

世紀傳承

回顧台灣公立疫苗研發製造的歷史軌跡，眾多先人承先啟後，致力於疫苗及生物製劑的研發，守護百年來千萬台灣民眾健康，免於疾病侵襲，疾病管制署編撰台灣百年公立疫苗製造史，深具歷史意義，以期後代緬懷。



防疫視同作戰・團結專精實幹
網址：<http://www.cdc.gov.tw>
民眾疫情通報及關懷專線1922



ISBN 978-956043908-3



9 789860 439083

GPN：1010303169
定價：新臺幣 350 元

防疫風雲系列
004

百年榮耀
世紀傳承

台灣百年公立疫苗製造史



防疫風雲系列 004



衛生福利部疾病管制署

百年榮耀 世紀傳承

1909-2014
台灣百年公立疫苗製造史
A Centennial History of Government-Manufactured
Vaccine Production in Taiwan
100 Years of Glory and Century of Continuity

百年榮耀

從日治時代總督府研究所、熱帶醫學研究所，到二戰結束、政府播遷來台後的台灣省血清疫苗研究製造所、預防醫學研究所，乃至於疾病管制局、疾病管制署，公立疫苗研發與製造，確保了無數台灣人民健康。

隨著時空及環境轉變，台灣公立疫苗走入歷史，幕後英雄傲人成就，值得後人傳誦。

百年榮耀 世紀傳承

1909-2014
台灣百年公立疫苗製造史

A Centennial History of Government-Manufactured
Vaccine Production in Taiwan

100 Years of Glory and Century of Continuity



衛生福利部疾病管制署 編著・出版

2014 年 12 月

序

- 06 蔣丙煌 部長
08 張峰義 前署長

專訪

- 10 郭旭崧 署長

前言

- 17 台灣疫苗發展

濫觴

日治時期台灣疫苗的研製機構與發展（1909～1945）

- 23 ● 第一節 | 細菌學事業初建立
23 一、台灣總督府的免疫學嘗試和血清製造
24 二、高等研究機構台灣總督府研究所
28 三、自製人用血清疫苗與應用
33 四、世界性大流行助長疫苗研製與應用
- 35 ● 第二節 | 中央研究所時期
35 一、改制中央研究所衛生部
37 二、衛生部製販新型製劑
40 三、免疫時代停頓抑或擴張
- 45 ● 第三節 | 戰爭刺激變革
45 一、士林新製造所
48 二、改制熱帶醫學研究所

延續與沉潛

戰後初期轉換（1945～1952）

- 59 ● 第一節 | 國立台灣大學熱帶醫學研究所
59 一、戰後重建
60 二、戰後初期日籍教授留用事件
62 三、細菌血清學科豐富多樣的研究
63 四、產量豐碩士林支所業績
- 68 ● 第二節 | 新單位成立—台灣省衛生試驗所

發揚

血清疫苗研究製造所（1952～1975）

- 75 ● 第一節 | 攜手合作，合併為台灣血清疫苗製造所
- 77 ● 第二節 | 國際援助開啓國產卡介苗製造
- 79 ● 第三節 | 霍亂疫苗投入國內外防疫
- 80 ● 第四節 | 國產製造三合一疫苗
- 81 ● 第五節 | 成立台灣省血清疫苗研究製造所
- 85 ● 第六節 | 製造技術再精進
- 96 ● 第七節 | 興建動物飼養繁殖中心
- 97 ● 第八節 | 建立人才培訓措施
- 98 ● 第九節 | 國產疫苗享譽國際並援助海外

承先啓後

行政院衛生署預防醫學研究所（1975～1999）

- 103 ● 第一節 | 組織升格—改制為「衛生署預防醫學研究所」
- 108 ● 第二節 | 成立第一家公立 GMP 藥廠
- 110 ● 第三節 | 生產技術大突破及新疫苗研發
 - 110 一、破傷風及白喉類毒素生產技術的突破
 - 113 二、凍結乾燥卡介苗問世及菌種確立
 - 115 三、抗蛇毒血清製程的改良
 - 120 四、日本腦炎疫苗製程改良及停產
 - 122 五、非細胞性百日咳疫苗研發
- 124 ● 第四節 | 成立實驗動物中心
- 126 ● 第五節 | 生物製劑檢定的沿革與發展
- 130 ● 第六節 | 抗血清馬匹飼養歷史及沿革

輝煌卓越

衛生署疾病管制局及衛生福利部疾病管制署（1999～至今）

- 137 ● 第一節 | 血清疫苗研製中心成立及其變革
- 143 ● 第二節 | 製造層級再提升—注入新血及通過 cGMP 評鑑
- 146 ● 第三節 | 人用疫苗自製計畫的緣起及前期醞釀籌劃
- 148 ● 第四節 | 人用疫苗自製計畫—廠房興建及技術轉移政策
 - 149 一、原址重建生物製劑廠
 - 149 二、策略轉變：定義為研發及先導工廠
 - 150 三、再變革：建廠地址轉換及朝財團法人形式運作
 - 153 四、生物製劑生產技術轉移予民間企業
 - 155 五、新增技術移轉夥伴—國衛院
 - 156 六、委託生產及承接生物製劑供應的峰迴路轉

- 159 ● 第五節 | 人用疫苗自製計畫—研發政策
 - 159 一、細胞培養日本腦炎疫苗專利及技術移轉
 - 164 二、腸病毒 71 型疫苗研發及臨床試驗
 - 168 三、流感疫苗自製計畫
- 173 ● 第六節 | 產品製程再突破及運銷冷鏈建立
 - 174 一、破傷風產品製程改善
 - 177 二、抗蛇毒血清新藥上市及製程再提升
 - 183 三、冷鏈運輸建立
- 187 ● 第七節 | 產品陸續停產
 - 187 一、霍亂疫苗停產
 - 187 二、破傷風抗毒素及白喉抗毒素停產
 - 188 三、類毒素系列產品停產
- 191 ● 第八節 | 毒蛇飼養管理
 - 193 一、引進現代化毒蛇飼養管理
 - 194 二、毒蛇非籠飼計畫

物換星移

下個百年開始—熄燈號及傳承：技術轉移及委託製造

- 199 ● 第一節 | 規劃技術轉移及委託製造
- 200 ● 第二節 | 抗蛇毒馬血漿生產供應規劃
 - 200 一、后里馬場租約問題
 - 200 二、哥斯大黎加委託製造合作案
 - 202 三、新建國家免疫馬匹畜牧場
- 206 ● 第三節 | 卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造

211 展望

216 大事紀要

222 謝辭

百年防疫護衛人民 公立疫苗功成身退

翻閱衛生福利部疾病管制署血清疫苗研製中心的沿革，可清晰追溯台灣疫苗研發製造技術演進的百年歷史軌跡。從日治時代植基防疫實力，又歷經戰後、政府播遷來台等時期諸般疫情的考驗，乃至於現今將疫苗研發技術移轉民間，為台灣締造百年公立疫苗製造發展史，更反映出台灣公共衛生進步的歷程。先人的耕耘努力，值得後代子孫緬懷及感佩。

疫苗等生物製劑在公共衛生疫病防治上扮演著極為關鍵的角色。台灣在 1895 年後的日治時期，曾爆發天花疫情，接著 1896 年台灣總督府公告種痘規則，鼓勵所有 16 歲以下的青少年接種牛痘，這是台灣有史以來官方首次推廣的全面疫苗接種，深具歷史意義。在當時台灣總督府的主政下，揭開了島內疫苗製作研發的序幕，陸續自製狂犬病疫苗、霍亂疫苗、流行性腦脊髓膜炎疫苗，甚至出口至其他國家，成績斐然。

在疫苗接種制度推廣上，日治時代也奠下了厚實的基礎，透過教育宣導，讓台灣民眾普遍認識疫苗的重要性。1919 至 1920 年之間，亞洲出現大規模霍亂疫情，當時約有 300 萬名台灣人接種霍亂疫苗，自此，預防接種成為了防疫制度中最重要的一環。

二次大戰初期，百廢待興，所幸唯一的疫苗產製機構—熱帶醫學研究所士林支所並未受損，疫苗研發及生產設備均安好，讓疫苗研發產製能夠順利接軌。而且相關的經驗傳承，也讓台灣的疫苗技術在國際舞台上，得以展現實力，締造出疫苗外援的輝煌紀錄，而疾病管制署疫苗工廠在當時也成為全國第一家符合 GMP 規範的公立藥廠。

從防疫角度來看，在大規模疫情爆發時，疫苗成為快速消弭疫情、安定人心的關鍵所在。在台灣自製疫苗及國際疫苗的相互支援及調度運用下，讓國人安然度過好幾次流行性疫情的風暴。以 2009 年全球 H1N1 新型流感為例，當時在短時間內立即成立疫情指揮中心，向國內疫苗廠及國外藥廠緊急採購疫苗，順利推動全民接種疫苗，接種率達到全國人口的 25%，使得台灣該次疫情控制成效獲得國際肯定。

我國疫苗產業政策一直都是以鼓勵民間參與之方式，與產、官、學建立合作機制，進而提高民間廠商研發產製能力，扶持國內生技產業發展。近年來，疾病管制署與國家衛生研究院合作，陸續開發腸病毒 71 型疫苗和 H5N1 新型流感疫苗，並已順利完成人體第 1 期臨床實驗，同時成功技轉給國內生技廠商。此外，國家衛生研究院亦承接了疾病管制署的卡介苗及抗蛇毒血清委託製造案；疾病管制署亦與國立屏東科技大學簽訂了抗蛇毒血漿合作生產計畫，已見上中下游成功合作模式，逐步扶植民間疫苗產業萌發茁壯。

公立疫苗廠現已完成階段性任務，功成身退，儘管熄燈號吹響，但所有曾經參與台灣疫苗製造、辛苦耕耘的功臣們的輝煌事蹟，都被記錄在此書中，並將永遠受到後代推崇。本人謹以此序對他們表達最誠摯的敬意與謝忱。

衛生福利部
部長

蔣丙煌 謹識

■ 研製抗蛇毒血清製劑有成 感佩幕後英雄

台灣地處亞熱帶，適合蛇類等變溫動物繁衍，可說是蛇類繁衍天堂，海蛇、陸生蛇類種類超過 50 種，其中超過三分之一具有致死的毒性，平均每年約一千人意外遭蛇咬傷，需立即給予抗蛇毒血清進行治療。

翻開台灣百年疫苗發展史，可知近百年前台灣各地即常傳出毒蛇傷人意外，儘管當時總督府研究所、熱帶醫學研究所著手研發製作抗蛇毒血清，但受限於品質以及備有毒蛇血清的醫療院所不夠普及，仍不少人死於蛇吻。

據文獻記載，日治時代毒蛇咬人的死亡率是現今的六倍，現今死亡率之下降得歸功於醫療體系的進步、以及公立研發製作高品質的抗蛇毒血清，使得我國成為世界各國毒蛇治療的標竿。

從日治時代總督府研究所、熱帶醫學研究所，到大戰結束、政府播遷來台後的台灣省血清疫苗研究製造所，預防醫學研究所，乃至於疾病管制局、疾病管制署，回顧來時路，公立疫苗持續研發與製造，確實保障了台灣人民的健康。

以抗蛇毒血清為例，從最原始的液態單價抗蛇毒血清，進展至液態雙價抗蛇毒血清，乃至於藥品優良製造規範（GMP）的導入，再邁入真空凍結乾燥劑型的研發產製、第六種抗蛇毒血清（抗鎖鏈蛇毒血清）的問市，看似簡單的演變進化，卻是疫苗中心幕後工作人員歷經一甲子的接續奉獻及努力，所累積的傲人成就。

此外，抗蛇毒血清的使用，因毒蛇種類不同而有所差異，在台灣，不管是臨床毒物專家建議使用量或健保申請使用量，每一病人的使用量一般皆在 1 至 12 劑間，與美國的抗響尾蛇毒血清的使用量則在 20 至 25 劑間相比，足見我國產製的抗蛇毒血清品質之精良。

鑒往知來，疾病管制署撰述這本台灣百年公立疫苗製造史，確實有其必要性，讓更多人瞭解到眾多醫藥公衛學界幕後英雄們的無私奉獻，正因他們的付出，守護著千千萬萬台灣民衆，免於傳染疾病威脅，而抗蛇毒血清的製造更大幅降低毒蛇傷人死亡率。

隨著時空背景的轉變，政府對於公立疫苗政策當然不同於百年前的台灣官方，疾病管制署退居後線，公立疫苗朝向委託製造方向，將技術逐步轉移至民間，厚實我國生技產業的實力。

雖然公立疫苗走入歷史，但百年來曾經為此付出心血的眾多幕後人物不能被後代子孫所遺忘，僅將此書獻給這群曾經參與過、並默默付出耕耘的英雄們。

疾病管制署
前署長

張峰義



回顧百年公立疫苗史 奠定台灣防疫基石

每年十月一日，公費流感疫苗開打，眾多銀髮族至醫療院所接種疫苗，期望避免在流感流行季節裡，感染病毒，身體不適。對於免疫力較孱弱的老人家來說，接種疫苗更是一項重要的自我保護措施，減少因感染流感所引起的肺炎等併發症。疾病管制署署長郭旭崧表示，不容置疑的，疫苗是控制傳染病最有效的方法之一。

在大多數疫苗都採購自國外的今日，一般人很難想像，百年前的福爾摩沙，即日本人殖民台灣時的台灣總督府研究所，便具有研發和製造疫苗的能力。郭旭崧指出，在「台灣百年公立疫苗製造史」這本書裡，可以窺見一段橫跨百年台灣的公共衛生歷史，了解日本和台灣的疫苗專家如何努力地保護台灣民衆免於疫病威脅的恐懼。

防疫如作戰 疫苗視同戰備物資

隨著醫療及公共衛生體系的發展進步，台灣民衆接種疫苗極為便利，不僅是疾病管制署採購的公費常規接種疫苗及計畫型疫苗（如流感疫苗等），也有尚未被納為政府提供的多種疫苗（如輪狀病毒等），可以由民衆視需要自費接種，只要在醫療院

所經過醫師評估後就可以施打。但不可諱言的，在某些急性傳染病流行之際，疫苗會跳脫出一般商品的角色，而成為公共財，且從國安的角度著眼，疫苗更屬於不可或缺的戰備物質。

郭旭崧舉例，2005 年 H5N1 禽流感疫情在東南亞流行時，美國前總統布希在其任內簽署了一紙文件，禁止該國藥廠在所有國民均獲保護前將流感疫苗出口給其他國家，目的就是希望萬一疫情爆發時，美國國民能優先使用該疫苗。當時歐美希望印尼交出病毒株，好讓藥廠研發疫苗，不過遭印尼拒絕，迫使世界衛生組織編列預算，協助印尼和泰國建廠生產疫苗。由此可見，疫苗已儼然成為各國國家安全的一環。

病毒傳播無國界，研製疫苗也無國界，應摒棄私心齊力合作。現今各國莫不結合政府和民間力量共同研製疫苗。以目前全球密切關注的伊波拉病毒疫情來說，此一病毒已出現在非洲 40 年，卻一直未見藥廠研發相關疫苗。但自從今年有美國醫護人員感染後，不但使美國



總統歐巴馬派出軍隊，前往西非協助控制疫情，更促使藥廠加快研發疫苗的腳步，也反映疫苗商業化後現實的一面。

回頭看台灣，疾管署的疫苗工廠，到了 2014 年底就要吹熄燈號。在過去這些年，這疫苗工廠年產 72 萬人次的卡介苗疫苗及 5,000 瓶抗蛇毒血清。不僅我國新生兒都能接種卡介苗，避免遭受肺結核菌的侵襲，還有隨著國人到戶外踏青機會增加，遭受毒蛇咬傷後治療所需的抗蛇毒血清，更能讓傷者遠離死亡的威脅。

■ 疫苗中心步入歷史 諸多不忍不捨

對於疾管署疫苗中心的角色定位，郭旭崧回憶，在張博雅任衛生署署長時，曾向行政院申請預算，希望提撥數十億元，在「五年內興建符合最新優良製造規範之疫苗工廠」，惟幾經周折，再加上當時有「喝牛奶，不一定要自己養頭乳牛」的氛圍，整體計畫由「重建生物製劑工廠」轉變為「興建生物製劑先導工廠」，著重於生物製劑研發而非產製。到了 2000 年李明亮署長時代，他認為未來的先導工廠應朝財團法人形式運作，隸屬於國家衛生研究院，使其營運更具彈性、科技，因此國衛院的疫苗先導工廠逐步成形。後來，在楊志良署長任內，公告自 2015 年 1 月 1 日起，所有西藥製劑製造工廠須全面實施國際 PIC/S GMP 標準，疾管署疫苗工廠因設備老舊而達不到標準，只好接受關廠命運，委託他人製造。

所以在 2012 年由國家衛生研究院承接了疾管署的「卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造案」，疾管署並在 2013 年起



開始規劃並執行「抗蛇毒馬血漿與學術或民間機構合作生產計畫」，預計逐步將抗血漿生產業務委託民間有意願廠商承接，穩定國內疫苗產品之供應。

對於疾管署疫苗工廠即將走入歷史，郭旭崧說：「心中有許多不忍與不捨！」。他指出，疫苗中心早在十年前就已規劃逐步萎縮業務，但相關同仁仍堅守崗位沒有提早跳槽，令人感到萬分的感謝與敬佩。透過閱讀這本疫苗史，郭旭崧認為，可以一窺台灣公立疫苗的百年歷史脈絡，從日治時代疫苗研發先輩的筆路藍縷，一步一腳印奠下百年大基，乃至於近年來疾管署疫苗技術轉移，讓國內生技產業起飛，都有清晰的註解。正所謂「前人種樹、後人乘涼」的況味，在書中皆可細細咀嚼品味。

疾病管制署
署長

郭旭崧

1909

1945

1975

1952

前言

1999

2014



長久以來，疫苗在人類演進史上，即扮演著預防疾病的重要角色。近百年前，台灣流行病曾一度猖獗，當時自製疫苗創下了一段輝煌戰果，幾年前新型流感疫情延燒，自製疫苗再度的在疫情防治上扮演舉足輕重角色，成功圍堵了疫情發展。衛生福利部疾病管制署疫苗中心為目前我國唯一公立生物製劑製造廠，設立時間可上溯至日本殖民時期台灣總督府研究所，早於近百年前即研發、製造、販售疫苗及檢驗試劑，國民政府接收後接續運作，全盛時期製造近 40 種疫苗、生物製劑及檢驗試劑，迄今守護國民健康近一世紀。

台灣疫苗發展

依據組織演變，可分為三階段：



第一階段 (1970 年以前)

製造技術引進 人才培育訓練 自製多種疫苗

第二次世界大戰前，疫病流行，尤其是天花、鼠疫、霍亂、傷寒、副傷寒等傳染病，因此，日本人殖民台灣期間，在台灣總督府下設立台灣總督府研究所，致力研究血清疫苗，以及生產台灣本島所需的疫苗。戰後，除由原士林支所繼續供應疫苗外，另外新設立的台灣省衛生試驗所也加入生產行列。1952 年台灣省政府與台灣大學訂立合作契約，將內部兩單位合併改組為「台灣省政府、國立台灣大學合辦血清疫苗製造所」，設址於台北士林，合作研製全省所需的血清疫苗；此時台灣省人口不斷增加，社會繁榮步向新境界，因而防疫工作相對更形重要；為求事權統一，發揮更高的疫苗供應效率，遂於 1965 年，改由台灣省政府正式獨立接辦，改制為「台灣省血清疫苗研究製造所」。俟至 1966 年，台灣省政府為擴大機關功能，乃採署辦公措施，將「台灣省血清疫苗研究製造所」、「台灣省瘧疾研究所」、「台灣省衛生試驗所」等機構遷駐於南港衛生大樓現址。



第二階段 (1971 年至 1988 年)

國內第一家公立 GMP 藥廠 — 衛生署預防醫學研究所

1971 年行政院衛生署成立，鑒於預防醫學研究對國民健康的重要，於 1975 年將「台灣省血清疫苗研究製造所」升格改制為中央層級的「衛生署預防醫學研究所」，隸屬於行政院衛生署，負責執行我國防疫有關的疫苗製造、研究及檢驗業務。

因應 1982 年 5 月 26 日衛生署發布「優良藥品製造標準 (Good Manufacturing Practice, 簡稱 GMP)」，公告實施 GMP，1985 年進行 GMP 工廠改進工程，終在全體努力下，於 1988 年 6 月成為政府第一家 GMP 藥廠。此時期，除致力於廠房設備的提升，增進產品的品質，提高產能；亦將廠內與 GMP 相關的作業一致化及文件化，不僅避免師徒制傳授的缺點，另可提高製造流程的透明度，使產品品質能夠維持一定的水平。



第三階段（1988 年迄今）

疫苗研發有成 技術移轉民間

1988 年，衛生署為拓展預防醫學業務，復擴編預防醫學研究所，合併加入「台灣省瘧疾研究所」。

1997 年預防醫學研究所體認到計畫整合與管理對疫苗開發與預防接種的重要性，遂提出「人用疫苗自製計畫」，視民間廠商能力與意願，階段性移轉疫苗與血清等生產技術。1999 年 7 月行政院衛生署預防醫學研究所、防疫處及檢疫總所合併成立「行政院衛生署疾病管制局」，2013 年 7 月改制為「衛生福利部疾病管制署」。

在技術轉移方面，2008 年疾病管制局將細胞培養日本腦炎疫苗產製技術移轉授權財團法人國家衛生研究院；2009 年再將細胞培養日本腦炎疫苗產製技術，授權給印度 IIL（Indian Immunologicals Limited）公司，該技術授權案是台灣官方首次將生物製劑生產技術有償授權國外廠商。

因衛生署於 2007 年 12 月 19 日公告實施「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準」（PIC/S GMP）的時程，自 2015 年 1 月 1 日起，所有西藥製劑製造工廠需全面完成實施國際 GMP 標準。疾管署因疫苗工廠硬體老舊，現有廠房已無法完全符合國際 GMP 規定，為配合政策，疾管署疫苗工廠於 2014 年底關廠，故 2012 年起陸續停止生產明礬沉澱破傷風類毒素、吸著白喉破傷風混合類毒素、吸著破傷風白喉混合類毒素（成人用）等 3 種產品，關廠前停止生產卡介苗及抗蛇毒血清製劑。

此外，疾管署積極尋找有意承接疫苗生產業務的廠商，所以在 2012 年由國家衛生研究院承接「卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造案」，並在 2013 年起開始規劃並執行「抗蛇毒馬血漿與學術或民間機構合作生產計畫」，以穩定國內疫苗供應，確保國人用藥權益。

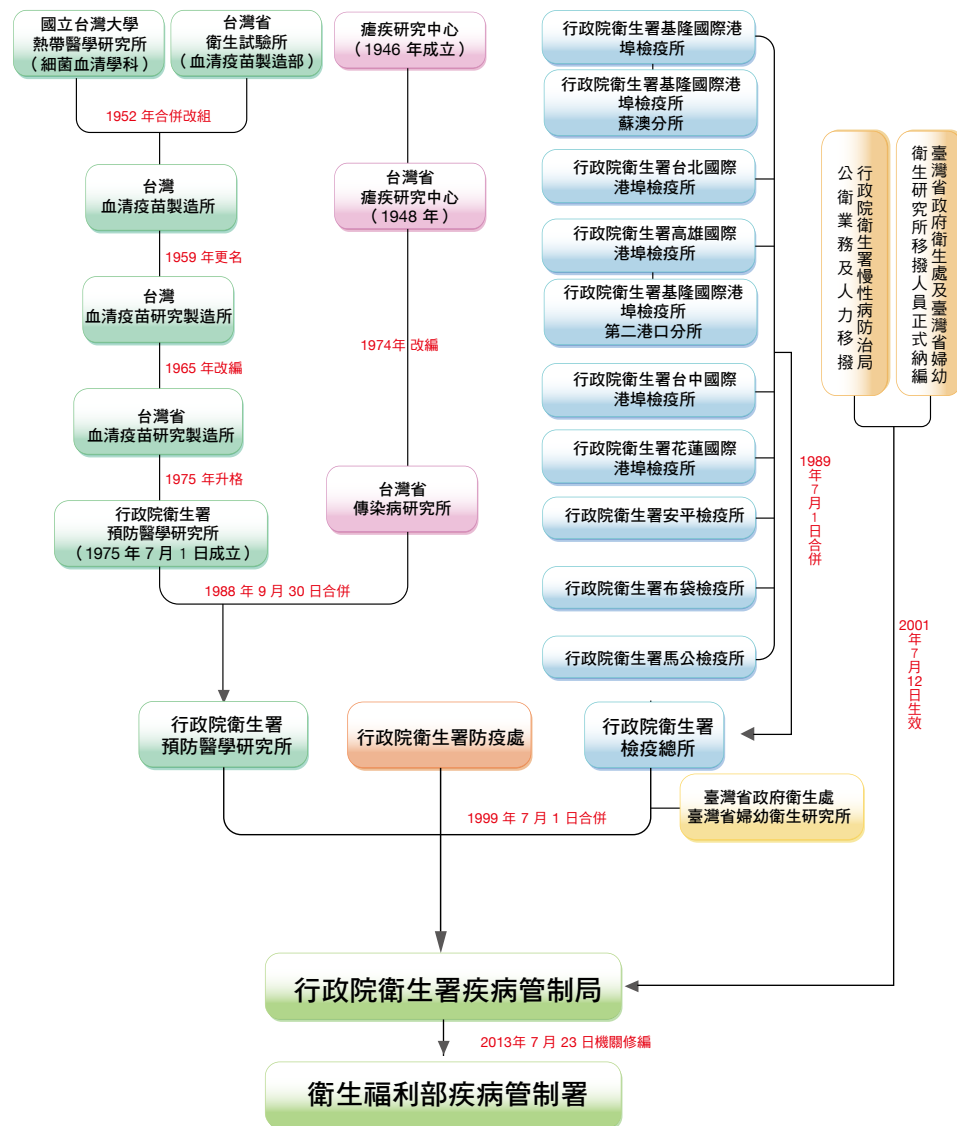


圖 01 衛生福利部疾病管制署沿革

1910

1925

1920

1943

1909 ~ 1945

濫觴

日治時期台灣疫苗的 研製機構與發展

第一節 細菌學事業初建立

第二節 中央研究所時期

第三節 戰爭刺激變革

1930

1940

第一節 | 細菌學事業初建立

一、台灣總督府的免疫學嘗試和血清製造

台灣於 1895 年改隸日本，翌年，台灣總督府即因台灣天花頻發，公告種痘規則，鼓勵所有 16 歲以下男女接種牛痘，這是台灣首見以官方力量主導的全面性種痘行動。同年（1896 年）3 月，「台灣總督府製藥所」成立，主管藥業和病原菌、痘苗等衛生試驗事務。

同年也公告「台灣藥劑師、藥種商、製藥者取締規則」，藥種商販賣品種類中，第一類項目即包含血清等細菌學性預防治療品，而台灣所需的血清疫苗，因之可依台日相關法規輸入、發放。此後，台灣多次向日本購買或輸入多種細菌學性製劑；惟除鼠疫製品外，其他種類的製劑數量並不多。

在民間應用疫苗方面，台南醫院醫員築山揆一等人於 1898 年初研究台南地區的豬疫（豬肺疫、豬霍亂）病原時，已著手應用豬疫血清凝集作用和血清治療試驗。

1899 年，台灣總督府已頒布法令，規範醫師發現疑似狂犬病患時須盡速通報，並盡快接種疫苗，以防止發病和降低死亡率。但當時全日本僅長崎、東京有狂犬疫苗，台灣患者必須盡速搭船前往日本接種。另外，1900 年台灣爆發鼠疫，當時光是大台南地區就有超過 2 萬人接種鼠疫疫苗。

1902 年 3 月，專長細菌學和免疫研究的高木友枝被民政長官後藤新平聘請來台，擔任台灣總督府醫院醫長兼同醫院長、

撰寫人：沈佳姍

學歷：國立政治大學文學博士

現職：中央研究院人文社會科學研究中心博士後研究

近代免疫醫學的先導，可謂是防治天花的牛痘接種法，但此是屬於經驗式的成果，是待 19 世紀後期，法國巴斯德和德國柯霍等人的研究後，才真正揭開近代免疫醫學的序幕。

回顧歷史，殖民時期的台灣總督府即已開始應用近代的細菌學知識，並研究血清疫苗等近代免疫技術；從鼓勵接種牛痘，到藥品輸出入和防疫實驗，均留下歷史文獻記錄，開啟了台灣疫苗發展史的第一章。

台灣總督府技師、台灣總督府醫學校（今台大醫學部）教授兼校長。高木友枝是當時國際知名微生物學者北里柴三郎（德國柯霍的重要弟子）的左右手，曾在日本主持大規模的霍亂血清和鼠疫疫苗接種計畫。

台灣總督府原已非常重視免疫學的防治技術，高木友枝來台任職後，更讓台灣防疫研究進入新紀元。如 1902 年民間醫界建議設置血清藥院；翌年台灣總督府醫學校學生至日本內地參觀長崎醫專、帝國大學與醫學大學等地，並參訪東京的傳染病研究所、血清藥院、疫苗製造所；1903 至 1905 年數次實驗牛疫免疫血清和豬霍亂疫苗，1905 年在阿猴街（屏東）建設「臨時牛疫防遏部附屬牛疫血清作業所」。這是台灣血清疫苗製造機構的開始。

台灣總督府另特別針對台灣產業及衛生研究需要，擬計劃設立科學性的研究所。

二、高等研究機構台灣總督府研究所

1906 年，台灣總督府以有助施政、貢獻熱帶調查研究和科學界等事由，向日本申請創設綜合性的科學研究所。經 1906 年帝國議會同意，從 1907 年度起連續 5 年，共提撥 55 萬圓建設費用，成立「台灣總督府研究所」，所址在今台北市中正區教育部址。興建當時，號稱是連日本內地都還沒有出現的大型綜合性研究所。在全世界各個殖民地有類似設備的，相當罕見，僅美國在菲律賓馬尼拉市 1905 年落成的學術研究所；該研究所的血清製造事業屬該所農務部，主要製造牛疫免疫血清。



動物舍



圖02 台灣總督府研究所全景暨配置（資料來源：上、台灣記憶資料庫，明信片；中、台灣總督府研究所，《大正五年台灣總督府研究所一覽》（1916）；下、台灣總督府研究所，《台灣總督府研究所報告第一回》（1912））

1909年4月，「台灣總督府研究所」開始營運，並持續增建。其由台灣總督直接管理，掌管台灣殖產及衛生的研究、調查、實驗。1913年，主建物大體完工，建地總面積約8,000坪。至1916年，研究所已有本館和附屬舍共四部分建物，多為磚造。本館為二層樓，右側為化學部，左側為衛生學部。

研究所擬創初期，原欲分化學、黴菌（細菌）、動植物等三部。待1909年正式開所，首任所長為高木友枝，一直任職到1919年研究所改制；研究所則分化學及衛生學二部，化學部負責各種物品的化學性試驗暨研究，包括飲食品、毒物、藥物等的衛生化學。衛生學部則執掌：一、細菌學及原生動物學，二、傳染病之病原、病理、預防法及治療法，三、熱帶地衛生，四、藥物學、毒物學，五、家畜傳染病及殖產相關細菌，六、水質細菌學，七、其他衛生等相關研究。原擬「熱帶地特種疾病」一項被刪除。

研究同仁除高木氏，台灣總督府研究所的首屆技師聘任5人，其中3名從事衛生業務。包括：長野純藏（原為神戶病院副院長）、倉岡彦助（善免疫醫學）和黑川嘉雄（動物醫學）。

台灣總督府研究所當時實際業務，都是台灣最緊要防疫事項。1909年初成立時，衛生部分二個研究室，第一研究室立基於細菌學基礎，研究人類病，以部長堀內次雄兼任首長，研究腳氣和腸傷寒（即傷寒）菌等不明的熱性病原，以及腦膜炎病原菌、鼠疫及瘧疾的免疫學說等等。堀內氏並持續在台灣實驗、推廣鼠疫等等的血清疫苗。

第二研究室以黑川嘉雄技師為主任，研究動物病、台灣獸疫種類及預防法；如研製狂犬病預防接種苗，以及本島約三類型的豬痘血清疫苗。而台灣總督府研究所成立不久後，台灣確實開始自行研



圖03 狂犬病預防注射圖（接種在下肩胛）暨一人份狂犬病疫苗（資料來源：（左）北里研究所編，《血清ワクチン化学療法指針》（1916）；（右）北里大學北里柴三郎記念室）

製狂犬病疫苗和專用接種器，使患者不用再遠赴日本，而可在台北醫院受診；由當時衛生部長兼台北醫院長的堀內次雄擔任施術者，連續18日、每日一次接種。但全台僅限於台北醫院。值得一提的是，狂犬病疫苗在當時，全日本僅有台灣總督府研究所、東京傳染病研究所和日本的長崎病院有製造能力。

爾後，1910至1913年間，衛生部陸續招聘的丸山芳登（鼠疫菌毒和抗原）、森滋太郎（傷寒疫苗）、山口謹爾（一般免疫學理並狂犬病疫苗、蛇毒血清）等等專家，均以從事免疫學相關研究為主。

再由於殖產局於1912年在台北樺山町增設獸疫血清作業室，專責製造豬霍亂血清和調查家畜傳染病；此後，原研究所衛生部的豬痘研究漸漸移至樺山町執行。因為新增上述專家學者，加

以研究機構分化，1913 年，台灣總督府研究所衛生部的主要業務改為水質的生物學性檢驗、狂犬病預防接種苗製造試驗、細菌學性診斷、依殖產局囑咐製造豬疫疫苗等等。當年，衛生部配置近 20 名的技師、技手、囑託等專任人員，已具有相當規模。其後，衛生部擬再增設實驗病理學、動物病理學、植物病理學、人類學等部。

1916 年，衛生部的實驗研究主軸更擴大，成為傷寒菌帶原者實驗治療法、奎寧溶血性與血液諸病間關係、鼠疫的細菌學性治療法（鼠疫免疫血清改良）、具放射能傳染病的預防治療及效果、台灣細菌性赤痢、蛋白體免疫理論、台灣產毒蛇毒素、狂犬病預防接種疫苗製造及其改良法、寄生原生動物、寄生蟲病預防與糞尿處理等十項；其中多是免疫學理與應用相關的研究。同年度起，衛生部亦開始製造販賣人用血清疫苗。

三、自製人用血清疫苗與應用

1914 年，日本醫界發生國立傳染病研究所的移管事件。傳染病研究所是全日本當時唯一能研製和販賣各種血清疫苗的機構、各種國家型衛生業務的研發單位，也是世界知名的細菌免疫學研究機構，1892 年創立後即由北里柴三郎團隊長期領軍。移管事件後，原傳染病研究所的全體職員辭職，另外成立私立的北里研究所，原職缺全由東京帝國大學醫學部人員和會製造血清疫苗的陸軍軍醫取代。

改制後的傳染病研究所開放細菌學性預防治療品的製造販賣權限，任何公私單位，只要經過申請、通過標準、取得證書，都可以自由地製造和販賣各種細菌學性製劑。

在製劑實質開放的風潮下，1916 年初，北里柴三郎首次來台，由台灣總督府研究所長高木友枝等人陪同參訪。不久，台灣總督府內部認為，基於疾病防治（尤其狂犬病和傷寒）、機動、時效、效力、運輸、貯藏、行政手續次數、早期診斷、正確診斷、科學知識等等考慮，台灣官方有必須自行研發、製造、發放各種血清疫苗；是否能從中獲利並不在討論之列。

隨後，台灣總督府即以台灣常發生狂犬病、傳染病依舊猖獗，有製造疫苗、預防液、治療液、診斷液及診斷用血清的實際需要為理由，參考日本傳染病研究所官制後，提出草擬議案。此案經過台灣島內暨日本許多部會的審核、同意，最後經日本的內閣總理大臣核可，於 1916 年 9 月 8 日公告修改台灣總督府研究所官制，新增業務「製造血清其他等細菌學性預防治療品」，於公告日起實施。自此後，台灣即可正式且公開地製造販賣人用血清疫苗，供應海內外需要。

繼修改官制，1916 年 11 月 30 日台灣總督府公告「台灣總督府研究所血清其他等細菌學性預防治療品販賣（賣捌）規程」。此告示亦同步以日文和漢文刊登於各個主要的報章雜誌宣傳。

該規程內容僅三條文。第一條為各種製品種類及定價、台灣本島內不需要運送費用，以及分別敘述製品類別細目、電報符號、製品容量、可注射次數和價錢等。另規定該規程以外製品，由台灣總督府研究所長指定其價格。第二條為製品僅限官衙、公署、公共團體、醫師、藥劑師或藥種商購買。第三條為賣予藥劑師（當下為藥品營業者）或藥種商時，可依定價減少 1.5 成；若為特約機構，可減少定價 2 成販售；所謂的「特約機構」，在當時和之後

的幾年內，僅有資生堂一間，資生堂是當時很具規模的藥品暨化妝品商。而該規程所載的製販品目如下表 01：

表 01 1916 年前後台灣總督府公告販賣製劑品目

製品種類	品目
預防品 (疫苗)	狂犬病預防劑(1人份.18~20次注射.4圓)；傷寒、赤痢、霍亂、鼠疫、感作傷寒、感作赤痢、感作霍亂等預防液(1壺.20 玆.約 10 人份.1 圓)。
治療品	感作傷寒治療液(1 壺.10 玆.1 圓)。
診斷液	傷寒、副傷寒 A 型、副傷寒 B 型等診斷液(1 壺.30 玆.1 圓)。
診斷用血清 (家兔)	傷寒菌、副傷寒 A 型菌、副傷寒 B 型菌、赤痢本型菌、赤痢異型菌等診斷用血清(1 壺.3 玆.1 圓)。

註：「感作」指人體容易對抗原產生反應，即易感性較大。壺同瓶，指放置液體之玻璃或陶製容器。玆為體積單位，1 玆為 1 毫升(c.c.)。

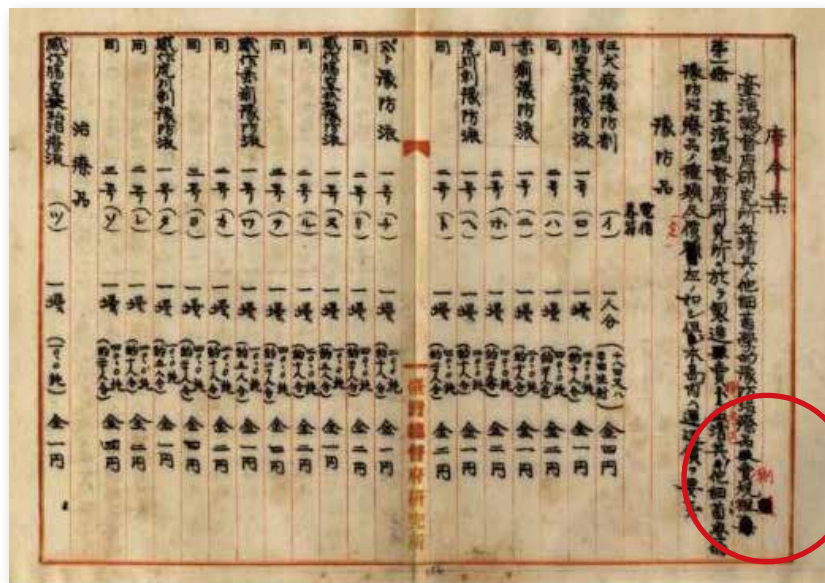


圖 04 台灣總督府研究所血清其他等細菌學性預防治療品販賣規程擬稿（資料來源：台灣總督府公文類纂，研究所血清其ノ他細菌學之豫防治療品販賣規程制定ノ件，2490-9）

上述規程有幾項特點，首先，於研議過程中，如圖 04 之紅字，台灣官方不同於日本內地的新規定，將詞彙「販賣」改為著重由公部門販賣特定物品定義的「賣捌」。由此可見，最早台灣擬案製販血清疫苗時，是確定劃屬於公部門特定事業，具國家專賣性質。其次，原規程初始設定的可販售對象還有公司會社，並有繳納證明等等行政處理條文，但在正式公告中均被刪除。第三，公告製販的疫苗品項，除具特殊歷史背景的狂犬病，其他如傷寒、赤痢、霍亂、鼠疫等等，都是台灣官方內部曾討論的「常使用於本島之特有流行菌種」。只是實際上，台灣在 1916 年的法定疾病感染率已經降低，除了傷寒，其他法定傳染病的患者數量都非常少，尤其鼠疫已經幾近消失；所以上述這些品項，除了是因為台灣「曾經盛行」，更是為了解決和防範當時中國和東南亞等台灣周圍地區常出現的突發性疫情。第四，比起上述菌種，在台灣更常被使用的痘苗（1906 年起強制全民種痘）和蛇毒血清，雖已擬案必須在台灣自產自銷，但這二項製品均需到 1920 年代方得實現（詳參後述）。第五，各種製劑中的「感作」製品，是當時北里研究所團隊的代表作品，連日本的國立傳染病研究所也無力製造、販賣，由此可見台灣與北里團隊的合作密切。

此販賣規程公告後不久，恰逢日本爆發霍亂疫情，引起恐慌騷動；當時幾名潛伏性病患跟著船隻進入北台灣，以致台灣也淪為疫區。對此，日本各地大量使用北里系的感作霍亂疫苗（帶有實驗性質），台灣總督府研究所衛生部亦在北台灣嘗試應用自製的感作型和普通型霍亂疫苗，並以各種方式鼓勵或要求危險區的人們接種、記錄成效。

因此，台灣在 1916 年 12 月一整個月的製劑販賣量，為狂犬病疫苗 8 人份、霍亂疫苗 210 壘（2,100 人份）、感作霍亂疫苗 1,677 壘（1 萬 6,605 人份）、感作傷寒疫苗 32 壘（265 人份）、傷寒診斷液 5 壘、副傷寒 A 型和 B 型診斷液各 5 壘、傷寒菌診斷用血清 2 壘、副傷寒 A 型和 B 型菌診斷用血清各 7 壘。其中所賣出的製劑集中在狂犬病、霍亂和傷寒各型菌，尤其以感作霍亂疫苗為最多。

台灣自行製販細菌學性製劑後，逐步保障民眾健康，有效預防疾病發生。以狂犬病為例，過去各地病患必須集中到台北醫院就診，1916 年台灣總督府研究所開始對外販賣狂犬病疫苗，即使得各地醫院和開業醫均能方便取得疫苗，提供接種。如 1917 年初，台南市和鳳山先後有三人被野狗咬傷，確認有狂犬病疑慮後，立刻就地對各個患者預防接種。又如不久後，台北又有三位台灣人被瘋狗咬；他們一起殺了狂犬，依俗信將死狗肝臟塗在傷口，以為可以治癒，並將狗的屍體投入河中。同街的派出所獲悉此事，立即要求三人即地就醫，接受預防注射。

有鑑於疫苗發揮防疫效果，部分保險業者認為，台灣疾病感染率降低，包括赤痢等類疾病已有血清注射，絕大部分患者均能康復，疾病危險率明顯降低，而有建議調整保費和改變推廣保險方式。

此外，台灣有能力自行製販血清疫苗，加上日本各民間製造單位崛起後，台灣過去常向日本傳染病研究所購買的各種製品，例如狂犬、赤痢、傷寒、霍亂、鼠疫等血清疫苗，以及破傷風、結核菌素、蛇毒、連鎖球狀、丹毒等等血清，均於 1916 年後明顯減少購買量，僅於 1919 年前後因為突然爆發的各種世界性大規模疫情而有略增申購。

四、世界性大流行助長疫苗研製與應用

台灣自 1916 年底正式開始自製販賣血清疫苗，恰逢同時期對北部小霍亂疫情的順利防堵，再助長官方對疫苗防疫效能的信念和倚賴。此後，台灣 1920 年前後再爆發幾波重大疫情，官方因之更大規模的應用血清疫苗、公告更多的製販品項，以及更加經由教育宣傳和親身經歷，使台灣民眾更認識到血清疫苗的重要性。

例如，1917 年台灣南部爆發罕見的流行性腦脊髓膜炎傳染疫情，當時並未製造這類細菌製劑，所以緊急向日本，尤其是北里研究所購買血清疫苗作為應急。翌年，台灣即增加自製暨販售流行性腦脊髓膜炎血清和疫苗，並自 1920 年代起大量應用於社會。

又如霍亂，經 1916 年的霍亂疫苗實驗成效顯著，1919 至 1920 年亞洲霍亂大流行期間，台灣官方亦竭力製造及施打霍亂疫苗，短短兩年間，即約三百萬名台灣民眾接種疫苗，約佔當時台灣全住民人口的四分之三。而歷經多次疫苗防疫接種措施後，亦使各地台灣人普遍認識及接種預防注射針（台灣的全民種痘雖是 1906 年開始，但是採用種痘刀切種，並非針式注射）。

再如 1918 至 1921 年橫跨歐美亞洲的西班牙大流感，引起全球恐慌。當時醫界尚未確切瞭解菌種和傳染原因，但隨著第二波疫情較集中且嚴重時，台灣官方已有應用免疫醫療的應變措施，積極鼓勵大眾配合副致死病因如肺炎球菌等，實施預防注射。當年，已知之受接種人數約數萬人以上。

以及，為說明人用血清疫苗於公共衛生上的重要性、展示台灣擁有自行製販血清疫苗能力，以及使民眾能認識細菌、接受預防接種有效的信念，在 1919 年台灣總督府研究所首次舉辦

的創立紀念日中，衛生學部所舉辦的各項活動，即是使社會大眾觀看溶液中的各種黴菌、細菌、揭示預防注射效力和傳染病傳染過程，並由所長堀內次雄公開演講「傳染病預防注射法原理及其應用」。

此外，1918 年，因為如上述之各種傳染病疫情暴增，為了因應台灣突然大增的製劑研發和製造需求，台灣總督府衛生部增聘數名正式職員，其中兩人深刻影響台灣日後的疫苗發展和應用，一位是鈴木近志，另一位是四宮定吉。

鈴木近志（1884～）1908 年自長崎醫學專門學校醫學科畢業後，即進入北里主持的傳染病研究所學習，之後歷任東京醫科大學衛生學教室囑託、東京市衛生調查技師；1918 年春天來台，擔任台灣總督府研究所衛生事務囑託、台灣總督府醫學專門學校教師。1920 年，台灣總督府以鈴木氏在衛生學研究和血清類製造技術上表現優異，升任他為技師，並特別給薪 1,600 圓 / 月，約是他同期畢業又同職等人士薪俸的 2 倍，足見台灣中央對他的重視。此後，他長期擔任衛生部血清疫苗相關單位的主任，主導研製各種細菌學性製劑，發表煮沸免疫元、痘毒接種、凝集阻止現象、預防劑保存溫度、補體結合反應、蛇毒、細菌型態、異菌抗原等等多篇研究論文，並多次代理衛生部長等首長職位，直到 1936 年卸任回鄉。

四宮定吉（1890～）是鈴木氏的重要下屬和左右手，常一起研究和聯名發表。他自東京獸醫學校畢業後，歷任陸軍獸醫官、京都府立醫學專門學校細菌學助手；1918 年末轉任台灣總督府研究所從事獸疫研究。1921 年，台灣總督府以他對痘苗為主之試驗調查熟稔且優良，在研究所改制後，立即升任作技手，專責痘苗

製造，這一年也是台灣開始自製和販賣痘苗之年。此外，他也是研究所內細菌學類職員中，極少數於中央研究所衛生部變成熱帶醫學研究所後，仍持續任職的正式聘任人員（1942 年去職）。

回顧 1920 年代，台灣官方已有如上所述之固定且積極的防疫制度；即一遇到疫情就立刻嘗試或推廣預防接種，以期能大幅降低傳染病的感染率和患者死亡率。隨著運用疫苗防疫等公共衛生觀念之推廣，以及疫苗展現人類能提高對可怕傳染病的控制與預防力等等，亦因此漸漸轉變了官民對傳染病的恐懼態度。

第二節 | 中央研究所時期

一、改制中央研究所衛生部

1921 年，台灣總督府整合島內農、糖、林、工等各研究所暨支所、試驗場，改組、成立為「台灣總督府中央研究所」，依舊受台灣總督指揮監督。其中，衛生部的首任部長仍為台灣總督府研究所時期的衛生部長堀內次雄，部內各級長官均由所內技師兼任。

改組後的衛生部業務為：一、細菌學及原生動物學，二、傳染病及寄生蟲病之病原、病理、預防法及治療法，三、熱帶衛生，四、實驗性病理學及治療學，五、衛生化學，以上五種相關試驗研究；六、血清、痘苗及細菌學預防治療品等製造，七、醫療用藥品檢查，八、其他衛生相關試驗研究，如藥品、飲食物、水質、血液、細菌或寄生蟲或血清其他病毒、消毒藥效能、狂犬病毒、藥學及法醫學鑑定等等，亦承辦官廳和民間的各種依賴試驗。其

中，實驗治療學和痘苗製造的業務為首次設立，家畜傳染病研究則於此時轉由農業部管理。

衛生部被賦予的使命為「發現適合台灣特殊性之生活方法、使人安住、開發台灣」，並依計畫設有各種主題研究室。至 1929 年，已設置細菌學第一、第二、第三研究室、醫動物學及瘧疾研究室、瘧疾治療實驗所、藥學與衛生化學研究室、熱帶衛生學研究室、實驗治療學研究室、血清、疫苗、痘苗與狂犬病作業室、食品及衛生化學試驗室、藥品試驗室等。

細菌學研究室研究重點為一般細菌學、血清學及免疫學。其中，第一研究室主管蛇毒血清學、原住民人種學，以及免疫反應理論，主任為丸山芳登。第二研究室以傷寒菌型為中心，研究其血清學及流行病學，並與台北等地方單位聯繫，以解決實際問題。第三研究室旨在研究細菌性傳染病之預防與治療、免疫學理、自來水水質含菌狀況，並負責血清疫苗製造、毒蛇採毒、諸細菌學性製品的改良等事業。自 1920 年代末期起，該室尤其著重於改良傷寒疫苗；自早期感作傷寒疫苗，至細胞核糖體疫苗（Ribose）、傷寒菌煮沸免疫元，再到傷寒菌經口（口服）疫苗等等，均有實驗、應用。細菌學第三研究室和血清疫苗作業室主任均為鈴木近志。

綜觀 1920 年代，衛生部各研究室的研究成果斐然，總計 124 篇；其中細菌學三室的研究成果共 85 筆，佔總研究成果量的 69%。如以單位來看，擔當免疫學理研究暨血清疫苗製造之細菌學第三研究室，研究發表量總數 28 筆，排名第一；研究發表內容包括傷寒、鼠疫、霍亂、天花、流行性腦脊髓膜炎等菌種的免疫血清或接種研究。其次是細菌學第一研究室的 20 篇、實驗治療研究室的 15 篇。

由此可知，1920 年代的衛生部依舊以免疫醫學為主要發展課題，且研究成果及總量均有長足進步。

二、衛生部製販新型製劑

台灣總督府研究所於 1921 年改制成中央研究所，翌年 2 月即公告新版血清疫苗等細菌學性製劑的販賣規則。條文共六條，首條同舊版告示第一條，為製品種類及定價，且於台灣本島內不須運費。其後條文，依序規定痘苗賣予官衙、公署、公共團體可減少定價五成以下，其他各項製品的優惠折扣；費用應於事前繳交，若是官衙可事後繳納；申購時依固定格式，書寫製劑類別、人份、數量、總金額；上述以外製品，由中央研究所長指定其價格。

依 1922 年公告販賣的製劑，其類別暨金額如表 02：



表 02 1922 年台灣總督府公告販賣製劑品目

製品種類	品目
預防用疫苗 (Vaccine)	傷寒菌、赤痢菌、鼠疫菌、霍亂菌等疫苗（以上各 10 人份 .1 壺 .1 圓；20 人份 .1 壺 .2 圓）；流行性腦脊髓膜炎菌疫苗（10 人份 .1 壺 .1 圓 50 錢；20 人份 .1 壺 .3 圓）；流感菌肺炎菌混合疫苗（10 人份 .1 壺 .2 圓；20 人份 .1 壺 .4 圓）；感作傷寒菌、感作赤痢菌、感作霍亂菌等疫苗（以上各 5 人份 .1 壺 .1 圓；10 人份 .1 壺 .2 圓；20 人份 .1 壺 .4 圓）；痘苗（5 人份 .1 壺 .8 錢；10 人份 .1 壺 .16 錢）；狂犬病預防劑（1 人份 .1 劑 .18 次注射 .4 圓）。
治療用疫苗	感作傷寒治療液（10 瓶 .1 壺 .1 圓）。
診斷液	傷寒、副傷寒 A 型、副傷寒 B 型等診斷液（以上各 30 瓶 .1 壺 .1 圓）。
診斷用血清 (家兔)	傷寒菌、副傷寒 A 型菌、副傷寒 B 型菌、赤痢本型菌、赤痢異型菌、霍亂菌等診斷用血清（以上各 3 瓶 .1 壺 .1 圓）。

（底線為異於 1916 年版公文處）

相較 1916 年版公文，此時條文改用「疫苗」（原文ワクチン；Vaccine）取代「液」詞、強調預防性製品為「菌」之醫學觀念、新增不同容量包裝（但無因容量加大而降低售價）、折扣加大到可至 5 折。販賣製品內容新增流行性腦脊髓膜炎、流感菌肺炎菌混合疫苗和牛痘苗。前兩者是因應台灣疫情而增列，而牛痘苗的歷史悠久，且是台灣最早以法令強制接種的菌種，但遲至 1922 年才開始在台灣自製販賣。

其後，除了計量單位的幾次異動，此項新訂的公文亦歷經幾次修改。如 1922 年 9 月，新增「麻菌疫苗（10 瓶）1 壘 .1 圓 50 錢」。1923 年，數種疫苗的販賣定價大幅調降，以及全體製劑一起擴大折扣比例。此舉使得血清疫苗更容易被大眾使用、更親民。且疫苗售價變低，不僅能影響大眾生活，更直接衝擊醫藥界。當年即有傳聞，政府經營的血清注射液類價錢降低或許與世界經濟有關，然而卻同時促使民衆對於「和（日本）藥」、「漢藥」的需要量大減，以致於藥業市場和製藥業將更成為以洋藥類為主的現象，而且使部分的製藥業者恐因此歇業。

再如 1925 年，除因台灣社會對流行性腦脊髓膜炎疫苗的需求量驟增，使中央研究所因此向日本大藏省臨時要求增列預算 6,553 圓作為製造費；血清疫苗販賣規定亦再修改，包括使折扣價格再細分、刪除赤痢菌疫苗的販賣，以及使痘苗新增 20 人份的販賣容量。

1929 年 4 月，中央研究所整合所有異動，再次公告新版販賣規程；此時製品種類暨金額大略同前，惟度量單位和折扣稍微修改、麻疹疫苗自預防用轉成治療用疫苗，以及新增 4 種蛇毒治療用血清——赤尾青竹絲、龜殼花（出血毒，以上各 40 瓶 .1 壘 .3 圓）；眼鏡蛇、雨傘節（神經毒，以上各 20 瓶 .1 壘 .3 圓）。至此，中央研究所公告製販的細菌學性製劑約有 26 種類。

其中，蛇毒血清自 1916 年已擬案研發製造，但至 1929 年方正式製造販賣。此源於台灣毒蛇種類繁多，使蛇毒血清之研究及製造更顯重要。日籍專家山口謹爾因此長期致力研究台灣的蛇種和蛇毒血清，1923 年並以〈台灣產毒蛇的毒素與血清學的比較研究〉系列論文，獲得京都帝國大學醫學博士學位。歷經他和其他研究人員的長期研究，方有 1929 年台灣開始公告製造販賣蛇毒血清。每 1 人份 3 圓，保存期限一年。雖然價格不菲，但此後原住民和山地警察可以立刻到當地的警官駐在所請求接種注射，而且漸漸習以為常。山口謹爾於 1931 年逝世，其後由鈴木近志和杜聰明等人接續毒蛇血清之研究與製販工作。

綜觀整個 1920 年代，中央研究所衛生部製販的製劑種類名稱並無太大變動，但同一製劑品的製作流程或內含量卻屢有更動。例如霍亂和傷寒等疫苗，即歷經使用（改用）加熱法、感作法、煮沸免疫元法等等的製造法，或是一劑式、二劑式、三劑式製劑，以及接種於哪些部位較好，或是表皮、經口、皮下接種等等方式的嘗試。

三、免疫時代停頓抑或擴張

台灣的免疫醫學如無特殊的外力衝擊，自有其逐步發展的順直軌道；但隨著日本與中國之間政治情勢日益緊張、1929 年世界經濟大恐慌，以及 1931 年日本侵略中國東北的九一八事件後，日本對外戰爭態度更為明確。為呼應日本母國的政策，以及台灣地理位置為南方和熱帶地區研究的代表，因此中央研究所的研究取向發生轉變。

過去，中央研究所衛生學部的研究主軸是各種疾病和議題的多元發展，但到 1930 年代，衛生部轉向偏重於傷寒、瘧疾、熱帶衛生、疫苗血清等研究製造，以及藥品實驗分析及醫療品檢查，並年年對外開辦醫事講習會。衛生部的使命亦新增：「解決進出南洋及遠至南美同胞衛生上諸問題，並須隨該任務加重而有更清楚自覺」。

若比較體制內的正式職員總數，此時期，衛生部各單位人員多呈增長，尤以 1933 年前後更明顯。諸室中，細菌學第三研究室或其製劑研製部，依舊為各室中專任人員人數最多的單位，惟人員增加幅度不若其他單位；人員增加速度最快者，為動物瘧疾、藥學化學、熱帶衛生以及實驗治療室。

在研究成果方面，1931 至 1936 年，衛生部各研究室的成果發表量共 227 件；其中，細菌學三間研究室的研究成果總計 90 件，已多於 1920 年代的 10 年總數，但在此時期全衛生部的研究總數中，卻

僅佔 40%。此外，細菌學第三研究室的此階段成果研究多為培養基、酵素劑、血球凝集反應等學理性議題，總數 22 篇，與 1920 年代的總數相較，並不遜色，但在全衛生部研究數量的佔比中，卻自第一名成為倒數第二名。反之，主要研究傷寒預防治療（含免疫接種）的細菌學第二研究室（成果 41 件）、醫動物學及瘧疾研究室（55 件），和熱帶衛生學研究室（36 件），研究成果總數較 1920 年代均呈大幅增長。

在血清疫苗販賣規程，此段期間中，台灣僅於 1931 年新增製造販賣「傷寒菌經口疫苗（1 人份 .1 包 .20 錢）」一項。傷寒經口疫苗是台灣自行製造販賣人用口服疫苗的先驅，並在 1928 至 1932 年間的北台灣傷寒防疫計劃中被大量運用，但成效與經濟度不如預期，故於 1934 年起停止製造。

值得一提的是，1934 年，鈴木近志研發出將蛇毒注射液變成乾燥如赤砂的固體乾燥血清，具有保存時效長久、便於攜帶、操作簡便（磨成粉末後以生理食鹽水溶水注射即可），以及相當耐高溫（適用於熱帶地區）等優點。但製作過程耗費許多免疫動物和經費，基於預算，最後沒有納入販賣規程。

上述各項變化，都可看出中央研究所衛生部或台灣總督府的關注重心在 1930 年代明顯轉向傷寒防治和南進政策。但是，衛生部或台灣官方對免疫醫學的重視，在此時不一定是由盛轉衰。若進一步分析衛生部製販血清疫苗的產品數量變化，則台灣官方對疫苗應用的推展力道實比過去更增長、擴大。

表 03 1922 ~ 1936 年中央研究所衛生部各種血清疫苗製販量 (人份)

類別	名稱 / 年	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	1933	1934	1935	1936
預防液	傷寒 (注射液)	430	500	10,380	30,200	74,290	92,530	162,299	87,510	137,460	101,660	52,310	148,740	138,500	120,080	233,770
	傷寒 (口服用)	-	-	-	-	-	-	-	-	117,629	187,879	170,106	135,258	178,267	154,833	155,695
	鼠疫	13,760	58,100	12,020	7,550	15,740	8,700	12,570	13,810	8,760	5,340	1,910	2,450	1,350	6,740	1,690
	流行性腦脊髓膜炎	15,580	378,370	162,030	135,500	32,730	15,850	25,830	7,560	6,020	4,410	10,000	62,740	535,550	964,480	196,950
	霍亂	70	-	120	389,330	388,780	16,030	6,150	104,230	1,910	31,280	521,810	2,200	1,490	2,570	950
	流感肺炎菌混合	320	320	50	70	200	610	70	130	-	430	-	-	-	-	10
	感作傷寒	4,305	16,900	122,765	7,620	6,835	9,285	17,890	9,165	10,716	7,480	2,440	6,600	18,140	16,540	21,790
	感作赤痢	90	-	15	-	-	-	200	15	-	-	-	-	-	-	1,000
	感作霍亂	510	1,325	1,645	7,400	220	1,110	420	250	150	5,035	-	-	-	-	-
	麻菌	30	410	500	550	40	40	110	150	310	270	1,210	110	70	-	-
	狂犬病預防劑	276	213	202	232	319	251	353	241	200	287	257	277	265	205	252
	犬體用狂犬病預防劑	19	46	529	940	1,136	972	1,850	758	1,781	251	310	5	-	-	-
	預防劑總合 (A)	35,390	456,184	310,256	579,412	520,290	145,378	227,742	223,459	284,936	344,322	760,353	358,380	873,632	1,265,448	612,107
治療液	感作傷寒	180	50	30	10	-	50	10	10	10	-	410	20	-	-	10
診斷液	傷寒	540	320	600	640	600	950	1,400	870	960	450	1,210	1,080	1,150	880	580
	副傷寒 A 型	710	1,050	1,120	1,180	1,990	1,570	2,370	2,060	2,180	1,650	2,230	1,600	1,770	980	740
	副傷寒 B 型	770	1,070	1,080	1,200	1,930	1,610	2,470	2,050	2,180	1,690	2,340	1,600	1,750	940	740
診斷用血清	傷寒	720	580	300	530	520	730	910	590	770	480	850	530	480	880	220
	副傷寒 A 型	550	470	240	520	420	700	760	470	540	400	540	510	340	280	270
	副傷寒 B 型	430	490	280	550	450	680	760	450	520	410	590	430	380	280	270
	赤痢本型菌	40	80	90	60	140	190	370	230	230	180	170	140	280	180	130
	赤痢異型菌	40	60	60	40	160	180	370	180	230	170	170	100	260	180	190
	霍亂菌	70	40	20	350	200	120	160	340	70	110	220	180	90	76	40
全部總合 (B)		39,440	460,394	314,076	584,492	526,700	152,158	237,322	230,709	292,626	349,862	769,083	364,570	880,132	1,270,124	615,297
A 佔 B 之百分比		89.73%	99.09%	98.78%	99.13%	98.78%	95.54%	95.96%	96.86%	97.37%	98.42%	98.86%	98.30%	99.26%	99.63%	99.48%

說明：(1) 每年度係自 4 月起至翌年 3 月。
(2) 產銷差距不大，製造量約等於販賣。

據表 03，中央研究所衛生部期間，各年的細菌學性製劑製販量中，疫苗於各年度佔所有賣出品的比例 (B3)，除 1922 年是 89%，其餘均高於 95%，佔比極大；由此可知，在此期間疫苗實為台灣官方的製販主力，且製販量呈增加趨勢，如圖 05。

這 15 年間，痘苗製量如圖 05，總計 1197.1 萬人份，平均每年約 79.8 萬人份，其中以 1929 和 1931 年各 200 多萬人份最多；痘苗以外的各種血清疫苗製造量，總計共製販約 708.7 萬人份，其中以流行性腦脊髓膜炎、霍亂、傷寒等疫苗的配銷量多，且年別數量出現大幅變化，如圖 06。原因在於，台灣在 1921 年後已少有霍亂、天花和鼠疫等等傳染病，但少數年的台灣境外疫情，也使台灣官方風聲鶴唳，執行數萬到數百萬不等的疫苗接種措施，且台製疫苗也賣到中國等台灣以外的地區。

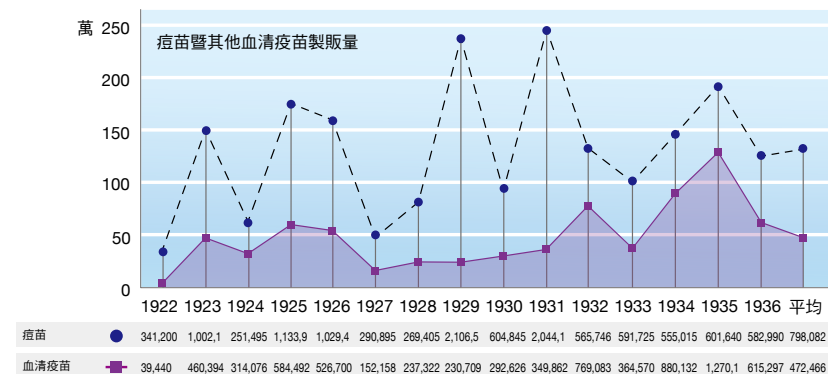


圖 05 中央研究所衛生部各種血清疫苗製販量 (人份) (人份; 累計) (說明：(1) 本圖省略流感肺炎菌混合、感作赤痢、麻菌、狂犬病預防劑、犬體用狂犬病預防劑等等，每年最大配銷值不超過 5 千份之製劑。(2) 可對照：1925 / 1930 / 1935 年台灣總人口數，各約 459 萬 / 521 萬 / 587 萬人。)

例如，飛沫傳染而較難控制的流行性腦脊髓膜炎曾於 1920 至 1927 年、1934 至 1936 年出現兩波流行，許多民衆接種疫苗，以致相關的製劑製販量產生變化；其中，1923 年（全台患者近 600 人）和 1934 至 1935 年（全台患者各 200 多人），更各因日本皇族來訪和台灣舉行始政 40 周年博覽會，使疫苗的製販量更高度攀升。尤其 1935 年，衛生部更大幅降低流行性腦脊髓膜炎菌疫苗售價，公告官衙、公署、公共團體若於該年 4 月 9 日至 8 月 8 日期間，一次購買一千人份以上，可不依原規程規定，改以原定價三分之一的超低價格購買，並可依購買量多寡再行第二次折扣。

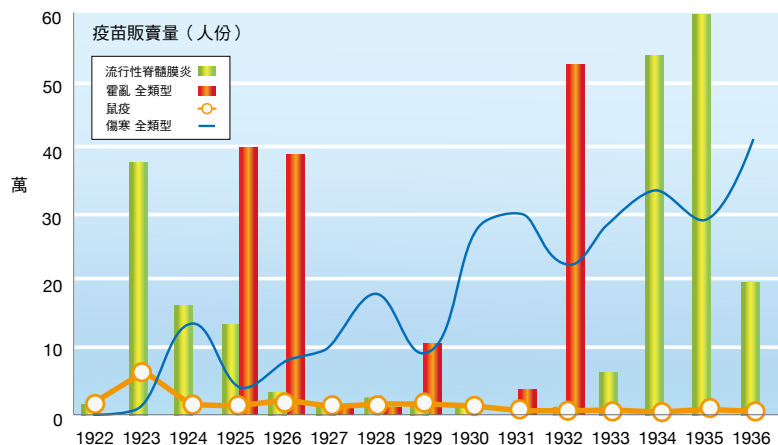


圖06 中央研究所衛生部特定疫苗製販量（人份）（說明：1935 年的流行性腦脊髓膜炎疫苗製販量為 96.4 萬人份）以上圖05、圖06 數據來源：台灣總督府中央研究所衛生部編，《中央研究所衛生部年報》1～6，各年度「現業及其成績」。

再如，隨著新式傷寒疫苗問世，1928 年北台灣即以新疫苗進行傷寒防治計劃，故而出現較大量的接種人數。其它血清疫苗如流感肺炎菌混合、感作赤痢、麻菌、人體和犬體用狂犬病等，雖然製販量較前述之流行性腦脊髓膜炎、霍亂、傷寒等類別項目少，但比起過去仍有增加。以狂犬病為例，此時期每年的製販量僅約數百到數千人份，卻已遠多於 1916 年前的每年不到百人份。總而言之，從血清疫苗的製販量看來，1930 年代的台灣官方對疫苗應用是依舊重視。

第三節 | 戰爭刺激變革

一、士林新製造所

日本本土的醫學發展在 1914 年前後發生傳染病研究所移管和新創北里研究所的重大變革。東大派雖然入主日本細菌免疫學界最高等級的傳染病研究所，掌握國家衛生行政權，但他們擅長學理研究，欠缺實作能力，尤其 1919 年前後各種疫病大流行時，更顯出他們弱勢。此後數年間，日本醫界在細菌免疫學方面，仍是由民間的北里研究所獨領風騷。

不過，東大管轄的傳染病研究所也展開長期內部改革，並與政府密切合作，而後漸漸主導日本內部的醫學發展，尤其是 1930 年代以後。1936 年，自 1909 年起即擔任衛生部長的堀內次雄被撤換，改由該年新成立的台北帝國大學醫學部首任部長三田定則兼任中央研究所衛生部長；而三田定則當年甫自東京帝國大學醫學部血清化學教室和傳染病研究所退休。

1936 年底，台灣總督府提出的翌年度主要新規事業預算案中，包括「血清及預防劑製造所新建費 11 萬 4,899 圓」一項。待預算公布後，三田醫學部長和台大教授兼中研技師的細谷省吾等人立即籌備，於 1937 年連袂踏查建築預定地數處、兩次招商競標，並將台北州七星郡士林街福德洋字山子腳、劍潭北方山邊士林園藝試驗所右側旱地收歸國有，成為製造所建地（約今台北市士林區中山北路五段一帶）；擬興建包括二層磚造本館建坪 400 坪的血清製造所。

當時需緊急興建血清及預防劑製造所的理由，依三田和細谷氏的說法，目的在於擴大研究製造台灣已有的細菌學性製劑，並再新增製造白喉、破傷風、瓦斯壞疽、乾燥蛇毒、葡萄狀菌（腹膜炎原因）等血清疫苗，以及與之相應的增建新式設備和動物舍。

破傷風或瓦斯壞疽，是菌毒隨傷口進入人體後，能快速導致死亡的疾病。據傳，1914 至 1918 年歐洲大戰時，僅德國兵即 15 萬人因之死亡；1930 年代兩次上海事變，日本軍人亦深受其害。台灣人則因為常光腳走路和嬰兒分娩時未確實消毒，造成因破傷風而死亡個案甚多，因此，有製造破傷風血清的必要。白喉則是 1930 年代後期開始擴大的危險呼吸道傳染病。蛇毒等乾燥血清的必要，則在於其較液體血清，具有搬運便利、效果持久、保存方便和長久等優點。

如上的疫苗為預防劑，血清為治療劑；該等的擴大製造不僅能滿足本島需要，還能輸出到中國和南洋熱帶國，「發揚台北帝大身價」，以及符合日本「恩及遙遠之內地外地」思想。

此外，白喉和破傷風這兩種血清屬於特殊的類毒素，當時在日本本土，只有極少數的單位如傳染病研究所和北里研究所，才有能力製造販賣。總而言之，為了戰地傷患、防疫、熱帶地區應用和補充日本內地不足的產能，因此需建設新的血清製造所。

以細谷省吾（1894-1957）為首腦，亦有其原由。細谷省吾曾於法國巴斯德研究所學習抗生物質和動物免疫，之後任職東大醫學部和傳染病研究所，以成功製造白喉等等類毒素和精緻血清而著名（這些製劑在北里研究所早已開始製造販賣，但北里研究所並非國家機構）。他繼三田定則之後，於 1937 年來台任職台北帝國大學醫學部細菌學教授兼中央研究所技師，任務是使台灣能開始製造痘苗、破傷風、腦脊髓膜炎、白喉等等精緻血清，以及以百步蛇血清為基，製造對一切蛇毒有效的多價乾燥血清。他同時也持續在東大和傳研的本業任職。

以及，慣例用於製造血清的動物主要是馬，但戰爭時期馬匹有限，各先進國多致力開發以牛等其他動物為媒介之血清製造法。1938 年，細谷省吾成功以台灣水牛製作出白喉抗毒素；故台灣當時正加緊工事中的血清製造所，首要計畫就是自水牛製出各種疾病血清，如肺炎、腦脊髓膜炎、蛇毒、破傷風等等。

歷約 2 年半建設，血清及預防劑製造所於 1939 年 4 月 15 日竣工，定名中央研究所附屬士林支所。製造所總面積 2 萬餘坪，由總督官房營繕課設計監督，陳來成負責敷地及整建，並與中村孝三的中村工務店一同專責全工事。電氣、水道、冷凍設備、瓦斯裝置等，則各由高進商會、金吉商會、共益社、東

亞商工負責製造。本館為2層樓磚造，1樓即有671.2坪，內部除事務、招待等室，亦設有蛇毒二室、破傷風室、乾燥血清室、培養基室、白喉三室、流行性腦脊髓膜炎二室，以及包裝、冷藏、敷卵（恆溫）、培養等多室。

與士林支所成立約同時，台灣總督府研究所衛生部也進行改制，成為熱帶醫學研究所。

二、改制熱帶醫學研究所

早在1911年，台灣總督府研究所技師長野純藏已注意到英國倫敦、法國巴黎和德國漢堡有熱帶病研究所，專門研究其殖民地的特有疾病，並認為台灣應考慮此類以技術研究為目的而成立的研究機構。

1936年，台北帝國大學（今台灣大學）合併台灣總督府台北醫學專門學校，成為大學醫學部，由甫自東大卸任的三田定則擔任醫學部長。1939年4月，在士林支所竣工約同時，台灣總督府中央研究所以呼應「社會文化向上、強化擴充研究所」為由，「發展性解體」，將各研究單位分立。其中，衛生部改制成為熱帶醫學研究所，隨後附置於台北帝國大學。

熱帶醫學研究所專職熱帶醫事、藥事及衛生事務，配置所長、所員，以及專任技師、書記、技手數人；技師掌管製造技術，技手從事技術性工作；所有成員均自台北帝大教授與助教授中選出擔任。因此，1930年前即已任職中央研究所衛生部的細菌學相關正規職員，於此時幾乎全被迫轉任或離職，僅四宮定吉等極少數人士持續任職。

士林支所全景圖（自背面）



白喉第三實驗室



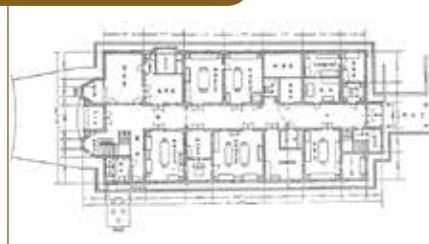
外觀



蛇毒第一實驗室



本館一樓平面圖



配置圖（另有瓦斯發生室）



本館二樓平面圖



圖 07 士林支所外觀暨內裝（資料來源：《台灣建築會誌》11：3（1939.8））

依事務分掌規程，熱帶醫學研究所分設熱帶病學科、熱帶衛生學科、細菌血清學科、化學科及庶務課等四科一課。熱帶病學科主研究熱帶病原、病理、預防、治療及臨床實驗；熱帶衛生學科主保健衛生；細菌血清學科主持細菌性疾病的原理、預防、治療等研究，及細菌學性預防治療品鑑定及效力檢定，旗下包括前述士林支所，故為同時身兼製造暨檢定的單位；化學科主藥學、衛生化學、熱帶藥用植物等調查實驗。各科課首長自所員中選出擔任。1942 年再增設厚生醫學科，掌理衛生統計及保健衛生調查研究。

熱帶醫學研究所另設有士林、台中、台南三個支所。其中，士林支所專責細菌學性預防治療品等的研究、調查、製造及配付。台中及台南支所則掌理醫事及藥物試驗、檢定及封緘等工作。

熱帶醫學研究所首任所長為台北帝大醫學部長三田定則，1940 年轉由下條久馬一擔任。首屆細菌血清學科長和士林支所長為細谷省吾，而下條久馬一、武田德晴、岸田秋彥、栗本珍彥等人為勤務。同年 8 月細谷氏不在任時，由岸田秋彥代理科長；翌年岸田氏升任科長。

總計於熱帶醫學研究所正式所員總數 11 名中，細菌血清學科即有 5 位，佔所員總數近半數。全研究所聘有專任技師 1 人、技手 20 人、書記 3 人，共計 24 名人員。其中，技師長野泰一 1 人、技手四宮定吉等 7 人、書記 1 人，共計 9 人，

專門負責士林支所業務，佔熱帶醫學研究所勤務總人數三分之一。1941 和 1944 年，士林支所又再各增一名勤務。

因此，熱帶醫學研究所時期，體制內的正式職員總數雖較中央研究所衛生部時期大幅減少，但血清疫苗研製人員在所內各單位中的佔比量卻是大增。所員成果發表於機關誌《熱帶醫學研究》等雜誌。此外，新上任的研究所人員多數曾與東京帝國大學或傳染病研究所有關。如長野泰一原任職東京帝國大學傳染病研究所，1939 年來台任職；二次戰爭結束後，接續細谷省吾之後，成為日本傳染病研究所的所長。

此期間，熱帶醫學研究所士林支所製販的血清疫苗，前期先延續中央研究所時期規章，1941 年 7 月公告新的販賣規程。新規販賣的製劑品項如表 04。

規程並規定，上述藥劑若售於官衙、公署、公共團體、從事藥品營業之藥劑師或藥種商，可依定價予 8 折折扣；然若為施行種痘而購買痘苗時，可 5 折。

最後四點備註：本邦（日本領土）及中國不須運送費；需製造販賣上述產品以外製劑，由熱帶醫學研究所長制定其價格；費用於事前繳交，但官衙、公署、公共團體等亦可事後繳納；依需求發放產品後，不可再退回或交換。

此項新公告不只增加許多製品種類、改變定價和折扣，且首次於規則內說明製品的有效期限（1 個月至 1 年）、不可



表 04 1941 年熱帶醫學研究所士林支所公告販賣製品品項

製品種類	項目	種目	定價 / 金	有效期限
疫苗	痘苗	1 號 (5 人分) 1 具 2 號 (10 人分) 1 具 3 號 (20 人分) 1 具	7 錢 14 錢 28 錢	2 個月
	狂犬病疫苗	1 人分 (18 次注射)	5 圓	1 個月
	傷寒菌、副傷寒 A 菌、傷寒副傷寒菌混合 (A 及 B) 等疫苗	16 人分 (40 c.c.)	1 圓 20 錢	5 個月
	霍亂菌疫苗	13 人分 (40 c.c.)	1 圓	3 個月
	鼠疫菌疫苗	16 人分 (40 c.c.)	1 圓 20 錢	3 個月
	流行性腦脊髓膜炎菌疫苗	25 人分 (40 c.c.)	3 圓	5 個月
	麻菌疫苗	1 人分 (5 錢)	50 錢	1 個月
	軟性下疳疫苗	1 人分 (11 錢)	2 圓 50 錢	6 個月
	傷寒、副傷寒 A 型、副傷寒 B 型診斷液	20 錢	75 錢	3 個月
診斷用家兔免疫血清	傷寒菌、副傷寒 A 型菌、副傷寒 B 型菌、志賀赤痢菌、赤痢異型菌 (駒込 B、川瀨中村)、原型霍亂菌、異型霍亂菌、中間型霍亂菌	1 錢	1 圓	1 年
治療用血清	液體瓦斯壞疽水牛血清、液體破傷風血清、流行性腦脊髓膜炎血清、各種蛇毒血清、健康馬血清	容量及金額種類繁多，此處省略		1 年

退換貨，以及法定的免費運送地點在台灣本島以外，再擴增到本邦（日本）及中國。

1944 年 5 月，此規則再公告調整。第一種類「疫苗」中，新增三項：白喉預防液（10 人分 .20 錢 .2 圓）、白喉毒素液（疾病反應用）（200 人分 .10 錢 .2 圓）、百日咳菌疫苗（5 人分 .5 錢 .50 錢）。在第四種類「治療用血清」之健康馬血清，新增：白喉血清（1 號 .1,000 單位 .2 錢 .60 錢、3 號 .3,000 單位 .6 錢 .1 圓 65 錢、5 號 .5,000 單位 .10 錢 .2 圓 70 錢、強力 .5,000 單位 .5 錢 .6 圓），以及雨傘節暨龜殼花二種蛇毒混合血清（1 人分 .40 錢 .10 圓）。總言之，此時再新增販賣白喉疫苗、白喉毒素液（預防用）、百日咳菌疫苗、白喉治療用血清，以及雨傘節、龜殼花混合蛇毒治療用血清。

此外，在法規變化外，此時期的製劑製程亦有乾燥化、多價化、媒介動物替換等方面的改變。如細谷省吾在過去使用的免疫動物馬匹外，實驗從水牛身上製造流行性腦脊髓膜炎治療血清有成，之後並擬再擴增製作他菌血清。士林支所技師長野泰一於 1940 年發表水牛痘苗與乾燥痘苗兩篇實驗成功成果。前者使用台灣產水牛取代歷來使用的小牛製造痘苗，具有價格低廉、採取量是小牛兩倍半、善感率更優良等優點；為求臨床應用，除了對數百人以上進行人體實驗，亦於 1941 年起從台灣總督府預算新增額度，予以增產。後者則是號稱「領先世界」的研究。方法是把痘苗極快速地冷凍至零下 80 度，再將其放入真空幫浦去除全部水分，使成為粉末體、耐極度高溫，可在普通溫度中放置數年亦不壞的乾燥痘苗。

鼠疫血清



痘苗



白喉類毒素



各種血清疫苗



圖 08 日治時期各種血清疫苗成品（資料來源：北里大學北里柴三郎記念室；說明：血清疫苗等製劑為玻璃裝，有密封、封緘、說明標籤、包裝硬紙）

此後，水牛製痘苗可滿足台灣島內需要，並支應對岸中國等地需要。熱帶醫學研究所亦派員前往海南島等地，與該地的博愛會等衛生機構合作，共同協助當地衛生，並於該地製造簡單的細菌學性製劑。

以上所述的台灣血清疫苗，從進口到自行研製事業建立，歷經牛疫血清作業所（獸用）、台灣總督府研究所衛生部（人用）、中央研究所衛生部、士林製造所、熱帶醫學研究所等時期；製品種類自台灣常見疾病的血清疫苗，到痘苗與蛇毒血清，再到口服、乾燥與類毒素（白喉和破傷風）製劑。中央政府衛生

研究單位亦相當重視免疫學或細菌學研究，聘用人力長期為該組織內各單位之冠。

簡言之，台灣免疫醫學研究與應用於 1900 年前後興起，1920 年代前後為極盛時期。1930 年代後的研究量雖看似趨緩，結果卻是先蹲後跳，再創製劑品目和產能、外銷等顛峰。綜觀全日本時代，無論台灣的免疫醫學技術是得自日本或西方，也無論上述列舉的事件主角是否是台灣本土人士，台灣在此時期是已經擁有絕佳的製劑技術和器材，且延續到 1945 年的戰爭結束之後。



圖 09 製造血清的流程之一（模型）。（資料來源：東京大學）



1950

1949

1951

1946

1945 ~ 1952

延續與沉潛

戰後初期轉換

第一節 國立台灣大學熱帶醫學研究所

第二節 新單位成立 — 台灣省衛生試驗所

1948

1947



第一節 | 國立台灣大學熱帶醫學研究所

1945 年 8 月第二次世界大戰告終，台灣被中華民國政府接管（簡稱此時期為「戰後」）。戰後從事微生物及免疫學相關的單位，有國立台灣大學熱帶醫學研究所暨士林支所、1946 年新成立的台灣省衛生試驗所，與 1949 年遷移來台的國防醫學院等三個單位，但彼此各自努力，發展重點不盡相同。其中國立台灣大學熱帶醫學研究所士林支所，專門製造疫苗及免疫血清等生物製劑及其相關研究；台灣省衛生試驗所生物學製品製造室，也有嘗試製造生物製劑如疫苗及抗血清等。以下分述其組織沿革及相關研究成果：

一、戰後重建

台北帝國大學熱帶醫學研究所於 1945 年 5 月，因美軍投擲燒夷彈，使其本部大樓一幢全部毀損，除事先疏散他處者外，大部分研究設施器材付諸一炬。同年 8 月日本屈降，11 月國立台灣大學（簡稱台大）派杜聰明先生接收此所，將疏散其他地方的研究儀器逐漸搬回台大。12 月 31 日，再將多數日本人解職，僅留用日籍教授四名、副教授二名、技士二名、技佐五名。其後首要工作為積極整頓，期能儘速恢復舊貌。

熱帶醫學研究所原分成熱帶病學科、熱帶衛生學科、細菌血清學科、化學科、厚生醫學科等五科，戰後為便利管理及切合研究，改為四學系，即病理學系、細菌血清學系、衛生學系及化學系，每系下設若干研究室。舊細菌血清學科器物因被炸而全部燒

二次大戰結束後，台灣疫苗研發製作步入另一階段，國立台灣大學熱帶醫學研究所暨士林支所、台灣省衛生試驗所等兩大機構扮演著關鍵角色，承先啟後。

大戰期間，部分研究儀器遭炸毀，戰爭結束後，大批日本專家學者離開台灣，返回日本，儘管如此，但台灣在疫苗等生物製劑產品的研發及製造上，並未因此而中斷，成果亦相當豐碩。

失，接收後幾乎一無所有；所幸士林支所設備完全，甚少損失，故細菌血清學科移置士林，而將原有的士林支所，置於細菌血清學系管理之下，作為其製造部（業務包含鑑定），以符合實際狀況，利於工作。

1946年6月，陳禮節先生兼任所長，積極整頓，修繕房屋，整備研究器材，搬回疏散他處的儀器用具圖書，此時各科室具粗備規模，逐漸恢復研究工作。10月，洪式閻先生續掌此所，計畫改善內部，並再遣送日籍職員回國，當時僅一名教授留用；同時一面增聘教授，一面請增研究經費，熱帶醫學研究所的工作才漸次上軌。

更幸運地，台灣人用細菌學性製劑的唯一產製機構—熱帶醫學研究所士林支所，在戰爭期間毫無損傷，機具設備和建物全數留存，在接受後大致無缺，對於細菌血清學研究及生物學製品製造，堪稱較為完整之機構。1946年，台灣流行霍亂，熱帶醫學研究所士林支所製品因應需要而增產，對當時防疫工作貢獻極大，眾所皆知。

二、戰後初期日籍教授留用事件

1945年11月15日，台大正式移交給戰後的首任校長羅宗洛，杜聰明被聘為醫學院院長，兼附屬醫院院長及熱帶醫學研究所所長。期間的整頓復舊工作，包括將疏散他處的研究儀器逐漸遷回所內，並解職日籍人員。依據同年9月的接收公文，全熱

帶醫學研究所共354人和兼任14人；但從10月下旬的教育部公文，熱帶醫學研究所留用共約13位日籍教授、副教授、技士、技佐，以維持並傳承業務；其中，有7位專責血清細菌學相關業務，超過總額的半數以上。如岸田秋彥教授，專長是細菌血清學，原為熱帶醫學研究所血清細菌學科科長；丸山芳登技士於熱帶醫學研究所成立前已轉任其他單位，是戰後才被回聘。其餘5人均為擅長專門技術的技佐，各自專精於診斷用血清、破傷風血清、百日咳疫苗、疫苗製造和氣性壞疽。而士林支所初由日籍的岸田秋彥教授指導，岸田教授回日本後，由洪式閻

表 05 熱帶醫學研究所留任日籍人員名單

姓名	專長	職稱
柳金太郎	營養學	教授
岸田秋彥	細菌學及血清學	教授
丸山芳登	細菌血清學	技士
月足正成	診斷用血清學	技佐
後藤壽作	破傷風血清學	技佐
塚本赳夫	生藥學及調劑學	教授
小林謙司	藥化學	教授
上妻秀雄	熱帶衛生學	副教授
上田英之助	有機化學	副教授
羽鳥重郎	瘧疾學	技士
大村寬俊	百日咳疫苗	技佐
森真章	疫苗製造	技佐
岩村兼明	氣性壞疽	技佐

所長聘醫學院嚴智鍾教授為士林支所主任，其後丸山芳登技正返回日本，又聘鄭翼宗副教授為技術主任。

三、細菌血清學科豐富多樣的研究

熱帶醫學研究所的細菌血清學科下設一般細菌研究室、血清研究室及濾過性病毒研究室等三個研究室，研究主題豐富多樣。與疫苗相關的研究，包括一般細菌研究室進行的百日咳疫苗、人體白喉抗毒素及結核菌相關研究；血清研究室進行血清的防腐改良、白喉血清檢定、破傷風與白喉血清檢定研究；濾過性病毒研究室進行天花、發痘試驗、抗痘毒性物質、狂犬病、麻疹毒免疫血清研究。其詳細研究成果與方向如下：

一般細菌研究室

1. 抗酸性菌尿素分解酵素反應之研究（《台灣醫學會雜誌》1949年）
2. 微量血液之血清學的診斷（梅毒）（《台灣醫學會雜誌》1949年）
3. 關於Russell氏複糖培養基之研究（《台灣醫學會雜誌》1949年）
4. 淋菌保存培地的比較研究
5. 關於 *Noiseria flavescence* 的研究
6. 關於百日咳疫苗的研究
7. 結核菌抗酸性本態的研究
8. 肝臟附加培養基內的結核菌發育研究
9. 微量血液診斷法研究：Widal Test 及人體傷寒免疫問題探討
10. 微量血液診斷法研究：人體白喉抗毒素測定及免疫法探討

血清研究室

1. 關於血清防腐劑之研究（《台灣醫學會雜誌》1949年）
2. 以雞之白喉抗毒素之檢定（《台灣醫學會雜誌》1949年）
3. 關於葡萄糖類毒素化的能力
4. 應用腦內接種法檢定破傷風與白喉血清的研究
5. 赤血球沉降速度與免疫關係的問題
6. 關於白血球與免疫關係的研究

濾過性病毒研究室

1. 天花之血清治療（《台灣醫學會雜誌》1949年）
2. 家兔體力與發痘試驗成績關係的實驗研究
3. 抗痘毒性物質的研究
4. 水銀製劑對濾過性病毒滅殺作用的實驗研究
5. 狂犬病家兔免疫血清的研究
6. 狂犬病實驗治療學研究
7. 天花早期血清診斷法的研究
8. 麻疹毒免疫血清的研究

四、產量豐碩士林支所業績

在戰爭期間毫無損傷的士林支所，戰後持續大量研究製造各種細菌血清學之生物學製品。戰爭結束前，士林支所已可製造痘苗、傷寒菌苗、傷寒副傷寒混合菌苗、霍亂菌苗、鼠疫菌苗、流行性腦脊髓膜炎菌苗、百日咳菌苗、大腸菌菌苗、淋菌菌

苗、軟性下疳菌苗、狂犬病菌苗、傷寒診斷液、副傷寒 A 型診斷液、副傷寒 B 型診斷液、破傷風預防液、破傷風血清、白喉預防液，以及白喉血清、瓦斯壞疽血清、流行性腦脊髓膜炎血清、出血性蛇毒血清、神經性蛇毒血清、傷寒診斷用血清、副傷寒 A 型和 B 型診斷用血清、志賀赤痢診斷用血清、赤痢異型菌診斷用血清、霍亂診斷用血清、健康馬血清和稀釋結核診斷液。1946 年 7 月，中國外交官王炳南寫給美國駐亞洲外交官葛超智（George Henry Kerr）的私信裡，即特別告訴他可以到士林的熱帶醫學研究所研究蛇毒。

此外，在豬霍亂和牛疫等的獸用血清疫苗方面，戰後初期尚須仰賴聯合國總部配發予台灣，但人用疫苗並無此需要。1946 年下半年的報紙即有數篇報導刊載，台大熱帶醫學研究所能製造各種血清及疫苗，足夠供應台灣需要，並可大量供應內陸如東南諸省，以防患時疫的流行。當年 7 月的一篇報導專訪熱帶醫學研究所陳禮節所長，他接受採訪時指出，「該所出售的血清疫苗共十幾種，每份仍保持在 1 分至 5 角的售價。該所自戰後，已經製作鼠疫疫苗 200 萬份，痘苗 150 多萬份；目前正為了東南數省而製造痘苗 500 萬份以備需求。



圖 10 1946 年 7 月 17 日，王炳南給 Kerr（葛超智）的信（資料來源：台北市二二八紀念館典藏，識別號：0005641191）

另如霍亂、傷寒、白喉菌的血清疫苗等，月產量均在 30 萬份以上；如果發生疫情需要趕製，一個月內可製作霍亂疫苗 100 餘萬份。」，而這僅是士林支所業績的一個斷面。

總計 1946 年度全年，在疫苗類方面，熱帶醫學研究所生產傷寒及其混合疫苗 87 萬餘人份、鼠疫疫苗 157 萬餘人份、流行性腦脊髓膜炎疫苗 75 萬人份、霍亂疫苗 332 萬餘人份、痘苗 440 萬人份。血清其他等製品，則有破傷風血清 5 萬瓶和白喉血清 3.7 萬瓶（c.c.）（以上每瓶 500 個國際單位），其他治療血清 7 千瓶，和結核診斷液 2 千餘瓶。

1947 年上半年（1 至 6 月），產製痘苗 412 萬餘人份，其他疫苗 59 萬餘人份，和治療用血清共 16.9 萬餘瓶，還有其他診斷用血清液等。熱帶醫學研究所自 1946 年 10 月亦開始華氏梅毒反應檢查，1947 年 1 月起製造康氏抗原，8 月成立檢定室，加強分工合作，賦予專責。如此多的產量，除了因應輸出到中國大陸的需求，還因為戰後初期台灣各種傳染病橫行，過去已近消失的法定傳染病如天花、霍亂、鼠疫等再次崛起之故。

為防疫所需，台灣中央於 1946 年公布「台灣省種痘規則」，規定民衆於 20 歲前應種痘 5 次（出生及之後每 5 年一次），1946 和 1947 年，分別對 212 萬、740 萬人種痘。同二年，亦分別對 477.1 萬、273 萬人接種霍亂疫苗；對 33.6 萬、58.2 萬人施打傷寒疫苗。

由於各地對血清疫苗的需求大增，且有利可圖，1946 年 7 月，坊間出現仿冒熱帶醫學研究所藥品檢查證及標籤的假血清疫

苗，迫使熱帶醫學研究所於藥品檢查證上，再加蓋士林支所印章，以提醒各界需小心注意。同年「台灣省衛生試驗所」成立，掌理全台衛生醫療檢驗業務，為防假冒，1948年9月再公告「檢驗藥品封緘式樣」，對已經檢查合格藥品，實行封緘並加蓋印章。翌年，再次修整「台灣省衛生試驗所檢驗品物收費標準」，項目包括血清檢查、疫苗檢定、痘苗檢定及其他生物製造品檢定。由此可知，台灣省衛生試驗所，在此時期負有疫苗檢定重任。

1948年初，熱帶醫學研究所取消士林支所名義，改稱為細菌血清學系的「疫苗血清製造部」，而當時的細菌血清學系設有一般細菌、血清和濾過性病毒等研究室。之後，在台灣的留用日人奉令全數遣送回國，1950年後台灣來自中國大陸的人員驟增，以及在國際圍堵共產勢力的戰略下，聯合國和美援等各種國際援助開始大量挹注台灣。此時的台大，由杜聰明任醫學院院長（1948.7-1953.11），魏火曜任醫院院長（1948.7-1953.11）。



圖 11 報導〈本省疫苗產量充足並備東南數省痘苗（台大熱帶病學研究所長稱）〉，《民報》，1946年7月21日。

當年，熱帶醫學研究所的生物學製品生產數量總計如下：

表 06 熱帶醫學研究所生物學製品生產數量

名稱	單位	數量
鼠疫菌疫苗	人份	8,660
流行性腦脊髓膜炎疫苗	c.c.	20,980
霍亂菌疫苗	c.c.	88,840
傷寒疫苗	c.c.	3,550
傷寒副傷寒菌混合疫苗	c.c.	111,720
麻菌疫苗	c.c.	320
傷寒診斷液	c.c.	340
副傷寒 A 型診斷液	c.c.	360
副傷寒 B 型診斷液	c.c.	360
傷寒菌診斷用血清	c.c.	30
破傷風血清	c.c.	46,970
流行性腦脊髓膜炎菌血清	c.c.	460
白喉預防液	c.c.	3,830
白喉血清	c.c.	54,246
百日咳疫苗	c.c.	37,810
出血性蛇毒多價血清	c.c.	1,720
神經性蛇毒多價血清	c.c.	20
肺結核診斷液	c.c.	285
副傷寒 A 型菌診斷用血清	c.c.	7
副傷寒 B 型菌診斷用血清	c.c.	11
志賀赤痢菌診斷用血清	c.c.	7
赤痢異型菌診斷血清	c.c.	7
霍亂菌診斷血清	c.c.	10
痘苗	人份	474,260
狂犬病疫苗	人份	2,094
犬用狂犬病疫苗	c.c.	6,790
瓦斯壞疽血清	c.c.	180
破傷風預防液	c.c.	260
康氏康原	c.c.	245
村田氏康原	人份	210
霍亂傷寒混合液	c.c.	100,320
發疹熱診斷液	人份	220
檢查（狂犬病）	人份	4
梅毒反應檢查	人份	38
合計	人份	585,376
	c.c.	379,788

第二節 | 新單位成立—台灣省衛生試驗所

台灣省行政長官公署在戰後初期原本想取得士林支所，但未能成功，因此，1946 年另設立「台灣省衛生試驗所」，任務除掌理全台衛生及病理檢驗，也需製造供應血清疫苗（1951 年於新竹試驗場開始疫苗試製）。

台灣省衛生試驗所於 1946 年 5 月 1 日成立，直接隸屬於台灣省行政長官公署，所長由民政處衛生局局長經利彬（法國里昂大學藥理學及醫學博士）兼任，掌理全省衛生醫療檢驗業務。檢驗範圍包括食品、藥品、化粧品與醫療器材，並擬製造疫苗，其業務攸關國民衛生保健至巨。

台灣省衛生試驗所在成立之初，計編制有以下十一個組，包括一、藥物化學組，二、細菌組，三、生物化學組，四、寄生蟲組，五、病理組，六、疫苗組，七、血清組，八、血庫組，九、衛生工程組，十、營養組，十一、血液組。由以上編制可以看出，幾已涵蓋所有公共衛生的醫學性業務；不過，實際上真正設立的組別，只有以防疫與藥物食品檢驗為主的前七個業務組。1946 年 7 月，台灣省衛生試驗所再接收新竹縣試驗室；同年 8 月又接收屏東縣試驗室，分別改為新竹和屏東衛生試驗分所；11 月接收台北縣政府衛生試驗室後，作為正式所址開始辦公（即台北市青島東路四號）。

1947 年台灣省政府成立，台灣省衛生試驗所亦改隸屬其下。改隸後的衛生試驗所所長，由首任衛生處長顏春輝（台南人，美國紐約州大學細菌學博士，畢業後任職中國）兼任，副所長詹湧泉負責實際業務。衛生試驗所下分細菌室、血清室和疫苗室，各室主任由技

正兼任，技正下有技士、技佐和雇員數名，如王三聘醫師製造天花疫苗、兼任疫苗組主任的林東明醫師做細菌性疫苗、林朝京醫師生產抗白喉及蛇毒免疫血清、許書刀醫師供應卡介苗疫苗等等。

1948 年 2 月，台灣省衛生試驗所內部單位重新劃分，共設七個室及新竹、屏東兩個分所。七個研究室的業務如下：一、藥物食品化學研究室，二、細菌學研究室，三、生物化學研究室，四、寄生蟲學研究室，五、病理學研究室，六、生物學製品製造室，七、血清學研究室。在此同時，台灣省衛生試驗所也陸續公布檢驗品物規則、檢驗品物收費標準及檢驗藥品封緘式樣等規定，如 1948 年



圖 12 台灣省衛生試驗所
檢驗品物請託書

5 月 21 日公布「台灣省衛生試驗所檢驗品物規則」，共十條條文，其中第二條，凡請託檢驗品物，應填請託書並繳檢驗費，連同品物送由本省衛生處或當地衛生機關轉送本所檢驗，如有特殊情形經本所核准者，得由請託人將檢驗品逕送本所檢驗，前項請託書格式及檢驗品物收費表均另定之。又如第三條，本所收到請驗品物及檢驗費時，應製給收據，按收到先後依次編號檢驗，請託人如請求提前檢驗者，應增繳二倍之檢驗費。以及第八條，送驗品物如收費表未列者，其檢驗費由本所酌定之。同年 7 月 16 日，公告檢驗品物請託書式及暫定收費表。

同年9月29日，再公告「檢驗藥品封緘式樣」，關於已經檢查合格藥品，自本年9月1日起實行封緘並加蓋印章，以防假冒，協助識別。該封緘紙樣，旁邊印青色，內點紅色地，中間以深紅色印有「台灣省衛生試驗所藥品檢查證」字樣。翌年11月17日，再次修整「台灣省衛生試驗所檢驗品物收費標準」，共分十八大類，其中第十七類為生物製造品，次分四項，包括血清檢查、疫苗檢定、痘苗檢定及其他生物製造品檢定，其中，血清檢查與其他生物製造品檢定，其檢查費臨時核定，疫苗與痘苗檢定之檢查費，每件新台幣三十元以上。又隔一年，1950年8月9日，台灣省衛生試驗所再次改訂檢驗物品收費價格，新增二大類，即「水細菌檢查」和「各種痘疫苗及血清」，其中「各種痘疫苗及血清」收費價格如下表：



表 07 台灣省衛生試驗所「各種疫苗及血清」收費標準

分類	收費標準
1. 痘苗	
甲 500 人份裝	每瓶新台幣貳拾伍元
乙 20 人份裝（毛細管）	每支新台幣貳壹元伍角
2. 霍亂疫苗	每一人份新台幣伍分
3. 傷寒疫苗	每一人份新台幣伍分
4. 霍亂傷寒混合疫苗	每一人份新台幣伍分
5. 鼠疫疫苗	每一人份新台幣陸分
6. 人用狂犬病疫苗	每一人份新台幣拾元
7. 肺結核預防液	
甲 原液	每一 c.c. 新台幣三十元
乙 100 培預防液 100 培預防液 45 c.c. 裝	每一 c.c. 新台幣三元 每瓶新台幣三十元
丙 2,000 培預防液 2,000 培預防液 45 c.c. 裝	每一 c.c. 新台幣壹元 每瓶新台幣拾元
8. 赤痢診斷血清	每一 c.c. 新台幣伍元
9. 傷寒診斷血清	每一 c.c. 新台幣伍元
10. 副傷寒 A 型診斷血清	每一 c.c. 新台幣伍元

同年台灣省衛生試驗所奉台灣省政府令，接管台灣醫療物品公司。1951年10月又設置苗栗製藥廠、新營製藥廠，並接管經營潮州農場、大武農場、知本農場、關山農場、清水農場及竹子門農場。新竹與屏東分所分別從事疫苗試製與瘧疾預防工作，苗栗與新營製藥廠分別從事一般製劑與奎寧製造，潮州、大武、知本、關山、清水、與竹子門六個農場，主要栽培奎寧等藥用植物。

1952年台灣省政府劃出台灣省衛生試驗所內部的生物學製品製造室、血清學研究室及位於台大醫院內的卡介苗室，與國立台灣大學合辦「台灣省政府、國立台灣大學合辦血清疫苗製造所」，並將其內部單位細菌學研究室與病理學研究室合併為細菌病理課，藥物食品化學研究室改為藥物課，生物化學研究室改為化學課，寄生蟲學研究室改為寄生蟲學課。



1965

1971

1970

1955

1952 ~ 1975

發揚

血清疫苗研究製造所

- 第一節 攜手合作，合併為台灣血清疫苗製造所
- 第二節 國際援助開啓國產卡介苗製造
- 第三節 霍亂疫苗投入國內外防疫
- 第四節 國產製造三合一疫苗
- 第五節 成立台灣省血清疫苗研究製造所
- 第六節 製造技術再精進
- 第七節 興建動物飼養繁殖中心
- 第八節 建立人才培訓措施
- 第九節 國產疫苗享譽國際並援助海外

1960



台灣血清疫苗研究製造所初期，我國疫苗製造獲得世界衛生組織及國外友邦國家的協助下，開始進行如卡介苗、冷凍乾燥痘苗及日本腦炎等本土疫苗製造。

先人前輩們本著硬頸精神筭路藍縷，在當時有限資源下努力製造研發，結果成就青出於藍更勝於藍，尤其在乾燥痘苗研發成果上，更是國際有目共睹，被讚譽為當時國際最佳品質疫苗。爾後，台灣自製霍亂、白喉抗毒素及痘苗等疫苗，更協助支援國際防疫，寫下國內生物製劑史上光輝的一頁。

第一節 | 攜手合作，合併為台灣血清疫苗製造所

1945 年第二次世界大戰結束，台北帝國大學被中華民國政府接收，改組更名為國立台灣大學（簡稱台大），其所屬熱帶醫學研究所亦更名為國立台灣大學熱帶醫學研究所，該所之士林支所仍持續製造疫苗及免疫血清。1946 年省政府所屬台灣省衛生試驗所成立，掌理全台衛生醫療及製造生物製劑事宜，其所屬的血清製造相關部門，包括生物學製品製造室、血清學研究室、細菌學研究室、新竹分所及台大醫學院的卡介苗室，負責全台血清疫苗的研製供應。



圖 13 1952 年「台灣省政府、國立台灣大學合辦台灣血清疫苗製造所」成立

1951 年間，世界衛生組織專家至各國考察時，建議我國台大熱帶醫學研究所及省衛生試驗所兩單位之血清疫苗製造部門，應予以合併，並派高級技術人員至美國受訓。據此，台灣省政府乃於 1952 年 1 月與台大訂立三年合作辦法。當時在台大校長錢思亮、台灣省政府衛生處處長顏春輝等人主持下，擬將熱帶醫學研究所內公共衛生相關研究單位改組為公共衛生研究所，細菌疫苗部分，即細菌血清學科（含士林支所），則與台灣省衛生試驗

所的血清疫苗製造部門合併。同年2月，正式成立「台灣省政府、國立台灣大學合辦台灣血清疫苗製造所」（簡稱台灣血清疫苗製造所），以後全台所需的血清疫苗皆由該所供應。依台灣血清疫苗製造所組織規程，該所設置所長和副所長各一人，下分五組和總務室，每組主任由技師兼任，其下有副技師、技術員、技術佐理員、技術生、雇員、秘書等數人。其所址設立於熱帶醫學研究所的士林支所處，首任所長由台大醫學院嚴智鍾教授擔任。依據雙方合約內容，需設置審議委員會，其成員由台大醫學院院長、省衛生處處長、農復會衛生組組長及台大衛生處，各自推薦專家兩人，負責推定台灣血清疫苗製造所所長人選及政策性事項與任用人員之審議。



圖 14 衛生試驗所移交血清疫苗製造所器物清冊（細菌部分）之一（資料來源：省級機關檔案—衛生試驗所移交血清疫苗製造所）

三年試辦期滿後 1955 年 1 月台大與省政府續約合作九年，至 1964 年 1 月為止，繼續生產研製全台所需血清疫苗。在此期間，因增加研究業務，故於 1959 年 3 月將「台灣省政府、國立台灣大學合辦台灣血清疫苗製造所」修改為「台灣省政府、國立台灣大學合辦台灣血清疫苗研究製造所」（簡稱台灣血清疫苗研究製造所），內部設立五個組別及卡介苗製造室，其職掌如下：



表 08 台灣省政府、國立台灣大學合辦台灣血清疫苗製造所組織職掌

組別	職掌內容
第一組	有關細菌學血清學的檢驗研究事項
第二組	有關細菌疫苗的研究製造事項
第三組	有關毒素及抗毒素血清的研究製造事項
第四組	有關過濾性病毒及立克次體疫苗的研究製造事項
第五組	有關生物學製品的檢定研究事項
卡介苗製造室	有關卡介苗的研究製造事項

第二節 | 國際援助開啓國產卡介苗製造

戰後台灣衛生建設百廢待舉，一些原本已獲控制的傳染病又死灰復燃，當中結核病疫情最為棘手，在當時也是台灣人民主要死因之一。為解決結核疾病問題，政府逐漸採取「預防重於治療」的公共衛生政策，在 1950 年代初期即開始推動卡介苗強制接種。在卡介苗尚未發展國產自製時期，疫苗來源初期來自於美國紐約與日本東京相關機構供應，後期因接受聯合國兒童基金會（United Nation Children's Fund, UNICEF）疫苗接種援助計畫，所以統一由世界衛生組織（World Health Organization, WHO）設置於菲律賓馬尼拉的卡介苗製造中心所供應。

台灣從 1950 年代便開始建立卡介苗疫苗自製平台，在 1950 年 1 月，於台灣省立台北結核防治院成立卡介苗製造室，主要負責卡介苗研究與製造，並進行疫苗相關的動物與人體試驗，到 1953 年該室又改隸屬於台灣血清疫苗製造所。1950 年卡介苗製造室許書刀主任接受 WHO 的獎學金，分別前往美國與菲律賓馬尼拉接受為期 9 個月的卡介苗製造技術訓練。到了 1953 年 3 月，卡介苗製造室通過 WHO 的認證後，便開始製造液態卡介苗，以供應全台需求。當時製造模式是由政府購買卡介苗原液，再交由卡介苗製造室進行後續製造程序，包括稀釋與分裝。台灣卡介苗的製造，除了初期有 WHO 的技術支援協助外，UNICEF 也曾在 1960 年間，贊助卡介苗室所需儀器及藥品。卡介苗製造室並於 1950 年 1 月進行卡介苗的接種法檢討，包括皮內注射、多刺法及亂切法，受試者於接種後兩個月測試其結核菌素反應，結果顯示皮內注射組別的陽性率達百分之百，且其劑量相較於多刺法的 20 mg，皮內法僅需 0.1 mg，因此推薦皮內注射為卡介苗的主要接種方式。

除建立製造技術外，該所也致力卡介苗的生物學及免疫學的研究。在 1957 至 1958 年間，從台大醫學院細菌學科借調至卡介苗製造室的張學賢教授，針對當時使用的台灣株 (NO.888-295-2)、法國株 (NO.888-548A) 及澳洲株 (NO.D390) 此三種菌株，探討這三種不同菌株在試管內培養性狀的差異、於小鼠器官的發育情形、經天竺鼠腹腔感染的致病變強度、引發天竺鼠遲發性過敏反應情形以及誘發小鼠與天竺鼠的免疫原性等主題，藉此檢討當時台灣所用菌株的安全性及效果，其試驗結果顯示

台灣株具最高程度的安全性，但其所誘發的相關免疫效應就略遜於其他菌株，相關成果亦發表於當時《台灣醫學誌》。

第三節 | 霍亂疫苗投入國內外防疫

1958 年泰國發生霍亂疫情，我國空軍總司令適逢應邀前往曼谷參加遠東空軍首長會議時，便順道贈與泰國可供五千人份使用的霍亂疫苗 180 瓶，以協助防疫。當時內政部亦聯絡泰方，表明台灣血清疫苗製造所在 10 天內可製造約 8 萬人使用的霍亂疫苗，如果泰方有需要，台灣可代為製造供應。爾後，僑委會購買大批疫苗，加上軍方廉讓一批可供 4 萬人使用的疫苗，運往泰國協助防疫。



圖 15 1962 年台灣血清疫苗研究製造所趕製疫苗報導 (資料來源:《台灣民聲日報》，1962 年 7 月 23 日，版 4)

1961 至 1963 年間，亞洲地區如台灣鄰近的香港、菲律賓、中國、新加坡、馬來西亞、韓國等地輪流爆發疫情時，台灣亦以中華民國或中華民國紅十字會名義，或是透過 WHO 轉送霍亂疫苗給疫區。如 1961 年，捐贈香港政府 10 萬 c.c. 霍亂疫苗；1962 年 1 月贈菲律賓霍亂疫苗 500 萬 c.c. (1 萬瓶)；1963 年 5 月贈送馬來西亞和新加坡 100 萬人份霍亂疫苗；1963 年擬贈韓國釜山 50 萬 c.c.。

期間，台灣也自製霍亂疫苗分發至台灣本島及各地離島儲備使用。當1962年中旬，國際霍亂疫情延燒至台灣，使台灣中部發生大規模霍亂疫情時，時任台灣血清疫苗研究製造所副所長的林朝京率領150位員工，日夜加班地趕製400萬人份霍亂疫苗。同時周圍各國也紛紛伸出援手，由日本國立預防衛生研究所提供霍亂疫苗菌種，並由日本運來50萬人份霍亂疫苗，此外位於菲律賓的聯合國亞太辦事處亦運來200萬人份的霍亂疫苗協助台灣。以上種種也建立起疫病無國界，世界本一家的國際合作模式。

第四節 | 國產製造三合一疫苗

戰後初期，白喉、破傷風及百日咳等傳染病在台灣地區十分盛行，因此自1948年政府首度進口白喉類毒素，原擬針對台灣幼兒預防接種。惟當時國家財政困難，實已無力再進口昂貴的國外疫苗，因此衛生處與WHO和UNICEF簽訂技術合作計畫，自1954年起協助台灣血清疫苗製造所生產白喉、百日咳、破傷風



圖 16 1962 年國軍協助霍亂防治之工作報告

(DTwP) 三合一疫苗，並自1955年初，開始供應6到24個月大嬰幼兒施打，最後再逐步擴及到新生兒全面接種，而原本單劑白喉類毒素規劃停止施打。

該政策推行後，當中百日咳病例數有明顯下降趨勢，對此林東明醫師等人曾進行活體小鼠實驗，比較百日咳疫苗及三合一混合疫苗，對抗百日咳菌感染的防禦效力。動物測試結果顯示，三合一混合疫苗對百日咳菌感染預防效果較單獨施打百日咳疫苗佳。不過，三合一疫苗對於另外兩種破傷風及白喉疾病的預防效果卻不甚理想，尤其在破傷風及白喉感染人數仍然居高不下，故經評估後於1959年停止製造供應三合一疫苗，日後孩童預防接種也改由同樣由國內研發更有效的白喉百日咳混合疫苗（DP）、破傷風類毒素及白喉類毒素等疫苗取代。

第五節 | 成立台灣省血清疫苗研究製造所

隨著社會經濟日趨繁榮，人口隨之急遽增加，防疫工作的重要性亦與日俱增。為求事權統一，提高疫苗供應的效率，1964年1月省政府與台灣大學合作合約到期後，經雙方同意，正式於1965年改由省政府獨立接辦台灣血清疫苗製造所，並改名為「台灣省血清疫苗研究製造所」，隸屬於當時衛生處，以因應防疫措施的需求。1966年，台灣省政府為擴大機關功能，乃採合署辦公措施，將「台灣省血清疫苗研究製造所」、「台灣省瘧疾研究所」及「台灣省衛生試驗所」，遷往由美援會援助於1965年落成建造的南港衛生大樓昆陽街現址。



圖 17 1965 年南港衛生大樓新落成之相關剪報及照片

台灣省政府獨立接辦後，該所內部業務單位仍維持為五個組及卡介苗製造室，從事各種疫苗血清製造與檢定研究事項，惟各組室的業務有重新調整，分列如下：



圖 18 疫苗材料供應室一隅

第一組

負責有關細菌學及病毒學血清學的檢驗研究，以及計畫啓動各種診斷血清與診斷菌液的製造，且提供所內各種培養基、玻璃器皿、防腐劑及消毒藥品等材料器具。其中，當時細菌學檢驗對象主要為霍亂、白喉與腸內病原菌；而病毒學檢驗對象，則是為腸內病毒的小兒麻痺及節肢動物媒介病毒的日本腦炎。

第二組

負責有關細菌性疫苗的研究製造及成品品質、力價與安全的測定事項，如百日咳、傷寒副傷寒、霍亂和鼠疫疫苗等。

第三組

負責有關類毒素和抗毒素血清的製造以及成品品質、力價與安全的測定事項，如白喉抗毒素、破傷風抗毒素、抗蛇毒血清、白喉百日咳混合疫苗的白喉類毒素部份等。

第四組

負責有關過濾性病毒及立克次體疫苗的製造及成品品質、力價與安全的測定事項，如日本腦炎、甘油痘苗及乾燥痘苗等，但狂犬病疫苗已停止供應。

第五組

負責有關生物製品的檢定，以及各類實驗用動物飼養與維護等事項，也承辦抗蛇毒血清之精製。該所出品的生物學製劑，其效力及安全性是否符合標準，對全民之防疫保健影響甚大，故每批製品於出廠前，必須依美國NIH標準或國際標準嚴格檢驗。當時檢定流程為，先由各製造組室自行檢驗合格後，再由第五組作最後檢定，待其檢定合格後始能分裝包裝，倘若不合格，仍退回原製造組室重製。

卡介苗室

負責卡介苗的製造及成品品質、力價與安全的測定事項。該室創立於1950年，原隸屬於台灣省立台北結核病防治院，為世界衛生組織所認可的卡介苗製造單位之一，擁有獨立作業基金和經費，但因卡介苗性質屬於疫苗，因此於1953年併入原台灣血清疫苗製造所，1965年再改隸屬於台灣省血清疫苗研究製造所。

血清疫苗研究製造所由省政府接管後，經衛生處督導，加上國際衛生組織協助合作，有計劃地培植人才，人員素質日漸提高，使得該所疫苗業務大有進展，除製品產量大幅增加，足夠當時全省使用外，尚可餘力對外支援，且品質大多可達到或超越國際水準，新製品亦陸續問世。各項製品多由原本「普通」及「液體」製品，邁向「精製品」及「乾燥品」階段，與開發國家齊頭並進，為我國當時防疫開創新局面，也使得台灣疫苗發展邁入下一個里程碑。

第六節 | 製造技術再精進

血清疫苗研究製造所除了承襲日治時期所建立的技術架構外，也致力於既有製程的改良與新產品的開發。在世界衛生組織及聯合國兒童基金會等國際組織，提供資金與技術的協助支援下，當時該所與國際間技術交流相當頻繁，更加速了國內疫苗研製技術的發展。關於當時產品的製造及研究改良情況，將依細菌性疫苗、病毒性疫苗、類毒素、血清等四大類產品分述如下：

一、細菌性疫苗

（一）霍亂疫苗

原本的製造過程中，常遭遇菌塊不溶解、菌體變黑等現象，且使用時發現力價並不高。故針對培養基及菌種的製造方法不斷研究改良，使產品品質獲得明顯改善外，力價也順利提升，副作用反應也明顯降低。



圖 19 霍亂疫苗分注情形

(二) 百日咳疫苗與白喉百日咳混合疫苗 (DP)

當時百日咳疫苗是使用 Cohen-Wheeler 培養基，培養 4 株以上的百日咳菌，收集後加以殺菌而成。其所使用的菌株，分別源自於 New York State Department of Health 以及 Michigan Department of Health。當疫苗出售前，皆經嚴格的毒性試驗、安全試驗及效力試驗把關，以確認疫苗具有安全性及有效性。



圖 20 DP 疫苗分注過程

而當時百日咳疫苗多與白喉疫苗共同製造成白喉百日咳混合疫苗 (DP) 使用。白喉百日咳混合疫苗，乃是使用白喉類毒素及含有多量 K 抗原的百日咳菌疫苗混合而成。在此疫苗出庫之前，均經嚴密的動物試驗，確知其抗原性符合本國、美國及日本藥典的規定，且證明無毒性存在以確保疫苗安全性。就公共衛生立場而言，使用混合疫苗進行接種，能夠節省許多時間金錢與人力，且能提升接種普及率。同時站在免疫效力的角度，混合疫苗中的百日咳菌體具有佐劑 (Adjuvant) 的效果，因此可以提高白喉的免疫力。

不過，當時自製的百日咳菌體疫苗，副作用相對較高。為改善百日咳相關系列疫苗的品質，該所採取以下的改善措施：

1. 針對百日咳疫苗的培養基與菌種製造方法進行改良，包括胺基酸培養基之研製，以及使用發酵槽培養百日咳菌，以獲得免疫力價高且副作用較低的疫苗。
2. 百日咳疫苗原液製造後，保存時間由原 6 個月延長至 3 年後再使用，如此可降低毒性物質，減少副作用。
3. 百日咳疫苗菌量由原來的 2.4×10^{10} CFU/ml 減少為 1.6×10^{10} CFU/ml，如此不但可減少副作用，同時仍可保有高度的預防效果。
4. 混合疫苗中白喉類毒素的力價也獲提升，效價由 20 Lf/ml 逐年提高至 40 Lf/ml 以上，加強了白喉預防效果。

(三) 卡介苗凍結乾燥技術的萌芽

1971 年以前，卡介苗僅以液狀劑型供應，但有效期僅兩週，且運送保存不易，導致疫苗品質不穩定，報廢率偏高。為解決液狀卡介苗的缺點，於 1969 年 9 月派員赴菲律賓馬尼拉，參加第二屆 WHO 西太平洋區署的卡介苗檢討會議，討論乾燥卡介苗的製造技術，隨即啟動凍結乾燥卡介苗試製計畫。1971 年 9 月世界衛生組織派顧問來台視察並提供製造技術，在其建議下，改進動物安全試驗方式及購置安瓿真空熔封機，因此解決了手動熔封安瓿耗損率過高的問題。之後為求製造技術更為精進，也曾派員赴日研習凍結乾燥卡介苗的製造與檢定。

然而，自 1971 年我國退出聯合國，隔年也退出 WHO 後，WHO 與我國的技術合作便隨之終止。在少了國際支援的強力後盾下，我國的凍結乾燥卡介苗在該所晚期，僅能斷斷續續地進行小規模的試製計畫。

二、病毒性疫苗

（一）日本腦炎疫苗正式量產供應全台

1960 至 70 年代台灣養豬事業蓬勃發展，經由人畜共通傳染的日本腦炎病例因而逐年增加。有鑑於此，當時省衛生處處長許子秋，責成台灣血清疫苗研究製造所研製日本腦炎疫苗，並於 1963 年派員赴日本研習鼠腦日本腦炎製造技術。返國後，該所便著手進行日本腦炎疫苗小量試製，並聘請日本顧問至該所指導。當時製造方式是採用小白鼠接種法，過程為將中山株病毒（Nakayama N.I.H strain）接種於活體小白鼠腦部，再進行腦部採集，最後以酒精、魚精及蛋白素精製而成，並加入微量福馬林使病毒不活化。當時製品均經過日本國立預防衛生研究所檢驗合格，檢驗項目包含化學試驗、安全試驗、不活化試驗及無菌試驗等，規格均比照日本厚生所生物製劑基準，故相較於國外製造的疫苗，當時國產的日本腦炎疫苗其實毫不遜色。除了派員赴日學習外，在硬體設備部分先後購置高速冷凍離心機、無菌操作台、碎腦機及真空幫浦等製造儀器。

隔年 1964 年首批日本腦炎疫苗問世。當時選定台北、桃園、新竹及苗栗等 4 縣的 3 到 7 歲兒童試辦疫苗接種人體試驗，



圖 21 使用無菌操作台進行日本腦炎疫苗製造



圖 22 日本腦炎疫苗製程連續離心情形

後續追蹤接種後的免疫效果，發現可達 81% 的保護力。因此，1967 年起實施全國學齡兒童全面接種，並由台灣省血清疫苗研究製造所正式供應全省日本腦炎疫苗。但由於初期人才有限及設備不足，首批產品量僅有 16,000 人份，剩餘不足的劑量，仍須依賴當時的日本捐贈；但隨著相關人力與設備的充實，疫苗產量便開始增加。到了 1968 年，國內日本腦炎疫苗產量豐沛，接種對象便擴大至全省二至四歲的兒童。到了 1969 年 3 月 11 日，政府頒布「台灣省預防日本腦炎五年計畫」推行日本腦炎疫苗普遍接種，實施該計畫後，根據統計自 1970 年起日本腦炎病例數明顯逐年下降。

（二）青出於藍更勝於藍——冷凍乾燥痘苗揚名國際

戰後台灣再度流行天花，當時我國政府製造甘油痘苗以作防疫之用，所用菌株是以日本所用的池田株（Ikeda）為主。之後 WHO 基於乾燥劑型有助於提升痘苗保存性，且其發痘力比

傳統甘油痘苗較優等理由，開始推薦乾燥痘苗的使用。我國配合 WHO 政策，於 1966 年 9 月根據政府與 UNICEF 簽訂之援助計畫，派遣該所技術人員蔡晉發先生赴泰國曼谷學習冷凍乾燥痘苗製造技術。蔡晉發先生回國後隔年 3 月開始試製，WHO 亦派遣顧問來台進行技術指導，同年 6 月前完成試製計畫。試製期間同時進行小規模人體試驗，比較原有甘油痘苗及乾燥痘苗接種後的免疫反應。試驗對象為所內員工共計 67 人，年齡自 19 歲至 65 歲，試驗結果發現乾燥痘苗的免疫反應比甘油痘苗還好，因此乾燥痘苗試製計畫順利完成。

除了改良痘苗的劑型，台灣省血清疫苗研究製造所同時檢討製造用菌種。當時 WHO 推薦了 3 種痘苗株，包含英國 Lister 株、美國 New York Board of Health 株以及蘇俄 EM 63 株。當時許書刀所長總共測試了英國 Lister 株、美國 New York Board of Health 株、日本池田株以及印度 Patwadanger 株，分別以 0.1ml 病毒菌液（力價為 10^8 PFU/ml）接種於兔子腦



圖 23 蔡晉發先生近照



圖 24 WHO 所開立至曼谷研習痘苗疫苗之准許文件《蔡晉發先生提供》



圖 25 人員正將痘苗病毒接種於綿羊腹部



圖 26 乾燥痘苗

內，以評估各別菌種之毒力。最後結果顯示，英國 Lister 株所得的致病力（Virulence）最低。因此，台灣省血清疫苗研究製造所調整了痘苗製造菌種，從原有的池田株更改為副作用較低的 Lister 株。

不過，這卻面臨了一個困難，如要改用 Lister 株進行製造，相較於甘油痘苗製造所使用的池田株，是使用牛隻進行接種而獲得痘漿，但乾燥痘苗的 Lister 株則必須使用綿羊進行接種。台灣地處亞熱帶，並不適合飼養綿羊，故鮮少綿羊養殖，也造成動物來源缺乏。根據蔡晉發先生的訪談記錄，當時他先後使用過台灣山羊、兔子、羚羊及水牛等進行實驗，結果發現疫苗力價並不好，所以在沒有選擇的餘地之下，只好到處在國內尋找綿羊來源。幾經周折，最後才打聽到嘉義海埔地的台糖公司，可提供足量的綿羊，才獲得所需動物進行製造工作。

而痘苗的製造方式，根據蔡先生口述，當年在綿羊預定接種病毒的位置（往往是腹部）進行很徹底地剃毛，再用特製的刮刀將接種部位的皮膚刮出一道道的刮痕，之後在接種部位上塗抹配製好的病毒液，大約五天後，接種部位上會長出一粒粒含有痘苗病毒的水疱，然後再將整片漿狀物刮下來，泡入保存液中。之後經歷去除雜質細菌等一連串的純化精製後，再進行凍結乾燥，測試痘苗的力價和安全性，力價越高代表疫苗的有效性越好。

自 1967 年起，台灣省血清疫苗研究製造所開始減少甘油痘苗製造，遂以乾燥痘苗取代，其乾燥劑型製品曾數度送往 WHO 日内瓦總部檢驗，所獲評價甚高，因其力價、安全性及安定性不僅符合 WHO 規定，且品質高出標準許多，被譽為國際最高標準，足見當時我國製造技術水平之高。

台灣痘苗品質雖已獲國際間肯定，該所依然持續研究改進腳步，一直到了後期，製造技術已發展到可用乳牛或水牛代替綿羊

接種，亦能獲得高力價的乾燥痘苗，解決原本綿羊成本高昂與來源取得不易等問題。

直到 1979 年，世界衛生組織 WHO 宣布天花已在全球根絕，我國繼而停止痘苗的預防接種政策，國內也隨即於 1981



圖 28 痘苗冷凍乾燥過程

年正式停止痘苗生產。然而到了 2001 年間，美國發生了震驚全球的 911 恐怖攻擊事件，又發生炭疽菌信件恐怖攻擊，當時全世界籠罩於生物恐怖攻擊的陰影中。當時我國為因應生化戰之威脅，疾病管制局便啟動一連串的天花疫苗儲備計畫。於 2001 年 12 月至 2003 年 1 月期間，陸續會同國防部預防醫學研究所及藥物食品檢驗局，將 1979 年至 1980 年間生產的 30 批安全儲備用痘苗重新檢定，其疫苗檢定結果為全數合格，品質確能符合藥典規格。同時亦於 2002 年 8 月與台大醫院感染科張上淳主任合作「稀釋倍數痘苗人體臨床反應評估」研究計畫，其最終人體試驗結果顯示，我國庫存二十多年的自製痘苗即使經過 10 倍的稀釋，仍具良好的有效性及安全性。

雖於過去我國疫苗製造的設施不如現代新穎進步，但所製痘苗仍經得起時代的考驗，即使歷經二十多年的存放，其品質仍能符合 WHO 要求。且配合接種技術的改良及適當的倍率稀釋，目前我國痘苗儲備劑量保守估計可擴充至二千七百萬劑量以上，足以支應全國反恐的防疫需求。

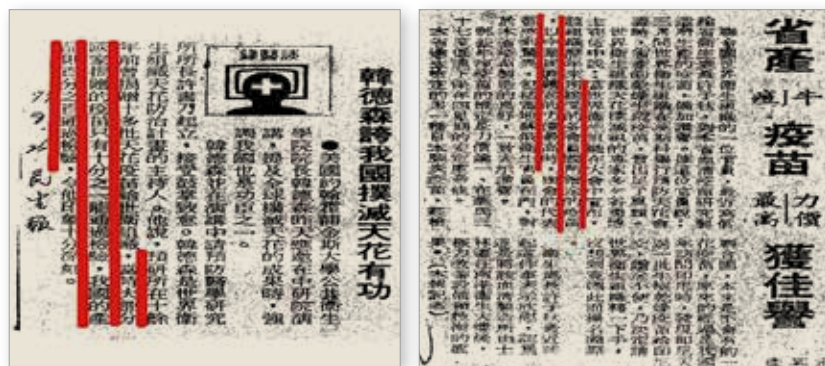


圖 27 痘苗品質享譽國際相關報導

三、類毒素

(一) 白喉類毒素技術突破

當時白喉類毒素是使用 Park-William No.8 菌株，培養於液態培養基約經一周，使之產生大量外毒素，隨後依序經過無毒化、精製及添加明礬等步驟，即可得強力的明礬沉澱白喉類毒素製品。在發售前需經過嚴密的動物試驗，確知其免疫力合乎國際標準，並證明無毒性的存在。

1967 年起白喉類毒素製造技術有顯著突破，經培養所得的白喉類毒素力價，由原僅有的 20 Lf/ml，提升至 200 Lf/ml 水準。精製技術亦有明顯改善，純度由以往的 500 Lf/mg PN 提高至 1,500 Lf/mg PN。由於白喉類毒素品質大幅改善，自 1968 年開始，白喉病例開始顯著減少，由原本光復初期每年約 2,000 名病例，至 1971 年時已減少為 68 名病例，且台灣地區自 1989 年後便再無白喉感染病例報告。

此外於 1971 年成功將培養基配方由傳統的豬肚消化液，改為胺基酸純度更高的 Casamino acid，以避免殘存動物蛋白質引發人體過敏反應，並開始大量產製。

(二) 破傷風類毒素成功大量產製

破傷風類毒素是使用 Harvard A-47 菌株進行產毒，培養於液態培養基約經一周，使之產生大量外毒素，隨後依序經過無毒化、精製及明礬添加等步驟，即可得強力的破傷風類毒素製品。在發售前需經過嚴密的動物試驗，確知其抗原性合乎國際標準，並證明無毒性的存在。

在菌種培養方面，由以往的小瓶成功地改為大桶培養，不但可節省製造費用與人力，且便於大量生產。培養所得的毒素力價自 1967 年起已獲提升，同時精製技術亦獲大幅改善，因而降低了副作用。當時該所已著手於試製半合成蛋白培養基，希望藉由改變培養方式，來完全消除類毒素副作用。

四、馬匹採血方法改進及改良抗毒素血清品質

利用馬匹進行抗毒素生產製造的產品，包含破傷風抗毒素、白喉抗毒素及抗蛇毒血清。然而該抗血清生產技術傳承自日治時期，當時於馬匹身上注射抗原後，等到馬匹體內抗體力價到達採血標準後，便進行馬匹全採血，但檢討此方法不但失敗率高，且往往採血時間過長，經常造成血液凝固導致採血失敗。到了 1966 年，採用自行改良的「部分採血法」取代傳統的「全採血法」，並將所取得之馬血加入抗凝血劑，以檸檬酸鈉 (Sodium citrate) 沉澱靜置法取得血清，再將血球、生理食鹽水、營養劑混合後以靜脈注射輸回馬匹。這樣的方式不但使產量增加，馬匹也因原血球的重獲補充而使壽命延長。

在產品品質提升部分，原本採得的血清直接製為成品易有沈澱物，並產生血清病等不良反應。因此研發採用胃蛋白酶處理後，再以硫酸銨分割法純化抗毒素血清，除去抗體分子的 Fc 部分等雜質，單位蛋白質之力價大幅提高，副作用降低，顯著提升抗毒素血清的品質。

第七節 | 興建動物飼養繁殖中心

對於疫苗製造及試驗用的各種動物，若完全由民間購買，其來源恐有中斷之虞，且動物品質難以符合標準，恐影響相關疫苗研究生產工作。因此自 1966 年起，血清疫苗研究製造所規劃開始自行飼養小白鼠。

當時可月產 4 至 6 萬隻，規模之大獨步全台，不但提供各種醫學疫苗多項試驗，並可資助日本腦炎之生產需求。然而當時所用的馬匹及綿羊仍需依賴國外進口，其相關手續繁瑣且價格昂貴，該所為求自給自足，自 1969 年起便規畫動物飼養繁殖中心，由衛生處撥款供該所於附近購地一千坪興建，預定飼養馬、牛、羊及小白鼠等大小動物，以便供應所有疫苗生產及試驗用途。



圖 29 台灣省政府民國 58 年 8 月 13 日函送省議會，事由為血清疫苗研究製造所擬購土地建築動物房舍以飼養繁殖動物。（資料來源：台灣省諮議會 - 識別碼【0035230158036】）

第八節 | 建立人才培訓措施

血清疫苗研究製造所自省政府接辦後，除積極展開全面革新整頓外，為配合業務發展需要，建立以下人才培訓措施：

一、派員出國研究學習

因受 WHO、UNICEF、中美基金及國科會等資助，自 1965 年起常派員前往美國、日本、泰國、丹麥、菲律賓、印度、越南、香港等國家及地區從事實地研究學習，其中與疫苗研製相關的研究項目包括：日本腦炎疫苗製造、白喉及破傷風類毒素抗毒素製造、細菌性疫苗製造與檢定、白喉百日咳疫苗製造、卡介苗製造、乾燥痘苗製造及實驗動物管理等主題。

二、提高新進人員標準

凡新進人員，均以大專學校相關科系畢業者為限，並經嚴格考試合格，方可錄用。此舉不僅使該所人員素質提高，且此類學有專長的青年，對於技術人才之培養，儲蓄深厚實力。

三、設置圖書室

自 1970 年起設置圖書室，運用中美基金訂有國內外各種著名醫學雜誌書籍，隨時鼓勵員工研究進修，吸收有關醫學之理論、技術與發明等新知。

四、專題研究

技術人員每人每年均有一個專題研究，每屆年終，規定須提出研究論文或心得報告，學用相長，不斷進步。人員亦將研究成果投稿於《台灣醫學會雜誌》及《微生物學會雜誌》等國內期刊，研究主題諸如冷卻對卡介苗水份含量的效應、沙賓疫苗接種前後的病毒學及血清學探討、凍結乾燥痘苗的效價與安定性分析、以光氧化蛇毒 (Photooxidized snake venoms) 試製多價抗蛇毒血清之免疫學探討等。

第九節 | 國產疫苗享譽國際並援助海外

當時我國衛生政策著重於傳染病防治，在政策的強力推動及國際組織資金的實質支持下，血清疫苗研究製造所疫苗研製的相關技術及設備得以顯著改善，製劑的產量因而大幅增加，品質亦備受肯定，除足夠供應全國使用外，尚有餘力對外支援。以 1968 年至 1971 年間的外援供應情形為例，1968 年 7 月，衛生處許子秋處長於首長會議中報告該所自製的乾燥痘苗通過 WHO 國際檢驗標準，因此外交部楊西崑次長以增進與非洲各國友好關係為由，要求贈送乾燥痘苗若干。同年 11 月至次年 9 月底，為協助全球撲滅天花運動，我國陸續寄出 18 批乾燥痘苗供應 WHO，翌年 3 月 WHO 在莫斯科舉行預防天花大會時，就在大會宣布歷年來所接受各會員國贈送的痘苗中，以中華民國贈送的痘苗疫苗力價最高。

在援助國內外霍亂疫情方面，1969 年 9 至 10 月間，曾陸續支援韓國霍亂疫苗共計 12,000 瓶，並贈送金門衛生院白喉抗

毒素 50 瓶，以遏止該地區白喉病蔓延。1970 年時，曾贈送 UNICEF 332 盒乾燥痘苗、WHO 6,000 瓶霍亂疫苗及西非象牙海岸 200 瓶霍亂疫苗，以協助國際防疫。1971 年時贈送 1 萬 c.c. 的霍亂疫苗供美國使用。這段疫苗外援的輝煌紀錄，恰可見證戰後台灣浴火重生的強韌生命力，發揮前人「筚路藍縷，以啓山林」的精神，讓我國疫苗生產實力躍上國際舞台。

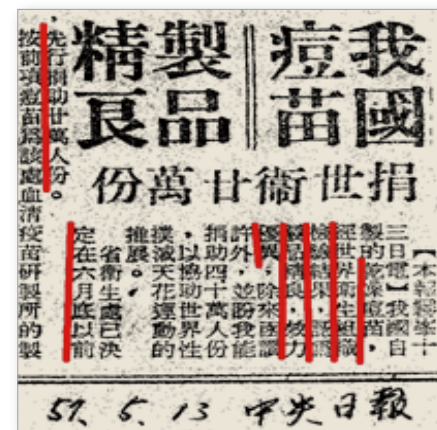


圖 30 我國捐助世界衛生組織痘苗產品相關報導



1980

1992

1990

1978

1975 ~ 1999

承先啟後

行政院衛生署 預防醫學研究所

- 第一節 組織升格 — 改制為「衛生署預防醫學研究所」
- 第二節 成立第一家公立 **GMP** 藥廠
- 第三節 生產技術大突破及新疫苗研發
- 第四節 成立實驗動物中心
- 第五節 生物製劑檢定的沿革與發展
- 第六節 抗血清馬匹飼養歷史及沿革

1993

1997

第一節 | 組織升格 改制為「衛生署預防醫學研究所」

1971 年行政院衛生署成立以後，有鑑於預防醫學研究對國民健康的重要，於是在 1975 年將「台灣省血清疫苗研究製造所」升格改制為中央層次的「衛生署預防醫學研究所」（簡稱預研所），預研所仍位於衛生大樓原址，直接隸屬於行政院衛生署。

1988 年預研所再將前身為「台灣省瘧疾研究所」的「台灣省傳染病研究所」合併加入，預研所創立初期，內設有細菌、病理、病毒、血清、生物製劑製造、生物製劑檢定等六個組及一般行政單位，並設置北中南三個地區檢驗站，負責執行我國防疫有關的研究及檢驗業務。

預防醫學研究所為疾病管制署的前身，設立時間達四分之一世紀，在我國疫苗、生物製劑等研發製造過程，承先啟後，有著功不可沒的重要地位，除肩負疫苗生產供應防疫之責，並嚴格改善製程及廠房環境，更成為國內第一家符合 GMP 規範的公立藥廠，台灣生技製藥業者的典範。

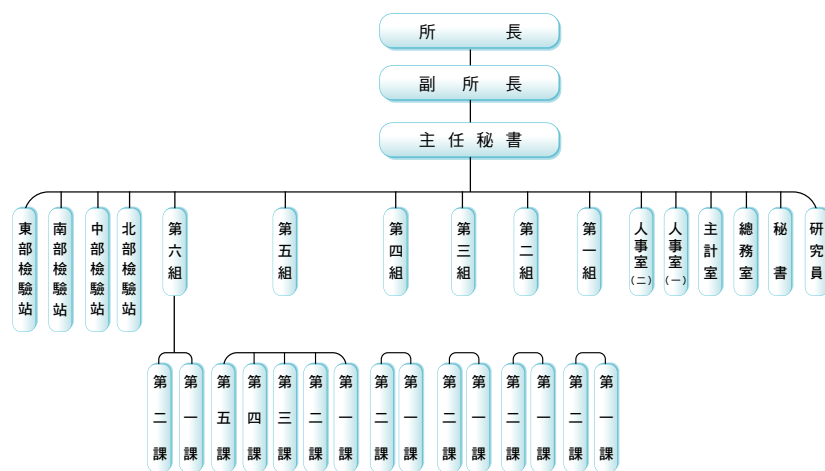


圖 31 1975 年時預防醫學研究所組織架構圖

當中生物製劑製造檢定工作，為延續前台灣省血清疫苗研究製造所，其性質及種類分散於各單位，相關職掌依工作性質分述如下：

一、診斷菌液及診斷血清的製造相關

由第一組（細菌組）第一課負責製造細菌性診斷製劑之研究及製造，產品種類有診斷菌液傷寒 O、診斷菌液傷寒 H、診斷菌液副傷寒 A、診斷菌液副傷寒 B、診斷菌液 OX19、診斷菌液 OX2、診斷菌液 OXK、診斷血清傷寒、診斷血清副傷寒 A、診斷血清副傷寒 B 及血型判定用血清等共計十一種診斷菌液及血清。

二、生物製劑的製造相關

生物製劑的製造，於組織職掌中由第五組（製造組）下設五課負責，各課業務分述如下：第一課負責類毒素、抗毒素製造研究及大中型動物如馬、羊的飼養管理，第二課負責細菌性疫苗的製造及研究，第三課負責病毒性疫苗的製造及研究，第四課負責卡介苗及結核菌素的製造及研究，第五課負責小型實驗動物繁殖管理供應及無特殊病菌動物繁殖研究等。該組所製造的生物製劑種類如下：



圖 32 細菌性疫苗製造過程

（一）細菌性疫苗

凍結乾燥卡介苗、霍亂疫苗、破傷風明礬類毒素、白喉明礬類毒素、破傷風抗毒素、吸著白喉破傷風混合類毒素、成人用吸著白喉破傷風混合類毒素、傷寒 / 副傷寒混合疫苗、鼠疫疫苗、百日咳疫苗。

（二）病毒性疫苗

人用狂犬病疫苗（1976 年後停產）、日本腦炎疫苗、乾燥痘苗。

（三）抗毒血清

破傷風抗毒素、白喉抗毒素、飯匙倩蛇毒血清、雨傘節蛇毒血清、百步蛇蛇毒血清、抗神經性蛇毒多價血清及抗出血性多價蛇毒血清。另外關於抗毒素的製造，於 1980 年起抗血清蛇毒部分開始改變劑型，改為真空凍晶乾燥，共計銷售抗雨傘節及飯匙倩蛇毒血清凍晶注射劑、抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血清凍晶注射劑、抗百步蛇蛇毒血清凍晶注射劑及抗雨傘節蛇毒血清凍晶注射劑等 4 種凍晶注射劑產品。



圖 33 預研所時期生產各類生物製劑產品

表 09 1976 年至 1980 年預防醫學研究所時期各類疫苗供應及銷售情形

品名	單位	裝別	65 年度		66 年度		67 年度		68 年度		69 年度		備考
			生產量	銷售量	生產量	銷售量	生產量	銷售量	生產量	銷售量	生產量	銷售量	
乾燥痘苗	500人份	盒	591	1,419	1,566	1,482	1,677	1,506	1,357	1,436	508	479	
乾燥痘苗	100人份	盒	8,084	8,084	2,400	2,400			9,040	9,040			
乾燥痘苗	25人份	盒		1,603	2,810	2,127	2,680	2,801	3,200	2,736	1,000	421	
狂犬病疫苗(人用)	7安瓿	盒	20										
傷寒副傷寒混合疫苗	50 c.c.	瓶	2,890	1,412	1,820	1,737	2,700	2,944	2,550	1,622	2,830	1,328	
霍亂疫苗	50 c.c.	瓶	69,090	65,731	65,290	65,338	69,120	68,232	77,520	74,480	72,610	71,104	
鼠疫疫苗	50 c.c.	瓶	3,475	2,601	3,456	2,900	1,533	1,201	5,100	4,519	2,350	2,037	
百日咳疫苗	5 c.c.	瓶	435	114		172	386	101		67			
DP 混合疫苗	20 c.c.	瓶	18,730	24,769	35,660	39,332	44,030	33,156	37,300	44,801	12,030	14,809	
DPT 混合疫苗	20 c.c.	瓶											
日本腦炎疫苗	20 c.c.	瓶	26,920	26,451	27,900	25,840	20,800	18,609	20,700	18,897	17,120	17,801	
日本腦炎疫苗	1 c.c.	安瓿	13,000	6,250	6,800	8,390	10,000	9,990	13,000	12,790	14,000	13,970	
破傷風明礬類毒素	20 c.c.	瓶	15,473	14,603	17,580	16,977	13,571	13,260	25,650	27,401	21,710	17,480	
白喉明礬類毒素	20 c.c.	瓶	3,070	4,162	2,200	3,254	3,570	2,761		85		702	
破傷風抗毒素(血清)	4,000 u	瓶	3,316	4,569	4,230	4,325	3,500	3,022	3,710	4,320	4,804	3,720	
破傷風抗毒素(血清)	1,500 u	瓶	6,191	7,614	11,160	9,534	7,662	9,358	11,740	11,185	6,764	6,569	
白喉抗毒素(血清)	5,000 u	瓶	1,033	1,207	1,220	1,040	1,230	1,169	1,020	1,072	900	838	
飯匙倩蛇毒血清	20 c.c.	瓶	170	134	130	78		63	150	143	310	14	
雨傘節蛇毒血清	20 c.c.	瓶	260	204	330	233		113	125	284	240	27	
百步蛇蛇毒血清	20 c.c.	瓶	348	177		149	295	261	320	292	270	303	
抗神經性多價蛇毒血清	20 c.c.	瓶	405	379	320	325	746	609	600	649	455	553	
抗出血性多價蛇毒血清	20 c.c.	瓶	692	830	1,177	945	967	1,001	1,152	1,143	1,348	1,023	
診斷菌液傷寒 O	10 c.c.	瓶	324	252	321	318	259	390	319	383	608	319	
診斷菌液傷寒 H	10 c.c.	瓶	293	306	194	377	547	432	315	439	609	418	
診斷菌液副傷寒 A	10 c.c.	瓶	258	228	601	303	315	346	340	374	476	386	
診斷菌液副傷寒 B	10 c.c.	瓶	616	233	330	297	334	352	324	348	539	372	
診斷菌液 OX19	10 c.c.	瓶	295	184	371	267	322	295	192	267	340	264	
診斷菌液 OX2	10 c.c.	瓶	298	42	191	60	217	81	308	96	503	73	
診斷菌液 OXK	10 c.c.	瓶	416	98	293	130	227	306	322	139	394	126	
診斷血清傷寒	1 c.c.	安瓿	82	44	39	36	91	56		31	45	18	
診斷血清副傷寒 A	1 c.c.	安瓿	42	718	46	17	47	20	41	10	40	3	
診斷血清副傷寒 B	1 c.c.	安瓿	46	17	52	17	51	18	49	10	41	3	
血型判定用血清	10 瓶	盒	185	89	71	23	79	21		12			
			645	394.6	100	44	100	45	118	132	93	114	
抗雨傘節及飯匙倩蛇毒血清凍晶注射劑	一劑量	盒									575	90	
抗龜殼花及赤尾胎蛇毒血清凍晶注射劑	一劑量	盒									124	94	
抗百步蛇毒血清凍晶注射劑	一劑量	盒									185	50	
抗雨傘節蛇毒血清凍晶注射劑	一劑量	盒									300	12	

三、生物製劑的檢定

為了加強該所生物製劑品質管制，確保生物製劑產品的效能與安全性，故於組織職掌中，由第六組負責生物製劑產品各項檢驗，檢驗項目包含無菌試驗、安全及無毒化、熱原、力價、蛋白質含量、防腐劑含量、明礬含量及產品酸鹼度等；另外針對相關包材檢驗部分，也有進行疫苗瓶酸鹼度及玻璃器材刻度等檢驗項目。

1988 年又新併入台灣省傳染病研究所後，除預研所原有的六組室單位外，新增設瘧疾寄生蟲、病媒昆蟲、流行病學等三個業務組及流行病學專業人員訓練班，共成為十個業務單位，充分發揮該所防疫檢驗研究與血清疫苗製造研發並重的功能。於改組後，各類疫苗製造由生物製劑製造組及生物製劑檢定組負責，而小型實驗動物則由實驗動物中心接手。

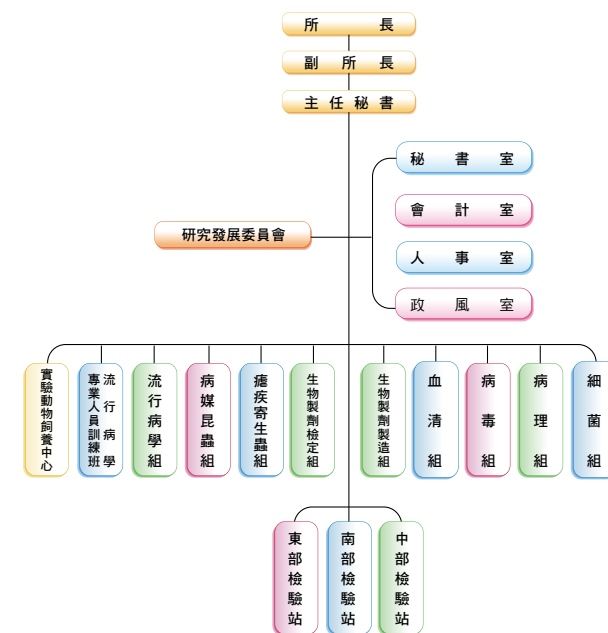


圖 34 1988 年預防醫學研究所組織架構

而預研所從 1975 年成立至 1999 年，與檢疫總所及防疫處合併成立疾病管制局，總計 25 年間共經歷八任所長，各屆所長及其在職時間資料如下：

表 10 預防醫學研究所歷任所長

順序	姓名	任期
第一任	詹湧泉	1975.7 ~ 1977.9
第二任	楊照雄	1977.9 ~ 1981.8
第三任	林朝京	1981.9 ~ 1984.6
第四任	關定遠	1984.6 ~ 1985.4
第五任	許書刀	1985.4 ~ 1989.9
第六任	吳昭新	1989.10 ~ 1992.4
第七任	洪其璧	1992.4 ~ 1998.8
第八任	王躬仁	1998.8 ~ 1999.6
第九任	許國雄	1999.6 ~ 1999.7

第二節 | 成立第一家公立 GMP 藥廠

1970 年代台灣社會隨著經濟發展愈趨繁榮，人民對於醫療、健康的需求日漸增加，為了保障及增進人民用藥及疫苗使用安全。1983 年 1 月 13 日經濟部與衛生署正式成立跨部會之「GMP 聯合推動小組」之後，於同年 5 月 26 日聯合發布「優良藥品製造標準」，公告實施 GMP，並由 GMP 聯合推動小組加以輔導及推動實施藥廠 GMP 制度。

為配合國家法令並提升生物製劑品質，預研所於「優良藥品製造標準」發布同年開始，著手進行 GMP 前置作業規劃。由於

生物製劑為無菌製劑的一種，於製藥法規規範中屬於最高規格及規範最嚴的產品，除硬體設備的改建，軟體方面也需經過大幅度的改進。在當時 GMP 制定在台灣仍屬草創階段，相關學習經驗並不多，故大致參考歐美模式，歷經 3 年的人員及經費籌畫，終於自 1985 年正式開始進行預研所 GMP 工廠改進工程。



圖 35 預研所早期自動封瓶機

預研所 GMP 工廠興建工程，在硬體部分除了建立符合當時規範的產品製造無塵室外，另與疫苗製造相關的各部門組室間，亦作一些硬體設施改善工程，如品管部門原有儀器室與化學室進行隔間分開；動物室依用途規劃出檢疫室、試驗動物室、熱原室、解剖室及活菌實驗室等；倉庫規劃出待驗區及合格區。另外 GMP 人員教育部分，為了使員工熟悉新的疫苗製造工廠作業環境及相關法規操作，新制訂員工 GMP 訓練教育作業程序，定期實施員工 GMP 教育訓練，包括 GMP 法規介紹、藥品的製造管制及品管管理、無菌製造作業、個人衛生與作業服裝作業、倉儲原物料收發管理作業等 GMP 相關課程。

在全體同仁共同努力下於 1988 年 6 月經 GMP 推動小組評鑑合格，成為政府第一家公立 GMP 藥廠。歷經了由內而外的體質改善，在硬體方面，由於廠房設備提升，產品品質也跟

著躍進，其中為了符合 GMP 所引進的全自動充填機，不只增進產品品質，同時也降低人員工作負荷，並且可進一步提高產能。在軟體方面，廠內與 GMP 相關作業也一致化及文件化，不僅避免師徒制傳授缺點，另外增加製造流程的透明度，使產品品質能夠維持一定的水平，預研所自此有了嶄新面貌。



圖 36 產品分裝過程

第三節 | 生產技術大突破及新疫苗研發

一、破傷風及白喉類毒素生產技術的突破

破傷風類毒素的製造方式，主要是將凍結乾燥的菌株繼代培養，一步步放大其培養量，在培養到足量毒素後，利用濾紙及漏斗過濾菌液收穫毒素後，再經過無毒化、精製及吸著等步驟，最後就是類毒素疫苗成品。該培養方式，雖能穩定生產類毒素供應防疫需求，但仍有其限制與缺點。例如當時破傷風類毒素疫苗，所使用的菌種是 AT-47 菌株，其必須使用肝片培養基做為菌種製備素材，但因肝片培養基其成分含有牛肉汁及牛肝粒等動物性蛋白成分，於免疫時可能引發過敏反應等副作用。另外類毒素的製造流程中，除培養過程繁瑣外，培養過程時，須使用玻璃燒瓶或 Roux 瓶等培養瓶進行菌量放大，但因毒素培養瓶有一定體積限制，為收集到大量毒素，故製造時需同時使

用為數眾多的培養瓶，才能達到所需的菌液量，也因此造成了培養步驟繁瑣耗費大量的空間及人力，且玻璃容器容易因碰撞而造成破裂毀損，也增加製造時的風險。

早期白喉製造都是使用一支重約一公斤的玻璃瓶去進行菌液培養，若是培養一百多公升菌液，就要用一百多支的玻璃瓶，且每支玻璃培養瓶使用後須反覆清潔消毒並滅菌。當時幾乎每週都需排定白喉製造工作，每次均需要 4 至 5 名人員全天工作。一週工作內容為星期一準備、星期二消化、星期三收穫，其餘時間則花在大大小小製造器械清洗、培養基配製及滅菌等程序，不但過程繁複更造成人力負擔，而眾多培養瓶更是造成空間放置的壓力。

為了解決上述缺點，時任製造工作的廖明一博士決定著手研究，在 1983 年於荷蘭血清製造所學得發酵槽技術，嘗試以發酵槽取代傳統玻璃瓶進行菌液培養。發酵槽容量槽容積可達上百公升，可一次大量培養菌液，減少繼代換瓶及清洗器具的時間，且發酵槽屬於不鏽鋼材質，可取代容易破裂的玻璃製品。另外發酵槽的密閉性除可減少培養過程的汙染外，發酵槽附有各式監測器及獨立採樣孔，可監控槽體內環境狀況，隨時控制培養溫度或槽內氣體含量以維持細菌最適化的生長環境。最後成功使用發酵槽進行破傷風菌液及白喉菌液培養，讓原需 60 人時才能培養出 50 公升破傷風菌液，減低至 6 人時就能培養出 50 公升的破傷風菌液。另外原本需 120 人時才能培養出 50 公升白喉菌液，以發酵槽培養後，減低只需 14 人時就能培養出 50 公升的白喉菌液。且透過發酵槽最適化的環境控制，所培養出各種類毒素菌液毒素含量也相對提高，更是大大提升類毒素產能。

早期利用濾紙進行菌液過濾



菌液分離膜過濾系統



濃縮分離膜過濾系統 (ABL200UFI)



疫苗研發的小型發酵槽



圖 37 破傷風製程相關器具及設備

像是白喉產品改由發酵槽製造後，往後只需每隔 3 至 5 年一次大量製造，即可提供往後 3 至 5 年間國內穩定供應，大幅減少人力物力時間。

另一方面在不斷的努力試驗下，成功將破傷風菌種由 AT-47 改為 EA8 菌株，該菌株可使用合成培養基進行培養，不需再使用動物性來源的肝片培養基，可成功降低疫苗的過敏副

作用。繼成功開發發酵槽培養技術及建立穩定新菌種培養技術後，又陸續增購菌液分離膜過濾系統及濃縮分離膜過濾系統以取代傳統濾紙過濾法，成功的以機器取代人工，讓製程正式從密集人力製造跨入機械化自動化時代，也讓破傷風及白喉類毒素的製造供應數量及品質更加穩定及提升。

二、凍結乾燥卡介苗問世及菌種確立

1979 年以前所製造的卡介苗是屬於液體劑型，活菌液態卡介苗除了運送困難容易破損外，2 週效期短及不穩定無法長期保存也是其缺點。故當時預研所員工每週趕工製造，除供應正常國內市場所需外，亦須補足因運輸過程中，破裂耗損或是因到期失效而淘汰的卡介苗數量，不只造成人力負擔也造成物料浪費。



圖 38 卡介苗安瓿真空熔封

為了延長卡介苗保存效期及提升疫苗品質，省屬台灣血清疫苗製造室早在 1970 年初便開始試製凍結乾燥卡介苗。於 1975 年該單位改隸屬預研所時，便開發出凍結乾燥卡介苗的技術，成功讓液體劑型卡介苗走向粉末狀劑型卡介苗。同時，在 WHO 的建議下，添購了安瓿真空熔封機，取代了手工熔封安瓿的方法，除成功降低安瓿熔封耗損率外，更提高產品製造過程的真空度，讓卡介苗的品質將更加穩定。

至1990年起疫苗中心開始進行大批量的卡介苗生產計畫，遂進行大型真空凍結乾燥機的採購，順利將卡介苗每次製造批量由一千八百支增產為六千八百支，除了提高產量外，新型真空凍結乾燥機內建可自動蒸氣高壓滅菌系統，亦大大增進產品製造的無菌品質。

成功開發出凍結乾燥卡介苗技術後，於1975年在當時的台灣省防癆局配合下，進行卡介苗接種評價計畫，比較在液態或乾燥狀況下，法國菌株 Pasteur 1173 P2 菌株與日本菌株 Tokyo 172 菌株的效價表現及發生淋巴腺腫副作用比例。自1977至1978年，歷經2次兒童評估試驗共7,564人和3次嬰兒評估試驗共5,840人，結果發現法國菌株 Pasteur 1173 在經過凍結乾燥後其活菌數下降比 Tokyo 172 菌株為大。顯示 Tokyo 172 菌株對凍結乾燥耐受強，保存較容易，此外注射 Tokyo 172 菌株以凍結乾燥後，其活菌在嬰兒造成淋巴腺腫的發生率0.37-1.05%，遠比 Pasteur 1173 P2 菌株的發生率8.49%低。故於1979年所召開的凍結乾燥卡介苗人體接種評價試驗討論會中，一致決議以日本菌株 Tokyo 172 取代先前的法國菌株 Pasteur 1173 P2 做為凍結



圖 39 預研所早期之卡介苗之凍結乾燥

乾燥卡介苗製造用菌株，於1979年6月1日起台灣地區全面改用日本菌株 Tokyo 172 製造乾燥卡介苗。

為了準備足夠的菌種以滿足日後的防疫需求，我國



圖 40 凍結乾燥卡介苗成品

自1981年4月起陸續向丹麥國立血清研究所接收5個批次 Tokyo 172 菌株，該菌株由 Japan BCG Laboratory 於1960年10月03日所生產，疫苗中心現有的 BCG 工作菌種批次 (Working seed lot) 是選取1989年11月23日所收到的批號 B 菌株作為母代 (Master seed)，以 Sauton 培養基放大培養4代，再經收穫、研磨、凍結乾燥及真空熔封後，於1991年2月7日製備完成共1,884支安瓿，每支安瓿含有2.5毫克之菌粉，命名為 Tokyo 172A，批號 A。1993年5月28日經檢驗合格後，於當年度9月15日正式使用在製程上。

三、抗蛇毒血清製程的改良

台灣地區抗蛇毒血清研發製造最早是從日治時代開始，由日本人田中哲之助建立，其所提出的「田中式水性免疫法」其方法為：先從毒蛇身上採取蛇毒後，利用水劑方式將毒液注射在馬匹身上。最先從微量蛇毒開始施打，之後逐漸提高免疫劑量，等到馬匹產生免疫抗體後，抽取馬匹含有蛇毒抗體之血漿，

再精製純化馬血漿，便可得到高力價之抗蛇毒血清（免疫球蛋白）。當時用來評估抗蛇毒血清的抗體力價單位，即稱為田中單位，且一直沿用至今。



圖 41 蛇毒的採集

戰後，改由熱帶醫學研究所及台灣血清疫苗製造所，延續接手抗蛇毒血清疫苗製造技術。早期抗蛇毒血清之取得，以土法煉鋼的方法且較缺乏無菌概念，先由一人進行馬匹採血，約4至5名同仁則手持著滅菌量筒，一筒一筒的盛接馬匹血液，待靜置3至4小時後，將滅菌鐵球夾入量筒內，以擠壓凝固法將血球血清分離，收集上層未純化無菌過濾之抗蛇毒血清後，便直接分裝上市。但此操作過程往往容易造成汙染且又費工費時，且剩餘無用血球便直接丟棄，不但造成資源浪費且增加生物廢棄物處理成本。故自1966年時變更製程作法，首先在收集血液過程中，於馬血液中加入檸檬酸鈉（Sodium citrate）作為抗凝血劑，將收集血漿利用沉澱靜置法取得上層血清。下層剩餘血球，則加入生理鹽水和營養劑等，經過混合後再利用靜脈輸血回灌給馬匹，如此可避免馬匹抽血過多、提早衰退，又可延長馬匹使用期限，且減少資源浪費又可適時替馬匹補充採血後的營養。

早期抗蛇毒血清產品產量少，經常供貨不足，常有10瓶需求卻只能提供5瓶抗血清的窘境。分析其原因，主要包括馬匹免疫成功率不佳、免疫時間過長及馬匹死亡率高等問題。台灣當時並無馬匹的生產，當時曾從金門購置大約200至300公斤的馬匹進行免疫。當時的免疫方法是將施打在老鼠身上的蛇毒毒液量經由計算放大，再以一個星期增加一倍的劑量方式，慢慢增加施打在馬匹身上。但是如飯匙倩與雨傘節蛇毒這類毒性較強的強神經性蛇毒，常常免疫到一半，血漿力價未達60田中單位採血標準前，馬匹常因耐受性不佳而中毒身亡。同仁也常在歷經辛苦免疫後，但最後卻落得無血可採的窘境，也因此造成不少人力物力的浪費。

所以為解決蛇毒毒性過強及馬匹死亡率高等問題，於1975年成立預研所後，於當時楊照雄所長支持下成立「抗蛇毒血清馬



圖 42 馬匹採血



圖 43 馬匹免疫

匹免疫研究小組」，首先嘗試在免疫前，先將飯匙倩蛇毒以甲羧基纖維素（Carboxymethyl-cellulose）吸附後，再搭配佐劑均勻混合後再進行動物免疫，此法與先前田中氏法兩相比較下，蛇毒先經過前置處理後再進行免疫，更易提高飯匙倩蛇毒免疫血清力價。爾後研究人員又經過多方嘗試，加上當時國內蛇毒研究權威楊振忠教授，發表多篇飯匙倩神經毒素等重大研究，亦對抗蛇毒血清的製程改善，提供很大的科學參考幫助。

最後讓預研所同仁們成功研發出利用戊二醛（Glutaraldehyde）進行神經性蛇毒免疫前的無毒化處理，並嘗試搭配適宜佐劑以求加強免疫刺激。當時此法在試驗初期有些有趣插曲，據前預研所生物製造組廖明一主任回憶，當時最早是利用兔子做小型實驗且效果不錯，後來所內長官主動提供9隻綿羊來做免疫試驗動物，但當時無毒化條件尚處實驗階段，結果一免疫後，結果隔天綿羊立刻死掉了4隻。當



圖 44 預防醫學研究所時期的液態抗蛇毒血清產品

時綿羊的售價高昂，一隻綿羊價格約為當時一般職員月薪的1.5倍，還好長官體諒且鼓勵繼續研究，此事件也為蛇毒無毒化試驗打下深厚的基礎。最後終於無毒化步驟研發成功，不但成功將神經性蛇毒毒性減毒99.2%，減少蛇毒在免疫過程中對馬匹的傷害，成功將馬匹死亡率從37%降低為0%，更成功誘發馬匹免疫反應，提高血清抗體力價，由平均75田中單位升高至170田中單位，讓馬匹免疫成功率大大提升，由原本20%提高至100%，並成功縮短平均免疫時程從180天降為60天，讓之前最難免疫的抗神經性蛇毒馬匹抗體力價成功的大躍進，也提高產量，改善抗神經性血漿缺貨情形。



圖 45 預防醫學研究所早期凍結乾燥真空機

在抗血清後段精製製程方面，修正製程方法改為胃蛋白酶消化法，只取血清之免疫球蛋白，此舉顯著的提高純化後的抗體效價。另外配合當時凍結乾燥技術的成熟，編列預算添購真空凍結乾燥機，將抗蛇毒血清製品由液體劑型改為凍晶乾燥劑型，也成功讓抗血清保存年限由2年延長為5年，可有效解決抗血清製劑保存時間過短問題。此外，當時在發展凍結乾燥技術過程中，在測試初期，因未加安定劑及快溶劑，使凍晶注射劑回溶時間過長約需10分鐘，且因蛋白質成分高，一搖晃即出現很多泡沫，造成臨床使用上的不便。後經黃瑞禎研究員多次研究試驗，終於解決這個溶解度的問題，現在的抗蛇毒凍結注射劑只需幾秒鐘即可溶解，提升了臨床使用的機動性。

抗蛇毒血清製造及研究在當時世界上仍是冷門的生物製劑，雖是如此，預研所時期的先進們仍戰戰兢兢勤奮不懈地努力研究改良生產技術，相關研究成果豐碩讓台灣抗蛇毒製造研究在國際蛇毒研究上，寫下自豪的一章。

四、日本腦炎疫苗製程改良及停產

自台灣省血清疫苗研究製造所至預研所，日本腦炎疫苗的製造一直是生物製劑製造組的重要業務之一。早期產製日本腦炎病毒原料為活體小白鼠鼠腦，是將日本腦炎病毒注射入健康小白鼠鼠腦，待其發病後收集鼠腦進行病毒萃取純化。以此方法製備的疫苗產量，約每一克鼠腦萃取純化的日本腦炎病毒，可製成1至1.5劑日本腦炎疫苗。依台灣當時每年所需施打疫苗劑量80萬劑來估算的話，約需80萬隻老鼠，數量相當驚人，故如何做確保老鼠的來源品質更顯重要，對此自1980年代起全面改用無特殊病原小鼠（SPF）作為日本腦炎疫苗接種小鼠，對於疫苗品質提升更是一大保障。

預研所初期，因日本腦炎疫苗純化技術尚未完善，故疫苗製造合格率偏低，有時甚至影響全台供應量。為解決此問題，預研所派員李政道及張滿庫先生至日本北里研究所，學習觀摩日本製造日本腦炎疫苗的方法，發現日本是以二氧化碳法將接種日本腦炎病毒的小白鼠安樂死後再取鼠腦，除可大幅縮短作業時間並減少汙染外，且可增加日本腦炎病毒於動物體內的存活率，後續搭配蔗糖梯度超高速離心法加以分離，可有效提升病毒的純度及疫苗效價。返國後參考日本經驗，以二氧化碳



圖 46 早期日本腦炎疫苗研製過程

安樂死取代原有的放血法；至於日本的蔗糖梯度超高速離心法，礙於經費有限的因素而無法採用，故李政道助理研究員另外發展出限外過濾（Ultrafiltration）的濃縮替代技術，同樣可達到提升病毒純度的目的。也因為本次赴日取經成功改良日本腦炎疫苗製程，不但使產品的良率大幅提升，更使得日本腦炎疫苗供應由經常吃緊逐漸轉為穩定充足。

於預研所後期，鑑於印度與中國大陸均有日本腦炎疫苗，且每劑生產成本僅約新台幣 8 元，遠低於本國自行製造，若再大量投入生產，實在不具產業競爭力，且當時民間廠商國光生技公司亦有能力製造日本腦炎疫苗，故公立疫苗廠承做日本腦炎疫苗的階段性任務算是完成，遂從 1999 年起正式停止生產鼠腦產製日本腦炎疫苗。

五、非細胞性百日咳疫苗研發

百日咳為百日咳桿菌侵犯呼吸道引起的急性細菌性疾病，其特徵為陣發性痙攣性咳嗽，咳嗽結束/完伴有特殊的吸氣吼聲，病程較長，可達數週甚至 3 個月左右，故有百日咳之稱。預防百日咳最有效的方法，就是按時接種百日咳疫苗。國內自 1954 年便開始製造供應白喉破傷風百日咳混合疫苗，當時製作方式主要是將全細胞型（Whole-cell bacteria）的百日咳疫苗與白喉類毒素、破傷風類毒素合併製成是混合型的「百白破」三合一疫苗（百日咳、白喉和破傷風，DTwP）供國內使用，並於 1955 年全面施用於 6 至 24 個月嬰幼兒。

傳統的全細胞型百日咳疫苗，是將百日咳桿菌先進行不活化再製造使用，然而根據研究報告，該全細胞型百日咳疫苗容易引起發燒等副作用，有時極少數會出現如痙攣及腦部症狀等嚴重副作用。故是否接種百日咳疫苗曾在某些先進國家如日本、瑞典及英國造成爭議，或未將其列入預防接種政策中。但是統計顯示，一旦接種率明顯下降，則百日咳發生率即明顯上升。故研發更安全有效的百日咳疫苗確實有其需要性與急迫性。

1993 年，預研所為配合衛生署最新國家疫苗政策「疫苗研發群體計畫」，致力非細胞性百日咳疫苗研發，以取代副作用較多

之全細胞型百日咳疫苗，嘗試以純化有效成分方式，排除內毒素等的影響藉此來降低副作用，同時保有相當保護效果。經過多年努力，1998 年完成百日咳菌液 20 公升級之穩定醱酵培養，使百日咳毒素（Pertussis toxin, PT）單位產量達到小型醱酵槽之水準。此醱酵培養液，經純化後取得三種保護性抗原：百日咳毒素（Pertussis toxin, PT）、絲狀血球凝集素（Filamentous hemagglutinin, FHA）和百日咳外膜蛋白（Pertactin, PRN），並建立百日咳保護抗原之純化及分析方法。研究團隊將上述保護性抗原無毒化後，調配組合成白喉、破傷風、非細胞性百日咳三合一混合疫苗（DTaP）。1999 年 DTaP 混合疫苗製程，已達穩定性及一致性，經過安全性測試及動物實驗，結果證實 DTaP 具保護力且免疫效價與安全性，均相當於市售 DTaP 或 DTwP 疫苗。就市場競爭力及經濟效益而言，應朝技術移轉於民間廠商，或是以 DTaP 為基礎之多合一疫苗（加上日本腦炎疫苗或腸病毒疫苗）方向開發。

也因為非細胞型百日咳疫苗的成功研究成果，其中「百日咳毒素之生產與純化」（Production and purification of B. pertussis toxin）及「無毒化百日咳毒素等成分組成之非細胞型百日咳疫苗之定性與力價」（Characteristics and potency of an acellular pertussis vaccine composed of pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and pertactin）兩篇論文，更是先後榮獲微生物學會頒發應用微生物領域特優論文獎。

然而，國內自製 DTaP 之生產成本與國外進口相同疫苗成本相比仍是一大考驗。自 1996 至 1997 年起，已有多家跨國廠商取得美國 FDA 執照；在國內亦有三家國外廠商之 DTaP 取得衛生署之許可證，也因為如此，預研所暫停生產 DTaP 計畫，只保有其製造技術。

第四節 | 成立實驗動物中心

實驗動物在現代醫學、獸醫學等高科技生命科學之研究實驗上，被稱為「活的試藥」。其對促進醫學進步發展，如化學和物理等相關科學，均扮演著非常重要角色。儀器要求其精確度，化學試劑要求其純度，實驗動物同樣地也要求其品系合宜與品質恆定，才能使研究成果得以被取信。過去因為對於實驗動物認識不深，有時為了研究的需要，隨便向農家或動物商購買，以至於經常使用到不適宜的動物，或是不顯性感染的動物，除導致研究數據不穩定外，提出的論文準確度亦受學界質疑。



圖 47 小鼠房舍



圖 48 早期 SPF 動物舍內無菌水處理設施

故為維持國產生物製劑相關製造及研究品質，自 1966 年血清疫苗製造所時期就開始自行飼養小白鼠，除可供各種醫學疫苗多項試驗外，並可支助日本腦炎疫苗的生產。時至預研防醫學研究所時期，為提升管理效率及研發能力，於 1990 年以臨時任務編組方式，將原本隸屬於生物製劑製造組的實驗動物課，獨立成為實驗動物中心。每年有計畫地生產供應研究、製造、檢定用實驗小動物如小鼠、天竺鼠及兔子等。此外更積極更新設備，引進新飼養技術，且引進各種品系的實驗動物，建立適宜的實驗動物模式，供臨床醫學的試驗。到預研所後期更建立起當時少有的無特定病原動物中心，進行 SPF 小鼠繁殖工作。



圖 49 天竺鼠自動飲水設施

此外當時實驗動物中心所飼養的動物以小鼠為最大宗，光日本腦炎疫苗生產，平均每年最少需要三十萬隻小鼠，動物中心依據預估需求量有計畫性繁殖、生產及供應製造用的 ICR strain 小鼠，以及其他產品檢定及微生物鑑定研究用的小鼠。更早前於 1978 年，實驗動物中心就從美國 NIH 引進裸鼠（Nude mice）自行繁殖並大量生產，供國內各醫學院之癌症研究用，開裸鼠飼養先驅，使國內癌症研究發展向前邁進一大步。此外，當時國內天竺鼠多從國外進口，但有時會因貨源不穩定造成國內天竺鼠大缺貨，而導致國內各研究機關各類實驗及檢定工作受阻，此時預研所實驗動物中心所飼養生產的實驗動物，便充當了臨時救火隊，

提供充足貨源予衛生署其他單位緊急需求使用，也確保當時相關各類藥物檢定及國內相關研究計畫順利推行。

隨著日本腦炎疫苗停產及政策變動，實驗動物供應需求量大幅下降，實驗動物中心還是本著初衷，穩定供應實驗動物以提供各類疫苗檢定及研究研發計畫使用。且縱使實驗動物供應量減少，如小鼠繁殖區的潔淨室環境維持及相關動物餵養等工作，仍是全年無休。然而伴隨著原物料價格上升，飼養成本大幅提高，故決定改變實驗動物中心供應政策，部分實驗動物改採外購方式，向其他私人大型專業動物繁殖中心購買實驗動物，以降低實驗成本，也讓當時獨立自足生產供應小鼠的榮景盛況，不再復見。

第五節 | 生物製劑檢定的沿革與發展

預防注射或治療用的生物製劑如疫苗、類毒素、抗毒素等，可有效防治相關疾病，由於多數生物學製劑源自微生物，而可能具有危險性，故確認生物製劑的安全性及有效性有其重要性且必需特別規範。

早在日治時期，台北帝國大學熱帶醫學研究所便設有「藥品管理室」，專門負責藥品的檢定及封緘工作。1946 年光復初期成立台灣省立衛生試驗所，負責管理全省衛生醫療機構檢驗事項，並同時開始製造各類疫苗。



圖 50 日本腦炎病毒斑抑制試驗



圖 51 日本腦炎疫苗力價檢定

爾後 1965 年成立台灣省血清疫苗製造所後，所內編制中有製造組與檢定組，從此生物製劑的製造及檢驗就此分家。當時製造檢驗作業流程為製造單位製造出生物製劑後先自行檢驗一次，再送當時所內五組，進行生物制定檢定作業，若檢定不合格則退原製造單位進行銷毀；如檢定合格，該批生物製劑才能進行分包裝作業而為成品。之後部分成品進行抽驗，再送往台灣省衛生試驗所（為現今食品藥物管理署前身）進行檢驗。

預研所於 1975 年成立後，延續台灣省血清疫苗研究製造所時期的生物製劑檢定業務，成立第六組－生物製劑檢定組，繼續所內疫苗製劑的檢定業務。當時檢驗項目包括成品、原液、直接原料、成品容器及包裝標示材料等。同時為提升檢驗結果、數據的可靠性及精確性，除引進擴充新設備外，更針對工作環境進行清淨度監測、儀器設備確效評估作業並建立標準品制度，以確保生物製劑品質。此外除上述生物製劑品質及檢驗技

術改進外，更積極培育工作人員，並將檢驗業務劃分為生物檢定及化學檢定兩項，且由專人專司負責各項檢驗作業，以增強熟練程度。

據前預研所檢定組組長盧政雄博士口述中提及，當時除了依據衛生署公告之「生物製劑檢驗基準」及「中華藥典」進行檢驗工作外，為跟進國際腳步，還參考了世界衛生組織的「Technical reports」及美國 FDA 的「Code of Federal regulations」等國際標準，另外還參考日本的「Minimal requirements for biological products」，其內容豐富說明詳盡，非常有參考價值。

1975 年預研所成立初期，疫苗血清產品製造及檢定方法未有完整的標準作業程序。據楊照雄所長口述，當時製造及檢驗技術的傳授，均承襲舊往採師徒口授制，難免會有人為因素或是記憶偏差，而造成教導不完全或不一致的情形。面對疫苗製造這攸關全體國人生命健康的重要工作，應該要有一套具科學化及現代化的標準作業程序，來進行製程管理，不僅讓後輩有所遵循，也讓同仁的作法有一致的標準，更可確保每批產品品質的一致性 & 穩定性。有鑑於此，楊所長接任後，開始招募人才引進新血，一邊訓練，一面整理舊有零散製造及檢驗資料，加以去蕪存菁整理成冊，並於 1980 年正式編印出版「生物學製劑製造與檢定」一書，成為至今生物製劑製造及檢定的重要參考典籍，爾後又於 1992 年進行小規模改版。



圖 52 生物製劑檢定一隅



圖 53 使用兔子進行生物製劑熱源測定

預研所時期的檢定組除了經常性的檢定工作外，對於疫苗製造技術改良及疫苗品質的提升也有豐碩研究成果。研究成果大多發表於微生物學會雜誌，成果如下：1979 年進行「不同注射途徑對蛇毒致死率之影響」研究，以明瞭注射途徑對測定蛇毒 LD50 影響，應用於蛇毒效價測定；1981 年進行霍亂毒素培養改進及毒素分析，以「霍亂疫苗品質改進為題」，探討如何提升霍亂疫苗之防禦效果且降低毒性；1985 年因一向用於霍亂、傷寒疫苗效價測定用之毒力增強劑—「胃黏液素」停止生產，乃研究利用不同增強劑進行比較及測定效價；1989 年發表「檸檬酸銨鐵對霍亂弧菌獨立增強作用與霍亂力價試驗之應用」研究報告，所獲結論胃黏液素可用 0.25% 檸檬酸銨鐵替代，陳報衛生署獲採用。另外在 1990 年也完成「病毒斑抑制中和試驗法與小白鼠感染防禦試驗法測定日本腦炎疫苗效價之比較」，大幅改善日本腦炎疫苗效價檢定的再現性，此法在當時也在衛生署公

告之生物製劑檢驗基準中被採用，且以 1990 年 9 月 7 日衛署藥製第八九一二一七號公告在案。1991 年起進行日本腦炎病毒分離純化及其生物學相關研究都是當年積極研發目標。

第六節 | 抗血清馬匹飼養歷史及沿革

台灣從日治時代就開始抗蛇毒血清製造，最早於熱帶醫學研究所的士林支所內進行馬匹飼養及製造工作。之後，隨著台灣省血清疫苗研究製造所，於 1965 年搬遷到南港衛生大樓台北市南港區昆陽街 161 號現址，當時馬匹飼養場所正位於昆陽園區現在停車場位置至南港捷運機房之間，也就是現今昆陽園區停車場後半部及後方廢棄物倉庫所在地。當時馬匹大約 20 至 40 匹，所製造的抗血清產品主要仍是以抗蛇毒產品為主，其次為白喉及破傷風抗毒素產品。而早期免疫馬匹來源，有少部份是使用體形較小的金門馬，因該馬匹體重較小且採血量較少。大部分免疫馬匹來源，還是由當時軍方所負責飼養培育的后里馬場馬匹，直到後期軍方停止繁殖馬匹才陸續從澳洲及美國進口。



圖 54 后里馬場抗血清馬代養馬舍外觀



圖 55 后里代養免疫馬舍側面

原本昆陽馬匹飼養舊址除了空間狹小，又緊鄰辦公室和實驗室區，加上馬匹飼養所產生的排泄廢棄物，尤其是夏天一到，往往造成嚴重蚊蠅孳生及惡臭，常常還沒走到辦公室就聞到濃臭的馬糞味。且園區又緊鄰民房，常常有民衆抱怨投訴馬場味道太重。當時預研所所長許書刀原本已經在南港準備好要買地，收購附近民房民地，但是因為產權的問題遲遲無法解決，又眼見 1986 年藥品 GMP 實施之後，對藥廠周遭的環境衛生要求更為嚴格，且隨著國人旅遊踏青風氣日漸盛行及氣候暖化影響，抗蛇毒血清每年所需產量有逐年升高趨勢，昆陽養馬現址明顯已經不合法規規定及有其擴建限制。加上南港地區亦逐漸發展，住民人口也開始增加，民衆維護居家品質意識抬頭，日後相關民怨勢必有增無減。唯有遷離馬場至一大塊專屬馬匹飼養區域，才能徹底解決現有問題。



圖 56 馬舍內部陳設

雖曾在 1986 至 1989 年間委託桃園龜山當地私人馬場進行免疫馬匹代養，但其場地設備、空間及人力仍嫌不足，還是需要一個比較專業且較大環境來進行免疫馬匹飼養。歷經多方探詢，最後終於選定位於現今台中市后里區廣福村寺山路 41 號的后里馬場接手免疫馬匹飼養事宜。

1937 年的日治時期，當時為配合台灣總督府的馬政計畫，創立台中州立后里產馬牧場，也就是現今后里馬場前身，其專責為台灣總督府生產馬匹。光復後由國防部管轄，隸屬於聯勤總部下之「台灣聯勤種馬牧場」，其用途為繁衍軍用馬匹、改良馬種及培育國防騎兵為目的。但隨著馬匹於軍事用途地位，被機械車輛逐漸取代，於 1997 年卸除后里馬場之軍備目的，並由國防部移交給當時台中縣（今已升格為台中市）政府管理。

正因后里馬場具有長久的馬匹飼養經驗且腹地廣大，場區內已有多棟獨立馬舍可單獨進行免疫馬匹飼養，不必再編列預算進行新馬舍興建，可立即執行馬匹代養業務。免疫馬匹於 1993 年遷移至后里馬場，起初是由軍方協助免疫馬匹代養；之後隨著 1997 年當時軍方移交后里馬場予當時台中縣政府，也同時轉移免疫馬匹代養委託業務予縣政府至今。



圖 57 后里免疫馬廄內部



圖 58 后里馬場工作一隅

后里馬場規劃免疫馬匹飼養區域為，門口處旁第一、第二馬舍，每個馬舍內各有馬廄 39 欄，每個馬廄另有一個戶外運動場，可提供馬匹戶外運動使用，平時約維持 40 至 50 匹馬匹的馬匹飼養。此外更於馬舍內興建馬匹免疫、採血及削蹄用之保定架，及供血漿進行靜置及一次分離使用的血漿收集潔淨室，以確保血漿製造品質。自此每年在后里馬場穩定供應如抗破傷風、抗白喉及各種抗蛇毒等超過上百公升血漿，再經後續精製及純化生產出各式抗血漿產品以供國人使用。

2000

2006

2012

2014

1999 ～至今

輝煌卓越

衛生署疾病管制局及 衛生福利部疾病管制署

- 第一節 血清疫苗研製中心成立及其變革
- 第二節 製造層級再提升—注入新血及通過 cGMP 評鑑
- 第三節 人用疫苗自製計畫之緣起及前期醞釀籌畫
- 第四節 人用疫苗自製計畫—廠房興建及技術轉移政策
- 第五節 人用疫苗自製計畫—研發政策
- 第六節 產品製程再突破及運銷冷鏈建立
- 第七節 產品陸續停產
- 第八節 毒蛇飼養管理

2010

2008

第一節 | 血清疫苗研製中心成立及其變革

1998 年台灣地區爆發造成 78 位兒童死亡的腸病毒 71 型大流行事件。有感於傳染病流行型態變遷，如何充分整合防疫資源，建構現代化防疫體系，讓人力物力資源調度更為靈活，為當時首要之急。故衛生署針對政策制定、疫情監控、檢疫及疾病檢驗等相關業務單位，進行組織再造以活化防疫運作，於 1999 年 2 月 3 日公布「行政院衛生署疾病管制局組織條例」合併原行政院衛生署防疫處、預防醫學研究所及檢疫總所，並於同年 7 月 1 日成立「行政院衛生署疾病管制局」（簡稱疾管局），以達到防疫體系事權統一。疾管局主要業務為負責傳染病預防及管制業務，其組織編制除一般行政單位外，另設 9 組、2 中心及 7 個各地分局（圖 59 組織編制圖），當中血清疫苗研製中心（簡稱疫苗中心）則負責承接預防醫學研究所的疫苗研發及製造業務。

疫苗中心成立初期相關疫苗製造種類如表 11，然至疾病管制署時期所製造生產產品僅剩凍結乾燥卡介苗及抗蛇毒血清等共五種產品。

表 11 疾病管制局初期產品一覽

種類	製劑
細菌性疫苗	凍結乾燥卡介苗、霍亂疫苗
類毒素	明礬沉澱破傷風類毒素、吸著白喉、破傷風混合類毒素、吸著破傷風、白喉混合類毒素（成人用）
抗毒素血清	破傷風抗毒素、白喉抗毒素
抗蛇毒血清	抗百步蛇毒血清、抗雨傘節及飯匙倩蛇毒血清、抗龜殼花及赤尾鯢蛇毒血清、抗鎖鏈蛇毒血清

為整合防疫資源，衛生署疾病管制局於 1999 年 7 月 1 日成立，設立血清疫苗研製中心，配合政策全面完成確效作業，通過 cGMP 的製造規範。

在百年防疫史上，台灣公立疫苗多次寫下輝煌歷史，疾病管制局時期，力求精益求精，極力改善疫苗產品製程，尤其在抗蛇毒血清製程及破傷風製程，均多有突破，值得讚揚。另腸病毒及流感疫苗研發順利完成民間技轉，也達到扶持國內生技產業的目標。

疫苗中心整體組織功能及定位上，除了保有供應生物製劑的業務外，並於 1998 年開始，配合當時國營事業民營化政策，逐漸授權中心現有自製生物製劑生產技術，予民間有意願承接的廠商，以達到技術轉移目的。又因先前腸病毒大流行的慘痛經驗，認為應將疫苗研發種類本土化，以提供國人完整疫病預防保護，開始著手研發本土型相關生物製劑。

疫苗中心建立初期，在組織編制上精神延續原本預防醫學研究所中與疫苗研發製造相關之各組室，包含開發科、製造科及品管品保等三科，負責疫苗及生物製劑之製造、供應、研發及技術轉移事項，又於 2005 年將局內資源管理組下之實驗動物科，改併入疫苗中心。2009 年為配合國際製藥品質管理趨勢，疫苗中心將品保業務自原品管品保科獨立出來，併入開發科由開發科以執行品質保證之業務（圖 60）。各科業務分工如下：



表 12 疾病管制局時期各科執掌

部門	執掌項目
開發科（品質保證）	負責人事組織管理、人員教育訓練、藥廠文件管理、變更管制、內部稽核、矯正與預防措施、產品原物料供應商評估、產品品質檢討、產品之批次放行、客訴及回收。另還有新疫苗開發及技術移轉、製程及檢驗方法之改進
製造科	負責產品製造、製造廠房及人員環境衛生管理、儀器設備管理、支援系統管理、製程管理、倉儲（原料、材料、半製品及成品）管理
品質管理科	負責製造用水質檢驗、培養基適用性檢驗、清潔確效檢驗及原料、材料、半製品、成品檢驗等疫苗相關之各類檢驗及產品留樣管理
實驗動物科	毒蛇、馬匹及小動物等實驗動物之飼養管理及生物製劑疫苗之銷售業務



圖 59 行政院衛生署疾病管制局創立初期（1999 年 7 月）組織架構圖

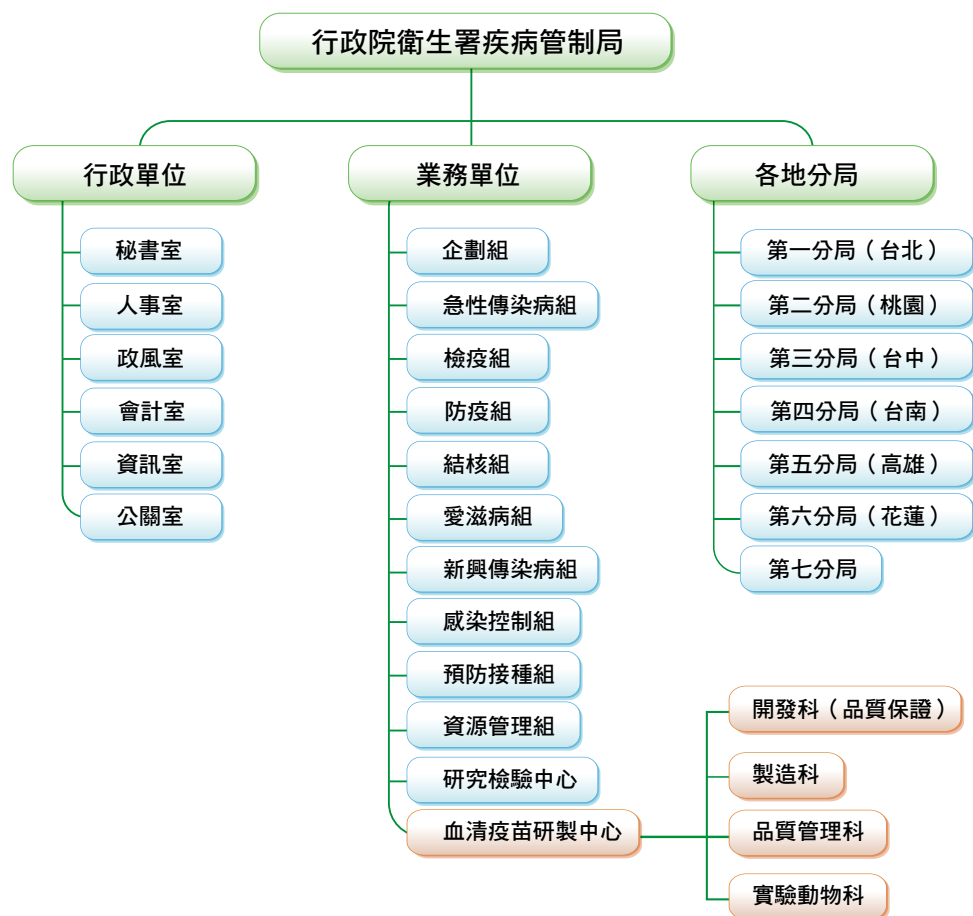


圖 60 行政院衛生署疾病管制局 2004 年 7 月組織架構圖

於 2013 年 7 月 23 日，隨行政院衛生署改組升格為衛生福利部，而依照新制定之《衛生福利部疾病管制署組織法》，將行政院衛生署疾病管制局改組為「衛生福利部疾病管制署」（簡稱疾管署），向下除一般行政單位外，另設置 6 組、2 中心、6 區域管制中心（圖 61）為配合中央政府組織再造政策，將疫苗中心併入研究檢驗中心，改名為研究檢驗及疫苗研製中心，但原轄下所屬科別單位及業務內容不變。研究檢驗及疫苗研製中心下設 6 科，其中隸屬於疫苗製造相關的科別，於階段性任務完成前採任務編組配置和運作，主要掌理現有自製疫苗委託製造計畫的執行及相關政策規劃。疫苗研究及製造業務預定將於 2014 年底結束自行製造並關閉現有製造工廠，預定將於 2015 年起委外製造。

疾管局及疾管署各時期疫苗中心主任及任期如下：

表 13 疫苗中心歷任中心主任

順序	姓名	任期
第一任	廖明一	1999.7 ~ 2001.2
第二任	黃瑞禎（代理）	2001.2 ~ 2001.5
第三任	周文祥	2001.5 ~ 2003.9
第四任	江正榮（代理）	2003.9 ~ 2006.1
第五任	劉定萍	2006.1 ~ 2009.1
第六任	吳炳輝	2009.1 ~ 2011.6
第七任	江正榮（代理）	2011.7 ~ 2012.6
第八任	陳穎慧（代理）	2012.6 ~ 2013.6
第九任	江正榮（簡任技正）	2013.6 ~ 至今

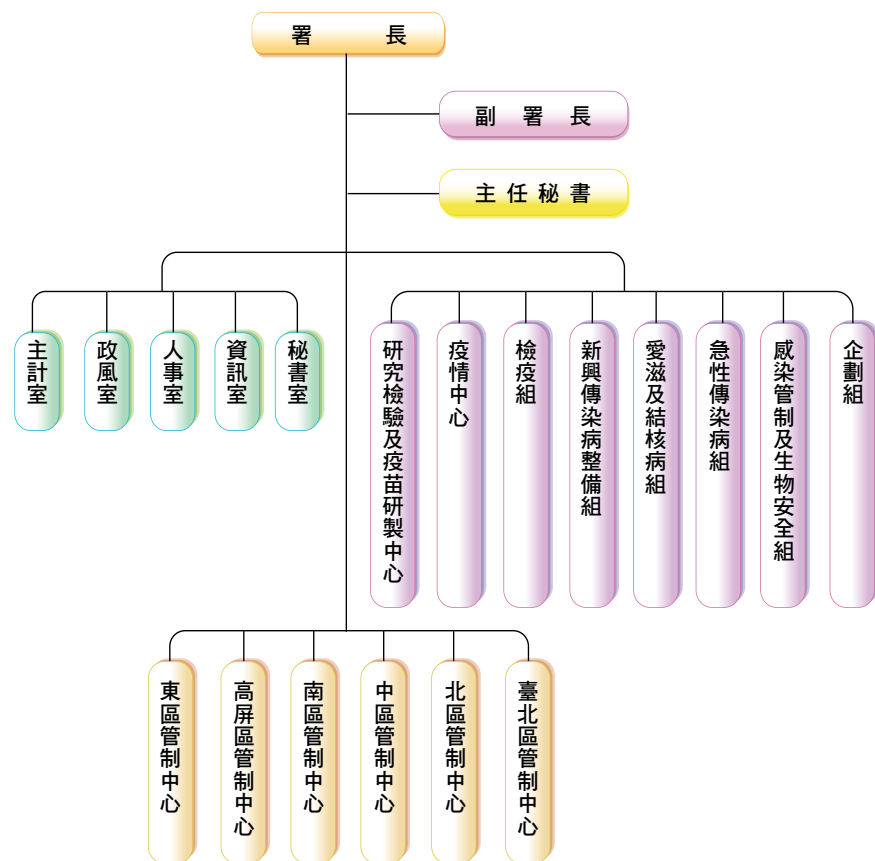


圖 61 2013 年衛生福利部疾病管制署組織圖

第二節 | 製造層級再提升—注入新血及通過 cGMP 評鑑

疾管局創立初期，疫苗中心生物製劑廠除了穩定供應原有生物製劑產品外，同時以預研所時期招募引聘的生物技術、藥學、微生物、醫事檢驗及獸醫等各類領域國內外碩博士研究人員及工作同仁為主幹，積極展開各項生物製劑研發計畫，除邀請國內專家學者一起合作，並鼓勵同仁們於工作業餘重拾書本回到校園再進修，提升中心人員工作專業素質，為日後重點性疫苗研發、專利取得及國際合作奠定下良好基礎。



圖 62 疫苗工廠生產作業情形



圖 63 疫苗工廠分裝生產作業情形

預研所時期，疫苗中心經歷 6 年的摸索及改革，終於在 1988 年 6 月成為第一家公立 GMP 藥廠。有鑑於國際間對於 GMP 要求不斷提升，衛生署分別於 1995 年及 1999 年公告實施「無菌製劑確效作業」及「現行優良藥品製造標準，簡稱 cGMP」，講求藥品在各階段製造過程應全面進行「系統化確效作業」。衛生署於 1999 年底同年公告「藥品確效作業實施表」，明訂各藥廠應分別以三階段方式達到全面確效作業，否則將祭予撤銷藥品許可證之處分。

礙於工廠的硬體老舊，改善有限，加上新舊一代製造檢驗人員的交替，為了維護前輩辛苦得來的聲譽，展現新一世代的決心與努力，疫苗中心積極安排同仁參加國內 cGMP 專業教育訓練，提高廠內人員對 cGMP 之認知，並特別邀請國內 cGMP 專家及藥廠同業專家至中心授課輔導，安排同仁至國內同業藥廠（台灣神隆科技股份有限公司）進行觀摩學習，也派員遠赴美國取經參訪，帶回國際最新製藥法規趨勢。另外為盡速完成廠內製藥全面確效政策，疫苗中心亦成立跨製造、品管及品保等部門的確效小組，負責策劃及推動 cGMP 政策工作。

確效小組透過定期開會討論，制訂出中心內部執行確效作業的遵循法則－「確效作業整體計畫書」，並要求各部門依此為依據，分工合作完成各階段之任務。確效作業的執行主要由品管及製造部門分工合作，品管部門負責建立分析方法確效及清潔確效作業，而製造部門負責建立製程確效，支援系統確效及環境清潔確效作業。

當時在有限預算、人力與時間內，中心同仁除日常疫苗生產業務外，同心協助於政府規定時程內，順利於 2002 年 7 月完成「第一階段確效作業」，隔年 5 月完成「第二階段確效作業」，最後於 2005 年 6 月完成「第三階段確效作業」，並通過 cGMP 評鑑，完成藥品全面實施確效作業。

第三節 | 人用疫苗自製計畫的緣起及前期醞釀籌劃

因八〇年代後期國內公衛環境大幅改善，相關疫病已不復見，故與時俱進修正預防接種政策，逐步停止接種及停產如天花、鼠疫及傷寒等疫苗，此外因政策考量及未能適時引進新疫苗生產技術，部分疫苗如 B 型肝炎、小兒麻痺、腮腺炎及德國麻疹疫苗等，也規劃改採對外採購不再自製生產。於預研所後期僅剩日本腦炎疫苗、破傷風類毒素、卡介苗、成人用吸著破傷風白喉混合類毒素、兒童用吸著白喉破傷風混合類毒素及抗蛇毒血清等生物製劑產品製造。此外隨著國際製藥法規日趨嚴謹，原有廠房已日漸難達國際製藥標準，且當時國內政策因素，未能及時挹注充足經費、與時精進疫苗生產設備廠房及疫苗生產技術，且囿於園區空間已達飽和，要進行相關改建也實屬不易。面對這股公衛環境變遷及世界變動洪流衝擊下，公立疫苗製造業務是否維持現狀或是尋求轉型，正面臨重要的時代抉擇點。

當時國內大部分疫苗皆仰賴外購進口，若國際間出現大規模流行疫情，將可能出現各國瘋狂搶貨情形，且面臨疫情嚴苛時期，國外廠商疫苗亦可能受各國管制出口，屆時將導致我國面臨無疫苗可用之窘境。故面臨疫病無國界的國際村時代，如何確保我國疫苗穩定供應，改善過度仰賴外購進口情況，重新定位我國疫苗工業走向及建立提升我國疫苗自製及研發更是當務之急。

於是 1991 年由當時衛生署張博雅署長提出，後由副署長石耀堂主導，及當時預研所洪其璧所長負責，在衛生署召集「疫苗供應政策及發展疫苗供應中心」工作小組進行實質研議作業，建議應提

升生物技術研發能力。1992 年以「人用疫苗供應與生產政策」提報至行政院，1993 年衛生署交付預研所執行「國家疫苗政策規劃與評估計畫」，1994 年預研所提出「人用疫苗自製及研發推動方案第一期計畫」初稿，又於 1996 年正式提出「人用疫苗自製及研發推動方案第一期計畫」初步規劃第一期 5 年 16 億經費報行政院審核。

歷經 1991 至 1996 年五年的努力籌畫，行政院終於 1997 年核定該計畫，預計建立我國防疫用重要疫苗自製能力，並開發出獨特且具市場潛力之多合一疫苗，並與國內如國家衛生研究院等各研究單位共同合作努力，以健全我國疫苗研發環境。

表 14 我國疫苗政策與規劃討論時序及內容

時間	題目	討論主題
1991.07	疫苗供應政策及發展疫苗中心座談會	疫苗工業是否為國防工業
		以疫苗研發發展生物科技
		成立國際疫苗供應中心之可行性
1992.06	行政院第十三次科技顧問會議「人用疫苗供應與生產政策」	討論疫苗的生產政策、研究發展政策、供應扶植等政策及參與國際發展及供應政策
1994.06	國家疫苗政策規劃及評估計畫結果說明會	預研所疫苗廠重建規劃研究
1993.07 ~ 1996.06	疫苗研發群體計畫	研發白喉、破傷風、非細胞性百日咳混合疫苗及細胞培養日本腦炎疫苗
1995.03	疫苗與兒童福利－談我國疫苗工業何去何從	舉辦「談我國疫苗工業何去何從」公聽會，並獲得政府官員、學者、醫師及業界各界出席人士支持
1995.06	人用疫苗自製及研發推動方案第一期計畫草案修正意見	衛生署彙整相關當時意見

第四節 | 人用疫苗自製計畫—廠房興建及技術轉移政策

因應國內產業結構變化，1998 年在當時行政院院長蕭萬長先生主持下推動「擴大國內需求方案」，疾管局則配合當中「衛生署生藥科技產業化」政策，制定「人用疫苗自製計畫」，期望公家與民營疫苗廠能發揮所長，各自擔任研發與產製的角色，希在有限人力物力資源下，發揮更大的效率。「人用疫苗自製計畫」策略原則有二：

- (一) 民間有能力及有意願生產之疫苗，則交由民間廠商生產，疾管局僅保留應變生產能力；民間不能生產而卻必須存在之疫苗種類，則由疾管局負責生產供應。
- (二) 加強具本土特殊性疫苗（如抗蛇毒血清、日本腦炎疫苗等）之研發工作：期望人用疫苗自製計畫推動後，疾管局扮演承接上中下游疫苗工業的關鍵角色，進而提升國內生物產業科技水準。另配合公營事業民營化政策，疾管局將分階段性的將生物製劑生產技術授權給民間生技藥廠，扶植提高民間廠商研發產製能力，帶動國家整體生物產業科技水準。

「人用疫苗自製計畫」該計畫的執行方式及內容，將分別從廠房興建、技術移轉、專利取得及疫苗研發等面向來依序說明。

一、原址重建生物製劑廠

1990 年代，隨著生物科技潮流突飛猛進，生物技術產業被喻為 21 世紀明星產業。1995 年行政院通過「加強生物技術產業推動方案」，疫苗研製被列入生物產業的重點發展項目，1996 年行政院考量預防接種是傳染病防治最具成本效益的公共衛生政策，我國已邁入先進國家行列，對新疫苗的需求日益急迫，因此同意當時預研所提報「人用疫苗自製及研發推動方案」，預計十年內完成相關規劃工作。該計畫第一期目的為五年內於預研所原址，興建符合最新優良疫苗製造標準的廠房。

當時疾管局雖有多年疫苗研發及量產經驗，但原有疫苗廠房軟硬體設備陳舊，廠房屋齡已有三四十年，不但空間狹小不敷使用，且漸難以達到國際相關法規趨勢要求，有必要大規模廠房整修或重建廠房。

二、策略轉變—定義為研發及先導工廠

但後來因國內政策改變，行政院衛生署於 1998 年修正「人用疫苗自製計畫」執行策略，將預研所現有生物製劑製造廠，重新定義規劃於疫苗中心原址分階段興建「研發為主、生產為輔」的「生物製劑先導工廠」，著重在本土性及特殊性疫苗研發工作，待研發至可技轉階段後，再由政府疫苗廠將研發生產技術移轉至民間，期望帶動國內生技產業發展，以有效整合國內公、民營疫苗廠，並妥善運用科技人力與資源，為未來疫苗

工業發展注入新活力。但 1999 年因後來衛生署政策規劃，屬意將台北市南港區昆陽街 157 巷東側至捷運南港機場間土地開闢為衛生園區，然其開發範圍包含疾管局疫苗工廠現址，使得疾管局生物製劑先導工廠興建可能出現變數。故於 2000 年「生物製劑先導工廠籌建委員會第一次會議」決議在衛生園區規劃土地範圍內，先行辦理生物製劑先導工廠規劃設計案，同年疾管局邀請美國國家癌症研究院王思達博士及美國生命科技公司吳家驥先生指導先導工廠廠房規劃設計及人才培訓等相關事宜，並完成「生物製劑先導工廠委託專案管理機構服務」案等甄選工作，以期克服建廠時可能面臨機電、工程等人力專才不足等問題。

三、再變革－建廠地址轉換及朝財團法人形式運作

至 2001 年時，由當時李明亮署長主持興建符合 cGMP 之「生物製劑先導工廠」規劃會議下，最後達成下列共識：

- (一) 某些不具產業經濟效益之生物製劑，但基於國家防疫需求仍應持續供應，故政府籌設生物製劑先導工廠仍有其必要性。
- (二) 整合國家衛生研究院、衛生署疾病管制局疫苗中心及國防醫學院預防醫學研究所等之研究成果，同時另尋適當場所，作為建廠基地，原定於南港衛生園區興建疫苗先導工廠則停止規劃。

- (三) 未來先導工廠朝財團法人形式運作，如隸屬於國家衛生研究院，讓營運更具彈性。

最後於 2002 年在衛生署定案下，同意「人用疫苗自製計畫」先導工廠設置地點變更為國家衛生研究院竹南院區，在當時衛生署涂醒哲代署長指示下，國家衛生研究院（簡稱國衛院）主導「人用疫苗自製計畫」中疫苗研發，另外有關先導工廠部分，則由國衛院負責設立並經營管理或是先由民間設立先導工廠，再由國衛院經營管理。

執行期間國衛院多次與當時國光生物科技股份有限公司（簡稱國光公司），雙方針對民間提供土地方案及未來運作模式進行討論，但可惜未能達成共識。最後該計畫中建廠部分仍轉由國衛院統籌規劃執行。

2003 年國衛院成立決策委員會，統籌「人用疫苗自製計畫」建廠、移轉與未來發展事宜，同年 6 月成立疫苗研發中心，開始負責經營管理生物製劑相關業務並開始遴選設計廠商。最後決定由富台工程顧問公司，協同加拿大確效顧問公司 Pharm Eng 進行工程設計。疫苗工廠以建立符合 cGMP 為標準準則，參考國際 PIC/S GMP 規範，共設卡介苗製造廠區、細菌性及病毒性等生物製劑先導廠房、中央供應區、充填包裝區及 cGMP 倉庫，另附設動物實驗室等區域，廠區共計地下一層及地上四層，建坪總面積 14,500 平方公尺。之後國衛院提出營運計畫書草案，

並成立建廠工作小組，依照預定建廠進度執行新建 cGMP 生物製劑先導工廠，預算總金額逾 10 億餘元。在工程營造部分經公開招標後，由亞翔工程股份有限公司取得統包標案，並於 2005 年 9 月 17 日正式動土興建，2008 年 7 月工廠硬體竣工完成驗收。

先導工廠成立後，除提供防疫所需的生物製劑，另可提升台灣地區性特殊流行性傳染病疫苗研製與量產能力，執行台灣和亞洲地區臨床試驗，進而提高國內人用疫苗開發自製的能力，並促進國內疫苗產業的發展。

然而此案仍有部分隱憂，主要是國衛院乃是財團法人身份，如於國衛院疫苗研發中心進行生物製劑的製造、供應及販售，將與財團法人設立宗旨為不得營利之機構之立意相抵觸，需先修改組織章程才能解決此問題。



圖 64 國家衛生研究院生物製劑先導工廠外觀
(國家衛生研究院感染症與疫苗研究所提供)



圖 65 國家衛生研究院生物製劑先導工廠落成啓用典禮
(國家衛生研究院感染症與疫苗研究所提供)

四、生物製劑生產技術轉移予民間企業

在行政院推動公營事業民營化計畫以及衛生署生藥科技產業化政策下，衛生署於 1999 年 2 月公布「人用生物製劑生產技術授權委員會設置要點」，同年 9 月公布「人用生物製劑生產技術授權管理辦法」，以提昇國內生物科技產業發展，厚植民間力量；同年 12 月當時衛生署副署長張鴻仁召開第一次授權會議，討論授權流程及項目，並決議將疾管局卡介苗、成人用吸著破傷風白喉混合類毒素、吸著白喉破傷風混合類毒素等疫苗生產技術，在合理利潤下，逐步授權給民間生技廠商，帶動民間生物技術提昇。民間業者取得上市執照後，疾管局將脫離以往疫苗生產者的角色，不再生產相關疫苗，僅保留應變生產供應能力，改以客觀監督者立場監督國內疫苗供應，讓疫苗之價格與供應更為穩定，並使品質符合標準。



圖 66 行政院衛生署疾病管制局與國光生物科技股份有限公司簽約儀式合照

從1999年2月至2001年3月共歷經三次授權委員會會議後，並於2001年5月遴選人用生物製劑生產技術授權廠商，評選結果國光公司符合資格，取得吸著白喉破傷風混合類毒素（DT）、吸著破傷風白喉混合類毒素（成人用）（Td）、卡介苗（BCG）三項生物製劑產品授權技術之議約權。2002年7月31日在中央研究院梁啓銘主任見證下，疾管局與國光公司召開三種生物製劑（DT、Td、BCG）技術授權簽約儀式，同時也開創國內第一例官方疫苗生產技術正式授權予國內廠商的案例。該合約同年11月正式生效，授權有效期為期3年，期間每年進行附約簽署。期間疾管局需指派相關人員至國光公司進行實地生物製劑製造教育訓練，故分別順利於2002年12月、2003年4月和5月分別完成吸著白喉破傷風混合類毒素、吸著破傷風白喉混合類毒素（成人用）、卡介苗第一階段教育訓練課程。

但因國光公司無法順利於授權期限內完成生物製劑新廠房興建工程，可能造成後續第二階段人員教育訓練將無法於契約期間內完成。對此疾管局於2003年10月邀請專家學者召開「人用生物製劑生產技術授權及發展政策討論」，會議結論「基於行政院扶持民間產業的立場，與國光公司之三項生物製劑生產技術授權續約案，原則上同意繼續續約，但要有明確的措施，以期未來能順利達成生產技術授權的目標」。故2003年11月仍舊簽訂第二年續行附約，惟國光公司卡介苗新建工廠短期無法完成，加上國光公司自評能獨立進行部分產品生產及品管等部分，故疾管局後續只協助進行白喉類毒素產製及品管檢定訓練，並於2005年5月完成訓練。授權期限三年時間到後，因當時國光公司經營策略轉向加上成本考量，並未與疾管局繼續上述三種生物製劑生產續約事宜。

該合作案最後雖然沒能順利將疾管局生物製劑生產業務移轉給國光公司，但該官方與民間的首例合作生產模式成功開啓了相關技術移轉的新紀元，累積寶貴經驗，這也為後續腸病毒、流感及非細胞性日本腦炎等生物製劑疫苗研發技轉合作計畫，奠定下厚實的基石，拉開了官產學界等系列合作的華麗序幕。

五、新增技術移轉夥伴—國衛院

因政策走向，最後「人用疫苗自製計畫」移由國衛院負責規劃執行，故在2003年國衛院成立決策委員會，統籌「人用疫苗自製計畫」建廠的同時，在衛生署建議下，在國衛院建廠完成前，國衛院新進人員與疾管局疫苗中心人員應視同國家生產疫苗人員，應相互支援。為使疾管局現有生物製劑品保品管及

製造等業務，後續可順利移由國衛院接續執行，故雙方於同年 12 月簽訂「行政院衛生署疾病管制局與財團法人國家衛生研究院技術合作契約」，有效期間至國衛院完成先導工廠之興建與確效作業事宜，並取得疾管局當時生產之十項生物製劑藥品生產執照為止。

另由於藥品生產執照之取得，須視國衛院先導工廠之查廠進度及其後續生產能力，故編訂生產技術訓練書，以做為雙方生產技術訓練之評估準則。雙方又重新修正簽訂「行政院衛生署疾病管制局與財團法人國家衛生研究院生物製劑生產技術及研發合作契約」，內容新增截止日明訂為 2007 年 12 月 31 日，並於這段期間內疾管局提供現有人力與製藥場地，協助國衛院新進人員進行生物製劑品保品管及製造等業務教育訓練，也因為這期間的教育訓練，奠定了國衛院日後承接相關生物製劑產品委託製造案的良好基礎。

六、委託生產及承接生物製劑供應的峰迴路轉

「人用疫苗自製計畫」主要目標為在國衛院院址內新建現代化廠房後，讓國衛院能順利銜接疾管局現有卡介苗、抗蛇毒血清、白喉及破傷風等各類生物製劑疫苗製造業務。但因當初經建會資助的「人用疫苗自製計畫」之經費中，並未包含先導工廠後續生產營運所需費用，故 2006 年 8 月衛生署召開「生物製劑先導工廠第一期五年營運計畫」會議，會中決議「請疾管局就維持現狀及後續承租國衛院疫苗廠進行自製或委託國衛院製造，及往後相關疫苗製造逐漸轉化為市場機制等方案，製表比較各種方案的後續生產成本」。

緊接著衛生署針對營運計畫，召開「國內疫苗自製政策共識營會議」，邀集專家學者、衛生署相關單位人員及國衛院一起討論，會議決議如下：

- (一) 國內疫苗產品必須供應無虞。
- (二) 國內疫苗自製政策方案有二。

第一方案為維持「人用疫苗自製計畫」規劃，最後轉由國衛院負責疾管局現有生物製劑的製造生產，至於國衛院可否販售和供應等相關問題，請國衛院洽詢相關單位進行溝通、協調，設法解套。第二方案為由疾管局原生產人員利用國衛院之生物製劑先導工廠，進行生物製劑的製造。惟後續經成本估算後，考量若將疾管局擬將疫苗工廠生物製劑研製業務移轉到國衛院一案，每年需多編列逾上億元經費，面臨當時政府財政短缺加上後續國衛院確實承接時程無法確定，故決定暫緩移轉，仍由疾管局執行原有疫苗生產業務。

雖然暫緩國衛院移轉計畫，但疾管局疫苗中心仍堅守崗位，每年穩定提供國內各類生物製劑疫苗之生產與供應。惟疫苗工廠廠址已早被規劃為衛生園區預定地，未來勢必面臨拆遷命運，故避免因廠房拆遷引發產品短缺斷貨問題，疾管局從 2005 年起依照「生物製劑生產供應計畫」，每年努力增產各類生物製劑產品，但疫苗工廠拆遷之際，如何穩定生產供應國內相關疫苗，仍需提早擬定因應對策。

2007 年行政院衛生署公告持有藥品許可證的西藥製造工廠，應於 2009 年底符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 的規定。

但疾管局疫苗工廠廠房因老舊實在無法符合相關規範，勢必面臨關廠命運。如此一來，無法充分供應國內抗蛇毒血清製劑及卡介苗等生物製劑，恐有斷貨危機。此外，如何盡快將現有生產技術以授權或委託代工製造方式，協助並扶植國內生技藥廠生產盡速投入上述生物製劑生產工作，更屬迫在眉睫的要務。

為達到「疫苗供給不中斷」及「民間能做讓民間做」等兩大政策目標，疾管局規劃生物製劑後續供應方案包括類毒素產品（含 TX、Td 及 DT）改向國內外公司採購、卡介苗產品停止生產改向國外採購或是協助技轉給國內廠商生產、抗蛇毒血清製品短期內委託代工及未來則傾向國內採購。該方案於 2009 年 4 月獲衛生署核准，同年卡介苗委託製造先後二次公告招標徵求意願廠商，但皆無廠商投標；至於抗蛇毒血清製品部分，雖與國內相關廠商進行洽談但未獲得實質回應，且若委託國外製造，則礙於國內法規亦無法順利成功。

正處一籌莫展時，衛生署公告實施「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準（PIC/S GMP）」實施期緩衝延長至 2014 年 12 月 31 日，恰好使疾管局疫苗供應能有緩衝時間重新研擬後續對策及方案。於是在 2010 年 8 月由衛生署召開二次「疾病管制局生物製劑後續供應方案」討論會，及衛生署署內單位及所屬機關聯繫會議結論，皆有「國衛院接手生物製造生產為最適方案」的共識，加上國衛院先導工廠已完工，且當初先導工廠之設置目的之一，即為承接疾管局生物製劑的生產供應，如移由國衛院接手生產，一方面可充分利用現有生物製劑先導工廠，避免重複建廠浪費國家資源；另一方面廠房具備先進生產相關軟硬體設備，相關人員已完成實務訓練，可有效

縮短承接時間。2010 年 11 月楊前署長志良批核，同意卡介苗及抗蛇毒血清下游純化製程原則上由國衛院承接生產，並請國衛院儘速提出承接此二類產品生產所需的整建計畫及經費需求，如此也讓疾管局委託國衛院進行生物製劑生產一案正式拍板定案。

第五節 | 人用疫苗自製計畫—研發政策

有效轉譯台灣國內生技方面的研發成果，創造出生技產業的「聯電」、「台積電」，在人用疫苗自製計畫中，除了興建廠房和技術移轉外，更著重在本土性生物製劑的研發，包括細胞培養日本腦炎和腸病毒 71 型疫苗及抗蛇毒血清製劑等，希望整合及強化國內現有疫苗研製資源和能力，在人用疫苗自製計畫推動後，進而提升及厚實國內生技產業之實力。

以細胞培養日本腦炎疫苗為例，這是疾管局第一個自行研發的疫苗，且將生產技術有償授權給印度，展現出台灣研發疫苗的實力。

一、細胞培養日本腦炎疫苗專利及技術移轉

（一）病毒量產製程技術平台之建立

早在 1967 年，當時台灣血清疫苗研究製造所接下生產鼠腦製日本腦炎疫苗之任務，隔年台灣地區開始全面接種日本腦炎疫苗，病例發生率明顯逐年下降，現今每年只偶而有 20 至 30 人之零星病例發生。但傳統使用鼠腦的製造方式，恐有鼠腦殘存蛋白質引起過敏反應之疑慮，且隨著動物保護意識高漲，以非動物方式製造生物製劑模式越來越普及，風氣逐漸盛行，若

能使用細胞培養方式產製新一代日本腦炎疫苗，除可減少過敏反應發生，並具有減少實驗動物及提高疫苗產能等優點。

故在預研所後期，配合「人用疫苗自製計畫」中加強本土性生物製劑研發策略，血清疫苗研製中心將「細胞培養日本腦炎疫苗研發」視為當時重點研發項目。嘗試以綠猴腎細胞（Vero cell）來繁殖北京株（Beijing strain）日本腦炎病毒，以生產不活化全病毒疫苗，並進行後續產程開發。

在 1997 年至 2003 年，在預研所跨越至疾管局期間，由廖明一博士主導，上中下游製程由 6 位博士負責，在傳統鼠腦製程的平台架構下，陸續成功建立日本腦炎疫苗微載體和滾動瓶之病毒增殖量產製程、病毒濃縮純化系統與其相關檢驗系統，確認該疫苗源自細胞 DNA 的殘留量均能符合世界衛生組織基準要求。另外，建立小白鼠、兔子及靈長類動物模式，證實本原型疫苗的效價與市售的鼠腦製日本腦炎疫苗相當或更優，亦完成疫苗效價的再現性實驗。最後整體生產製程使此新疫苗已達到疫苗有效性與一致性的必備要求。

當時疾管局缺乏新疫苗申請臨床上市的經驗，且沒有可供參酌援引的先例，尤其是建立的病毒庫與細胞庫安全性檢測，當初國內並無認證機構可從事相關檢測，在一次偶然機會與英國蘇格蘭 Q-one（現合併至 BioReliance）聯繫，雖然困難重重，加上許多相關機構都是第一次辦理相關出口事宜，但終究完成任務達成目標，且疫苗中心的能力也因所有檢驗結果均通過而獲得肯定，並且為國內相關研究機構與廠商開創一條可遵循的範例。

（二）專利申請及取得

在細胞培養方式生產不活化全病毒日本腦炎疫苗方面，在當時周如文博士、廖明一博士及邱愛菁研究人員的努力研究下，「凍結乾燥型疫苗，日本腦炎疫苗之改良」及「日本腦炎疫苗病毒之純化方法」等皆有傑出的成就，並進行申請及取得台灣和美國之技術專利，相關專利名稱及內容，簡要說明如下：

1. 「凍結乾燥劑型疫苗，特別是日本腦炎疫苗之改良」：
該項發明係有關凍結乾燥劑型日本腦炎疫苗之改良，以蔗糖及蔗糖與明膠複合劑作為凍結乾燥劑型疫苗之保存及安定劑，可增加傳統鼠腦或新開發細胞培養產製日本腦炎疫苗的安定性及架上儲存期，進而改善疫苗品質。
2. 「用以製備實質純質的活日本腦炎病毒製備物方法」：
該項發明提供大規模純化、適用於疫苗製備的活日本腦炎病毒方法，改善傳統鼠腦或新開發細胞培養產製日本腦炎疫苗純度，進而減少副作用，並確保產品一致性及有效性。

表 15 衛生署疾病管制局日本腦炎國內外專利權一覽表

專利名稱	專利期程	專利地區	專利權登記號
凍結乾燥劑型疫苗，特別是日本腦炎疫苗之改良	2002 ～ 2015 年	中華民國	發明第 158667 號
用以製備實質純質的活日本腦炎病毒製備物方法，由之所得製備物以及包含該製備物之日本腦炎病毒疫苗	2002 ～ 2017 年	中華民國	發明第 162106 號

(三) 技術移轉

為落實國內疫苗自製技術建立的目標，疾管局不斷的找機會將經過長時間、多人努力的研發成果推廣於國內外。2005 年 11 月先與國光公司簽訂為期 2 年半的「日本腦炎疫苗細胞培養製程技術平台開發合作研究契約」，主要是提供精製製程專利技術資料作為該公司日本腦炎疫苗開發製程中純化效益的評估用，之後由於國光公司考量產品的成本與市場競爭力，並決定改變病毒培養用的細胞，於是 2008 年 3 月正式終止契約。為使國內有機會更明瞭疾管局生物製劑產製技術及專利的研發成果與實力，2007 年 5 月 2 日辦理「疫苗產製技術及生物技術成果專利發表會」，最終仍無國內廠商有興趣技轉新日本腦炎疫苗相關產製技術。疾管局為使該產品技術更具誘因性，期望藉由國衛院先導工廠的設施與資源，能增加其商品化的優勢，故 2008 年 3 月 13 日簽訂「行政院衛生署疾病管制局細胞培養日本腦炎疫苗產製技術授權財團法人國家衛生研究院」契約。

另外一項合作機會是在 2004 年 10 月韓國 IVI



圖 67 以細胞培養方式生產日本腦炎及腸病毒疫苗之製程

(International Vaccine Institute) 邀請國衛院主任莊再成參訪，並且商討有關日本腦炎疫苗合作相關事宜，疾管局疫苗中心於是藉此機會報告研發成果，希望開拓本局與國際合作的機會。於是經過一番協商後，2006 年 6 月 29 日疾管局、國衛院與韓國 IVI 三方簽署合作契約，重點為彙整完成臨床前試驗數據後，進一步進行臨床試驗合作，並尋找下游國內外廠商進行技術移轉，同時生產新產品。

2006 年 10 月印度 IIL (Indian Immunologicals Limited) 公司研發長與研發經理兩人拜訪國衛院期間，希望疾管局新開發之細胞培養日本腦炎疫苗產製可技轉該公司，疫苗中心江正榮科長奉准 2006 年 12 月參訪該公司，並進一步了解該公司工廠營運情形。後續疾病管制局與先與印度 IIL 公司簽訂日本腦炎疫苗株生物材料移轉合約相關事宜，再針對技轉合約進行相關討論。2009 年 2 月疾管局同意將自行研發並取得專利的細胞培養日本腦炎疫苗產製技術，授權給印度 IIL 公司，簽訂「細胞培養日本腦炎疫苗技術授權契約」，預期此契約能讓印度具備日本腦炎疫苗自製的能力，並協助當地民眾抵抗日本腦炎疾病的侵襲。印度公司先行指派 2 名具開發和製程相關經驗員工來台，自該年 8 月 3 日開始，由疾管局疫苗中心



圖 68 印度 Indian Immunologicals Limited 公司，指派 2 名具開發和製程相關經驗員工來台學習

進一步了解該公司工廠營運情形。後續疾病管制局與先與印度 IIL 公司簽訂日本腦炎疫苗株生物材料移轉合約相關事宜，再針對技轉合約進行相關討論。2009 年 2 月疾管局同意將自行研發並取得專利的細胞培養日本腦炎疫苗產製技術，授權給印度 IIL 公司，簽訂「細胞培養日本腦炎疫苗技術授權契約」，預期此契約能讓印度具備日本腦炎疫苗自製的能力，並協助當地民眾抵抗日本腦炎疾病的侵襲。印度公司先行指派 2 名具開發和製程相關經驗員工來台，自該年 8 月 3 日開始，由疾管局疫苗中心

負責培訓，國衛院相關人員協助，進行為期 2 個月的細胞培養日本腦炎疫苗生產與檢驗技術訓練。

該項技術授權案是我國官方首次將生物製劑生產技術有償授權國外廠商，並獲得國外疫苗廠的認可，此次訓練案再度證實疾管局技術可信度與成熟度，以及研發人員的執行力。疾管局希望透過此案逐步建立一套機制及模式，能有效將研發成果商品化，並激勵國內生技產業的發展，提升台灣於國際疫苗發展的地位與聲譽，最終達成保護人們不受疾病威脅的目標與使命，展現我國防疫的實力。

二、 腸病毒 71 型疫苗研發及臨床試驗

1998 年台灣地區爆發腸病毒 71 型疫情，當年造成 78 名小兒死亡，2000 年及 2001 年又陸續爆發腸病毒 71 型大小規模流行。為全面控制疫情，除了加強勤洗手等衛教宣導外，如何研發出有效的疫苗來預防腸病毒的流行，更屬當務之急。

1988 年法國 Institute Merieux 公司成功利用綠猴腎臟細胞生產不活化小兒麻痺疫苗和口服小兒麻痺疫苗，醫界認為腸病毒 71 型與小兒麻痺病毒同屬於小 RNA 病毒 (Picornavirus)，兩者具有相同特性，故以小兒麻痺疫苗為模式來研發腸病毒 71 型疫苗應具有可行性。由於預研所至疾管局時期，台灣曾以綠猴腎臟細胞產製出純度高、效價高的日本腦炎疫苗，因此，疫苗中心嘗試以相同技術平台進一步開發腸病毒 71 型疫苗。

(一) 先導研發計畫

腸病毒 71 型疫情爆發後，疫苗中心從 2000 年起，委託中研院何美鄉教授執行「腸病毒 71 型感染動物模式之建立及疫苗之研發」先期計畫，其所用之病毒株為 1998 年所流行的腸病毒 71 型 Neu strain 之實驗室適應株 YN3 活病毒。

2000 年 12 月疾管局召開「腸病毒 71 型疫苗研發」推動小組會議，經過專家學者熱烈討論，決議將腸病毒 71 型疫苗列為我國當下急迫重點發展之疫苗，由疾管局疫苗中心進行該疫苗研發量產工作，等完成到相關階段後，再委由民間下游廠商進行後續研發及正式量產。

為了生產質量價均宜的人用疫苗，疫苗中心首先利用 YN3 病毒株和本土分離之 10 株腸病毒 71 型，進行最適條件篩選，最終篩選出 3 株疫苗候選株，此疫苗候選株能產生高中和抗體，並具有良好交叉反應。此外，疫苗中心藉由動物試驗，比較不同病毒株誘發交叉中和抗體的能力，最終篩選出一株中和範圍廣泛的「B4-E59」疫苗候選株，並完成病毒種庫製備，且通過黴漿菌污染測試。

疫苗中心又分別建立「滾動瓶細胞培養產製技術」、「濃縮精製最適化」及「膠體層析病毒純化系統」等先期試驗技術，並建立出至少 40 公升的批次產能製程操作條件；之後陸續建立了病毒不活化的劑量與期程、佐劑選擇與吸附條件、動物免疫方式與期程、抗原抗體檢測系統等製程與檢驗平台。

有鑑於生物反應器及無血清培養基為近年來國際疫苗研發的重點，疾管局於 2011 年 11 月 1 日與國光公司簽訂「腸病毒 71 型疫苗合作研究開發計畫合約」，合作開發 TideCell 振盪式生物反應器和無血清製程等量產技術平台。另審視流行病學資料發現，近年來中國越南的腸病毒 71 型重症主要是由 C4 基因型所引起，因此，該項開發計畫以 C4 基因型為本計畫疫苗候選株。計畫主要目的是希望以滾動培養瓶無血清培養 EV71 C4 原型疫苗量產平台為基礎，進一步發展 TideCell 振盪式生物反應器，建立以 C4 基因型為原型疫苗的無血清量產技術平台，並將其生物反應器細胞培養、濃縮及純化等條件達到最適化，開發一個效率更高、量產更大，以及更為簡便的產製平台。

(二) 徵求合作廠商及政策轉彎

為呈現腸病毒疫苗研發成果，進而吸引廠商參與開發，以加速疫苗上市，疾管局於 2001 年 8 月召開「腸病毒 71 型疫苗研發」現況說明與產業界合作開發座談會，邀請產官學三方研究討論，希望由國內外廠商主導開發及量產疫苗，而疾管局從旁提供必要協助，讓腸病毒疫苗研製早日獲得重大突破。

在疾管局疫苗中心提供腸病毒病毒株的前提下，2002 年 4 月中旬疾管局以公告方式公開徵求合作廠商，同年 5 月疾管局依據投標廠商所提出的疫苗開發企劃書，進行公開評選及實地參訪，最終由國光公司優先取得合作開發權利。隨後疾管局與國光公司召開多次協調會，進行「無血清細胞培養腸病毒 71 型疫苗製程技術開發契約」草案協商討論，並經衛生署與疾管局相關單位的審視與建議，終於拍板定案。

但當時衛生署政策決定，2003 年 7 月 1 日起疾管局生物製劑相關業務，委由國衛院經營管理，加上國光公司考量市場需求與成本效益，且腸病毒 71 型疫苗技術尚未完備等情況下，腸病毒 71 型先轉由與國衛院合作接續開發，俟技術更趨成熟後再轉民間。因此，與國光公司的民間合作開發案暫告一段落。2003 年 12 月疾管局與國衛院簽訂生物技術合作契約，為腸病毒 71 型疫苗開發研究，注入更多人力與財力支援參與，並培養出許多優秀人才，成為國衛院生物製劑先導工廠的中間份子。

(三) 人體臨床試驗及成功技轉

2008 年 3 月疾管局與國衛院簽訂「細胞培養腸病毒 71 型疫苗產製技術授權」，由國衛院承接疾管局的 B4 基因型腸病毒 71 型病毒疫苗先期研究成果，在國衛院先導工廠進行後續製程開發、疫苗檢測方法與疫苗規格等研究。2010 年 10 月取得第一期人體臨床試驗許可證，由台大醫院及台北榮民總醫院共同執行 60 位 20 ~ 60 歲健康成年人第一期人體臨床試驗，臨床試驗結果資料顯示安全性良好，並引發顯著的中和能力。之後國衛院分別於 2011 年 9 月與國光公司簽訂「無血清細胞培養腸病毒



圖 69 腸病毒疫苗（國家衛生研究院感染症與疫苗研究所提供）

71 型疫苗相關技術」技術授權合約，以及在 2013 年 6 月與基亞疫苗科技股份有限公司簽訂「無血清細胞培養腸病毒疫苗技術」及「腸病毒疫苗一期臨床試驗結果」授權合約簽署，讓腸病毒 71 型疫苗成為繼細胞培養日本腦炎疫苗後，第 2 個由我國完全自行研發成功的疫苗，但卻是第一個技轉給國內生技廠商的疫苗，由國內廠商接續開發進行 B4 基因型腸病毒 71 型疫苗第二三期臨床試驗，在我國生技產業發展合作史上，具有劃時代的指標性意義。

三、流感疫苗自製計畫

疫苗已成為世界各國預防流感蔓延的重要方法，但主要流感疫苗的製造廠皆集中在歐美，一旦國際爆發流感大流行，而國內又無能力自製生產疫苗，將出現購買不到疫苗的風險，對國民健康安全造成嚴重的威脅。再者，一旦流感病毒變異引發大流行，全球疫苗數量勢將供不應求，為了確保本土的安全需求，台灣有必要培植流感疫苗自製實力。

為因應未來全球可能的流感大流行，疾管局疫苗中心被賦予規劃整體流感疫苗自製計畫之重責大任，2004 年成立「流感疫苗自製計畫任務小組」，討論「流感疫苗自製策略」的可行性。經多次討論，專家學者一致認為台灣必需建立流感疫苗製造廠，才能於流感大流行之際，保證自給自足，疫苗供應無虞。

故疫苗中心擬訂「規劃流感疫苗自製計畫」，主要目標就是在台灣興建流感疫苗生產工廠，目標除了提昇我國生物技術產業競爭力外，並於 5 至 7 年內能擁有足夠流感疫苗產量能，自給自足，

並能提供額外疫苗參與國際衛生援外計畫，並期望成為全球十大流感疫苗供應廠之一。該項計畫通過經建會審議，行政院核可後，責成疾管局成立單一窗口與推動小組負責規劃執行。

2004 年 11 月 APEC 領袖會議期間，中央研究院李遠哲院長建議我國投資兩千萬美金用於流感疫苗研發，隨後當時衛生署陳建仁署長指示疾管局儘速研議規劃。疾管局局長郭旭崧邀請國衛院莊再成主任共同參與「流感疫苗自製推動小組」，協助規劃「流感疫苗研究發展計畫」，期望流行病學、研發技轉國際合作與推動產業發展等三大領域緊密配合，協助疫苗自製案的推動。疾管局於 2005 年 5 月召開「流感疫苗研發討論會議」，邀請國內產、官、學、醫界各界與會，討論如何有效強化我國防疫能量，儘速建立緊急應變機制，同時配合流感疫苗自製計畫，建立我國流感疫苗產業與永續發展。同年 7 月該計畫並獲得國科會補助 1.4 億元經費。

(一) 流感疫苗研究發展計畫

2005 年初疫苗中心與國衛院先著手開始合作進行自英國 National Institute for Biological Standards and Control 取得由 A/VietNam/1194/2004 (H5N1) 所製備出的禽流感疫苗株 NIBRG-14，進行初步馴化至 Vero 及 MDCK 細胞培養，並尋求病毒培養最適條件，建立以細胞培養產製流感疫苗的技術平台。2005 年 8 月疾管局委託國衛院執行「流感疫苗研究發展先期計畫：流感疫苗先導生產整合計畫」，該計畫屬於先期計畫性質，執行目標有二，首先為「建立流感疫苗生產機制」，包含建置流感緊急應變生產線，製備疫苗生產用細胞與病毒株種庫，建立生產製造、製程檢驗的技術與人力；其次為「執行新型流感疫苗先導生產」，針對



圖 70 至日本財團法人北里研究所參訪



圖 71 至匈牙利 OMNINVEST 公司進行流感疫苗研習

H5N1 新型流感執行疫苗先導試產，以達成每年至少生產 10 萬劑之疫苗儲備。

自 2006 至 2008 年期間疾管局疫苗中心統籌「流感疫苗研究發展計畫」，目標可分為「選定疫苗株及疫苗政策相關研究」、「建立疫苗基礎技術」和「推動產業發展及臨床試驗執行」等三大架構。除了協調、溝通與管考外，疾管局疫苗中心在該計畫中扮演關鍵角色，整合國內流感疫苗研究資源與人力，並與國外流感相關機構建立溝通管道，進而分讓疫苗株。

（二）向外取經及國際交流

身為國家疫苗工廠的專業人員，且為達成流感疫苗緊急生產線儲備人力的目標，疫苗中心人員不斷充實及精進相關專業技能，故 2005 年 10 月疫苗中心派員參加由經濟部補助之台日技術合作計畫 - 流感疫苗自製計畫，赴日研修。研修場所包括日本國立感染症研究所（NIID）村山分室，主要了解學習流感疫

苗製造病毒種株選定、確認與種庫的建立和檢驗相關品質管理技術。另外，參觀日本化學及血清療法研究所、社團法人北里研究所，實際了解流感疫苗生產設施與製程運作情形。2006 年 10 月亦派員遠赴匈牙利 OMNINVEST 公司和國家公共衛生研究院（National Institute of public Health）研習流感疫苗製造及檢驗技術，建立雞胚胎蛋產製的技術與產品相關檢驗平台，必要時亦可成為緊急生產線之一。匈牙利是當時全世界少數成功產製出 H5N1 疫苗並進行臨床試驗的國家之一，疫苗中心希望藉由這次訓練建立國際合作溝通管道，並能了解其他地區流感防治相關訊息，進一步交換相關訊息與材料以及技術合作，進而開創我國生技產業的新契機。

針對 H5N1 病毒抗原，疫苗中心於 2006 年 5 月 11 日與國衛院、美國 IOMAI 公司簽訂三方「研發、評估與材料移轉合約」。同年 6 月 29 日，疾管局針對流感疫苗研究技術材料，與國衛院、韓國 IVI 簽訂合作協議書，藉此評估自製 H5N1 流感疫苗保護效價，學習新劑型之開發，以期抗原減量增加產品供應量的目的。

（三）研究發展計畫成果收割

流感研發計畫橫跨產官學界，該計畫歷經 3 年努力，2009 年 4 月 3 日舉行成果發表會，除向全國民眾分享研發成果外，並向世界各國展現我國具有與世界並駕齊驅的流感



圖 72 雞胚胎蛋產製流程

疫苗研發能力。在疾管局疫苗中心方面則成功建立 7 種 H5N1 流感疫苗株種庫、4 種新型 H1N1 流感疫苗株種庫，以及 400 顆雞胚胎蛋產製流程。在開發產程過程中，利用一般季節性流感疫苗的產率，證實其可行性與正確性，進而提供許多生物材料給國內相關研究機構及學校，以進行後續相關流感研發工作。在病毒檢驗方面則建立 SDS-PAGE HA 含量分析方法，希望在緊急狀況無標準抗原與抗體可用的情形下，可取代單向免疫擴散法 (SRD) 方法，決定疫苗中 HA 含量，有效加速產品的供應。上述有關「新型流感疫苗相關種庫、產程與疫苗效價之開發與檢測」研究成果，在 2010 年度獲得衛生署暨所屬機關研究發展獎勵佳作獎。

在「緊急疫苗製造」方面，國衛院建立流感疫苗緊急生產線，與疾管局合作開發的 H5N1 流感疫苗於 2009 年 8 月通過新藥臨床試驗 (Investigational New Drug, IND) 申請許可，該年 11 月細胞培養 H5N1 新型流感疫苗 (ProVEU 防流感) 於台大醫院臨床試驗中心執行第一期人體臨床試驗，2010 年 7 月台大醫院完成 60 人第一期人體臨床試驗，證實疫苗施打於人體的安全性。這是我國有史以來第一個由國人所自行研發至人體臨床試驗的人用疫苗，2010 年 8 月 2 日國衛院與基亞生物科技公司簽訂專屬技術授權合約，進而達到扶持國內生技產業的目標。

(四) 提槍上陣 全體動員

2009 年台灣爆發 H1N1 新型流感疫情，疫苗中心再度扮演協調溝通整合國內流感資源的角色，當年 4 月召開「國內研製 H1N1 新型流感疫苗整合協調會議」，草擬國內 H1N1 新型流感

疫苗生產計畫，多次邀請中華民國生物產業發展協會、國光公司、國衛院、藥政處、藥檢局和醫藥品查驗中心等單位共同參加由國際藥廠及製藥協會聯盟所主辦的跨國電話會議。該會議邀集全球所有有能力生產流感疫苗之藥廠，與世界衛生組織共同磋商 H1N1 新流感疫苗產製策略，並確認目前全球流感疫苗生產量能。

由於先前已建立平台與機制，讓我國在分讓 H1N1 疫苗株方面，有效且快速與國際接軌，順利自製新型 H1N1 流感疫苗，使國內防疫策略更具多元化。於衛生署採購 H1N1 新型流感之際，疫苗中心參與驗收標準作業程序的規劃，安排執行 H1N1 新型流感疫苗驗收與相關文件審核，使流感接種計畫先前準備更加完備，在流感防疫作戰中發揮最佳效益。

整體而言，從規劃執行流感疫苗自製計畫，到首度進行大規模整合型的流感疫苗研發計畫，期間建立流感執行動員的基礎架構、技術，及研發團隊的培養，除有效強化我國防疫量能，並建立緊急應變機制，種種成果皆顯示我國相關防疫動員與疫苗製造開發能力相當高，水準不輸給先進國家。

第六節 | 產品製程再突破及運銷冷鏈建立

疫苗中心持續研發，除了在細胞培養日本腦炎疫苗、腸病毒疫苗、流感疫苗上有豐碩成果，此外在破傷風、抗蛇毒血清等既有產品製程上，也不斷追求再進步，增進產品品質，其相關成果依產品種類分述如下：

一、破傷風產品製程改善

雖然破傷風類毒素已在前人手中建立一套成熟穩定的製程方式，但疫苗中心仍持續研究，因此在檢驗方法、培養工法，甚至是純化技術上，都能有更進一步的突破性成果。

（一）檢驗方法精進

在破傷風類毒素製程中，檢驗人員利用絮狀沈澱反應的檢驗方式來判定所製造的破傷風類毒素含量，但早期研究人員進行絮狀沈澱反應實驗時，往往反應時間及觀察時間長達 2 小時以上，且凝集程度也不明顯，造成判讀上之困難，經過多次實驗後發現，在絮狀沈澱反應過程中，如以磷酸緩衝生理氯化鈉溶液取代生理鹽水，可將絮狀反應時間（Kf 值，Floc.c.ulation time in minutes）成功縮短到 1 小時以內，且凝集程度也較明顯判讀，該實驗結果可說是破傷風類毒素檢驗技術的大突破。

（二）破傷風毒素培養的改良

研發人員於培養菌種 EA 8 的步驟中，增加使用厭氧罐的步驟，除可確認培養的菌種符合破傷風桿菌不需要氧氣而能生長的特性，更可減少菌種變異的機率，確保破傷風毒素的特異性。此外，研究人員利用 25 公升容量的培養桶，測試流動空氣對破傷風毒素產量的影響，結果發現，如在適當的培養時間給予高流量的空氣，確實可將毒素的產量由原本 20 Lf/mL 提升至 40 Lf/mL，如此一來，大大提升破傷風毒素產量。



圖 73 絮狀沈澱反應

（三）類毒素純度再躍升

製程中，破傷風類毒素會加入硫酸銨鹽類進行沈澱並同時進行純化，爾後會使用透析原理置換出多餘的鹽類。以往破傷風類毒素進行硫酸銨鹽類透析時，需要先將半透膜裁剪成邊長約 45 公分的正方形，將經過硫酸銨沈澱的破傷風原液利用人工灌注包入袋中，再以棉線綁妥後，一袋一袋放入水中進行置換透析，移除硫酸銨鹽類。該透析作業除需要每日人工換水外，且整個透析步驟約需耗費 5 至 9 天的時間。



圖 74 厭氧罐 (GasPak 150)

後來疫苗中心引進匣式過濾膜濃縮透析系統來移除硫酸銨，僅需要 1 天的時間即可完成濃縮及透析步驟。同時配合以無菌水當做透析交換液，除可避免增加負荷菌，減少汙染機會外，也因此可省略添加甲苯做為抑菌劑的步驟。



圖 75 棉線綁妥的透析袋，需要每日換水約 7 ± 2 天，才能完全移除硫酸銨

而在破傷風類毒素的製程後段，引進匣式過濾膜進行破傷風毒素的濃縮透析，著眼該步驟不但能濾除雜質及降低不需要的蛋白質濃度外，更重要的是避免破傷風類毒素在純化過程中流失，才可完整濃縮並提高類毒素純度。故唯有選擇出最佳匣式過濾膜條件，才可達到該製程最大的去蕪存菁效益。疫苗中心同仁又經過多次試驗，比較 30 kD (kilo-Dalton) 和 50 kD 分子量限制 (Molecular weight cut off) 匣式過濾膜的純化效果並尋找最適合的操作參數，最後證實使用 50 kD 者優於使用 30 kD，可達到最佳濃縮純化的品質。



圖 76 破傷風類毒素匣式過濾濃縮透析系統 (Kvick Flow)

此外破傷風類毒素製程的相關步驟裡，若能找出前後段製程中各步驟的最佳參數，如匣式過濾膜的濃縮倍率配合最適硫酸銨濃度等，正是成功純化類毒素的關鍵。在 2006 年進行破傷風類毒素第三批製造時 (批號 Tp9503)，研究同仁使用 50 kD 匣式過濾膜再濃縮的工序，並調整最適硫酸銨濃度後，發現該批破傷風類毒素的純度 (Lf/mg Protein Nitrogen) 輕易地超越 WHO 的純度規範 1000 Lf/mg PN。故依此製程條件後，由疫苗中心所出品的破傷風類毒素均符合 WHO 的純度標準。

改善製程可提高疫苗的產量和品質，減少疫苗的副作用。參與的研發人員均以最高規格來挑戰製程並創造更高的製造品質，造就了破傷風類毒素的製造不論在檢驗方法、培養工法及純化技術上，都有明顯的進展，也達成提供優良疫苗產品給國人使用的最終目標。

二、抗蛇毒血清新藥上市及製程再提升

作為我國唯一生產抗蛇毒血清產品的生物製劑供應單位，疫苗中心為減輕抗血清過敏性副作用，提高療效，不斷分析及純化蛇毒成分，並改善製程，以期開發出更好的抗蛇毒血清產品，從早期單價液體劑型，到後期可延長保存時間的凍晶乾燥多價劑型產品。隨著國內經濟發展及生活水平提昇，國人旅遊風氣盛行，蛇咬案例逐年增加，如何提高產品產量及縮短產品製程，以穩定供應國內日漸增加的抗蛇毒血清製劑需求量，已成燃眉之急。

(一) 抗鎖鏈蛇毒血清研發

鎖鏈蛇是台灣六種常見陸地毒蛇類之一，被鎖鏈蛇咬傷患者死亡率極高，患者可能出現全身性血管栓塞和出血，影響心、肺、腎等器官功能。如無抗鎖鏈蛇毒血清時，只能以支持性療法維持病人的生命徵象，如何讓抗鎖鏈蛇毒血清製劑產品盡快上市，更是疫苗中心的工作重點。但鎖鏈蛇抗蛇毒血清研發困難點在於鎖鏈蛇難以補抓，加上人工飼養技術遲遲無法突破，製造抗蛇毒血清所需的毒液取得不易，讓該疫苗研發工作更添艱難。



圖 77 第三屆罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎

早在預研所時代，台灣即開始研發抗鎖鏈蛇毒血清，1999 年 7 月在台中榮民總醫院的協助下進行臨床試驗，當年鎖鏈蛇血清已治癒 7 名病患，治癒率達 100%，該年年底取得衛生署許可專案使用該血清製劑，以治療不慎被鎖鏈蛇咬傷的病人。從 1999 年年底至 2001 年時共有 12 間醫院取得臨床試驗許可，期間疫苗中心以臨床醫護人員為衛教對象，辦理各地鎖鏈蛇咬傷處理巡迴演講。另外，在動物實驗研究上，針對鎖鏈蛇毒在動物腎臟的致毒病理變化及血清使用時機之關係，亦有突破性發展。



圖 78 疾病管制署所生產之四種抗蛇毒血清

在申請抗鎖鏈蛇血清製劑執照進度方面，由於鎖鏈蛇因族群不大、分佈範圍有限，每年被咬傷的傷者均在十人以下，咬傷的患者稀少，自 1999 年至 2001 年總共累積 19 名臨床病例，遠低於藥政處申請執照上市所規定的 30 名案例。為此，疫苗中心於 2002 年 5 月向藥政處申請認可該血清製劑為罕見疾病防治之藥物，終於在當年 11 月抗鎖鏈蛇毒血清依「罕見疾病防治及藥物法」正式公告為罕見疾病藥物。為了早日取得執照，血清疫苗研製中心積極準備相關藥品查驗登記所需資料，至 2005 年終於累積到足夠病例數，可申請藥品查驗登記，2008 年 5 月正式取得藥品許可證，並於同年申請健保核准用藥，最後總算於 2009 年正式上市。

由於抗蛇毒血清製造不易且價格不菲，疾管局於 2013 年重新訂定抗蛇毒血清管理原則，配合線上防疫物資資訊管理系統，以有效管理抗蛇毒血清全國購置點，醫療機構可在線上即時查詢正確資訊，爭取黃金治療時間，保障民衆生命安全。

(二) 縮短抗蛇毒血清製程時間

抗蛇毒血清製造過程可分成「加入鹽類進行血漿抗體沉澱過濾純化」前段部分，以及後段「透析調製」等兩大部分。早年抗蛇毒血清純化製造操作時間，可分成前段純化 6 天加後段透析 6 天製程，共計約 12 天時間。透析製程部分為使用被動透析法，先將已完成前段純化的抗蛇毒血清，以每包 150 公克為一單位包覆在半通透膜中，而每次製程批量約為 20 單位。在一萬級區的無塵室冷藏庫裡，將包裹著抗蛇毒血清的半通透膜包浸泡在充滿注射用水的桶中，進行為期 6 天的透析作業。過程中，必須天天定期更換桶內的注射用水，以達到被動透析效果，製造過程不但耗時費工，且通透膜一旦洩漏，恐造成汙染，以及增加產量減少，回收率降低等可能性。

為了提高回收率及縮短製程時間，疫苗中心於 2006 年起採用透析膜匣超濾法（Ultrafiltration）的主動透析法，並改進製程技術，不但成功將透析時間由 6 天縮短成半天時間，而整體製程時間也從原本 12 天縮短為 4 天，大大減少製造時間及減輕人力負擔，並將相關影響製程及透析參數回歸為可人為控制，使得回收率也相對以往製程方式提高約 3 至 4 成。

此外，為追求更高標準製藥環境，以降低汙染風險，同時爭取經費添購儀器機具，改善製程作業環境，疫苗中心將所有抗血清製造製程由一萬級區移至一百級區內進行，接續完成透

析方法製程變更之連續 3 批確效作業，並通過食品藥物檢驗局查核。

(三) 抗蛇毒血清去病毒研究—安全保證再提升

疫苗中心所製造的各式抗血漿，原料以馬為主的動物血漿。為避免使用者受到人畜共通病毒或未知的動物病毒感染，在免疫馬匹來源上，選擇自行政院農委會「動物及動物產品檢疫條件之馬之輸入檢疫條件」所公告之特定馬匹，需由病原非疫區的地區或國家進口。此外，新馬匹進場後需接受隔離檢疫及全身性體檢，檢疫期滿後，定期施打馬匹日本腦炎疫苗及破傷風類毒素疫苗，以完成基礎免疫，且需定期補強，以達到保護免疫馬匹的不受特定病原感染的預防目的。

疫苗中心於 2008 年與財團法人生物技術開發中心共同合作「抗龜殼花及赤尾鮎血清製程病毒不活化確效之前期試驗」，利用病毒不活化確效技術，分別選擇三種模型病毒，測試血清製程中「酸處理」、「熱處理」及「鹽類沉澱處理」步驟中的蛇毒血清製程病毒不活化能力，結果確認蛇毒血清在「熱處理」及「酸處理」過程中均可達到不同程度的病毒不活化能力，確認了抗血漿產品的安全性。

(四) 蛇毒 IgY 抗體之研究

目前世界各國抗蛇毒血清之製造，以減毒性蛇毒免疫馬匹為主，經採血分離出血清，純化精製而得之。但在治療過程中，

經常誘發血清病及過敏性休克等免疫副作用。另外，現今我國生產抗蛇毒血漿來源動物為馬匹，但馬匹在國內屬於高單價動物，且需要寬闊場地飼養管理，而近年來實驗動物保護問題日益受重視。再者，相對其他實驗動物，馬匹體形壯碩，故工作人員在免疫及採血等操作過程中，較受到危險性。因此若能利用如禽類等台灣常見的小型動物，進行抗蛇毒免疫球蛋白 IgY 抗體操作，不僅副作用較小，且具有安全性高、專一性、易生產、較人道、低成本和安定性高等優點，因此疫苗中心於 2003 年嘗試開發以鴨子產製抗蛇毒 IgY 抗體技術平台，生產抗蛇毒血清。

研發人員以飯匙倩、雨傘節蛇毒為免疫抗原，宜蘭大改鴨為免疫動物，經過 4 年努力，終於成功生產出高效價的單價抗飯匙倩、單價抗雨傘節和雙價抗雨傘節與抗飯匙倩 IgY 抗體，以雙向免疫擴散試驗及西方墨點法，皆證實以硫酸銨沈澱法純化的 IgY 抗體對所免疫的蛇毒具有專一性及可辨識性，且保存於 -20℃ 一年，仍可維持其效價。初步估算成本效益，生產抗飯匙倩及雨傘節蛇毒雙價 IgY 抗體可節省約 66% 經費，如果分別單獨生產抗飯匙倩及雨傘節蛇毒 IgY 抗體，則可節省約達 85 %。疫苗中心 2009 年挑戰目前國內需求量最高的出血性抗龜殼花及赤尾鮎產品，不過，免疫結果發現，產程的穩定性不比上述抗神經性蛇毒產品，仍有進步的空間。

疫苗中心研究發現，血液中的抗體會比卵黃還要早被檢測到，由此確定 ELISA 檢測系統可使用於快速篩選抗體機制，並可作為動物抗體中和測定法和產程監測在建立產程檢驗系統方面的一項重要輔助工具。為此，建立了 ELISA 分析方法，準確度和精密度分別可達 90-115% 和 90% 以上。



三、冷鏈運輸建立

疫苗與全體國民健康息息相關，但疫苗對溫度相當敏感，從疫苗生產製造出到使用現場之間的每一個環節，都可能因溫度過高而失效。國際間制訂出的通用標準規範中疫苗在運輸及保存時，溫度大多數皆必需維持在攝氏 2-8℃ 之間，如稍不注意，疫苗溫度低於或超出規定的溫度範圍，疫苗就必須報廢銷毀。故疫苗在從生產製造後的保存、運輸及到末端病人使用前的各個環節，均需持續保冷以維護品質，這一整套保冷步驟及動作程序，就是冷鏈系統。

WHO 於 2005 年頒布最新疫苗包裝與運輸規範，明文規定疫苗從生產、貯存、運輸、分發時的溫度範圍與限定時間，並且明確條列出包裝、運輸或儲存疫苗時該有的標準設備與流程。

表 16 2002 ~ 2013 年疫苗研製中心生物製劑供應量

製品代號	製品品名	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
BGCC	凍結乾燥卡介苗	27,714	27,980	18,790	19,405	26,490	21,978	26,490	21,235	22,235	23,943	32,460	16,082
DT3CC	吸著白喉破傷風混合類毒素	4,118	3,301	3,096	2,278	2,120	2,040	2,070	45	1,250	730	0	820
FA	抗百步蛇蛇毒血清凍晶注射劑	1,091	274	369	543	607	346	587	377	188	149	397	298
FD5000U	白喉抗毒素凍晶注射劑	0	5	0	1	0	5	9	0	0	0	0	0
FH	抗龜殼花及赤尾鮫蛇毒血清凍晶注射劑	3,831	2,989	3,338	3,040	2,994	2,722	3,023	3,223	2,985	3,066	3,159	3,340
FN	抗雨傘節及飯匙倩蛇毒血清凍晶注射劑	1,919	990	1,617	1,662	1,513	1,243	1,594	1,494	1,375	1,178	1,242	1,138
FR	抗鎖鏈蛇蛇毒血清凍晶注射劑	0	0	0	0	0	0	0	76	6	66	16	27
FT1500U	破傷風抗毒素凍晶注射劑	110	340	745	542	363	249	208	162	0	0	0	0
TD20CC	吸著破傷風白喉混合類毒素 (成人用)	9,290	9,518	8,445	9,110	7,800	8,616	721	47	0	0	0	0
TD3CC	吸著破傷風白喉混合類毒素 (成人用)	13,288	15,266	13,864	14,022	15,806	16,025	13,783	9,126	1,814	3,968	3,660	1,020
TX20CC	明礬沈澱破傷風類毒素	18,291	22,032	19,717	25,530	25,731	25,219	17,368	12,557	28,303	35,344	33,066	0
TX03CC	明礬沈澱破傷風類毒素	0	0	0	0	0	3,883	32,810	34,969	73,460	85,910	95,617	49,096
VC20CC	霍亂疫苗	1,011	1,480	1,024	1,124	1,006	843	0	0	0	0	0	0



圖 79 疫苗研製中心近期供應之生物製劑

早在預研所時期，當時疫苗運輸即有冷藏運輸觀念，1998 年疾管局成立後，續接手疫苗運送該業務，疫苗運輸業務中平時依照各醫療院所需求以宅配方式，將生物製劑包含破傷風類毒素及抗蛇毒血清配送至全國各醫療院所，而嬰幼兒預防用凍結乾燥卡介苗則固定在每年 3 月及 8 月採用專門冷藏車運送至各縣市衛生局。

早期利用郵局宅配疫苗時，在包裹運送過程中皆有放冰寶，以保持適當溫度。從 2007 年 1 月起，寄送生物製劑時，於寄送包裹中外加放置冷藏監視片及冷凍監視片，以便確認生物製劑於運輸過程中，全程溫度是否符合安全溫度，確保生物製劑品質。2012 年起，各地偏遠地區及外島因考量配送時間、地點及保冷箱可維持溫度之時間，全面採用冷藏宅配方式配送。



圖 80 疫苗完整包裝流程 (該流程皆於冷藏庫內進行)

第七節 | 產品陸續停產

一、霍亂疫苗停產

隨著國內公衛環境改善，醫療水準提高，霍亂幾乎已經絕跡，2004 年到 2006 年，疾管局疫苗中心每年製造 4,000 瓶霍亂疫苗，然每年接種數量僅 1,000 到 2,000 瓶，實難符合成本效益。經疾管局預防接種諮詢小組專家學者評估，認為國內已無施打霍亂疫苗之必要，建議進口口服疫苗代替。此外，國際衛生組織已刪除該項接種證明之查核，且國際間亦不再將該項接種證明列為強制要求，因此，國內在 2006 年 12 月製造最後一批有效日期至 2008 年 4 月的霍亂疫苗後，不再生產，讓疾管局所生產的霍亂疫苗走入歷史。

二、破傷風抗毒素及白喉抗毒素停產

(一) 破傷風抗毒素停產

破傷風抗毒素自預防醫學研究所時期便開始生產，但近年來市場需求量越來越低，1998 年供應量約 2,200 餘瓶，到 2003 年供應量約 340 瓶，2004 年 3 月研究檢驗會報時，因破傷風抗毒素凍晶注射劑供應量有下降趨勢，且有市售之破傷風人類免疫球蛋白產品可供代替，同年 4 月在當時疾管局局長蘇益仁同意下，暫停產破傷風抗毒素凍晶注射劑，但需保留相關生產技術。2005 年 8 月 19 日對外公告破傷風抗毒素凍晶注射劑 1,500 IU/瓶停止生產，現有庫存量疫苗效期可至 2009 年 6 月，規劃

持續供應至售罄為止。目前台灣供應破傷風免疫球蛋白 (TIG) 為天行貿易股份有限公司由國外輸入，2011 年 7 月已納入健保給付。

(二) 白喉抗毒素停產

白喉抗毒素於預研所時期便開始製造生產，當時提供給疑似白喉病例患者使用，採檢後立刻給予抗毒素及抗生素，才能產生最大效果。隨著預防接種的推廣，1955 年全國實施白喉、破傷風、百日咳三合一疫苗，6 至 24 個月大的嬰幼兒接種，接種四劑 DTP 疫苗後，白喉免疫效力約為 95%，約可維持 10 年，近年來已少見病例，截至 2006 年，已有 7 年無確定病例。故 2006 年 11 月疫苗中心於衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組 (ACPI) 討論會議中提案討論相關白喉產品停產事宜，當時會議決議原則建議可停止生產，並請疾管局詢問外購儲備之可能性。經過收集 10 餘個有可能生產白喉抗毒素之國家包含越南、克羅埃西亞及巴西進行了解資訊，最後疾管局向克羅埃西亞採購，2007 年 8 月對外發布正式停產白喉抗毒素。

三、類毒素系列產品停產

破傷風類毒素 (TX) 為一般外傷時免疫預防使用，1954 年破傷風疫苗由省衛生處血清疫苗研製所自行研發，在當時破傷風的病因最多是從接生而起，新生兒因臍帶處理不當或產婦

可能因不潔之人工流產或分娩而感染，死亡率極高，自從接種疫苗後，死亡數據慢慢下降。在台灣僅有疾管局及國光公司生產破傷風類毒素，每年約各自生產 80 至 100 萬劑。

原本疾管局只生產明礬沉澱破傷風類毒素 20ml (40 人次劑量)，2007 年又新增明礬沉澱破傷風類毒素 3ml (6 人次劑量) 上市。由於 20ml 劑型健保支付價每瓶 330 元，高於 3ml 劑型健保支付價每瓶 155 元，加上仿單規定明礬沉澱破傷風類毒素須於開封後須於 24 小時內使用完，超過 24 小時不管該瓶疫苗還剩多少劑量都須拋棄，所以在 2009 年大劑型 20ml 供應劑量與 2002 年至 2008 年相比下降 37 萬 7,080 劑，小劑型 3ml 供應劑量與 2008 年相比上升 1 萬 2,954 劑。但考量破傷風類毒素之生產及供應並非疾管局核心任務，且有國光公司可供應全台各醫療院所，疾管局於 2009 年起開始擬定這類生物製劑停產的因應方案。統計 2002 至 2009 年間，疾管局自製明礬沉澱破傷風類毒素 20ml 劑型平均供應瓶數為 2 萬 806 瓶，3ml 劑型自 2007 年年底上市至 2009 年平均供應 2 萬 3,887 瓶。

不過，2009 年全台爆發 H1N1 疫情，同年 10 月國光公司因其產線政策改投入 H1N1 流感疫苗生產，故向疾管局提出自 2010 年起該公司將停止供應生產破傷風類毒素，直至 2012 年底才會重新供應。對此，身為國家公立疫苗廠，疾管局疫苗中心身兼維護國人健康使命責無旁貸，為確保破傷風類毒素疫苗供

應無虞，自 2010 年起至 2012 年年底，疾管署同仁努力增產批量，以供應該時期全國各醫療院所之破傷風類毒素產量。2002 至 2009 年與 2010 至 2012 年 20 ml 平均供應瓶數提高 1 萬 1,432 瓶，3 ml 平均供應瓶數也提高 6 萬 1,108 瓶，直到 2012 年年底國光公司重新生產的破傷風類毒素順利銜接上市為止。

至於成人用破傷風白喉混合疫苗 (Td) 及白喉破傷風混合疫苗 (DT)，也因應停產政策規劃，改向國外購買，疾管局經多次內部溝通及協調，疫苗中心於 2011 年產製最後一批有效日期至 2014 年 1 月的 Td 及 DT 產品後，該兩項疫苗產品製造也宣告走入歷史。

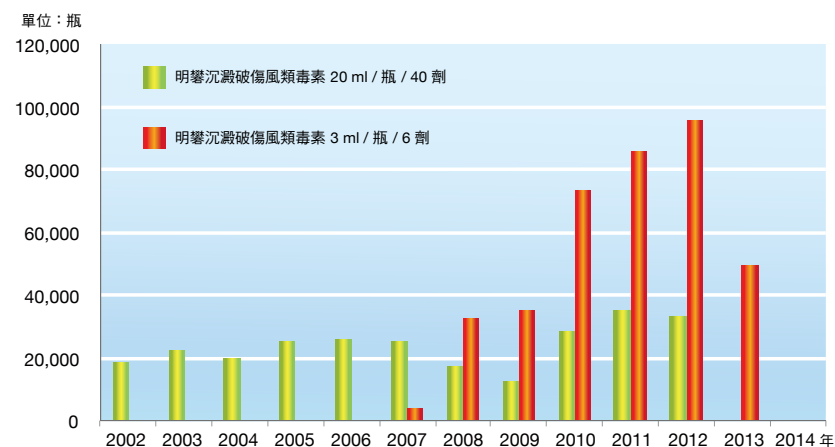


圖 81 疾病管制局明礬沉澱破傷風類毒素供應瓶數

第八節 | 毒蛇飼養管理

台灣自日治時代即自行製造本土抗蛇毒血清，於光復初期，移往當時台灣熱帶醫學研究所士林支所繼續該項業務。早期抗蛇毒血清因尚在研發中，故僅能小量製造，當時所內所需毒蛇是由戴艦榮先生負責獵捕毒蛇及進行飼養與採毒，採毒完後的新鮮毒液以玻璃乾燥器，內放氯化鈣，利用小型真空幫浦抽氣，以乾燥蛇毒，乾燥後蛇毒呈小塊硬粒結晶，遇有免疫需求時再回溶。到了 1973 年台灣血清疫苗製造所時期，該飼養毒蛇飼養及採毒的業務隸屬所內第三組之業務，之後 1975 年預研究成立，隸屬第五組第一課業務，於疾管局成立後，業務轉移則至生物製劑製造組實驗動物科負責。

1965 年國內抗蛇毒血清正式上市量產後，蛇毒需求量增多，當時毒蛇來源以向民間購買為主，購買後毒蛇後續的飼養場所為當時昆陽園區南棟大樓三樓建毒蛇室（現在疫苗中心辦公室），毒蛇室內有八個上蓋式木製鐵絲網固定式木製蛇籠（長 90 公分、寬 100 公分、高 85 公分）。當時只有百步蛇和飯匙倩蛇能夠長期飼養，由何春林先生負責，而蛇毒後續採毒及免疫則由吳江水技士執行。採毒完的蛇毒改以真空凍結乾燥機取代原始抽氣乾燥方式，蛇毒乾燥後統一冰凍保存。1970 年吳江水技士屆齡退休，由陳村光科長接棒。1988 年疾管局將毒蛇室遷於當時昆陽園區停車場旁辦公室地下室，並改成不鏽鋼固定式蛇



圖 82 龜殼花咬傷時及治癒後（陳村光攝）

籠取代舊時的木籠飼養。1999 年技工何春林先生屆齡退休，由林明正先生接手。2000 年毒蛇飼養室搬至昆陽園區停車場旁辦公室二樓，並擴大飼養毒蛇規模，原地下室改建為新進毒蛇檢疫室。

蛇毒飼養過程中，疾管局除了對外購買毒蛇，有時也會接收海關走私毒蛇，其中以 1990 年接收新竹南寮漁港走私大陸毒蛇，最讓陳村光科長印象深刻，當時海巡人員於漁船上查獲 2 萬多條走私蛇類，當中不乏飯匙倩及百步蛇等製造抗血清用之珍貴毒蛇，因為當時沒人敢動手搬運毒蛇，陳科長和何春林先生兩人特地南下至新竹海邊，利用竹舢舨船以接駁方式，從走私船上多次往返陸地，徒手搬運走私蛇籠，當時適逢大潮，海水與岸邊高低落差可高達 5 公尺，兩人從早上開始進行搬運，等毒蛇完全搬運至陸地後，再運回南港已將近午夜時分，之後又花了一個多月時間，才順利將毒蛇分類及分籠處理完畢。

飼養毒蛇的危險性相當高，陳科長回憶剛接手蛇毒採毒工作時經驗不足，在一次採雨傘節蛇毒時，並未查覺該條蛇即將

蛻皮，用力擠壓毒囊，蛇皮隨力道擠壓而脫落，不料，中指隨著蛇皮向毒牙靠近，中指指尖險些插進毒牙，可謂是生死一瞬間，採毒工作結束後心情仍久久無法平復。包括何春林先生、吳江水先生及林明正先生等毒蛇飼養工作人員都曾遭百步蛇、飯匙倩及龜殼花等毒蛇咬傷，或遭毒牙劃傷，何、林兩人的手指因此傷殘，採毒飼養工作危險性之高，可想而知。

一、引進現代化毒蛇飼養管理

因法規及相關政策轉變，加上毒蛇飼養規模日益擴大，疫苗中心毒蛇室與日本、美國以及宜蘭大學、屏東科技大學等進行交流學習，藉此提升毒蛇飼養管理技術。目前毒蛇室共分為四間，分別為檢疫室、鎖鏈蛇室、出血性毒蛇室及神經毒蛇室，常年維持約 150 條毒蛇飼養規模。在硬體設備部分，空調及造霧系統可使毒蛇室維持在 25°C、濕度 75% 之飼養環境，並輔佐模擬日光照射的 UVB 紫外光、模擬月光的藍色紅外線燈，以及營造溫度梯度的陶瓷加溫燈，給予毒蛇適宜的生長環境。由於鎖鏈蛇因飼養需求不同，除上述設備外，毒蛇室還將動物室天花板改建導入自然光線，並且將鎖鏈蛇室增溫及減濕，以符合鎖鏈蛇喜愛的高溫乾燥環境。

在飼養管理上，除每天例行的毒蛇觀察、環境整理及飲用水更換外，更在飼養籠內增加瓦盆等設備，滿足蛇隻天性喜躲藏的習性。食餌上，通常蛇隻只需食用等體重之餌食量，即可維持整年度的生存所需，目前每條蛇每月食餌均給予最少 1 隻小鼠，食餌小鼠亦採用無特定病原（SPF）等級。除此之外，

工作人員還幫毒蛇做年度例行健康檢查，給予晶片及驅蟲藥注射、測量體重、體長、理學檢查，藉此了解每條毒蛇的整體狀況，評估未來飼養計畫。從過去所累積經驗，配合新知識，疫苗



圖 83 毒蛇室之一角（陳村光攝）

中心毒蛇室給予毒蛇完善的生長飼養環境，降低其生長於非棲息地的不適及緊迫，減少毒蛇死亡，以期在兼顧符合動物福利及配合實驗目的的情況下，穩定供應高品質蛇毒，以供利用。

二、毒蛇非籠飼計畫

由上可知，目前國內產製抗蛇毒血清所使用的蛇毒來源，均來自毒蛇室所飼養（籠飼）的毒蛇，由於在圈養環境下，所飼養的毒蛇經常會有體溫無法正常調節、拒食等狀況，後者，係因不同的蛇類食性不同，而毒蛇室所餵食的餌料均為小白鼠，種類過於單一，有影響蛇毒結構之顧慮，凡此種種，均可能導致所生產的抗蛇毒血清產量及品質的不穩定。

此外，台灣的六大毒蛇中，除赤尾鯢外，均列名野生動物保育法的保育類物種名錄，隨著野生動物保育及動物保護觀念的提升，此種籠飼獲得蛇毒以製作血清的方式，恐有著保育及人道考量上的爭議。因此，部分國家如印度，採集野外所捕獲

毒蛇（非籠飼）的蛇毒，於短暫留置期間，將蛇毒採集完畢之後，隨即將毒蛇於野外原地釋放，不僅減少對蛇類野外族群的傷害，也降低因飼養所需之龐大成本，同時解決了野鼠為害的問題。

未來由於毒蛇室現址將配合衛生園區第二、三期興建工程，於 2016 年底拆除，因此規劃評估以非籠飼來源蛇毒取代籠飼來源蛇毒之可行性。

疫苗中心於 2011 至 2013 年委託國立宜蘭大學執行「非籠飼來源之蛇毒質量穩定性評估計畫」及「開發抗台灣蛇毒血清原料供應之技術與應用計畫」，針對各地消防隊所移交收容單位的毒蛇進行蛇毒採取，並從中建立完整的採毒標準作業程序，評估透過該來源所取得的蛇毒質量，在作為抗蛇毒血清原料供應時的穩定性及可行性為何。此計畫經評估，建議可繼續維持並逐漸形成常態，逐步將非籠飼來源之蛇毒納入未來抗蛇毒血清原料供應之一。2014 至 2015 年疫苗中心試行作法為委託有意願且有能力的學術或民間機構辦理蛇毒供應業務，並善用這段的时间建立 6 種蛇毒鑑別及允收標準，作為未來蛇毒供應來源的先導計畫。



2013

2015

2012

2014

物換星移

下個百年開始一熄燈號及傳承： 技術轉移及委託製造

第一節 規劃技術轉移及委託製造

第二節 抗蛇毒馬血漿生產供應規劃

第三節 卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造

2030

2020



第一節 | 規劃技術轉移及委託製造

疾管局疫苗工廠自 1969 年建廠迄今逾半百歷史，每年編列大筆預算進行廠房軟體和硬體整修。疫苗工廠受限於廠房老舊及建築物結構問題，實在難以再進行硬體設施改建以符合未來法規趨勢，加上現有工廠廠址已被規劃入衛生園區第二三期工程，預定於 105 年底前進行拆除。在面臨無法改建及工廠用地日後無法再使用的窘境，當務之急是要找出解決方案，讓疫苗產品於 PIC/S GMP 標準正式生效後，可持續穩定供應。故在 2009 年 3 月疾管局時期正式提報「8 項生物製劑供應方案」，其中破傷風明礬類毒素、吸著白喉破傷風混合類毒素、吸著破傷風白喉混合類毒素等 3 項，改向國內外廠商採購，由於破傷風等類毒素國內已另有相關廠商進行生產製造，故該部分疫苗供應問題可獲得解決。卡介苗則建議將疫苗生產業務轉移民間，或改向國外公司採購進口。至於具地域性的 4 項抗蛇毒血清製劑，國內外廠商無法提供，建議短期委託製造，長期規劃將疫苗生產業務轉移民間。

但考量各類疫苗製造，所需軟硬體設施、製程方式及原料來源各有不同，且更重要是民間廠商是否有承接意願等種種因素，故將前數項產品依照製程，大致分成上游抗蛇毒馬血漿生產，及下游卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造等兩部分，分頭進行供應規劃。



衛生福利部 2007 年 12 月 19 日公告實施「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準時程」，要求國內所有西藥製劑製造工廠，應符合國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造規範（PIC/S GMP）規定。依後續公告規定，自 2015 年 1 月 1 日起，所有西藥製劑製造工廠需全面實施 PIC/S GMP 標準，若產品之製造工廠未符合標準者，或未檢附委託製造證明文件，或未切結不生產，則同日廢止該產品許可證，不准再製藥。

第二節 | 抗蛇毒馬血漿生產供應規劃

一、后里馬場租約問題

疾管局為生產抗蛇毒馬血漿，自 1993 年起委託后里馬場飼養免疫馬匹，但后里馬場房舍自興建迄今已有 61 年的歷史，硬體設施日趨老舊，維護困難，2006 年起台中市政府為提昇后里馬場觀光與經濟發展效益，積極規劃后里馬場整建營運移轉案，致使雙方日後簽訂馬匹委託代養契約時，充滿不確定性。且近年來藥政法規日趨嚴格，現有馬場潔淨室設施已漸難完全符合 cGMP 規定，未來能否原地重建或是台中市政府另有規劃，實在難以預料，疾管局身為全國唯一生產供應抗蛇毒馬血漿的機構，斷不能允許抗蛇毒血清供應中斷的情事發生。



圖 84 免疫馬匹過程

二、哥斯大黎加委託製造合作案

為解決后里馬場抗蛇毒馬血漿供應問題，疾管局曾積極洽詢其他國家代為生產抗蛇毒馬血漿的意願，惟毒蛇蛇種具地

域性差異，必須使用本土蛇毒免疫馬匹才具療效，而我國市場規模小，全年需求量約 5,000 劑，幾乎無外國廠商願意承作，當時僅哥斯大黎加大學附屬 Clodomiro Picado 研究所表達合作意願，故疾管局於 2007 年派員至哥斯大黎加考察，評估抗蛇毒血清委託該國產製機構供應之可行性。



圖 85 哥斯大黎加 Clodomiro Picado 研究所外觀

哥斯大黎加於 1960 年代已正式量產製造抗蛇毒血清，其年產抗蛇毒血清各劑型總量達逾 11 萬劑，然而該國生產製劑 99% 為液態劑型，相較於我國所生產的凍結乾燥產品，該國其產品穩定性較差。為確認哥國生產品質可符合我國需求，2008 至 2011 年疾管局透過國際合作試辦「哥斯大黎加抗蛇毒馬血漿生產計畫案」，2009 年 3 月取得哥斯大黎加產製第一批抗龜殼花及赤尾鮎馬血漿之樣本，測得抗龜殼花蛇毒馬血漿效價為 20 田中單位，抗赤尾鮎蛇毒馬血漿效價為 180 田中單位，不符合兩者皆達 60 田中單位的允收標準；後經多次改良，於 2011 年 2 月產製第二批抗龜殼花及赤尾鮎馬血漿 60 公升，雖有 40 公升符合允收基準，但部分產品遭細菌污染，此外哥斯大黎加位於中美洲，需長時間運輸過程，若長時間曝露於高溫環境，較難維持馬血漿蛋白的穩定性，及符合冷鏈運輸標準。綜使上述問題皆可順

利解決，但考量廠房設施及相關作業規範多未達我國 cGMP 製造標準，且其提供的 GMP 相關文件均無英文版，無法逐一確認其各項作業，致使難以續洽委託製造合作事宜。

三、新建國家免疫馬匹畜牧場

由於抗蛇毒馬血漿難以透過外購方式取得，加上后里馬場委託代養案租用場地受限等不利因素，且 2006 年疾管局向國防部軍備局申請撥用土地未果，為避免抗蛇毒血漿生產供應鏈中斷造成恐慌，故考慮另覓他地新建馬場，以降低斷貨風險。

國立屏東科技大學（簡稱屏科大）在因緣際會之下，得知疾管局規劃新建免疫馬場產製抗蛇毒馬血漿的構想，積極表明願意提供校地及專業人力協助建場，雙方齊心為穩定國內抗蛇毒血漿供應，提昇我國馬匹免疫技術及抗蛇毒血漿品質而努力。故 2007 年辦理「合作新建免疫馬場之可行性評估」案，經委員審查評估報告確認具可行性後，2008 年 2 月 19 日在當時的衛生署侯勝茂署長見證下，簽署「馬血清產製合作備忘錄」，於屏科大興建免疫馬場。合作內容包括，爭取經費新建馬場、馬匹免疫技術的建立與改良、免疫馬匹的飼養管理與醫療照護、高抗體效價馬匹之繁殖研究及上述項目的教學與訓練。



圖 86 國家免疫馬匹畜牧場新建工程動土典禮



圖 87 國家免疫馬匹畜牧場興建過程

疾管局為建構符合國家最新優良藥品製造規範（cGMP）要求之免疫馬場，於是提出「新建免疫馬場計畫」於 2009 年 8 月 14 日獲行政院同意辦理，後續簽報衛生署同意執行「抗蛇毒馬血漿與民間或學術機構合作生產計畫」，擬與具備免疫馬匹飼養管理等支援體系的廠商合作，規劃將生產技術移轉予民間或學術機構，使該機構具備自行生產符合 cGMP 規範之抗蛇毒馬血漿之能力，以供應國內抗蛇毒血清製劑需求。

「免疫馬場新建工程」總開發面積約 2.5 公頃，設有 2 棟一般馬舍、2 棟繁殖馬舍、1 棟小中馬舍，1 棟檢疫馬舍等 6 棟馬舍，飼養規模可達免疫用馬 50 匹及繁殖用馬 25 匹，另設有 2 座能遮陽避雨的馬匹漫步機於強迫運動場內、4 個戶外運動場、血漿收集用無塵室暨辦公室及飼料倉庫等。馬場空間規模係比照國際馬場相關設置原則，兼顧實驗動物福祉，擴增每個馬廄空間，每棟 25 欄大型馬廄及 2 欄洗馬欄、地面鋪設進口地墊，以減輕馬蹄負擔，並配有自動給水系統；馬舍全面使用「水簾系統」，有效降溫及除臭。



圖 88 國家免疫馬匹畜牧場全區鳥瞰圖及馬舍內外觀

免疫馬場建造完工後，將與民間合作建構免疫馬匹專業飼養管理、高抗體效價馬匹繁殖等運作及研究機制，提昇我國馬匹免疫技術及抗蛇毒血清品質，達到人才培訓，扶持國內相關產業，發展國際市場之願景。

2009 年疾管局與屏科大簽訂「免疫馬場新建工程專業代辦採購協議書」，委託該校辦理該工程的採購、進度控管及履約管理等相關事宜。2010 年 4 月屏科大委託林世華建築師事務所

強迫運動場



無塵室暨辦公室外觀



無塵室內觀



圖 89 國家免疫馬匹畜牧場強迫運動場及無塵室內外觀

負責馬場規劃設計，同年 12 月與承包商高笙營造公司簽約，隔年 1 月動土開工。

然而興建過程一波三折，初期建築師監造不實，致工程一度中斷，屏科大因而與之終止契約，又中期承包商施工不力，工

程進度落後。為使工程能如期完工，屏科大改委託蕭瑞泉建築師事務所負責該工程監造工作，且針對原建築師無塵室錯誤設計部分辦理設計變更。

2012 年 5 月 10 日高笙營造公司先就未涉及設計變更的工程報請屏科大驗收，其後續涉及變更的工程，經行政院 2012 年 12 月 13 日同意修正計畫辦理設計變更。2013 年屏科大辦理該馬場無塵室工程發包，由台灣海博特公司得標，該工程於同年 10 月完工，12 月該馬場驗收完成並取得建築物使用執照，總造價 1 億多元，並正式命名為「國家免疫馬匹畜牧場」，日後將逐步取代后里馬場進行未來國內抗蛇毒馬血漿生產製造用。

第三節 | 卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造

有關純化抗蛇毒血清部分，雖多次與民間廠商洽談，但廠商並無意願承接；另卡介苗原規劃向國內廠商採購，然經 2 次公開招標，卻無廠商投標。故疾管局於 2010 年 6 月再提報 3 方案，包括由國衛院生產、疾管局利用國衛院廠房生產或委託國內廠商製造等。同年 8 月 3 日及 8 月 31 日衛生署召開「疾病管制局生物製劑後續供應方案」討論會議及 9 月 25 日署內所屬機關聯繫會議結果，確定將疾管局卡介苗製造業務委託國衛院先導工廠負責，製造費用由疾管局負責編列預算。

由於國衛院先導工廠當初設置目的，是因應「人用疫苗自製計畫」承接當時疾管局生物製劑生產供應相關事宜，故該院已具備生產所需的相關軟硬體設備及專業技術人員，可縮短業務承

接時程。2010 年 11 月奉衛生署長楊志良同意，疾管局正式委託國衛院生產製造有關卡介苗及四種抗蛇毒血清共 5 項生物製劑。

疾管局為加速國衛院承接 5 項生物製劑委託製造速度，2011 年提前赴國衛院實際視察卡介苗及抗蛇毒血清製造廠，2012 年疾管局與國衛院簽訂「卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造契約」，並於同年開始安排國衛院人員至疾管局疫苗工廠的卡介苗及抗蛇毒血清製造區、產品分裝區及品管區，接受產品製程及品管等實務訓練。合作案開始後，疾管局多次查核國衛院先導工廠卡介苗及抗蛇毒血清製造區，瞭解其準備狀況及製造進度，並提供製程確效建議事項予國衛院參考，期間多次與國衛院及食品藥物管理署（TFDA）召開三方會議，以掌握卡介苗及抗蛇毒血清等生物製劑製造業務移轉進度等相關事宜。

自 2015 年起，國衛院將每年陸續交付 2 萬 4,000 瓶卡介苗、4,800 瓶各類抗蛇毒血清，以滿足國內市場需求。



1909

1945

1975

1952

展望

1999

2014



繼 2012 年與國衛院簽約，進行抗蛇毒血清凍晶注射劑和凍結乾燥卡介苗委託製造案後，本署為配合國家免疫馬匹畜牧場的後續營運，同年便開始籌劃『抗蛇毒馬血漿與學術或民間機構合作生產計畫』，並於 2014 年正式辦理「抗蛇毒馬血漿與學術或民間機構合作生產計畫委託營運管理」採購案，招攬有意願廠商執行免疫馬匹飼養管理、潔淨室管理及其他馬場管理事項，當中也包含建立 cGMP 文件和進行人員教育訓練等事項，及早為抗蛇毒馬血漿原料藥的製造做準備，並期望於 2016 年底前通過食品藥物管理署的符合性評鑑，國家免疫馬匹畜牧場便可取代現有后里馬場，開始穩定供應「抗蛇毒血清委託製造案」生產所需的出血、神經、百步及鎖鏈抗蛇毒血漿等 4 種主要原料。

隨著 2014 年底疾病管制署疫苗工廠關廠及停止生產疫苗的同時，長達百年的公立疫苗製造傳承，也宣告吹起熄燈號角正式走入歷史。但這個號角並不代表政府製造公立疫苗的任務就此結束，反是吹起官方與民間共同攜手合作生產的另一序曲！



另外為了穩定國內抗蛇毒血清供應，原有的蛇毒供應及生物製劑銷售管理業務，仍由疾管署負責，除嚴格控管珍貴蛇毒原料使用及監督抗蛇毒血清委託製造廠商之作業外，也會依據抗蛇毒血清管理原則，透過銷售管理系統及調度移撥策略來維持市場供需平衡。

上述各項委託製造案，對台灣未來疫苗製造供應算是過渡時期，長期而言，公立疫苗生產製造仍努力朝向由民間或學術單位接手並獨立生產製造的方向前進。對此目標，政府方面將除扮演輔導訓練者角色，協助有意願廠商順利承接該業務，並於日後廠商獨立生產並取得相關製造藥證後，能夠扮演協調及監督者角色，以確保前段血漿原料藥及後段疫苗

製造等上下游溝通合作管道通暢，以確保疫苗產品穩定供應全民所需，保障國人健康。

從日治時代到現今百年來建立的疫苗製造技術，許多都相當珍貴，尤其為抗蛇毒血清技術，一旦在傳承上有所斷層閃失，此寶貴技術將有可能從此消失。有鑑於此，疾管署疫苗中心一直非常戒慎小心，努力將所有寶貴的技巧及技術傳承，盼望未來在民間能使這項本土性疫苗繼續發揚光大。惟民間在經營策略與商業利益的考量上是否會成為政府在疫苗採購與供應上的阻礙，這都是在政府公立疫苗廠熄燈後，將可能會面臨的另一項挑戰，值得深思。



1909

1945

1975

1952

大事紀要



1999

2014

1896 ~ 1939 | 台灣總督府研究所及 台灣總督府中央研究所時期

- 1896** 台灣總督府研究所前身，台灣總督府製藥所成立。
- 1905** 屏東阿緱血清作業所成立，專責製造牛疫血清，是台灣血清製造機構的起始。
- 1906** 台灣種痘規則公告實施，新生兒全面種痘。
- 1909** 台灣總督府研究所成立。
- 1916** 台灣總督府研究所的衛生部開始製造販賣人體使用的血清疫苗等細菌學性製劑。
- 1918** 增加製造販賣流行性腦脊髓膜炎血清和疫苗。
- 1921** 台灣總督府研究所改制為台灣總督府中央研究所。
- 1922** 開始製造販賣流感菌肺炎菌混合疫苗、痘苗、麻菌疫苗。
- 1929** 開始製造販賣赤尾青竹絲、龜殼花、眼鏡蛇、雨傘節等 4 種抗蛇毒血清。
- 1931** 開始製造販賣傷寒菌經口疫苗，為台灣自製口服疫苗的先驅。
- 1937** 選址在台北士林設立中央研究所支所（士林支所），專責研製血清疫苗等細菌學性製劑。
- 1939** 4 月 15 日士林支所竣工啟用。

1939 ~ 1945 | 熱帶醫學研究所時期

- 1939** 台灣總督府中央研究所解體，衛生部（含士林支所）改制成「熱帶醫學研究所」，附置於台北帝國大學（醫學部）下。
- 1941** 開始製造販賣軟性下疳疫苗、液體瓦斯壞疽水牛血清、液體破傷風血清、健康馬血清，販賣規則並增加註明有效期限。
- 1944** 開始製造販賣白喉疫苗、白喉毒素液（預防用）、百日咳菌疫苗、白喉治療用血清，以及雨傘節與龜殼花混合蛇毒治療用血清。

1945 ~ 1964 | 二戰結束至 血清疫苗研究製造所時期

- 1945** 第二次世界大戰結束，台北帝國大學被中華民國政府接收，日後更名為國立台灣大學。
- 1946** 省政府所屬台灣省衛生試驗所成立。
- 1950** 台灣省立結核病防治院卡介苗製造室成立，負責卡介苗的研究製造技術。
- 1951** 台灣省衛生試驗所的新竹試驗場開始疫苗試製。
- 1952** 台灣省政府與國立台灣大學簽約合辦「台灣省政府、國立台灣大學合辦血清疫苗製造所」，合作生產研製全省所需血清疫苗，試辦三年。
- 1953** 卡介苗製造室改隸為台灣血清疫苗製造所，同年 3 月通過 WHO 認可開始製造液態卡介苗。

- 1955** 國立台灣大學與省政府再簽立九年合作計畫，繼續生產研製全省所需血清疫苗。
- 1959** 台灣血清疫苗製造所因增加研究業務，更名為台灣血清疫苗研究製造所。
- 1963** 派員赴日本研習日本腦炎製造技術，返國後著手進行疫苗小量試製。
- 1964** 國產第一批日本腦炎疫苗問世。

1965 ~ 1975 | 台灣省血清疫苗研究製造所時期

- 1965** 台灣省政府終止與國立台灣大學合作，由省府獨立接辦，改名為台灣省血清疫苗研究製造所。
- 1966** 台灣省血清疫苗研究製造所、台灣省衛生試驗所及台灣省瘧疾研究所遷駐於南港衛生大樓現址。
- 1967** 全國學童全面接種由台灣省血清疫苗研究製造所生產的日本腦炎疫苗。
- 1968** 首批乾燥痘苗產品製造完成並通過 WHO 檢驗合格。
- 1969**
 - 提供乾燥痘苗協助 WHO 撲滅天花計畫。
 - 開始試製凍結乾燥卡介苗。
- 1971**
 - WHO 派顧問蒞台視察及提供凍結乾燥卡介苗製造技術合作。
 - 10 月我國退出聯合國。
- 1972** 我國退出 WHO，凍結乾燥卡介苗技術合作計畫停止。

1975.07 ~ 1999.06

行政院衛生署預防醫學研究所時期

- 1975** 7 月行政院衛生署預防醫學研究所成立（由台灣省血清疫苗研究製造所改隸）。
- 1979** 改用 Tokyo 172 菌株製造凍結乾燥卡介苗。
- 1980** 5 月 WHO 正式宣布全球撲滅天花成功，痘苗製造業務於年底結束。
- 1982** 停止生產鼠疫疫苗、傷寒副傷寒混合疫苗、百日咳疫苗。
- 1985** 配合國家對「優良藥品製造標準（GMP）」政策的推動，策劃 GMP 工廠的改建工程。
- 1988** 成為政府第一家 GMP 藥廠。
- 1989** 檢疫總所成立，提供霍亂預防接種服務，預防注射用藥「霍亂疫苗」為衛生署預防醫學研究所產製。
- 1990** 成立無特定病原實驗動物繁殖飼養中心。
- 1992** 行政院衛生署將各項疫苗集中採購及供應，並建立疫苗安全庫存量，加強冷運冷藏監視系統。
- 1993** 委託后里馬場進行免疫馬匹代養業務。
- 1997** 行政院通過「人用疫苗自製及研發推動計畫」。

1999.07 ~ 2013.07

| 行政院衛生署疾病管制局時期

- 1999** | 合併行政院衛生署預防醫學研究所、防疫處及檢疫總所，7月成立行政院衛生署疾病管制局。
| 停止生產日本腦炎疫苗。
- 2000** 完成「吸著白喉、破傷風混合類毒素」、「〈成人用〉吸著破傷風白喉混合類毒素」、「凍結乾燥卡介苗」三項生物製劑產品的技術授權公告及公開說明會。
- 2002** 抗鎖鏈蛇毒血清凍晶注射劑依「罕見疾病防治及藥物法」正式公告為罕見疾病藥物。
- 2004** 抗鎖鏈蛇毒血清凍晶注射劑榮獲「第三屆罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵活動」服務獎。
- 2005** 通過 cGMP 評鑑，完成藥品全面實施確效作業。
- 2007** 衛生署公告實施「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準」(PIC/S GMP) 之時程。
- 2008** | 與財團法人國家衛生研究院簽訂「細胞培養腸病毒 71 型疫苗產製技術授權」。
| 停止供應霍亂疫苗及白喉抗毒素。
| 取得抗鎖鏈蛇毒血清凍晶注射劑之許可證。
- 2009** | 細胞培養日本腦炎疫苗技術授權印度。
| 停止供應破傷風抗毒素。
- 2012** 12月與財團法人國家衛生研究院完成「卡介苗及純化抗蛇毒血清製劑委託製造案」簽約。
- 2013** 停止供應明礬沉澱破傷風類毒素。

2013.07 ~ 2014

| 衛生福利部疾病管制署時期

- 2013** | 7月23日應行政院組織改造，升格為『衛生福利部疾病管制署』。
| 停止供應吸著破傷風白喉混合類毒素〈成人用〉。
- 2014** | 停止供應吸著白喉、破傷風混合類毒素。
| 委託國家衛生研究院承接本署卡介苗及抗蛇毒血清等五項生物製劑製造業務。
| 委託屏東科技大學辦理「抗蛇毒馬血漿或民間機構合作生產計畫委託營運管理」案。

謝辭

本書的發想要感謝張前署長峰義的一句提醒，點醒了在公立疫苗廠即將熄燈號的時刻，必須留下歷史見證予紀錄，這真的是一件非常有意義和重要的事。

一旦決定要開始寫下這部百年史，就不得不從日治時代追溯起，但面對有限的資料及困難的考據、還有時間及人力的限制，讓工作小組備感吃力。還好，很幸運地，在尋找資料的同時，蘇科長成副發現沈佳姍博士已對日治時代疫苗的研製與機構發展有了嚴謹的考證及論述，當我們順利邀約她同為本書著作時，也更同時增添了本書在歷史考證上的份量。

另外，感激所有曾經被我們工作小組訪談或「叨擾」的前輩先進們：楊照雄、廖明一、盧政

雄、黃瑞禎、陳村光、繆柏齡、曾燦章、蔡晉發、何春林……等人的分享，指引我們的方向，使我們能把曾經零碎的記憶拼湊起來，更感謝前輩提供的資料，讓本書的紀錄更為詳實。

因為時間的緊迫，或許本書仍有未盡之處，但工作小組仍全力將所知完整呈現，尤其要感謝陳倩君小姐在即將出版前的大力協助，讓我們在出版專業的領域上也學習到不少知識，使這本書能順利的出刊。最後，誠摯感激所有對書中各章節提供重要見解的每一個人，謝謝大家的努力，為公立疫苗史留下珍貴的見證。

百年榮耀 世紀傳承：臺灣百年公立疫苗製造史。
1909-2014 / 衛生福利部疾病管制署編著。--
初版。-- 臺北市：疾管署，2014.12
面；公分。--（防疫風雲系列；004）
ISBN 978-986-04-3908-3（平裝）

1. 衛生行政 2. 疫苗 3. 公共衛生史 4. 臺灣

412.133

103026769

防疫風雲系列 004

百年榮耀 世紀傳承

1909 - 2014 台灣百年公立疫苗製造史

100 Years of Glory and Century of Continuity

A Centennial History of Government-Manufactured Vaccine Production in Taiwan

發行人：郭旭崧

編著：衛生福利部疾病管制署

編輯群：江正榮、李政道、李蓉、李佳蓉、沈佳姍、周祖楨、吳慧娟、徐悅芳

連偉成、陳昭宏、陳倩君、曾雅鈴、蔡映華、鄭雅芬、蘇成副（依筆劃排序）

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地址：臺北市林森南路6號

電話：02-2395-9825

網址：www.cdc.gov.tw

編印：種子發多元廣告有限公司

地址：11054 臺北市信義區基隆路2段189號9樓之9

電話：02-2377-3689

出版年月：2014年12月

版次：初版

定價：新台幣350元

展售處

基隆 五南文化海洋書坊	地址：(202) 基隆市北寧路2號	電話：(02) 2463-6590
台北 國家書店松江門市	地址：(104) 台北市松江路209號1樓	電話：(02) 2518-0207
五南文化台大大店	地址：(100) 台北市羅斯福路四段160號	電話：(02) 2368-3380
誠品信義旗艦店	地址：(110) 台北市信義區松高路11號	電話：(02) 8789-3388
台中 五南文化台中總店	地址：(400) 台中市區中山路6號	電話：(04) 2226-0330
逢甲店	地址：(407) 台中市河南路二段240號	電話：(04) 2705-5800
嶺東書坊	地址：(408) 台中市南屯區嶺東路1號	電話：(04) 2385-3672
雲林 五南文化環球書坊	地址：(640) 雲林縣斗六市鎮南路1221號	電話：(05) 534-8939
高雄 五南文化高雄店	地址：(800) 高雄市中山一路290號	電話：(07) 235-1960
屏東 五南文化屏東店	地址：(900) 屏東市中山路46-2號	電話：(08) 732-4020

網路書店

國家網路書店	網址： http://www.govbooks.com.tw
五南網路書店	網址： http://www.wunanbooks.com.tw/
誠品網路書店	網址： http://www.eslitebooks.com/
博客來網路書店	網址： http://www.books.com.tw/

GPN：1010303169

ISBN：978-986-04-3908-3（平裝）

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求本署同意或書面授權