展計畫

H1N1 新型流感疫苗上市後不良反應監測

研究報告

執行機構：衛生署疾病管制局

計畫主持人：黃婉婷

協同主持人：莊人祥、楊淑兒

研究人員：楊旭文、廖梓淋、吳宛真

執行期間：2010 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
中文摘要	(1)
英文摘要	(3)
壹、前言	(5)
貳、材料與方法	(8)
參、結果	(13)
肆、討論	(16)
伍、結論與建議	(19)
陸、計畫重要研究成果及具體建議	(21)
柒、參考文獻	(22)
捌、圖表	(25)

共 (33)頁

中文摘要

研究目的：如何快速地評估新上市疫苗的安全性是現今公共衛生關注的重要課題。疫苗不良事件由於發生率極低，無法於臨床試驗階段完整評估其安全性，故而在核准上市並大規模使用後，仍需持續監測不良事件。本研究以 H1N1 新型流感疫苗為例，進行上市後疫苗安全之前瞻性、即時主動監測前驅研究。

研究方法：研究監測對象為自 2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 10 月 31 日止，全國年滿 6 個月以上並曾接種至少 1 劑 H1N1 新型流感疫苗之民眾。我們利用身份證字號，將所蒐集之 H1N1 新型流感疫苗接種紀錄，逐筆串聯至中央健康保險局 IC 卡資料庫中，每日上傳之特殊關注不良事件診斷（包括 Guillain-Barré syndrome [GBS]、other demyelinating disease、seizure、encephalitis/myelitis、Bell's palsy、ataxia、anaphylaxis、idiopathic thrombocytopenia）資料；分析則依年齡 6 個月至 17 歲、18 歲以上兩族群，將各項不良事件於特定危險期之觀察值，與同一接種個案自我對照者之觀察值或由歷史世代背景發生率估算出之期望值比較，並以 maximized sequential probability ratio testing（maxSPRT）方法進行統計檢定。

主要發現：截至 2010 年 10 月 31 日止，全國已接種 H1N1 新型流感疫苗 5,691,733 劑，資料庫則已建置 2,514,884（44%）筆 H1N1 新型流感接種紀錄，其中年齡 6 個月至 17 歲族群 1,517,823（41%）筆，18 歲以上族群 997,061（50%）筆。各項不良事件於危險期內之觀察值為 GBS 2 件（對照值 8.2 件）、other demyelinating disease 5 件（對照值 9.5 件）、seizure 67 件（對照值 93 件）、encephalitis/myelitis 4 件（對照值 16.5 件）、Bell's palsy 177 件（對照值 182 件）、ataxia 11 件

(對照值 14.5 件)、anaphylaxis 1 件 (對照值 1.5 件)、idiopathic thrombocytopenia 22 件 (對照值 31 件), 均未超出預期值。目前 H1N1 新型流感接種紀錄登錄仍持續進行中。

結論及建議事項：此次為因應 H1N1 新型流感大流行疫苗接種計畫，所建構之前瞻性疫苗安全主動監測系統，未來可藉由整合其他公衛資料，轉而常規執行國內上市後疫苗安全監測。在此之前，包括：建置即時之疫苗資訊系統以逐筆蒐集接種紀錄、串聯電子病歷或其他資料庫以增加監測效率、規劃溝通策略以有效對大眾傳達專業訊息等，將是有待政府跨部門合作解決之重要課題。

關鍵詞：H1N1 新型流感疫苗、主動監測、疫苗安全

英文摘要

Background and objectives: To timely monitor adverse events following immunization, we conducted a pilot, proof-of-concept study by developing a large-linked database of computerized demographics, vaccinations, and diagnoses to prospectively assess the safety of pandemic A(H1N1) 2009 monovalent vaccines (“2009 H1N1 vaccines”).

Methods: Diagnoses of prespecified neurological, allergic, hematologic, and pregnancy adverse events in the inpatient, outpatient, or emergency department settings were collected from National Health Insurance’s daily updated IC card database by one or more *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* codes, which were linked to the computerized 2009 H1N1 vaccine file by the use of a unique personal identifier assigned to each Taiwan resident. We compared the observed number of adverse events in a postvaccination risk window among the vaccinated with self-controlled or historical comparison groups by age group (0–17 and ≥ 18 years), using maximized sequential probability ratio testing (maxSPRT).

Results: As of October 31, 2010, the vaccine file had recorded 2,514,884 (44%) of 5,691,733 2009 H1N1 vaccine doses administered. The proportion of doses recorded was 1,517,823 (41%) for persons 6 months to 17 years of age and 997,061 (50%) for persons ≥ 18 years of age. Two cases of Guillain-Barré syndrome (8.2 cases expected), 5 cases of other demyelinating disease (9.5 cases expected), 67 cases of seizure (93 cases expected), 4 cases of encephalitis/myelitis (16.5 cases expected), 177 cases of Bell’s palsy (182 cases expected), 11 cases of ataxia (14.5 cases

expected), 1 case of anaphylaxis (1.5 case expected), and 22 cases of idiopathic thrombocytopenia (31 cases expected) were observed within the prespecified risk window after receipt of the first 2009 H1N1 vaccine dose.

Conclusions: Preliminary results from Taiwan's postlicensure active surveillance for 2009 H1N1 vaccine safety indicated no increase in rates for monitored adverse events. This record-linkage vaccine safety surveillance model can be eventually transformed into the country's future routine vaccinovigilance tool to inform regulatory and public health decisions.

Keywords: pandemic H1N1 vaccine, active surveillance, vaccine safety

壹、前言

世界衛生組織於2009年6月11日宣佈H1N1新型流感進入全球大流行階段¹，中央流行疫情指揮中心即於2009年11月1日起，推動全國

「H1N1新型流感疫苗接種計畫」²，由衛生署傳染病諮詢委員會預防接種組規劃H1N1新型流感疫苗優先接種對象，所提供之H1N1新型流感疫苗包括諾華（製造含MF59[®]佐劑之單價不活化疫苗）和國光（製造不含佐劑之單價不活化疫苗）兩廠牌共1,500萬劑，依序分階段開放於學校及全國約2,000多家合約醫療院所提供接種服務。

如何快速地評估新上市疫苗的安全性是現今公共衛生很重要的­一個課題。新疫苗上市前，不良事件（adverse event）主要在第三期臨床試驗階段評估，但由於嚴重不良事件十分罕見，發生率常低於萬分之一，故疫苗不良事件多在核准上市並廣泛使用於大規模族群之後，方才得以發現。此外，疫苗（尤其是流感疫苗）接種者多為疾病發生率與健康人大不相同之高危險族群，直接比較接種者與非接種者之不良事件發生率，常會高估疫苗的危險性（即 confounding by indication）³。

公共衛生部門用來監測疫苗上市後不良事件的方法可分成被動監測以及主動監測兩種。以美國為例，所有懷疑可能與疫苗相關的不良事件均可通報至疫苗不良事件通報系統（Vaccine Adverse Event

Reporting System, VAERS) ⁴，但此被動監測系統同時也存在低通報率、資料不全、以及偏差通報等限制。美國疾病預防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 與八家醫療保險機構合作的疫苗安全資料連結網 (Vaccine Safety Datalink, VSD) ⁵ 可執行上市後疫苗不良事件主動監測，但使用傳統的流行病學分析方法，從新疫苗上市到主動監測發現相關不良事件所需時間過長，在時效上常難以滿足早期發現相關不良事件的期待。VSD 近年來開始利用 Rapid Cycle Analysis (RCA) 來即時評估疫苗不良事件 ⁶。RCA 使用 maximized sequential probability ratio testing (maxSPRT) 方法 ⁷，對疫苗與特定不良事件間的相關性，進行即時的序列假說檢定。此方法曾成功地在新疫苗 measles, mumps, rubella, and varicella (MMRV) 上市後，早期偵測出與 MMR 和 varicella 同時注射相比，MMRV 接種者有較高的機率在 7 到 10 天之後發生熱痙攣 (febrile convulsions) ⁸。VSD 也在 2005/06 到 2007/08 年流感季時，前趨研究如何使用 RCA 來即時監測季節流感疫苗的不良事件 ⁹。

美國在 1976 年為因應可能的流感大流行，對全國超過 4 千萬人進行了大規模的豬流感疫苗 (A/New Jersey/1976) 接種，該疫苗之後被發現與 Guillain-Barré syndrome (GBS) 相關 ¹⁰。GBS 為疑似免疫反應所造成之可逆性週邊神經發炎，臨床上可引起四肢癱瘓甚或呼吸衰竭，在未施

打疫苗者身上，發生率約為每年每 10 萬人 2 例。除 GBS 可能與 1976 年豬流感疫苗相關外，中樞神經免疫疾病（demyelinating diseases）、顏面神經麻痺（Bell's palsy）、痙攣（seizures）、腦炎（encephalitis）、過敏性反應（anaphylaxis/allergic reactions）等，也曾被報告過與季節性流感疫苗有時序上的關係^{11,12}。此外，在短時間內對大規模族群實施疫苗接種，常會發現新的未知不良事件，與常規疫苗接種相比，也較容易發生與疫苗保存、運送或注射的失誤（programmatic or administration error）；且疫苗接種紀錄多半不完整，也增加了評估不良事件的困難度。

本研究配合中央流行疫情指揮中心之「H1N1 新型流感疫苗接種計畫」，新建置一大型串聯資料庫（large-linked database, LLDB），並前瞻性進行 H1N1 新型流感疫苗上市後疫苗安全之即時主動監測。研究目的為：（1）即時發現 H1N1 新型流感疫苗接種者之臨床重要不良事件；（2）快速評估不良事件是否與 H1N1 新型流感疫苗相關；（3）評估 H1N1 新型流感疫苗接種者 GBS 與其他特殊關注不良事件發生率。

貳、材料與方法

監測族群與期間

監測族群為年齡 6 個月以上，曾接種 H1N1 新型流感疫苗之民眾，將區分成年齡 6 個月至 17 歲，以及 18 歲以上兩組世代，監測時間則自 2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 10 月 31 日止。

監測資料來源

疫苗接種紀錄：疫苗接種紀錄來源有二：民眾於合約醫療院所接種者，其接種紀錄來自中央健康保險局 IC 卡上傳資料庫；於大型接種站（如災區接種站、學校、醫療及防疫人員集體接種）接種者，接種名冊則每日傳真回疾病管制局疫情中心後，由人工逐筆建檔至資料庫。接種紀錄核心資料欄位包括個人身份證字號、出生日期、性別、就醫（接種）日期、醫事機構代號（接種地點）、及疫苗廠商名稱（Novartis「疫苗代碼 X000091221」或 Adimmune「疫苗代碼 X000090238、X000090221」區分）。

孕婦身分認定：由於資料庫欄位並未登錄最末次月經日（last menstrual period），因此我們認定年齡為 15 至 49 歲之女性（即台灣育齡婦女之定義），凡於接種日期前後 60 日，曾接受產前檢查者（主次診斷代碼

為 V22*，V23*），則該次接種身分即為孕婦。

特殊關注不良事件：將利用中央健康保險局每日 IC 卡上傳資料庫，針對數項特殊關注不良事件（表一），利用相對應國際疾病分類碼

(International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical

Modification, ICD-9-CM) 進行即時監測。核心資料欄位包括國際疾病分類號（門診）或主次診斷代碼（住院）編有表二所列 ICD-9-CM 或 exclusion codes 任一分類碼者，該國際疾病分類碼與其就診診次之身份證字號、出生日期、性別、醫事機構代號、就醫科別、就醫日期（門診）或入院日期（住院）。

資料分析

本計劃將利用身份證字號，串聯不良事件個案核心資料至其疫苗接種紀錄。分析方法主要將採用病例個案自我對照法（self-controlled case series, SCCS），檢定在同一個案身上，不良事件發生在疫苗接種後危險期（risk window）內的機率，是否較發生在不相關的對照期（control window）為高^{7,13}。SCCS 分析法只需收集病例資料，節省了收集非病例對照者資料的時間；此外，同一病例個案本身即為自己的對照

組，可修正固定之干擾因子，如性別或本身有無慢性疾病等對相關性評估的影響。

各項欲監測不良事件的危險期與對照期，經文獻回顧與考慮可能病態生理機轉之後，選定如表二。前瞻性即時監測為了資料收集與分析的時效性，多半選擇個案接受疫苗注射前作為對照期，另考慮到少數病患在經歷某些可能被認定為不良事件的疾病之後，可能選擇性地延遲疫苗施打時間（健康施打者效應，healthy vaccine effect）¹，故將疫苗注射前 14 天排除於對照期之外。若該監測之特殊關注不良事件，曾於疫苗接種之前發生過時，會被當作是該疫苗接種的適應症（如癲癇）或禁忌症（如 anaphylaxis），或該不良事件有季節性分布（如 GBS）時，則選擇疫苗注射後作為對照期。

我們使用 binomial maximized sequential probability ratio testing（binomial maxSPRT），對上述特殊關注不良事件，每週前瞻性（prospectively）進行統計檢定，計算資料截止時間點 t 的統計檢定值 log likelihood ratio（LLR）⁷：

$$\text{LLR}(t) = \max_{H_a} \ln \left(\frac{P(ct | H_a)}{P(ct | H_0)} \right) = \max_{RR > 1} \ln \left(\frac{P(ct | RR > 1)}{P(ct | RR = 1)} \right) \quad (1)$$

監測期間，若於分析時間點 t 於對照期觀察到的不良事件事件數

為 c ，危險期觀察到的不良事件數為 d ，而危險期與對照期觀察天數比為 r ，則：

$$\text{Relative risk (RR)} = \frac{dr}{c} \quad (2.1)$$

$$\text{LLR} = d \ln\left(\frac{d}{c+d}\right) + c \ln\left(\frac{c}{c+d}\right) - d \ln\left(\frac{1}{r+1}\right) - c \ln\left(\frac{r}{r+1}\right) \quad (2.2)$$

除病例個案自我對照分析方法外，我們也將接種個案於危險期內之不良事件觀察值，利用 Poisson maxSPRT 方法，與年齡別歷史世代背景發生率估算出之期望值進行統計檢定。與 binomial maxSPRT 相比，Poisson maxSPRT 檢定效力較高，且對極罕見之不良事件如 GBS、anaphylaxis 等，有較高的機會可在監測早期即時發現疫苗與不良事件的相關性。缺點則是此利用歷史世代背景發生率作為對照族群的分析方法，無法如 SCCS 方法般，可校正不同個案間不良事件背景值的差異。Poisson maxSPRT 檢定假設於疫苗注射後危險期內，實際觀察到的不良事件數為 d ，而預期觀察值為 μ ，則：

$$\text{RR} = \frac{d}{\mu} \quad (3.1)$$

$$\text{LLR} = (\mu - d) + d \ln\left(\frac{d}{\mu}\right) \quad (3.2)$$

在監測期間，若當週資料檢定結果顯示 LLR 大於該不良事件之安全閾值（critical value）時，則拒絕虛無假設（null hypothesis），代表疫苗與該不良事件可能相關；若累積總不良事件數達到監測上限值（upper limit），或監測直至 2010 年 10 月 31 日止，LLR 仍未達該不良事件之安全閾值時，則無法拒絕虛無假設。安全閾值的選擇決定於疫苗建議施打族群該不良事件背景發生率⁷，我們利用中央健康保險資料庫自 2004 年 1 月 1 日起至 2008 年 7 月 31 日止之歷年申報資料，計算出之各項特殊關注事件年齡別背景發生率¹⁴，與假定第 1 劑總接種劑數為 1,000 萬劑（年齡 6 個月至 17 歲和 18 歲以上各接種 500 萬劑）所計算出之監測上限值和安全閾值，在 type I error (α) 為 0.01 時如表三之一；若依接種疫苗種類區分為含 MF59[®] 佐劑與不含佐劑疫苗，且各種疫苗第 1 劑總接種劑數均為 500 萬劑（年齡 6 個月至 17 歲和 18 歲以上各接種 250 萬劑）時，所計算出之監測上限值與安全閾值 ($\alpha=0.01$) 則如表三之二。

叁、結果

全國各 H1N1 新型流感疫苗接種合約院所，每日均依接種日期、接種對象身份別、疫苗廠牌、疫苗劑型、接種劑次、院所代碼，通報疫苗接種總劑數至衛生署疾病管制局之流感疫苗資訊系統 (Influenza Vaccine Information System, IVIS)，自 2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 10 月 31 日止，流感疫苗資訊系統資料顯示，全國已接種 H1N1 新型流感疫苗 5,691,733 劑 (國光廠牌疫苗 5,144,362 劑，諾華廠牌疫苗 548,667 劑)。本計劃執行過程所建置之大型串聯資料庫，則已逐筆建檔 H1N1 新型流感疫苗接種記錄 2,514,884 (44%) 筆，其中 1,064,928 筆來自中央健康保險局每日健保 IC 卡上傳紀錄，1,126,027 筆來自校園學生接種名冊，323,929 筆來自醫療防疫人員於大型接種站接種名冊。依年齡別區分，年齡 6 個月至 17 歲族群已建檔 1,517,823 (41%) 筆，18 歲以上族群已建檔 997,061 (50%) 筆。已建檔之接種紀錄描述分析如表四。

研究選定之 8 項特殊關注不良事件，以病例個案自我對照或歷史背景發生率對照，每週進行 binomial 或 Poisson maxSPRT 統計檢定。由於並無任何一項不良事件累積總事件數達到其預先選定之監測上限值，故統計分析持續至 2010 年第 44 週止。所有 H1N1 新型流感疫苗之分析結果如表五之一，除 GBS 和 anaphylaxis 於病例個案自我對照分析中之對照期並未觀察到該事件發生外，所有次分析項目之統計檢定值 (LLR) 均未高於該不良事件之安全閾值；其中，病例個案自我對照分析中之 other demyelinating disease (年齡 18 歲以上)、Bell's palsy (年齡 6 個月至 17 歲) 和 ataxia (所有年齡別)，以及歷史背景發生率對照分析中之 Bell's palsy (年齡 6 個月至 17 歲、18 歲以上)，於危險期之觀察值雖高出對照 (期望) 值，但無顯著統計意義；其餘

不良事件於危險期內之觀察值均未超出對照（預期）值。

研究蒐集資料再依含 MF59[®]佐劑與不含佐劑之 H1N1 新型流感疫苗種類分析，結果分別如表五之二與表五之三所示。在含 MF59[®]佐劑 H1N1 新型流感疫苗接種者（表五之二）中，seizure（年齡 18 歲以上）和 ataxia（所有年齡別）兩項不良事件，在使用病例個案自我對照法分析時，其危險期之事件觀察值高於對照值；ataxia（所有年齡別）於歷史背景發生率對照分析時，危險期之事件觀察值亦高於預期值，然而，上述子項目檢定結果均無顯著統計意義；在不含佐劑 H1N1 新型流感疫苗接種者（表五之三）中，other demyelinating disease（年齡 18 歲以上）、Bell's palsy（年齡 6 個月至 17 歲、18 歲以上）、ataxia（所有年齡別）等不良事件，在病例個案自我對照法分析中，其危險期之事件觀察值均高於對照值；Bell's palsy（年齡 6 個月至 17 歲、18 歲以上）在使用歷史背景發生率對照分析時，危險期之事件觀察值亦高於預期值，不過，這些子項目檢定也無統計顯著意義。其餘各項不良事件依疫苗種類與年齡別次分析，均未發現於危險期內之觀察值超出對照（預期）值。

我們以 ataxia（所有年齡別）為例，將使用病例個案自我對照法，於監測期間每週序列分析結果，圖示如圖一。在「H1N1 新型流感疫苗接種計畫」開始初期，疫苗接種劑數仍屬少量時，監測觀察值與對照（預期）值之相對危險值（relative risk）增加快速；隨著疫苗接種劑數增加，可觀察到前述相對危險值逐漸穩定並趨近於 1（圖一）。

依表二所列之各項特殊關注不良事件之危險期，計算 H1N1 新型流感疫苗接種者於上述接種後危險期內之不良事件發生率（每年每 10 萬人發生件數）為：GBS 0.69 件（95% 信賴區間 [confidence interval,

CI] , 0.08–2.50) 、 other demyelinating disease 1.73 件 (95% CI 0.56–4.03) 、 seizure 121.63 件 (95% CI 94.27–154.47) 、 encephalitis/myelitis 1.38 件 (95% CI 0.38–3.54) 、 Bell’s palsy 61.21 件 (95% CI 52.52–70.92) 、 ataxia 3.80 件(95% CI 1.90–6.81) 、 anaphylaxis 4.84 件(95% CI 0.12–26.97) 、 idiopathic thrombocytopenia 7.61 件(95% CI 4.77–11.52) 。

肆、討論

截至 2010 年 10 月 31 日止，我們依年齡別分析已建置之超過 250 萬筆 H1N1 新型流感接種紀錄，包括 GBS、other demyelinating disease、seizure、encephalitis/myelitis、Bell's palsy、ataxia、anaphylaxis、idiopathic thrombocytopenia 在內之特殊關注不良事件，其於危險期內之觀察值，均未超出對照（預期）值，雖然 H1N1 新型流感接種紀錄登錄仍持續進行中，但這項初步分析顯示 H1N1 新型流感疫苗安全性，也支持中央流行疫情指揮中心之「H1N1 新型流感疫苗接種計畫」。

世界各國除了藉由原有之自發性通報系統，被動監測 H1N1 新型流感疫苗安全外，包括歐洲疾病控制及預防中心主導、由 9 個歐洲國家共同合作的 Vaccine Adverse Event, Surveillance and Communication (VAESCO, 1.2 億筆 H1N1 新型流感疫苗紀錄)^{15,16}，美國的 VSD Project (157 萬筆紀錄)、Defense Medical Surveillance System (DMSS, 128 萬筆紀錄)、Veteran's Affair Database (VA Database, 33 萬筆紀錄)、Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS, 308 萬筆紀錄)、Indian Health Service (IHS, 32 萬筆紀錄)、Post-Licensure Rapid Immunization Monitoring System (PRISM, 255 萬筆紀錄)，¹⁷ 也同樣利用大型串聯資料庫和 RCA 分析方法，來即時評估 H1N1 新型流感疫苗安全。上述前瞻性監測結果，除 VSD 發現 Bell's palsy、DMSS、VA、IHS 發現 thrombocytopenia/idiopathic thrombocytopenic purpura 與接種 H1N1 新型流感疫苗可能相關外，¹⁷ 其他尚未發現該疫苗有新的安全疑慮。本研究預期可完成約 400 萬筆 H1N1 新型流感疫苗接種紀錄建置後，將是全世界單一國家、單一串聯資料庫所能提供之最大 H1N1 新型流感疫苗接種世代。

本研究結果主要有以下幾項限制：首先，即時分析監測資料的可行與否，部分仰賴能否取得即時的疫苗接種與不良事件診斷紀錄。中央健康保險局的 IC 卡資料為每日上傳至資料庫，在取得不良事件診斷的即時性較無疑慮；相反的，由於大部分的 H1N1 新型流感疫苗是在大型接種站或校園集體接種，接種紀錄因需人工逐筆建檔導致資料取得時效性較差，且紙本接種名冊內容多所缺漏，也影響了分析結果的代表性。第二，中央健康保險局每日 IC 卡上傳的診斷資料，與實際臨床診斷相符程度尚未經過驗證，各不良事件診斷碼在不同診斷場所（住院、門診、急診）之敏感度（sensitivity）與特異度（specificity），都可能對相對危險性的評估有不等程度的影響，未來如欲應用該 IC 卡上傳資料進行常規監測，應事先或同時進行上傳診斷正確性之評估。第三，分析所使用的病例個案自我對照研究法，雖然可以校正固定干擾因子，但對於縱向、隨時間變動的其他干擾因子，如：季節性，無法於前瞻性監測時進行校正，另需於季末總分析（end-of-season analyses）時，以個案中心研究法（case-centered approach）¹⁸ 或多變項回歸分析進行校正。最後，RCA 方法主要適用於監測罕見、且接種至發病間隔較短的特殊關注不良事件，期望能藉由在接種計畫剛開始時，早期發現這類於接種後急性期（接種後 1 個月之內）發生的不良事件可能與疫苗相關，進行必要之風險管理計畫，以避免更多的接種後副作用發生；相反的，預定監測的特殊關注不良事件若發病間隔較長，不僅統計檢定效力較差、監測過程可能的干擾因子更多、且監測即時性亦較差。

作為台灣未來利用大型串聯資料庫進行前瞻性疫苗安全監測的前趨概念計畫（proof-of-concept pilot project），此監測系統在執行過程也展現了其在選擇特殊關注不良事件上的彈性（flexibility）。

2009/10 流感季實行「H1N1 新型流感疫苗接種計畫」之過程中，自發性通報（被動監測）系統曾出現接種該疫苗是否與暫時性血小板低下症（idiopathic thrombocytopenia）相關之安全疑慮，研究團隊很快地選定該疾病之標準診斷碼（ICD-9-CM codes 287.3, 287.31, 287.5）並加入特殊關注不良事件之前瞻性監測清單中，以快速評估該不良事件是否與 H1N1 新型流感疫苗相關。未來若此主動監測系統可應用於其他常規疫苗之上市後安全監測，針對監測過程發現之安全疑慮訊號，應建立標準調查流程，內容至少應包括不良事件接種至發病間隔之時間聚集分析、高危險族群或其他族群分層次分析、以及取得接種個案病歷以釐清診斷之正確性等步驟。

伍、結論與建議

H1N1 新型流感是人類有史以來首次能夠以疫苗控制之流感大流行；為因應此次大流行，台灣亦同步監測並評估 H1N1 新型流感疫苗安全，本研究即為配合「H1N1 新型流感疫苗接種計畫」進行之前瞻性、多面向之上市後疫苗安全監測體系之其中一部分。計畫執行之主動監測，迄今已前瞻性蒐集超過 250 萬筆 H1N1 新型流感疫苗接種紀錄，資料分析結果並未發現選定之特殊關注不良事件，與接種 H1N1 新型流感疫苗有顯著統計相關，為國內除了被動監測（自發性通報）、預防接種受害救濟專家審議外，另項支持 H1N1 新型流感疫苗安全之證據。

近年來，台灣由於不斷有新疫苗引進上市，衛生署傳染病諮詢委員會預防接種組也定期更新疫苗接種指引，於此，疫苗核准上市後，更需持續進行上市後疫苗安全監測，以提供政策制定與評估之參考。衛生署食品藥物管理局、疾病管制局、藥害救濟基金會全國藥物不良反應通報中心基於 H1N1 新型流感疫苗安全監測經驗，正積極規劃整合國內疫苗上市後安全被動監測體系；然而，被動監測係由民眾、公衛人員、醫療人員自發性通報接種後不良事件，通報系統無可避免地會存在包括：低通報率（underreporting）、偏差通報（biased reporting）、較難偵測發病間隔較長之不良事件、以及缺乏適當之對照組以評估因果關係等限制⁴。本研究所規劃之前瞻性、即時主動監測系統運作模式，藉由串聯獨立蒐集之疫苗接種紀錄（暴露）與不良事件（預後）分析兩者相關性，可彌補前述被動監測系統方法學上之限制，也是美國、歐盟等國家除自發性通報外，用來評估 H1N1 新型流感疫苗與其他核准上市疫苗安全之獨立、互補監測系統。

於此，因應本次流感大流行所建構之多面向、主被動疫苗安全監測架構，未來可藉由整合其他公共衛生系統，轉而常規執行國內上市後疫苗安全監測。在此之前，包括：建置即時之疫苗資訊系統以逐筆蒐集接種紀錄、串聯電子病歷或其他健康統計資料以增加監測效率、規劃溝通策略以有效對大眾傳達專業訊息等，將是有待政府跨部門合作解決之重要課題。

陸、計畫重要研究成果及具體建議

1.計畫之新發現或新發明

- (1) 台灣首次使用大型串聯資料庫監測上市後疫苗安全。資料庫目前已登錄 2,514,884 筆 H1N1 新型流感疫苗接種記錄，待完成 569 萬筆 H1N1 新型流感疫苗接種紀錄建置後，將是全世界最大之 H1N1 新型流感疫苗接種世代；
- (2) 至今監測資料顯示 H1N1 新型流感疫苗與監測之特殊關注不良事件無顯著統計相關。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

- (1) 台灣有能力執行可與歐美等國相媲美之上市後疫苗安全監測；
- (2) 藉由獨立蒐集 H1N1 新型流感疫苗接種紀錄與特殊關注不良事件進行主動監測，可彌補通報者主觀認定偏差與低通報率等被動監測之限制；
- (3) 特殊關注不良事件也可發生在未接種 H1N1 新型流感疫苗者身上，此即該事件背景發生率；然主動監測結果顯示於 H1N1 新型流感疫苗接種者觀察到的特殊關注不良事件數，與依背景發生率估算之預期不良事件數相比，統計上並無顯著升高，提供了 H1N1 新型流感疫苗安全之支持證據。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- (1) 上市後監測資料支持 H1N1 新型流感疫苗安全；
- (2) 此主動監測模式，未來可整合其他公衛資料，轉而常規執行國內上市後疫苗安全監測。

柒、參考文獻

1. World Health Organization. Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chen. 11 June 2009. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Available at http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html (accessed November 23, 2010).
2. 中央流行疫情指揮中心：H1N1 新型流感疫苗接種工作手冊。 Available at <http://flu.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=10873&ctNode=3940&mp=150> (accessed November 23, 2010).
3. Fine PE, Chen RT: Confounding in the studies of adverse reactions to vaccines. *Am J Epidemiol* 1992;136:121–35.
4. Varricchio F, Iskander J, DeStefano F, et al: Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:287–94.
5. DeStefano F: The Vaccine Safety Datalink project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:403–6.
6. Lieu TA, Kulldorff M, Davis RL, et al: Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events. *Med Care* 2007;45:S89–95.
7. Kulldorff M, Davis RL, Korczak M, Lewis E, Lieu T, Platt R: A maximized sequential probability ratio test for vaccine and drug safety surveillance. Available at <http://www.populationmedicine.org/content/docs/ku-maxSPRT.pdf> (accessed November 23, 2010).

8. Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al: Measles-mumps-rubella-varicella vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010;126:e1–8.
9. Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, et al: Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: proof-of-concept in the Vaccine Safety Datalink Project. *Am J Epidemiol* 2009;171:177–88.
10. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al: Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105–23.
11. Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P: Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27:2114–6.
12. Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT: a potential signal of Bell’s palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) — United States, 1991–2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:505–10.
13. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P: Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Statist Med* 2006;25:1768–97.
14. Huang WT, Chuang JH, Kuo SH: Monitoring the safety of pandemic H1N1 vaccine. *Lancet* 2010;375:1164.
15. Bryan P, Seabroke S, Davies C: H1N1 vaccine safety: real-time surveillance in the UK. *Lancet* 2010;376:417–8.

16. Dieleman J, Sturkenboom M, Hviid A, et al: European wide study on the association between Guillain-Barré syndrome and new influenza A (H1N1) vaccination. Available at <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/Eurovacine/Documents/0912-eurovaccine-ID21-Dieleman-Guillain-Barre.pdf> (accessed November 26, 2010).
17. National Vaccine Advisory Committee. Report on 2009 H1N1 vaccine safety risk assessment. Available at http://www.hhs.gov/nvpo/nvac/reports/vsrawg_repot_may2010.html (accessed November 26, 2010).
18. Fireman B, Lee J, Lewis N, et al: Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol* 2009;170:650–6.
19. Yih K, Kulldorff M: Three years of rapid cycle analysis — what we've learned and what remains to be done [abstract]. Presented at the Vaccine Safety Datalink Annual Meeting, Atlanta, GA, March 18–19, 2009.

捌、圖表

表一、特殊關注不良事件國際疾病分類碼

Adverse event	ICD-9-CM code(s)	Exclusions
Guillain-Barré syndrome	357.0	IP; first in 1 year
Other demyelinating disease	340*, 341.0, 341.8, 341.9, 357.81, 377.30, 377.31, 377.32, 377.34, 377.39	IP; first in 1 year
Seizure	345*, 780.3, 780.31, 780.39	IP or ED; first in 6 months
Encephalitis/myelitis	323.5*, 323.6*, 323.8*, 323.9, 341.2*	IP or ED; first in 1 year; exclude if associated with any of the following within 0–7 days post encephalitis diagnosis: 047.0, 047.1, 048, 049.0–049.8, 053*–056*, 058*
Bell’s palsy	351.0	First in 1 year
Ataxia	334.3	First in 1 year
Anaphylaxis	995.0, 999.4	IP or ED; first in 6 months
Idiopathic thrombocytopenia	287.3, 287.31, 287.5	First-ever; exclude if associated with any of the following on the same day of diagnosis: 140*–208*, 228*, 279*, 283*, 284*, 286.6, 570*, 571*, 742.59

Abbreviations: ICD-9-CM, *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*; IP, inpatient; ED, emergency department.

表二、特定不良事件危險期與對照期認定

Adverse event	Risk window (days)*	Control window (days)
Guillain-Barré syndrome	+1 to +42	+43 to +84 after 1 st dose (+85 to +126 after 1 st dose if 2 nd dose administered)
Other demyelinating disease	+1 to + 42	-15 to -56 before 1 st dose
Seizure	0 to +7	+8 to +15 after each dose
Encephalitis/myelitis	+1 to +42	-15 to -56 before 1 st dose
Bell's palsy	+1 to +42	-15 to -56 before 1 st dose
Ataxia	+1 to +42	-15 to -56 before 1 st dose
Anaphylaxis	0 to +2	+7 to +9 after each dose
Idiopathic thrombocytopenia	+1 to + 42	+43 to +84 after 1 st dose (+85 to +126 after 1 st dose if 2 nd dose administered)

*Days after 1st H1N1 vaccine dose.

表三之一、預估所有 H1N1 新型流感疫苗第 1 劑總接種劑數為 1,000

萬劑時，年齡別各不良事件背景發生率、監測期望值、與安全閾值

Adverse event	Incidence *	Binomial		Poisson	
		Upper limit	Critical value **	Upper limit	Critical value **
Guillain-Barré syndrome	0.73	40	4.85989	20	<u>5.42270</u>
	2.32				
Other demyelinating disease	1.74	20	4.85204	10	<u>5.26847</u>
	5.95	80	5.11924	40	<u>5.57427</u>
Seizures	280.41	800	<u>5.68788</u>	400	5.98641
	168.00	400	<u>5.54518</u>	200	5.87074
Encephalitis/myelitis	15.29	200	<u>5.51372</u>	100	5.74879
	6.57	80	5.11924	40	<u>5.57427</u>
Bell's palsy	24.76	300	<u>5.54518</u>	150	5.81844
	104.68	1,200	<u>5.79584</u>	600	6.04649
Ataxia	1.39	60	4.96051	30	<u>5.51255</u>
	3.98				
Anaphylaxis	1.93	8	4.15889	4	<u>5.04482</u>
	5.87				
Immune thrombocytopenia	10.48	120	<u>5.37043</u>	60	5.65224
	11.54	120	<u>5.37043</u>	60	5.65224

*Number of events per 100,000 person-years for subjects at ages 6 months to 17 years and ≥ 18 years.

**Critical value at $\alpha=0.01$.

Italics: Primary analyses

表三之二、預估含 MF59[®]佐劑與不含佐劑之 H1N1 新型流感疫苗第 1

劑總接種劑數為 500 萬劑時，年齡別各不良事件背景發生率、監測期

望值、與安全閾值

Adverse event	Incidence *	Binomial		Poisson	
		Upper limit	Critical value **	Upper limit	Critical value **
Guillain-Barré syndrome	0.73	20	4.85204	10	<u>5.26847</u>
	2.32				
Other demyelinating disease	1.74	10	4.15889	5	<u>5.09726</u>
	5.95	40	4.85989	20	<u>5.57427</u>
Seizures	280.41	400	<u>5.54518</u>	200	5.87074
	168.00	200	<u>5.51372</u>	100	5.74879
Encephalitis/myelitis	15.29	100	<u>5.31315</u>	50	5.61884
	6.57	40	4.85989	20	<u>5.42270</u>
Bell's palsy	24.76	120	<u>5.37043</u>	60	5.65221
	104.68	600	<u>5.62593</u>	300	5.93896
Ataxia	1.39	30	4.85204	15	<u>5.35847</u>
	3.98				
Anaphylaxis	1.93	4	n/a [†]	2	<u>4.86978</u>
	5.87				
Immune thrombocytopenia	10.48	60	<u>4.96051</u>	30	5.51255
	11.54	60	<u>4.96051</u>	30	5.51255

*Number of events per 100,000 person-years for subjects at ages 6 months to 17 years and ≥ 18 years.

**Critical value at $\alpha=0.01$.

[†]n/a, not applicable. For small N, small α level and few unexposed per exposed, it may not be possible to reject the null even if all adverse events are among the exposed.

Italics: Primary analyses

表四、截至 2010 年 10 月 31 日止已建檔 H1N1 新型流感疫苗接種紀錄描述 (n=2,514,884)

Characteristic	Number of vaccine doses administered	(%)
Sex		
Male	1,293,722	(51)
Female	1,220,910	(49)
Pregnant	11,316	-
Unknown	252	(<1)
Age		
6 months to 17 years	1,517,823	(60)
≥18 years	997,061	(40)
Number of dose in series		
First	2,347,358	(93)
Second	167,526	(7)
Vaccine type		
Unadjuvanted	2,271,527	(90)
MF59 [®] -adjuvanted	243,356	(10)
Unknown	1	(<1)

表五之一、所有 H1N1 新型流感疫苗特殊關注不良事件前瞻性主動監測結果

Adverse event	Age (years)	No. of 1 st vaccine doses	Upper limit of events	No. of events in risk window	No. of events in control window	RR _B	LLR _B *	CV of LLR _B	No. of events expected in risk window	RR _P	LLR _P *	CV of LLR _P
Guillain-Barré syndrome	All	2,346,661	20	2	0	-	-	4.85989	8.2	0.2	-	5.42270
Other demyelinating disease	0-17	1,355,106	10	1	1	1.0	0	4.85204	2.7	0.4	-	5.26847
	≥18	989,614	40	4	3	1.3	0.07167	5.11924	6.8	0.6	-	5.57427
Seizure	0-17	1,355,106	400	49	64	0.8	-	5.68788	83.2	0.6	-	5.98641
	≥18	989,614	200	18	29	0.6	-	5.54518	36.4	0.5	-	5.87074
Encephalitis/myelitis	0-17	1,355,106	100	4	9	0.4	-	5.51372	23.8	0.2	-	5.74879
	≥18	989,614	40	0	1	0	-	5.11924	7.5	0	-	5.57427
Bell's palsy	0-17	1,355,106	150	47	46	1.0	0.00538	5.54518	38.6	1.2	0.85408	5.81844
	≥18	989,614	600	130	136	1.0	-	5.79584	119.1	1.1	0.48423	6.04649
Ataxia	All	2,346,661	30	11	8	1.4	0.23784	4.96051	14.5	0.8	-	5.51255
Anaphylaxis	All	2,346,661	4	1	0	-	-	4.15889	1.5	0.7	-	5.04482
Idiopathic thrombocytopenia	0-17	1,355,106	60	11	15	0.7	-	5.37043	16.3	0.7	-	5.65224
	≥18	989,614	60	11	16	0.7	-	5.37043	13.1	0.8	-	5.65224

Abbreviations: RR_B, binomial relative risk; LLR_B, binomial log-likelihood ratio; CV, critical value; RR_P, Poisson relative risk; LLR_P, Poisson log-likelihood ratio.

*Since the test statistic was one-sided, the log-likelihood ratio (LLR) was not calculated when the relative risk (RR) was less than 1.0.

表五之二、含 MF59[®]佐劑之 H1N1 新型流感疫苗特殊關注不良事件前瞻性主動監測結果

Adverse event	Age (years)	No. of 1 st vaccine doses	Upper limit of events	No. of events in risk window	No. of events in control window	RR _B	LLR _B [*]	CV of LLR _B	No. of events expected in risk window	RR _P	LLR _P [*]	CV of LLR _P
Guillain-Barré syndrome	All	227,197	10	0	0	-	-	4.85204	0.8	0	-	5.26847
Other demyelinating disease	0-17	64,132	5	0	0	-	-	4.15889	0.1	0	-	5.09726
	≥18	163,053	20	0	0	-	-	4.85989	1.1	0	-	5.57427
Seizure	0-17	64,132	200	3	14	0.2	-	5.54518	3.9	0.8	-	5.87074
	≥18	163,053	100	5	3	1.7	0.25267	5.51372	6.0	0.8	-	5.74879
Encephalitis/myelitis	0-17	64,132	50	0	1	0	-	5.31315	1.1	0	-	5.61884
	≥18	163,053	20	0	1	0	-	4.85989	1.2	0	-	5.42270
Bell's palsy	0-17	64,132	60	1	1	1.0	0	5.37043	1.8	0.6	-	5.65221
	≥18	163,053	300	17	26	0.7	-	5.62593	19.6	0.9	-	5.93896
Ataxia	All	227,197	15	2	1	2.0	0.16990	4.85204	1.4	1.4	0.11335	5.35847
Anaphylaxis	All	227,197	2	0	0	-	-	n/a	0.1	0	-	4.86978
Idiopathic thrombocytopenia	0-17	64,132	30	0	3	0	-	4.96051	0.8	0	-	5.51255
	≥18	163,053	30	1	4	0.3	-	4.96051	2.2	0.5	-	5.51255

Abbreviations: RR_B, binomial relative risk; LLR_B, binomial log-likelihood ratio; CV, critical value; RR_P, Poisson relative risk; LLR_P, Poisson log-likelihood ratio; n/a, not applicable.

*Since the test statistic was one-sided, the log-likelihood ratio (LLR) was not calculated when the relative risk (RR) was less than 1.0.

表五之三、不含佐劑之 H1N1 新型流感疫苗特殊關注不良事件前瞻性主動監測結果

Adverse event	Age (years)	No. of 1 st vaccine doses	Upper limit of events	No. of events in risk window	No. of events in control window	RR _B	LLR _B [*]	CV of LLR _B	No. of events expected in risk window	RR _P	LLR _P [*]	CV of LLR _P
Guillain-Barré syndrome	All	2,119,535	10	2	0	-	-	4.85204	7.4	0.3	-	5.26847
Other demyelinating disease	0-17	1,291,052	5	1	1	1.0	0	4.15889	2.6	0.4	-	5.09726
	≥18	826,560	20	4	3	1.3	0.07167	4.85989	5.7	0.7	-	5.57427
Seizure	0-17	1,291,052	200	46	50	0.9	-	5.54518	79.3	0.6	-	5.87074
	≥18	826,560	100	13	26	0.5	-	5.51372	30.4	0.4	-	5.74879
Encephalitis/myelitis	0-17	1,291,052	50	4	8	0.5	-	5.31315	22.7	0.2	-	5.61884
	≥18	826,560	20	0	0	-	-	4.85989	6.2	0	-	5.42270
Bell's palsy	0-17	1,291,052	60	46	45	1.0	0.00549	5.37043	36.8	1.3	1.06460	5.65221
	≥18	826,560	300	113	110	1.0	0.02018	5.62593	99.5	1.1	0.87701	5.93896
Ataxia	All	2,119,535	15	9	7	1.3	0.12533	4.85204	13.1	0.7	-	5.35847
Anaphylaxis	All	2,119,535	2	1	0	-	-	n/a	1.4	0.7	-	4.86978
Idiopathic thrombocytopenia	0-17	1,291,052	30	11	12	0.9	-	4.96051	15.6	0.7	-	5.51255
	≥18	826,560	30	10	12	0.8	-	4.96051	11.0	0.9	-	5.51255

Abbreviations: RR_B, binomial relative risk; LLR_B, binomial log-likelihood ratio; CV, critical value; RR_P, Poisson relative risk; LLR_P, Poisson log-likelihood ratio; n/a, not applicable.

*Since the test statistic was one-sided, the log-likelihood ratio (LLR) was not calculated when the relative risk (RR) was less than 1.0.

圖一、監測期間利用病例個案自我對照法每週序列分析結果：以 ataxia
 (所有年齡別) 為例

