

出國報告（出國類別：研究）

赴美國華盛頓參加生物製劑品保研習

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：許國昌副研究員

派赴國家：美國

出國期間：九十九年四月二十四日至五月二日

報告日期：九十九年七月六日

摘要

本次生物製劑品保研習內容，主要是參加由美國國家感染症基金會主辦『第十三屆疫苗研發年會』及國際生物製劑協會主辦『疫苗佐劑作用機制與安全性研討會』，此二研討會接連於4月26-28日及4月29-30日，於美國華盛頓 Bethesda 國際會議中心舉行，其中有關疫苗佐劑方面，28日疫苗研發年會之下午研討會內容更是29-30日『疫苗佐劑安全研討會』之濫觴，顯示疫苗佐劑已經成為疫苗研究與發展上最熱門及重要之議題。

在三天的『第十三屆疫苗研發年會』上共討論五項議題，其中最引起注意及討論的議題是關於H1N1流感疫苗之最新資訊，在研討會上共有來自美國、加拿大及英國等專家針對H1N1流感流行病學、H1N1流感疫苗接種及疫苗不良反應調查提出報告，然而不論是美國、加拿大及英國在進行大規模流感疫苗接種前，會與流行病學專家、學術機構及醫療院所，進行疫苗接種不良反應調查計畫，甚至針對疫苗與格林巴利綜合症（GBS）進行案例調查分析，這種透明、積極及負責任之科學研究調查態度，是很值得我們學習之地方。

另外，在二天『疫苗佐劑作用機制與安全性』研討會中，詳細地介紹及說明佐劑之最新發展、佐劑之種類、佐劑之作用機制到佐劑之設計及安全性考量，最後以法規上對佐劑有效性及安全性要求作為結束。基於安全性之考量，新佐劑作用機制必須全盤瞭解，且與抗原結合之作用亦須明白，而這些機制必須經由人體臨床試驗之驗證，才能取得美國或歐盟政府之上市許可。

此次生物製劑品保研習，在研討會中得以參與討論許多現今熱門H1N1流感疫苗之相關調查與研究，另外，在疫苗佐劑作用機制與安全性議題上有幸與國際專家及跨國性疫苗大廠進行研究與經驗之交流，有很多的收穫，將把這些經驗與與同仁分享，作為未來疫苗法規制定與研究發展的參考。

目 次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、心得與建議.....	16
肆、附錄.....	19

壹、目的

本次生物製劑品保研習內容，主要是參加由美國國家感染症基金會主辦『第十三屆疫苗研發年會』及國際生物製劑協會主辦『疫苗佐劑作用機制與安全性研討會』，參加目的如下：

1. 蒐集國際間有關 H1N1 流感疫苗之最新資訊，並由其不良反應報告中瞭解各國疫苗品質之優缺點。
2. 瞭解各種佐劑之作用機制，以提供疫苗研發時選擇適合之佐劑，以及如何設計含佐劑疫苗。
3. 瞭解先進國家法規如何對新佐劑進行評估，以提供未來佐劑研發時法規上之要求及如何進行佐劑安全性相關實驗。
4. 與眾多國際知名之專家學者共聚一堂討論並向其請益，吸收疫苗新知。
5. 與各國疫苗產業人士互相切磋，交換彼此心得與經驗，並建立相關合作與連絡管道。

貳、過程

一、行程與工作記要

赴瑞美國華盛頓參加生物製劑品保研習行程表

日期	時間	內容
99/04/24~25	下午	台北→洛杉磯→華盛頓
99/04/26	8:15~17:00	第十三屆疫苗研發年會
99/04/27	8:00~16:30	第十三屆疫苗研發年會
99/04/28	8:00~16:30	第十三屆疫苗研發年會
99/04/29	8:00~18:20	『疫苗佐劑作用機制及安全性研討會』
99/04/30	8:00~16:00	『疫苗佐劑作用機制及安全性研討會』
99/05/01~02	路途	華盛頓→洛杉磯→台北

二、研習內容重點

I、『第十三屆疫苗研發年會』

『第十三屆疫苗研發年會』是由美國國家感染症基金會（National Foundation for Infectious Disease；NFID）所主辦，每年之疫苗研發年會針對疫苗生技產業提供疫苗基礎研發、產品開發、市場介紹及免疫計畫等疫苗上中下游產業之互相交流合作，並邀請國際知名之專家學者對疫苗最新研發趨勢進行專題討論，並接受最新論文之發表及壁報展示，以達成下列目的①討論最新疫苗研發進展②創造疫苗研發進入疫苗產業之機會及所須面對之挑戰。今年疫苗研發年會之主議題有五項，分別為（1）疫苗、貧窮與世界飢荒（2）流感大流行—修正我們的觀念（3）HIV 疫苗及活性減毒疫苗（4）疫苗之分子傳導途徑及免疫調節劑（5）新型佐劑：為什麼？何時？結果？（詳見附錄 1）。研習內容重點紀錄如下：

（1）簡介：疫苗之成功與失敗

歷史上最成功之疫苗為由於天花疫苗之接種導致天花病毒之滅絕，另外小兒麻痺疫苗之接種使小兒麻痺病毒可能成為第二個根除之人類傳染病，雖然疫苗是很好的公衛預防傳染病工具，但因疫苗研發耗時(12-15 年)耗錢(2-5 億美元)，且無法與一般製藥工業競爭（公元 2000 年疫苗總銷售金額約 60 億美元，但治療高血脂用藥 Vipitor 年銷售金額就大於 60 億美元），而許多公務部門主管寧可購買治療性藥物，不願意花錢購買疫苗大規模接種，因為疫苗接種產生之副作用可能會引起政治風暴，故政治可能會危及公共衛生及防礙疫苗之發展，所幸由於 SARS 及流感事件後，讓大家認知疫苗之重要性，公部門與私人公司逐漸發展出可信賴之夥伴關係，公法人或私人疫苗基金會之成立（如比爾蓋茲基金會）及國家緊急疫苗生產線之建立，將有助於未來疫苗之發展。

(2) 議題一、疫苗、貧窮與世界飢荒

① 「被忽視的熱帶性疾病 (Neglected Tropical Diseases ; NTDs) --抗貧窮疫苗之研發」

目前全世界約有14億人口感染NTDs，NTDs包括蛔蟲、蟯蟲、鉤蟲、血絲蟲等發生於貧窮落後國家之疾病，NTDs引起之貧血，每年造成84萬人死亡，3千5百萬人失能，抗貧窮疫苗之研發乃是利用分子生物學方法合成之APR-1酵素，可避免血紅素發生溶血反應，目前該研究已進入Phase I臨床試驗階段，期許未來在疫苗配合藥物治療之整合控制下，將可大幅降低NTDs之數量。

② 『口蹄疫之全球控制及根除』

口蹄疫是最具傳染性之動物疾病，估計至今造成123至200億美元之損失，其中觀光旅遊損失36%，屠殺650萬牲畜，政府花42億美元補助農業損失等…，但在流行疫區撲殺並非唯一之預防方法，施打去活化之口蹄疫疫苗政策是1960年代西歐地區及1990年代南美地區口蹄疫情降低之原因，但去活化口蹄疫苗有下列缺失（1）施打後7-14天才具保護力（2）免疫力僅維持6個月（3）免疫後及受感染動物易成爲帶原者（4）無法區別天然感染與施打疫苗之動物。目前研發之分子生物學口蹄疫苗，需具有免疫效期長、可中和不同病毒株及避免成爲帶原者等特性，最後要根除口蹄疫，須研發出活性減毒疫苗加上適當之管控措施及全球共同合作才可成功。

③ 『貧窮、飢餓及瘧疾疫苗之承諾』

2008年全球共有2億4千3百萬人感染瘧疾，86萬3千人死亡，瘧疾是貧窮飢餓之指標，經濟越開發之國家瘧疾越少，國際基金會投入控制瘧疾之金額由2003年之3億美元增加至2009年之17億美元，瘧疾研發經費也增至4億2千2百萬美元，並倡議瘧疾疫苗及抗瘧藥物之研發，2008年發起擊退瘧疾之全球瘧疾行動計畫，草擬瘧疾根除研究議程。雖然從2000年至2008年，抗瘧藥物之使用讓全球108個有瘧疾之國家超過1/3以上國家之瘧疾感染數及死亡數降低大於50%以上，但在高感染流行區效果並未如預期且有抗藥性情形發生，故除新藥物及新疫苗之研發降低感染及死亡外，經濟發展本身才是控制瘧疾最好的方法，因爲貧窮之因（如營養不良）導致貧窮（身體虛弱無法賺錢），而貧窮（沒錢買東西）又衍生貧窮之因（如營養不良），如此不斷循環…

(3) 議題二、流感大流行—修正我們的觀念

① 『豬起源 H1N1 流感之流行病學』

流感大流行及病毒株:1918年 H1N1,1957年 H2N2,1968年 H3N2 及2009年 H1N1,本次 H1N1 流感大流行至2010年3月13日爲止在美國共有59,979,608個病例，其中有270,435人住院，更有限12,271人死亡，與1990-1999年季節流感比較：每十萬人死亡率H1N1爲3.8人較季節流感3.4人略高，但死亡平均年齡H1N1爲37歲與季節流感80歲，有很大差異，至於每十萬人住院率H1N1爲83.8人亦較季節流感52.4人高出許多，結論如下：（1）本次H1N1流感大流行在許多社區傳播，大部分受感染者症狀與季節流感相似，發生率最高之族群爲學齡兒童。（2）住院與死亡人年齡分佈與季節流感不同，尤以

孕婦、兒童及 65 歲以下成人為甚：最高住院率年齡為 0-4 歲兒童，最高死亡率年齡為 50-64 歲成人，65 歲以上嚴重病例較季節流感為少。(3) 50-80% 死亡及住院者為具有潛在疾病者：孕婦屬高風險族群，另外之新發現為肥胖 (BMI>40)、原住民、神經肌肉疾病者死亡及住院率較高。此外，本次 H1N1 流感大流行之好消息為(1)雖然傳染力較強但流行圖譜與季節流感相似。(2) 2009 年 H1N1 流感疫苗之製造與預期相符能快速製造且在 2009 年底前就可進行大規模接種。(3) H1N1 流感疫苗具有高度免疫力：>90% 成人及較大之兒童打一劑就有免疫力，>90% 嬰兒及較小之兒童打二劑就有免疫力。(4) H1N1 流感疫苗沒有嚴重不良反應等安全疑慮。(5) 在美國未爆發第三波流行。(6) 在美國有 8000 千萬人施打 H1N1 流感疫苗，前所未見。(7) 克流感等抗病毒藥物對 H1N1 流感有效，並未產生明顯地抗藥性。

② 『經由疫苗不良反應報告系統來監控 H1N1 單價流感疫苗之安全性』

美國 FDA 在 2009 年 9 月批准 H1N1 單價流感疫苗在美國上市，共有二種 H1N1 疫苗：一種為去活化性 H1N1 疫苗，另一種為減毒活化 H1N1 疫苗，2009 年 10 月 H1N1 疫苗開始施打，疫苗安全監控系統開始執行，其中疫苗不良反應事件報告系統(VAERS)可以早期偵測疫苗之安全，特點如下：兼具主動及被動性，由 FDA 與 CDC 共同進行，近乎及時性，鼓勵醫療機構及接種者提出報告，並不用來作為因果評估之依據。VAERS 監控之 H1N1 疫苗接種時期為 2009/09/01~2010/01/31，報告接受至 2010/3/15。在 H1N1 疫苗接種方面，去活化疫苗共接種 64,588,733 人，減毒活化疫苗共接種 17,464,588 人，死亡人數：去活化疫苗 42 人，減毒活化疫苗 6 人，嚴重非致命報告：去活化疫苗 473 人，減毒活化疫苗 92 人，發生 Guillain-Barré Syndrome(GBS)及嚴重過敏反應比率：去活化疫苗每百萬分之 1.3 及 1.6 人，減毒活化疫苗每百萬分之 0.7 及 0.9 人，結論：(1) H1N1 疫苗接種後 VAERS 嚴重反應報告與過去 4 季季節流感報告經統計後並未明顯增加(2) H1N1 疫苗嚴重不良反應模式符合預期，與季節流感相似(3) H1N1 疫苗接種發生格林巴利綜合症(Guillain-Barré Syndrome；GBS)及嚴重過敏反應比率很低(小於每百萬分之二)(4) 在施打 8200 萬劑 H1N1 疫苗，從 VAERS 系統顯示 H1N1 疫苗安全性與季節流感疫苗相似。(5) 由這次 CDC-FDA 合作團隊監測 VAERS 系統之經驗可強化未來進行大規模疫苗接種 VAERS 之監測。

③ 『在進行大規模 H1N1 疫苗接種活動中針對格林巴利綜合症 (Guillain-Barré Syndrome；GBS)之主動調查』

格林巴利綜合症 (GBS)是一種罕見之神經病變，患者腦神經失調，會引致癱瘓，甚至呼吸困難，有生命危險的疾病。主要病徵包括下肢出現不同程度的無力及刺痛，並間中蔓延至上身及雙臂。病因不明，會伴隨著腸胃道或呼吸道疾病，偶有施打疫苗引起，但極為罕見。美國於 1976 年發現豬流感 H1N1 病毒，於 1976 年末大規模接種 大於 4000 萬劑疫苗，伴隨著疫苗之接種發現少數但很明顯地罹患格林巴利綜合症人數增加，比率約為 10 萬分之一，在當時因感染 H1N1 病例數不多及格林巴利綜合症風險度增加之考量下，停止了 H1N1 疫苗之接種。有了上述經驗 2009 年 H1N1 疫苗大規模接種是否仍如 1976 年經驗會導致格林巴利綜合症呢？2009 年 10 月 1 日美國 CDC 與州衛生部及學術機構合作提出在 10 個緊急感染計畫地點 (EIP) 進行以人口為基礎之主動 GBS 病例調查，主動從神經學家及住院病患之報告中搜尋 GBS 病例，

上傳至 CDC 審查案例，並以 WHO 之 GBS 定義為標準來界定病例，資料收集日期從 2009.10.1 至 2010.4.12 止共發現 268 個確定及可能病例，其中 23 個在此期間內施打過 H1N1 疫苗，245 個未施打疫苗，施打過 H1N1 疫苗 GBS 患者中 15（65%）個曾有過腸胃道或呼吸道疾病，245 個未施打疫苗 GBS 患者中 191（78%）個曾有過腸胃道或呼吸道疾病，再從以往 GBS 病例之預期發生率資料與接種 H1N1 疫苗後 GBS 病例之實際發生率二者之比率為 1，因此，GBS 病例與 H1N1 疫苗之接種並無關連，而是與之前曾患過腸胃道或呼吸道等疾病有高度相關性。

（4）議題三、HIV 疫苗及活性減毒疫苗

① 『HIV/AIDS 疫苗之展望』

依據聯合國 UNAID 2008 年資料全球感染愛滋病人口約 3340 萬，2008 年增加 270 萬，死亡 200 萬，每天約 7400 人感染，97% 感染者為中低收入戶。因此亟需 HIV/AIDS 疫苗，1984 年 HHS 秘書長表示在 2 年內我們需要發展出 HIV 疫苗，從 1987 年第一個 HIV 疫苗—gp160 進入人體臨床試驗，迄今已經 23 年，但仍然一事無成，主要原因為以往傳統疫苗學觀念來自病原體自然感染人體後刺激體內免疫系統，引發抗體免疫反應來清除病原體，以恢復健康及產生保護性抗體。HIV 病毒則不同，感染 AIDS 患者從未有患者能自動康復，體內之 HIV 病毒也從未被清除或根絕過，保護性免疫反應也從未發生，所以 HIV 之疫苗學與一般傳統疫苗學是不同的，導致許多傳統 HIV/AIDS 疫苗之臨床試驗失敗，因此 HIV 疫苗之開發應揚棄以往只重應用及臨床測試之研究，轉而從基礎研究開始，研究如何阻斷病毒之感染及控制潛伏期病毒之複製做起，尤其早期阻斷病毒之感染是十分重要的，現今之研究已經知 HIV 病毒可利用 Glycan shield 方式來逃脫身體內免疫系統，目前已研發出特殊之 HIV 中和抗體可阻斷病毒之侵入，未來可利用 Reverse engineering 方式來設計中和抗體之結構，以產生廣效性之中和抗體來作為新一代 HIV 疫苗。

② 『一種活性減毒疫苗可預防牲畜及人類感染裂谷熱（Rift Valley Fever）』

裂谷熱是病毒所引起的一種人畜共通病，一般常在東非及南非畜養綿羊和牛的地區發現，蚊子被認為是感染媒介，裂谷熱病毒主要感染對象為家畜，感染之牲畜會產生流產，新生牲畜之死亡率為 80-100%，成年牲畜死亡率則降至 5-20%，人類會因蚊子，或其它可吸血性昆蟲的叮咬而得到裂谷熱，主要症狀為發熱，其中有 1-2% 會發生腦炎、肝炎等症狀，嚴重者甚至死亡。最近 10 年全球共爆發三次疫情，1997-1998 年埃及多於 200000 人感染，其中 600 人住院，西元 2000 年沙烏地阿拉伯病例中有 245 人住院。目前並沒有疫苗在歐洲或美國上市，其疫苗使用主要地區為非洲及中東，1940 年疫苗主要為去活性死菌疫苗，1950 年開產製造活菌疫苗，但效價不佳，目前則利用分子生物學方法改造之病毒（去除毒性物質）作為活性減毒疫苗成分，在接種疫苗 28 天後即可產生保護力，此新一代疫苗具有安全性、單一劑量即具有保護力，且保護期長及價格便宜等優點，此疫苗正進入動物臨床前試驗階段。

(5) 議題四、疫苗之分子傳導途徑及免疫調節劑

① 『小分子乳膠 (Mucosal Nanoemulsion ; NE) 佐劑誘發免疫反應之作用機制』

小分子乳膠佐劑 NE 是一種約 350nm 大小油滴狀乳膠佐劑，為可用於鼻腔黏膜 (intranasal) 接種之疫苗佐劑，其可誘發全身性、黏膜以及細胞性免疫反應。目前可利用 NE 當佐劑之疫苗有流感、B 型肝炎、HIV、登革熱、痘病毒及肺炎鏈球菌等疫苗，NE 並不會引發細胞發炎反應，其作用機制是提高體內纖毛柱狀上皮細胞及樹突細胞對抗原之吸收，並誘導細胞介素(cytokine) IL-6 之產生，經由 IL-6 訊號刺激先天性細胞受器 (TLR2, TLR4)、後天性 CD40,CD80 輔助受器 (Co-receptor) 及 IL-12 之產生，進而提高免疫反應。

② 『流感病毒抗原 HA,NA 混合植物造苷 (Saponin) 形成之小分子佐劑疫苗有效地傳導黏膜性免疫反應』

為了流感大流行作準備，需要發展一個有效及簡易使用之流感疫苗，黏膜免疫是對流感疫苗是十分具說服之路徑，因為它不需使用針頭接種，而且可誘發系統性及自身黏膜免疫反應，而最安全及低毒性之黏膜疫苗是從病毒抗原純化之次單元體 (subunit) 疫苗，但是流感病毒主要抗原成分如 HA、NA 等是屬於弱抗原成分，必須重復免疫及使用佐劑方具有免疫保護作用。免疫刺激複合物 (Immunostimulating complex ; ISCOM)，是最具吸引力之疫苗抗原傳導系統之一，原理為利用抗原、脂質、三萜造苷非親水性鍵結所形成籠狀大小約 40-60nm 之小分子 ISCOM，當使用於鼻腔黏膜之免疫時，可提高抗體免疫反應及具保護性，並增加 IgG subclass 抗體數量及細胞性免疫反應中 IFN-r 及 IL2 產量，故此免疫刺激複合物(ISCOM)具有潛能可作為有效流感黏膜性次單元體疫苗之佐劑成分。

(6) 議題五、新型佐劑：為什麼？何時？結果？

① 『我們能從疫苗佐劑中看到什麼希望』

目前有許多疫苗製造商在發展新佐劑，但為什麼要發展新佐劑呢？因為 (1) 疫苗需要較強的抗體免疫反應。(2) 希望接種者體內可維持較長之抗體反應。(3) 希望提高黏膜性免疫反應抵抗病原體侵入。(4) 需要特別有效的 T 細胞免疫反應。(4) 希望有較廣泛抗體反應以克服抗原變異性。(5) 減少抗原用量，增加製造產能及壓縮時間限制。(6) 適用於全部人類族群，包括有過敏或自體免疫疾病者。(7) 對一些疾病如慢性病或癌症亦能有疫苗來預防疾病。因此我們對新佐劑有很高期待，然而為什麼佐劑可以符合期望呢？因為一般病原體入侵人體後，除了主要致病因子外，其他因子也會增強身體內抗體免疫反應，故除了上述內因性之病原體相關佐劑作用外，主要致病因子亦可產生外因性與病原體無相關之佐劑作用，這些作用可經由人體臨床試驗來證明。至於我們如何期待佐劑可以提高抗體反應呢？可藉由實驗證明佐劑可增加抗原傳達到 B 細胞能力及活化樹突細胞/T 細胞誘導抗體生成中心(Germinal Centers)去製造漿細胞 (Plasma cell) 及記憶性 B 細胞。佐劑除了上述作用外，在安全性問題上，我們不希望佐劑之作用有 (1) 引起注射部位發炎反應 (2) 引起如發燒等全身性發炎反應 (3) 產生非抗原特異性之免疫活化反應。故佐劑之有效性及安全性議題是十分重要的。

② 『在調節免疫反應中 T 細胞協同刺激訊息之角色』

所謂協同刺激是指作用性 T 細胞之活化 (effector T cell activation) 及調節性 T 細胞之耐受 (regulator T cell tolerance) 兩者間互相之調節及平衡。免疫系統之調節機制是很重要的，(1) 它可活化 T 細胞去清除病原體 (2) 它可避免自體抗原產生免疫反應 (3) 當調控失敗時會引起免疫發炎等相關疾病。經由協同刺激訊息途徑之調控操作可使 (1) 耐受性使用於器官移植及自體免疫反應 (2) 免疫刺激活化作用可使用於疫苗及癌症。協同刺激訊息途徑分為二種 (1) B7:CD28 / CTLA-4 (2) TNF:TNFR family。本文僅討論 B7:CD28 / CTLA-4，B7 是協同刺激訊息分子，CD28 是協同刺激 T 細胞之受體，經由 B7:CD28 反應可刺激 T 細胞增生，誘導細胞介素，促進能量代謝及 T 細胞分化成為作用性 T 細胞；CTLA-4 則是 B7 高親和性受體，可調節 T 細胞之耐受性，與自體免疫疾病相關，目前關於 CTLA-4 相關研究之人體臨床試驗已經在進行中。

③ 『免疫刺激劑 TLR agonists 加入以病毒為基礎之平台去改善抗原之免疫反應』

基因重組免疫刺激劑 recombinant Eimeria Antigen (rEA) 是一個 19kD 蛋白質具有佐劑之功能，可誘導 TLR11 受體，經由 MyD88 途徑刺激 IFN γ 及 IL-12 之產生，以擴大免疫反應，本篇作者藉由該免疫刺激劑加成性地改善以腺病毒為平台之疫苗，誘導增加 T 細胞對抗原免疫反應之能力，並活化肝臟及脾臟中天然殺手細胞活性及刺激脾臟樹突細胞之成熟，進而增加對多個抗原決定位置 (epitope) 之免疫抗體反應及具特殊細胞毒性 T 細胞之抗體反應。

II、 『疫苗佐劑作用機制及安全性研討會』

『疫苗佐劑作用機制及安全性研討會』是由國際生物製劑協會 (IABS) 所主辦，該協會為 WHO 所承認之諮詢單位，並與國際製藥公會聯盟有官方合作關係，其成立宗旨為對生物製劑相關醫藥科技之共同性及急迫性議題，經由各學科間之討論、開會及合作，以促進共識之建立。國際生物製劑協會舉辦此次研討會之目的如下：(1) 回顧佐劑作用機制之最新知識 (2) 如何藉由對佐劑作用機制之瞭解來幫助解決佐劑安全性之問題 (3) 考慮藉由對佐劑科學之進展來協助含佐劑疫苗之設計。(4) 加速來自學術界、工業界及政府法規部門專家之交流。研討會議程詳如附錄 2，研習內容重點紀錄如下：

(1) 主題 1、佐劑作用機制之最新發展

① 『利用傳統的、活性減毒的以及具佐劑作用之次單元疫苗來產生先天性免疫反應』

微生物侵入人體所引起之先天性免疫反應機制已逐漸為人所瞭解，因此，利用合理之疫苗佐劑之設計可誘導免疫細胞引起安全有效的免疫反應。病毒、細菌、黴菌及原蟲均包含有活化先天性免疫反應之分子，進而誘發後天性免疫反應之產生。許多全細胞活菌或死菌疫苗已經開發而且安全地使用了數十年，這些疫苗包含某些成分可刺激先天性免疫系統之模式識別受體 (pattern recognition

receptor；PRRs），其中 Toll-like Receptors（TLRs）就是最典型之一種 PRRs，對於新一代疫苗而言，利用全細胞活菌或死菌疫苗之方法已經不能成功開發如肺結核、愛滋病、流感等新疫苗，而具佐劑作用成分之次單元疫苗將有最大成功機會。從利用包含病毒 TLR7/8 配體（ligands）及細菌 TLR4/9/3 配體為基礎之疫苗實驗指出操控這些 TLRs 並無本質上之風險，但開發利用純化 TLRs 配體為佐劑並混入新疫苗時，仍應小心佐劑之劑量及成分配方以降低疫苗安全性之風險。

② 『油溶於水（oil-in-water）乳化佐劑之作用模式』

油溶於水乳化佐劑 MF59 和一些抗原如 HA、NA 結合之流感疫苗已經在人體經過測試並且取得流感大流行及季節流感疫苗之上市許可證，以禽流感 H5N1 疫苗之臨床試驗結果顯示油溶於水乳化佐劑（AS03 及 MF59）可誘導中和抗體之產生數量較鋁鹽佐劑為佳，動物實驗也顯示 MF59 之作用較鋁鹽及 TLRs 刺激劑 CpG 為佳，雖然油溶於水乳化佐劑已經大量使用，並且有效性及安全性也經證實，但其作用機制只有部分被明瞭。MF59 可促進肌肉中血液通透以增加抗原之吸收數量，提高抗原從肌肉運送至淋巴結之能力，並活化先天性免疫基因產生細胞介素之分泌及血球之徵召。MF59 是最強之先天性免疫基因活化劑之一，CD11b+細胞受 MF59 影響而快速被徵召進入肌肉，並與血球之徵召與佐劑提昇抗體反應有明顯相關性。

③ 『以造昔（Saponin）為基礎之佐劑』

1920年代就已經知道造昔具有佐劑性質，1930-1940年代實驗證實造昔可增加免疫抗體效價，因此1950年代造昔已普遍運用於獸醫疫苗，雖然造昔有不同之來源，但唯一具有佐劑作用成分者是來自 *Quillaia saponaria* 樹皮。但造昔毒性強，基於安全性之考量，故一直未用來作為人類疫苗佐劑，現今由於純化造昔成分技術之發展，目前以造昔為基礎之疫苗已用於人體臨床試驗者包括QS21, AS02, AS15, GPI0100及 ISCOMATRIX™ 佐劑，QS21 是原始quillaia 經由 HPLC 方法萃取流出之第21個成分，AS02 及 AS15 則包含 QS21 及其他免疫協調劑，GPI0100為含quillaia saponin之化學衍生物，ISCOMATRIX™ 佐劑是一種混合 ISCOPREP™ saponin、cholesterol、phospholipid及抗原之造昔佐劑疫苗，ISCOPREP™是由原始 quillaia 部分純化之造昔。ISCOMATRIX™ 佐劑是利用 saponin 免疫調節能力與抗原結合提高或加速抗體及T細胞免疫反應，目前 ISCOMATRIX™可重複性地大量生產而具商品化，以此為佐劑之許多疫苗臨床試驗也顯示其安全性高且可提高體內免疫反應。

④ 『以 TLR 刺激劑作為佐劑』

具Toll like receptors (TLRs)之免疫細胞可藉由辨識病原體共有之”分子模式”來抵抗病原體之入侵，許多微生物之配體（ligand）可促使人類 TLRs 之辨識，這些配體包括：lipopeptides（被TLR1，TLR2，TLR6辨識），dsRNA（TLR3），LPS（TLR4），flagellin（TLR5），ssRNA（TLR7 and TLR8）and unmethylated CpG motifs（TLR9）。經由TLRs和配體之交互作用，引發先天性免疫反應（1）進而刺激後天性免疫反應作用（2）活化抗原呈現細胞（antigen presenting cells；APC）（3）產生細胞介素

(cytokine)。TLRs 刺激可作為先天性和後天性免疫之橋樑，因此 TLRs 配體可作為疫苗有效之佐劑成分。經由動物及人體臨床試驗結果顯示，TLRs 配體加入不同疫苗抗原可加速及擴大免疫反應，提高抗體之產量及效價；個別 TLRs 配體所誘導之免疫反應亦不同，故可合理地選擇 TLRs 配體和疫苗成分結合以達到最佳免疫反應效果，例如 dsRNA 和 CpG ODN 具有有效之抗原交互呈現作用，可用於 HIV 疫苗促進病原特異之 cytotoxic T 細胞來殺死病毒，TLRs 1 - 9 配體之許多佐劑性質已經由臨床試驗證實。目前為止，有二種 TLRs 配體 (CpG ODN and MPLA) 可同時誘發強烈的 T helper, CTL 及抗體免疫反應，此二佐劑與抗原結合之許多疫苗也已進入臨床試驗階段，另外它們如何活化先天性及後天性免疫反應之作用機制也正在進一步研究中；其他亦有許多 TLRs 配體和特殊疫苗如癌症、過敏等之研究。

(2) 主題 2、利用佐劑作用方式來設計特殊目標疾病之疫苗

① 『何種特殊目標疾病之疫苗需要佐劑』

所有活性減毒及載體疫苗本身即具有佐劑作用，可間接地活化先天性免疫反應，因此具有免疫效價佳且保護力效期長之優點，而大部分之蛋白質抗原在沒有其他外在因子加入時，自身不能引發高度免疫反應，故除非先前已暴露於具交叉反應之抗原中，否則大部分無佐劑之蛋白質疫苗免疫效果不佳。至於非蛋白質抗原，若可提供活化 B 細胞成熟者就不需要佐劑。許多現存之次單元蛋白疫苗 (如 DT, HBA, HBV, Flu) 主要誘發中和或殺菌之抗體，只需要某些共同訊息傳導因子，如此則只須“輕”的前發炎 (Pro-inflammatory) 佐劑如鋁鹽或油溶於水佐劑就足夠，若有發生抗原決定位置 (epitope) 變異或菌株漂移 (strain drift) 發生時，佐劑之調節作用就必須擴大至能認識抗原辨識部位之特異性，而且能擴及低反應族群 (老人、嬰兒及免疫不全者)。許多其他疾病仍需靠疫苗加上有效之佐劑以誘導產生適當之 T 細胞反應，由於最近佐劑科學之進展及佐劑作用之分子機制之瞭解，可提供疫苗設計時佐劑使用之參考，新一代佐劑對細胞內細菌、病毒及寄生蟲疾病疫苗之研發是很重要的，雖然安全特別是免疫安全考量是最重要的，但對於高度公衛負擔之疾病 (如 TB, HIV) 相關之疾病風險與佐劑疫苗效益評估亦是不可忽視的。

② 『對於幼年期疫苗佐劑之挑戰為何』

幼兒時期疫苗免疫反應之提昇不同於免疫系統已成熟之成年人，大部分幼兒時期抗原反應之刺激，可誘導有限的 CD4+Th1，少量的 CD8+ 毒殺反應及產生大量的 CD4+Th2，這種新生兒先天免疫反應其目的主要為避免誘發大量具致命性之發炎反應，故對抗細胞內病原體之幼兒疫苗佐劑 (如結核病) 因此必須提高樹突細胞之活性，而引起後天體內 Th1 及 CD8+ 免疫反應，但不會進一步引起過度之發炎反應；至於利用動物臨床前免疫反應試驗模擬幼兒時期免疫成熟階段之系統已經確效過，其主要策略為只活化幾百個有抗原反應淋巴結之樹突細胞，避免引起過度發炎反應之機制，及成功的誘導抗結核病之 Th1 反應。此外，有許多反應機制也共同限制幼年期 B 細胞之反應，因此為了使幼兒得到保護力，必須增加疫苗施打次數及時間，這些限制影響 B 細胞活化，誘導生產中心

(Germinal Center) 產生反應，誘導抗原特異性 B 細胞分化為抗體分泌漿細胞。另一個之挑戰為幼兒時期所提高之免疫反應不能維持長久，須要重複追加接種，要克服如此限制是一項挑戰，目前只有靠部分特殊佐劑加上免疫原來達成；相反地記憶性 B 細胞在嬰兒出生時就可有效地提高，因此新生兒之疫苗注射及追加接種策略可以快速之提高抗體來對抗早期之病原體。

③ 『對於老年人之疫苗接種佐劑能提供什麼作用』

當胸腺細胞逐漸失去補充天生 T 細胞族群能力，記憶性及作用性 T 細胞數量增加最終變為主要者，這種天生 T 細胞及記憶性/作用性 T 細胞族群會隨著老化而降低身體對疫苗之反應，老年人相較於年輕人天生 T 細胞族群相當少，也限制其多樣性，當暴露於新抗原時，老年人不可能得到完全之免疫保護力，殘存天生 T 細胞需要較強烈之佐劑才能刺激，缺乏全功能之天生 T 細胞其功能至少可由部分記憶性 T 細胞來補足，因其在老年時仍保存其功能，故不需再追加疫苗以增加免疫反應性，但這種作用會與 CD28 前發炎作用細胞數量之增加互相拮抗，故如何利用佐劑來調和以增加老年人免疫反應將是未來研發老年人疫苗之重要課題。

④ 『核菌病疫苗佐劑』

結核病仍然是全球最重視健康問題之一，每年新生 9 百萬病例及 2 百萬人死亡，雖然目前 BCG 疫苗可預防幼兒結核，但其對成人結核病效果有限，新的疫苗策略最主要是降低結核病例數，有二種疫苗現在正在開發：(1) BCG 取代疫苗 (2) BCG 追加疫苗。此二疫苗可組合成為最佳策略，目前已有 10 種候選疫苗進入人體臨床試驗階段，其中次單元疫苗可作為 BCG 追加疫苗，次單元疫苗之配方是混合二種或多種抗原成分及佐劑結合而成，佐劑因此是未來結核病疫苗策略中最重要之關鍵角色，目前進行人體臨床之次單元疫苗有 (1) Hybrid-1 (SSI) 由抗原 85B 及 ESAT-6 組合之溶合蛋白 (fusion protein) (2) M72 (GSK) 由抗原 85B 及 YB10.4。所使用之佐劑為組合之溶合蛋白 (3) HyVac-4 /Aeras-404 (SSI/Aeras) 由抗原 Rv1196 及 Rv0125 組合之溶合蛋白。所使用之佐劑為 Hybrid-1：IC-31 (Intercell) 是由 TLR-9 及 CAF01 組合之佐劑；M72：AS01 及 AS02 (GSK) 是由 Lipid A 來源之佐劑；HyVac-4/Aeras-404：IC-31 (Intercell) 為佐劑。TB 疫苗佐劑可同時刺激 CD4 及 CD8 T 細胞，特別是 Th1 及細胞分泌素 Th17 反應。同時可避免刺激 Th2 及 Tre 調節細胞反應；無論如何，長期維持 T 細胞反應須要持續 M. tuberculosis 反應，下一代之疫苗應集中於清除 TB 及避免 TB 之感染，最後 TB 追加疫苗目的在避免已感染者之再復發，因此須要不同之佐劑成分配方，另外，避免感染之疫苗也可經由黏膜抗體反應系統去刺激長期性免疫反應，以清除病原體，最近對先天免疫系統之研究成果可作為疫苗佐劑合理設計之指引，可經由不同型式辨識受體之組合刺激、抗原之緩慢釋出及抗原呈現細胞路徑之不同來設計出有效的核菌病疫苗。

(三) 主題 3、瞭解佐劑作用機制能幫助評估疫苗安全性嗎?

① 『在英國以 AS03 為佐劑之 H1N1 疫苗早期上市後經驗—安全性議題之初步評估』

GSK 疫苗公司最新以 AS03 為佐劑之禽流感大流行疫苗 (H5N1)，已經獲得歐盟藥品管理局之許可證，可用來作為流感大流行之疫苗，2009 年 H1N1 流感大流行，歐盟允許其以病毒株變更方式來取得製造許可證，此以 AS03 為佐劑之

H1N1 疫苗在歐洲臨床上安全性資料很少，僅在申請許可證時，有限之臨床試驗指出以 AS03 為佐劑之疫苗比無佐劑之疫苗不良反應（主要是接種部位）較多，嚴重的不良反應事件因人數太少而無法顯示出來。英國是第一個使用此疫苗來進行大量免疫接種之國家，關於上市後臨床藥物反應調查之原則是必須即時及快速，對於大規模之短時間免疫接種，有賴於可靠之被動性不良反應報告系統，英國實施的是以網路為基礎之不良反應報告系統，此系統對一般民眾、專家學者及接種者開放，並有手冊教導如何登錄不良反應事件，報告每日均進行評估，對於訊號偵測，個別案例之臨床評估是利用 disproportionality 分析法來進行，此外，特別族群（如自體免疫、神經病變、懷孕等）之不良反應事件（AESis）也進行比較分析，AESis 中之年齡、性別及施打前之背景資料也納入計算，這些背景資料與疫苗施打之即時資料可用來作為”觀察”及”預期”分析，至 2010 年 1 月 25 日結果，以 AS03 為佐劑之 H1N1 疫苗共施打約 500 萬劑，歐洲多於 2000 萬劑，不良反應事件報告與預期相似，發生格林巴利綜合症（Guillain-Barré Syndrome；GBS）案例也在預測範圍內，而死亡案例並未證明與疫苗有相關性，目前相關資料之收集仍在進行中。

② 『黏膜佐劑疫苗之安全性議題』

黏膜疫苗之優點為①已有使用實例如口服沙賓疫苗。②較為小孩及父母接受。③避免注射感染如 HIV,HBV 等病毒。④可提供對病原體最早期之保護。⑤一些黏膜疫苗可提高長期免疫力。⑥多種疫苗與黏膜疫苗可同時給予。黏膜疫苗可經由口服、舌下、鼻內、肛門、結膜等方式路徑給予，疫苗給予策略為若疫苗主成分為活性減毒及活載體疫苗不須佐劑，但次單元體疫苗則須加入佐劑，目前鼻內黏膜佐劑疫苗所使用之佐劑主要有霍亂毒素（CT）、大腸桿菌不耐熱外毒素（LT）之突變減毒毒素，使用於鼻內噴劑時需特別小心，因為鼻內嗅覺神經元與腦神經元相通；目前使用鼻內噴劑之疫苗有瑞士產製之流感疫苗（Nasalflu®），該疫苗於 1996-1999 臨床試驗使用 1,218 人未有嚴重之不良反應，於是 2000-2001 年冬年正式用於流感疫苗接種，結果從 2000 年 10 月至 2001 年 4 月，共產生了 46 個顏面神經麻痺之通報案例，再經由專家主動調查共發現 250 名案例，研究發現可能為佐劑 LT 與鼻內神經元結合引起發炎反應導致。目前 LT 已有改良之 LTK63 佐劑，但 LTK63 佐劑加上 TB 疫苗及其加上 HIV 疫苗之二個 Phase I 臨床試驗結果仍發現有 2 個顏面神經麻痺案例，其中一個案例為僅含單獨 LTK63 佐劑者，故含 LT 之佐劑仍有安全性之顧慮。

③ 『佐劑疫苗之動物臨床前安全性評估：須要新的規劃模式嗎？』

包含純化抗原之疫苗如基因重組蛋白、人工合成肽及 DNA 質體等常須加入外來佐劑以增加疫苗之免疫反應，佐劑之作用常與抗原呈現細胞（APC）之成熟及免疫擴大大分泌細胞介素之成熟相關，其主要活化大量之先天免疫細胞導至分泌許多前發炎（proinflammatory）物質，在動物模式之熱原反應研究顯示：前發炎細胞介素 PGE2 可引起發熱反應而傳送至腦下垂體誘導發炎反應，而人體 PGE2 之主要來源為肝臟及肺臟之巨噬細胞。基於新佐劑及其細胞受體之特性，傳統動物實驗不適合用來作為新佐劑之安全性評估，先天性受體具種類特异性，故表現於與人類不同種類之單核球、巨噬細胞及樹突細胞上，因此可藉由利用佐劑來刺激組織培養人類細胞產生前發炎物質或熱原反應來預測活體

(In VIVO) 上之反應。演講者可利用人類單核細胞株 (MM6) 來評估佐劑誘導前發炎細胞介素之能力，並利用兔子活體反應來建立與組織培養反應之相關性，此外 PGE2 在人體肝臟巨噬細胞之誘發反應亦可由人類 U937 組織培養細胞來顯示，且可刺激 U937 細胞產生 IL-1b 及 IL-6，而單獨佐劑之加入則並不會誘導 PGE2 反應，以證明佐劑之安全性，總之可利用此組織培養細胞來篩選適當 TLR 佐劑之候選人，並減少臨床前試驗動物之使用量。

④ 『疫苗佐劑安全性—目前之重大問題』

影響疫苗佐劑安全性之主要議題包括製造、品質、藥理及毒理學及佐劑單獨或與抗原混合後在接種者之安全性。有許多不同之技術可評估產品之品質、一致性及安定性。使用適當設計之分析方法及動物模式之人體臨床前試驗不僅可評估正向之免疫刺激反應如提高免疫細胞反應，也可提供負面影響如增加過敏反應、發燒、自體免疫等副作用。同時也需明瞭潛在之毒性如生殖、遺傳及致癌性等，至於含佐劑疫苗安全性之臨床設計是很重要的，不同臨床設計其提供有價值資料亦不同，另外，上市後 Phase IV 之臨床資料對該疫苗之長期安全性評估亦是十分重要的。

⑤ 『疫苗佐劑安全性—回顧及總結』

疫苗佐劑作用機制與安全性研討會結論如下：

- (1) 需要新佐劑來擴大及誘導免疫反應：特別是針對特殊疾病 (TB,Flu,Malaria) 開發之疫苗、由特殊建構不具自我佐劑作用之疫苗 (基因重組蛋白、人工合成胜肽) 及特殊族群 (免疫不全者、懷孕者) 專用之疫苗。
- (2) 基於有效性考量，選擇正確之佐劑及佐劑系統：基於對疾病病理之瞭解、疫苗之目標、疫苗之抗原結構及配方、疫苗施打之群體及對佐劑作用機制之瞭解來作出正確之佐劑選擇。
- (3) 基於安全性考量來選擇正確之佐劑及佐劑系統：訂定適當之佐劑劑量、考量臨床試驗時佐劑之安全性資料，並考量多種疫苗進行共同免疫時之干擾。
- (4) 法規上之考量：在研發中新藥 (IND) 階段：需考量佐劑之合理比率及佐劑安全性問題；在製造許可證發放階段：需依人體臨床試驗結果之安全性及有效性來考量。
- (5) 未來方向：法規是依據目前科學進展來制定的，如何以科學方法來證明我們推測佐劑作用之理論之落差 (gap) 是一項挑戰，也須一步一步來驗證釐清，並訂定可接受之標準。

參、心得與建議

- (一) 此次生物製劑品保研習，在研討會中得以參與討論許多現今熱門H1N1流感疫苗之相關調查與研究，另外，在疫苗佐劑作用機制與安全性議題上有幸與國際專家及跨國性疫苗大廠進行研究與經驗之交流，有很多的收穫，將把這些經驗與與同仁分享，作為未來疫苗法規制定與研究發展的參考。
- (二) 疫苗在公共衛生上是最佳預防傳染病之防治方法，但疫苗之研發由於有效性及安全性問題，需進行大規模人體臨床試驗，不但耗時而且費用龐大，基於風險考量，故國際上除了幾家跨國性大疫苗廠外，其他大多需依賴國家力量之支持如日本，泰國等。『第十三屆疫苗研發年會』主席 Bruce G.W. 曾在序言中說：「許多公務部門主管寧可購買治療性藥物，不願意花錢購買疫苗大規模接種，因為疫苗接種產生之副作用可能引起政治風暴，故政治可能會危及公共衛生及防礙疫苗之發展。」，本次國內發生H1N1流感疫苗不良反應事件，經媒體報導喧染，引起民眾對政府政策之疑慮而導致疫苗緩打潮，幸而事件發生前已接種了500萬劑，產生 herd immunity作用，H1N1流感病例大量下降，不再威脅民眾健康。故建議政府仍應大力支持疫苗之研究發展，因為生物產業已被譽為是21世紀最重要之科技產業，疫苗工業之發展，不但可以培養生技人才，增加就業率及產業競爭力，更可當傳染病大爆發時增加政府之應變能力。
- (三) 貧窮、飢餓是傳染病之源頭，而傳染病又引起身體生病，無法工作，故又產生貧窮、飢餓，如此循環不已，唯一跳脫之方法就是發展經濟，就如 Dr. Theodore C.E. 在『貧窮、飢餓及瘧疾疫苗之承諾』演講中所說：「新藥物及新疫苗之研發降低感染及死亡外，經濟發展本身才是控制瘧疾最好的方法。」我國雖然已逐漸邁入已開發國家之林，因國際交通之頻繁，傳染病大都來自於境外，如何將傳染病阻絕於境外，以及對於新興及再復發疾病之監控，除了本身相關之防治政策外，仍須相關之國際合作才能達到預期之效果，故建議政府擴大國際交流與合作，並加入相關國際衛生組織或衛星組織，集眾人之力以對抗傳染病。
- (四) 有關 HIV 疫苗之研發及展望方面，正如美國NIAID演講者 Dr. Anthony S.F. 所說：「從1987年第一個HIV疫苗—gp160 進入人體臨床試驗，迄今已經23年，但仍然一事無成。」，一針見血道出了HIV 疫苗研發之困境，因為 HIV 之疫苗學與一般傳統利用病原體引發身體免疫反應之疫苗學是不同的，得到 HIV之病人從未可以對HIV病毒產生免疫反作用進而清除病毒，因此以往著重於應用及臨床之疫苗學是註定失敗的，撥亂反正之方法就是從基礎研究作起，唯有詳細明瞭HIV病毒整個感染過程，研究如何阻斷病毒之感染及控制潛伏期病毒之複製做起，尤其早期阻斷病毒之感染是十分重要的，方可對症下藥，進而設計切斷感染HIV機制之疫苗，方可藥到病除。因此建議疫苗之研發工作是不可能一觸即成的，必須從基礎研究做起，唯有一步一步地累積知識與經驗，方能竟

其功，否則好大喜功，花錢費時最終仍是一事無成。

- (五) H1N1流感大流行議題，自2009年爆發以豬為起源之重組人類H1N1之流感大流行後，由於全球已有針對H5N1流感大流行之防治對策，故在世界衛生組織（WHO）發佈全球將進入H1N1流感大流行時，啟動以季節及H5N1流感為基礎之疫苗之產製，季節流感疫苗經過H1N1病毒株之取代，於2009年9月起，各跨國大疫苗廠或各國當地疫苗廠分別量產新H1N1疫苗，並大規模施打於就學中之中小學生及高危險族群如老人或孕婦等，研討會中共有收集來自美國及英國之資料，其中美國施打大於8000萬劑疫苗，英國施打大於500萬劑疫苗，不良反應方面，至2010年3月為止，美國有數萬人，英國大於3000人發生不良反應，死亡人數美國48人，英國22人，死亡案例經調查均與疫苗本身無關。反觀我國施打人數及死亡人數與英國相近，死亡案例經調查也均與疫苗本身無關，但卻引發民眾之不滿，顯示民眾情緒凌駕於專業之上，如何對民眾宣導衛教，仍需改善；另外不論是美國、加拿大及英國在進行大規格流感疫苗接種前，會與流行病學專家、學術機構及醫療院所，進行疫苗接種不良反應調查計畫，甚至針對疫苗與格林巴利綜合症（GBS）進行案例調查分析，這種透明、積極及負責任之科學研究調查態度，都是值得我們學習之地方。
- (六) 有關佐劑作用機制之方面，由於佐劑可增強身體免疫抗體反應、提昇特殊作用T細胞免疫反應、維持較長之抗體反應等作用，故有許多疫苗公司在進行新型佐劑之研發，目前已知佐劑之種類包括：①傳統之鋁鹽或擴物質類②TLR 配體類③ISCOM類④油溶水乳劑類⑤皂苷（Saponin）類⑥毒素突變類⑦脂多醣體等。雖然許多佐劑之作用機制已經被發現，但目前美國 FDA 所核准之佐劑疫苗，除傳統之鋁鹽外，僅為 GSK 所開發之 AS04佐劑，歐盟核准之佐劑為 AS03、AS04、liposome及MF59，其主要原因是為了安全之考量，新佐劑作用機制必須全盤瞭解，且與抗原結合之作用亦須明白，而這些機制必須經由人體臨床試驗之驗證，故建議佐劑從基礎研究到應用及臨床測試，應結合學術、產業及政府輔導之產官學方面力量，才有成功之機會。
- (七) 至於佐劑之安全性議題，在法規上分為四階段：①佐劑作用與安全性②製造時品質與安全性③動物臨床前試驗與安全性④人體臨床試驗與安全性。經由佐劑作用機制之明瞭來設計佐劑之合理含量，並經由化學、製造、管控（CMC）來確保製品之品質，並由動物實驗來測試其毒性及毒理作用，進而以大規模臨床試驗以確定佐劑疫苗之有效性及安全性。本研討會列舉各階段應進行之相關檢測項目，將有助於未來申請或審查新佐劑疫苗時之法規需求檢測項目，可作為未來申請查驗登記之準則。
- (八) 本次H1N1流感大流行，國內亦有採購國外諾華公司所產製以MF59為佐劑之H1N1疫苗，本次研討會有由諾華（Novartis）公司 Dr. Ennio De Gregorio 所演講之『油溶於水（oil-in-water）乳化佐劑之作用模式』，其中以 MF59 來說明其

佐劑作用機制，唯以 MF59 為佐劑之疫苗目前尚未取得美國藥物許可證，經私下詢問結果因尚有部分作用機制未清楚，目前正在補件以釐清該佐劑之安全性。由此可知美國FDA對藥品品質之要求，不僅追求有效性，在安全性上亦需有足夠之科學原理、毒性與作用機制之瞭解，以證明其疫苗品質安全無虞。面對國際法規部門對疫苗品質要求越來越高，目前身為品保人員的我，真應深深惕勵自己要更努力精進，方可符合時代潮流之所趨。。

附錄 1. 『第十三屆疫苗研發年會』議程表

4	
<i>The Thirteenth Annual Conference on Vaccine Research</i>	
Preliminary Program	
Sunday April 25, 2010	
12:00 PM - 6:00 PM	 Malaria Vaccines Symposium Hosted by the PATH Malaria Vaccine Initiative <i>See page three for registration information</i>
6:00 PM - 8:00 PM	Conference Registration
Monday April 26, 2010	
7:00 A.M. - 5:00 P.M.	Registration
7:30 A.M.	Poster Set-Up
8:00 A.M.	Continental Breakfast
8:30 A.M.	Welcome and Introductions SUSAN J. REHM, M.D. <i>National Foundation for Infectious Diseases</i> Bethesda, MD
■ Keynote Address	
8:45 A.M.	Success and Failure: The Thrills of Vaccine Development and Application DONALD P. FRANKS, MD, DSc <i>Global Solutions for Infectious Diseases</i> San Francisco, CA
9:30 A.M.	Questions and Answers
9:45 A.M.	Coffee Break
■ Symposium 1. Vaccines, Poverty, and World Hunger	
10:00 A.M.	Anti-Poverty Vaccines for Neglected Tropical Diseases PETER J. HOVEZ, MD, PhD <i>George Washington University</i> Washington, DC
10:30 A.M.	The Global Control and Eradication of Foot-and-Mouth Disease LUIS L. RODRIGUEZ, DVM, PhD <i>Plum Island Animal Disease Center</i> U.S. Department of Agriculture Orient Point, NY
11:00 A.M.	Poverty, Hunger and the Promise of Malaria Vaccines THOMAS L. RICHE, MD, PhD <i>Naval Medical Research Center</i> <i>Walter Reed Army Institute of Research</i> Silver Spring, MD
11:30 A.M.	Questions and Answers
12:00 P.M.	Charles Mériaux Award Luncheon
■ Symposium 2. Pandemic Influenza: Revising Our Concepts	
1:15 P.M.	The Pipeline of Swine-Origin H1N1 Influenza Vaccines JOHN J. TREANOR, MD <i>University of Rochester School of Medicine</i> Rochester, NY
1:45 P.M.	The Epidemiology of Swine-Origin H1N1 Influenza JOSEPH S. BRESEE, MD <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> Atlanta, GA
2:15 P.M.	Zoonotic Influenza: Disease in Swine AMY L. VINCENT, DVM, PhD <i>National Animal Disease Center</i> U.S. Department of Agriculture Ames, IA
2:45 P.M.	Questions and Answers
3:15 P.M.	Coffee Break
■ Submitted Presentations	
3:30 P.M.	Concurrent Submitted Presentations
5:00 P.M.	Adjournment and Poster Reception
Tuesday April 27, 2010	
7:00 A.M. - 5:00 P.M.	Registration
7:00 A.M. - 7:45 A.M.	Meet the Experts Breakfast Session
7:30 A.M.	Continental Breakfast
■ Mary Lou Clements-Mann Memorial Lecture in Vaccine Sciences	
8:00 A.M.	HIV/AIDS Vaccine Update ANTHONY S. FAUCI, MD <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> Bethesda, MD
8:45 A.M.	Questions and Answers
■ Symposium 3. Live Vaccines Still Alive and DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals)	
9:00 A.M.	A Molecular Vaccine for Foot-and-Mouth Disease-Free Countries MARVIN J. GRUBMAN, PhD <i>Plum Island Animal Disease Center</i> U.S. Department of Agriculture Orient Point, NY

- 9:30 A.M. **A Novel Live Vaccine to Prevent Rift Valley Fever in Livestock and People**
STUART T. NICHOL, PhD
*Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA*
- 10:00 A.M. **Coffee Break**
- 10:15 A.M. **Reverse Genetics to Design of a Live Classical Swine Fever Vaccine for Control and Eradication**
MANUEL BORCA, DVM, PhD
*Plum Island Animal Disease Center
US Department of Agriculture
Orient Point, NY*
- 10:45 A.M. **Questions and Answers**

■ Late Breaking Topics and Issues

- 11:35 A.M. **Roundtable**
- 12:15 P.M. **Maurice R. Hilleman Early-stage Career Investigator Award and Robert Austrian Memorial Lecture and Luncheon**
- 1:45 P.M. **Poster Session**
- 2:45 P.M. **Coffee Break**

■ Submitted Presentations

- 3:00 P.M. **Concurrent Submitted Presentations**
- 4:30 P.M. **Adjournment**

Wednesday

April 28, 2010

- 7:00 A.M.-12:00 P.M. **Registration**
- 7:00 A.M.- 7:45 A.M. **Meet the Experts Breakfast Session**
- 7:30 A.M. **Continental Breakfast**

■ Submitted Presentations

- 8:00 A.M. **Concurrent Submitted Presentations**
- 9:30 A.M. **Coffee Break**

■ Symposium 4. Innovations in Molecular Approaches to Vaccine Delivery

- 9:45 A.M. **Alphavirus Replicons as Vaccine Delivery and Adjuvant Systems**
ROBERT E. JOHNSTON, PhD
*University of North Carolina
Chapel Hill, NC*
- 10:05 A.M. **Questions and Answers**
- 10:15 A.M. **Targeting Nanoparticulate Immunogens for Efficient Delivery to the Immune System**
ULLRICH H. VON ANDRIAN, MD, PhD
*Harvard Medical School
Immune Disease Institute
Boston, MA*

- 10:35 A.M. **Questions and Answers**
- 10:45 A.M. **Molecular Vaccines for Filoviruses**
HEINZ FELDMANN, MD, PhD
*Laboratory of Virology
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
Hamilton, MT*
- 11:05 A.M. **Questions and Answers**
- 11:15 A.M. **DNA Vaccines for Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome**
CONNIE S. SCHMAUCH, PhD
*U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases
Ft. Detrick, MD*
- 11:35 A.M. **Questions and Answers**
- 11:45 P.M. **Lunch (on your own)**

■ Symposium 5. Novel Adjuvants: Why? When? Consequences?

- 1:00 P.M. **What Can We Expect from Vaccine Adjuvants?**
CLAIRE-ANNE SIEGRIST, MD
*University of Geneva
World Health Organization Collaborating
Centre for Vaccinology and Neonatal
Immunology
Geneva, Switzerland*
- 1:30 P.M. **From Kitchen-Derived Adjuvants to TLR (Toll-Like Receptor) Agonists: An Overview**
MARTIN FRIEDE, PhD
*World Health Organization (WHO)
Geneva, Switzerland*
- 2:00 P.M. **The Role of T-Cell Costimulatory Signals in Regulating Immune Responses**
ARLENE SHARPE, MD, PhD
*Harvard Medical School
Boston, MA*
- 2:30 P.M. **New Approaches to Assess the Safety of Novel Adjuvants**
HANA GOLDING, PhD
*Center for Biologics Evaluation and Research
US Food and Drug Administration
Bethesda, MD*
- 3:00 P.M. **Questions and Answers**
- 3:30 P.M. **Adjournment**

Thursday and Friday

April 29 and April 30, 2010

- IA BS International Scientific Workshop
Mode of Action of Adjuvants: Implications for Vaccine Safety and Design
See page three for registration information



THURSDAY 29 APRIL 2010

SESSION 1 - Update on the adjuvant mode of action

Chairpersons: [Paul-Henri Lambert](#) and [Jan Gust](#)

- 08:00 **Keynote lecture 1**
Targeting innate immunity with traditional, live attenuated, and adjuvanted subunit vaccines
[Steve Reed](#), *Infectious Disease Research Institute, Seattle*
- 08:25 Discussion
- 08:30 Aluminium-based adjuvants: the role of inflammasome
[Mirjam Kool](#), *Erasmus University, Rotterdam*
- 08:50 Discussion
- 09:00 Mode of action of oil-in-water adjuvants
[Ennio de Gregorio](#), *Novartis Vaccines & Diagnostics, Siena*
- 09:20 Discussion
- 09:30 Non-TLR mediated adjuvants (TDB, cationic liposomes, alphagacer...)
[Peter Andersen](#), *Statens Serum Institute, Copenhagen*
- 09:50 Discussion
- 10:00 **Break**
- 10:20 Saponin-based adjuvants
[Debbie Drane](#), *CSL Ltd., Melbourne*
- 10:40 Discussion
- 10:50 Overview of TLR agonists - particularities of TLR 9 and TLR 5, 7 & 8 agonists
[Denis Klinman](#), *National Cancer Institute, Bethesda*
- 11:10 Discussion
- 11:20 TLR4 agonists
[Nathalie Garçon](#), *GSK Biologicals, Rixensart*
- 11:40 Discussion
- 11:50 Mucosal adjuvants
[Yasmine Belkaid](#), *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda*
- 12:10 Discussion
- 12:20 **Lunch**

THURSDAY 29 APRIL 2010
AFTERNOON

**SESSION 2 - Correlating the adjuvant mode of action with
vaccine design for specific targets**

Chairpersons: Kathryn Zoon and Martin Friede

- 13:30 Keynote lecture 2
Which target disease vaccine may require an adjuvant?
Paul-Henri Lambert, University of Geneva
- 13:55 Discussion
- 14:00 Vaccination in early life
Claire-Anne Siegrist, University of Geneva
- 14:20 Discussion
- 14:30 What can we expect from adjuvants for vaccination in the elderly?
Beatrix Grubeck-Loeberstein, Institute for Biomedical Aging Research, Innsbruck
- 14:50 Discussion
- 15:00 Malaria vaccine : a journey into the selection of the adjuvant
Marcelle Van-Mechelen, GSK Biologicals, Rixensart
- 15:20 Discussion
- 15:30 Break
- 15:50 Adjuvants for TB vaccines – What will we need?
Stephan Kaufmann, Max Planck Institute, Berlin
- 16:10 Discussion
- 16:20 Adjuvants for HIV vaccines – Which profile in the post-STEP era?
Gary Nabel, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda
- 16:40 Discussion
- 16:50 Round Table 1: First lessons from the H1N1 pandemic
Chairpersons: Martin Friede and Rebecca Sheets
- Role of adjuvants
Albert Osterhaus, Erasmus University, Rotterdam
 - Preliminary assessment of safety issues
Philipp Bryan, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK
 - Adjuvants and breadth of response
Hana Golding, Food and Drug Administration, Bethesda
 - Discussants
Kathryn Edwards, Vanderbilt University, Nashville
Pieter Neels, Federal Agency for Medicines and Health Products of Belgium
Tom Verstraeten, GSK Biologicals, Rixensart
- 18:20 End of session

FRIDAY 30 APRIL 2010

SESSION 3 - Can understanding the adjuvant mode of action help to assess vaccine safety?

Chairpersons: Norman Baylor and Pieter Neels

- 08:30 Keynote lecture 3
Adjuvant safety: main issues?
Kathryn Zoon, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda
- 08:55 Discussion
- 09:00 Safety issues with mucosal adjuvants
Myron Levine, University of Maryland, Baltimore
- 09:20 Discussion
- 09:30 Non-clinical safety assessment of adjuvanted vaccines: are new approaches needed?
Hana Golding, Food and Drug Administration, Bethesda
- 09:50 Discussion
- 10:00 Can animal models of autoimmunity be used to assess the risk of autoimmune responses?
Robert Fujinami, University of Utah, Salt Lake City
- 10:20 Discussion
- 10:30 Break
- 10:50 Considering essential steps for early assessment of adjuvanted vaccine safety: Presentation of a working document prepared by scientists from industry
Sohail Ahmed, Novartis Vaccines & Diagnostics, Siena
Robert Coffman, Dynavax Technologies Corp., Berkeley
Nathalie Garçon, GSK Biologicals, Rixensart
Emanuelle Trannoy, sanofi pasteur, Lyon
- 11:10 Discussants
Hana Golding, Food and Drug Administration, Bethesda
Pieter Neels, Federal Agency for Medicines and Health Products of Belgium
Steve Reed, Infectious Disease Research Institute, Seattle
- 11:40 Lunch

FRIDAY 30 APRIL 2010
Afternoon

SESSION 3 (continued) - Can understanding the adjuvant mode of action help to assess vaccine safety?

Chairpersons: Norman Baylor and Pieter Neels

13:40 Prevention of autoimmunity and allergy by TOLL-like receptor agonists
Jean-François Bach, Académie des Sciences, Paris

14:00 Discussion

14:10 Round-Table

How should the mode-of-action shape the design of non-clinical studies and initial clinical trials of adjuvanted vaccines?

Point of view from regulatory authorities

Pieter Neels, Federal Agency for Medicines and Health Products of Belgium

Hana Golding, Food and Drug Administration, Bethesda

Marion Gubler, Food and Drug Administration, Bethesda

Elizabeth Sutkowski, Food and Drug Administration, Bethesda

Point of view from industry

Sohail Ahmed, Novartis V&D, Siena

Nathalie Garçon, GSK Biologicals, Rixensart

Tamara Lezhava, GSK Biologicals, Rixensart

Emanuelle Trannoy, Sanofi Pasteur, Lyon

Robert Coffman, Dynavax Technologies Corp., Berkeley

Point of view from academia

Paul-Henri Lambert, University of Geneva

Myron Levine, University of Maryland, Baltimore

Claire-Anne Siegrist, University of Geneva

Steve Reed, Infectious Disease Research Institute, Seattle

Geert Vanden Bossche, Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle

15:40 Summary and concluding remarks
William Egan, PharmaNet, Princeton

16:00 End of the meeting