

出國報告（出國類別：研究）

第十三屆亞太地區疫苗學進階課程  
The 13th International Advanced  
Course on Vaccinology in  
Asia-Pacific Region

服務機關：疾病管制局

姓名職稱：羅秀雲 科長

派赴國家：韓國(首爾)

出國期間：2013/5/12-18

報告日期：2013/7/18

## 摘要：

預防接種已被證實為疾病防治上最具成本效益之工具，因為預防接種之推行，使許多危害人類的疾病得以消除，例如天花為人類歷史上用疫苗根除之重要傳染病，而小兒麻痺為繼天花後另一個即將根除的疾病，此外麻疹消除工作也是 WHO 積極推動的另一項重要防疫工作。

本次參加之訓練課程，內容從疫苗發展的歷史、基礎免疫作用機轉、疾病流行病學疾病負擔與疫苗之關係、疫苗發展的歷程、疫苗發展需要經過的各項實驗階段以及每一階段須執行之項目、影響疫苗導入因素、疫苗不良事件定義與處理、預防接種宣導、與新疫苗之研發進度與效果，例如 HIV、瘧疾、結核病、PCV 等疫苗均進行介紹，可讓學習者對疫苗學有概括性的基本認知。

此外，課程亦安排分組討論，藉由分組討論過程讓不同國家的參加者，對主辦單位訂定之議題表達想法，也因小組成員來自不同的國家及背景專長，對議題有不同想法，因而能激發討論。

本課程時間安排緊湊，每堂課約 30 分鐘，內容針對議題重點進行摘要講述，因此主要以原理或原則為主，部分課程設計如果能理論搭配實務案例或由學員提出自己國家之案例，相信更能加深參與學員印象。不過本課程可讓疫苗業務工作人員對疫苗學有整體性之認識。建議選派疫苗業務承辦同仁參加此課程，以建立疫苗之基礎知識以及讓學習者能對疫苗業務有整體性之認知。

目次：

|             |    |
|-------------|----|
| 壹、 目的 ..... | 1  |
| 貳、 過程 ..... | 1  |
| 參、 內容 ..... | 2  |
| 肆、 心得 ..... | 56 |
| 伍、 建議 ..... | 57 |

## 壹、目的

疫苗是預防傳染病最具經濟效益之工具，也因為疫苗的使用讓天花等危害人類生命甚鉅的疾病得以根除。由於近年疫苗快速發展，新的多合一疫苗、細胞培養或 DNA 疫苗、添加不同佐劑等新製程疫苗或新的疫苗不斷被研發上市，因此必須隨時吸收新的疫苗知識才能跟上國際腳步。

期望藉由本次之研習，對整個疫苗學及疫苗導入有概括性之瞭解，並了解其他國家之疫苗政策與執行經驗。

## 貳、過程

一、與會行程、人員及地點：

(一) 人員：第 2 組 羅秀雲

(二) 行程與地點

| 日期   | 5/12<br>(星期日) | 5/13~5/17<br>(星期一至星期五) | 5/18<br>(星期六) |
|------|---------------|------------------------|---------------|
| 地點   | 台北→首爾         | 首爾 IVI 總部              | 首爾 IVI 總部→台北  |
| 工作紀要 | 啟程及抵達         | 上課                     | 上課、回程及抵達      |

國際疫苗研究所 (IVI) 是一個國際性的非營利組織，於 1997 年在首爾韓國正式運營，目前與 35 個國家和世界衛生組織合作。組織成立的理念是希望可以使用疫苗或改進疫苗，以顯著改善發展中國家兒童的健康。該組織與科學界，公共衛生機構，政府和產業等各領域合作，參與新疫苗的設計、實驗室疫苗研製和評估，以促進並持續引進疫苗至需要的發展中國家。

本次課程為 IVI 舉辦之的第 13 屆研習，學員主要來自亞太、中東、非洲等國家，以亞太地區國家為主，約 100 位學員。學員背景為疫苗研發生產機構或政府或從事疫苗工作之醫師、研究人員及公共衛生人員等。師資主要來自 IVI、研究機構、藥廠、政府機構或國際組織等。

為確保講師之授課內容品質，主辦單位要求學員於每堂課後進行課程內容評量，以做為明年度課程內容安排及師資邀請之依據。

## 參、內容

五天半的課程中，共安排了 29 堂疫苗相關課程，將依日期重點摘錄重要主題及內容。

| DAY 1: Monday, May 13, 2013 |      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |       |
|-----------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 0900                        | 0940 | Registration                                                                                                    |                                                                                                                                                                           |       |
| 0940                        | 1010 | Welcome Address                                                                                                 | Director General of IVI<br><b>Christian Loucq</b>                                                                                                                         |       |
| 1010                        | 1040 | Course Introduction                                                                                             | Course Coordinator                                                                                                                                                        |       |
| <b>Session 1</b>            |      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |       |
|                             |      | <b>Overview of Vaccine Sciences and Vaccinology</b>                                                             | <b>Christian Loucq</b>                                                                                                                                                    |       |
|                             |      | <b>Chairperson</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                           |       |
| 1040                        | 1120 | History of Vaccinology and the Holy Cow: Evolution of Human Vaccines from Small Pox to Rotavirus and Beyond     | Pearay L. Ogra<br><i>Professor of Pediatrics Emeritus, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University at Buffalo, State University of New York</i> | TAB 1 |
| 1120                        | 1140 | Coffee Break                                                                                                    |                                                                                                                                                                           |       |
| 1140                        | 1220 | Maximizing the Impact of Vaccines: Status and Outlook                                                           | Joachim M. Hombach<br><i>Initiative for Vaccine Research, WHO, Switzerland</i>                                                                                            | TAB 2 |
| 1220                        | 1400 | Lunch                                                                                                           |                                                                                                                                                                           |       |
| <b>Session 2</b>            |      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |       |
|                             |      | <b>Epidemiology of Infectious Diseases</b>                                                                      | <b>Thomas F. Wierzba</b>                                                                                                                                                  |       |
|                             |      | <b>Chairperson</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                           |       |
| 1400                        | 1440 | Epidemiological Principles for Infectious Diseases and Vaccine Preventable Diseases                             | Paul E. Kilgore<br><i>Associate Professor, Wayne State University, USA</i>                                                                                                | TAB 3 |
| 1440                        | 1520 | Public Health Laboratory Networks on Controlling Vaccine Preventable Diseases in the WHO Western Pacific Region | Young Mee Jee<br><i>EPI Lab Coordinator, WPRO, Philippines</i>                                                                                                            | TAB 4 |
| 1520                        | 1540 | Coffee Break                                                                                                    |                                                                                                                                                                           |       |
| <b>Session 3</b>            |      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |       |
|                             |      | <b>Vaccine Research and Development</b>                                                                         | <b>Dukhyung Lee</b>                                                                                                                                                       |       |
|                             |      | <b>Chairperson</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                           |       |
| 1540                        | 1620 | Agenda and Priority of Vaccine Research and Development: Korea                                                  | Kee-Jong Hong<br><i>Deputy Scientific Director, KNIH, Korea</i>                                                                                                           | TAB 5 |
| 1620                        | 1700 | Vaccine Research and Development Agenda in VietNam                                                              | Nguyen Thu Van<br><i>Former Director of VABIOTECH, Vietnam</i>                                                                                                            | TAB 6 |
| 1700                        | 1710 | Summary and Adjourn                                                                                             | Course Faculty                                                                                                                                                            |       |

第一天課程內容提要：

課程內容共有三個章節，第一章節主要介紹疫苗發展的歷史(人類疫苗由天花疫苗進展至輪狀病毒疫苗以及未來的發展)。第二章節內容包括傳染病和疫苗可預防疾病之流行病學原理，介紹 WHO 在西太平洋地區為了疫苗可預防疾病所建立之公共衛生實驗室網絡。第三個章節原欲介紹韓國疫苗研究及發展部分，因該講者臨時發生意外無法到現場授課，因此此章節跳過未介紹；另外則由越南講者介紹越南之疫苗研究及發展。

## Session 1 : Maximizing the Impact of Vaccines: Status and Outlook

### 內容摘要：

傳染病對人類而言仍是一個持續性的挑戰，非洲地區傳染病死亡的年齡標準化死亡率高達 798/10 萬人口，東南亞為 334/10 萬人口，再其次為中東地區 254/10 萬人口。

### The continuing challenge of infectious diseases

| Region                 | Communicable diseases | Non-communicable diseases | Injuries |
|------------------------|-----------------------|---------------------------|----------|
| Africa                 | 798                   | 779                       | 107      |
| Americas               | 72                    | 455                       | 63       |
| Eastern Mediterranean  | 254                   | 706                       | 91       |
| Europe                 | 51                    | 532                       | 63       |
| South East Asia        | 334                   | 676                       | 101      |
| Western Pacific Region | 74                    | 534                       | 64       |

Age-standardized mortality rate by cause (per 100,000 population); 2008 figures  
From: WHO; World Health Statistics 2012

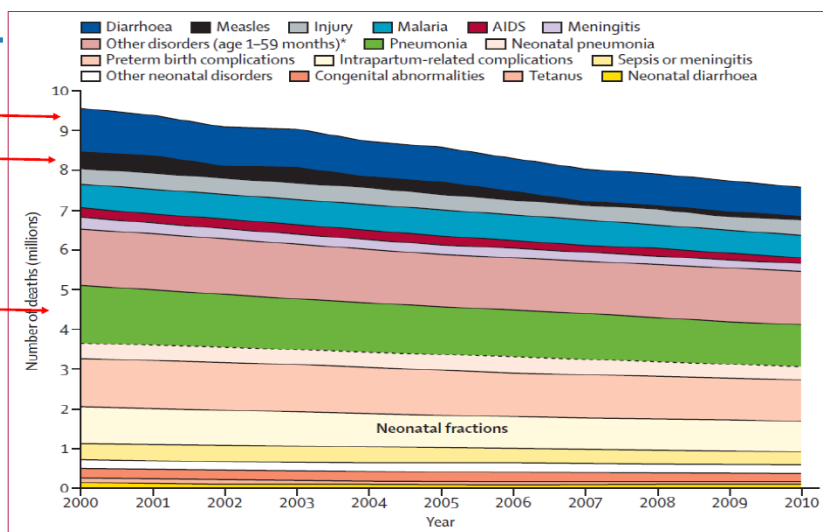
WHO 千禧年目標之一為至 2015 年 <5 歲兒童之死亡率相較於 1990 年降低 2/3，但此目標對多數發展中國家而言仍無法達成，有些國家甚至離目標值仍有一段落差，例如南沙哈啦地區、中亞、南亞及大洋洲，也因如此直到 2011 年，仍無法達成千禧年目標。

2000-2010 年全球兒童之死亡率雖然呈現下降趨勢，然而影響兒童死亡最主要的疾病，包括腹瀉、麻疹及肺炎仍是造成多數兒童死亡之原因。2010 年全球有 760 萬 <5 歲兒童死亡；其中五個國家(印度、奈及利亞、剛果共和國、巴基斯坦及中國)死亡的兒童佔全球兒童死亡的一半；其中 64%死於傳染病；最主要的二種疾病為腹瀉及肺炎，其中有 40%的孩童於出生一個月內死亡。

### Under 5 mortality rate/1000 live births by MDG region – MDG4 progress assessment

| Region                | 1990      | 2000      | 2011      | MDG target | Assessment          |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|------------|---------------------|
| <b>Developed</b>      | <b>15</b> | <b>7</b>  | <b>7</b>  | <b>5</b>   | <b>On track</b>     |
| <b>Developing</b>     | <b>97</b> | <b>59</b> | <b>57</b> | <b>32</b>  | <b>Insufficient</b> |
| Northern Africa       | 77        | 26        | 25        | 26         | On track            |
| Sub-Saharan Afr.      | 178       | 112       | 109       | 59         | Insufficient        |
| Latin America/Caribb. | 53        | 22        | 19        | 18         | On track            |
| Caucasus/Central Asia | 76        | 44        | 42        | 25         | Insufficient        |
| Eastern Asia          | 48        | 16        | 15        | 16         | On track            |
| Excl. China           | 28        | 17        | 17        | 9          | On track            |
| Southern Asia         | 116       | 63        | 61        | 39         | Insufficient        |
| Excl. India           | 119       | 62        | 60        | 40         | Insufficient        |
| South-East Asia       | 69        | 30        | 29        | 23         | On track            |
| Western Asia          | 63        | 31        | 30        | 21         | On track            |
| Oceania               | 74        | 51        | 50        | 25         | Insufficient        |
| <b>World</b>          | <b>87</b> | <b>53</b> | <b>51</b> | <b>29</b>  | <b>Insufficient</b> |

## Global trends childhood deaths 2000-2010

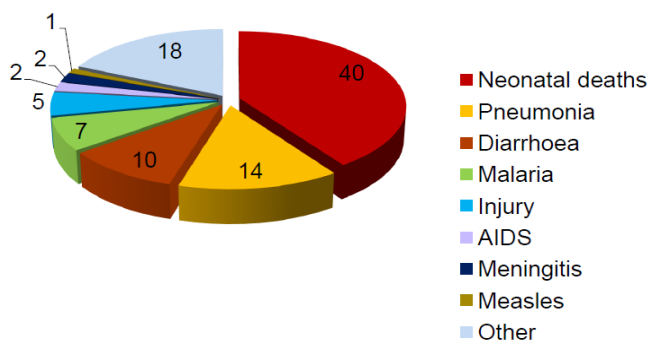


From: Liu et al, Lancet, Vol 379, June 9, 2012

## Global causes of childhood deaths (2010)

- 7.6 million deaths in children < 5 years (2010);
- 5 countries contribute to almost 50% of the childhood deaths\*;
- 64% of all deaths are attributed to infectious diseases;
- Pneumonia and diarrhoea are the two leading causes of death in children < 5 years.
- 40% of deaths occurred in the 1<sup>st</sup> month of live;

(\*India, Nigeria, DR Congo, Pakistan, China)

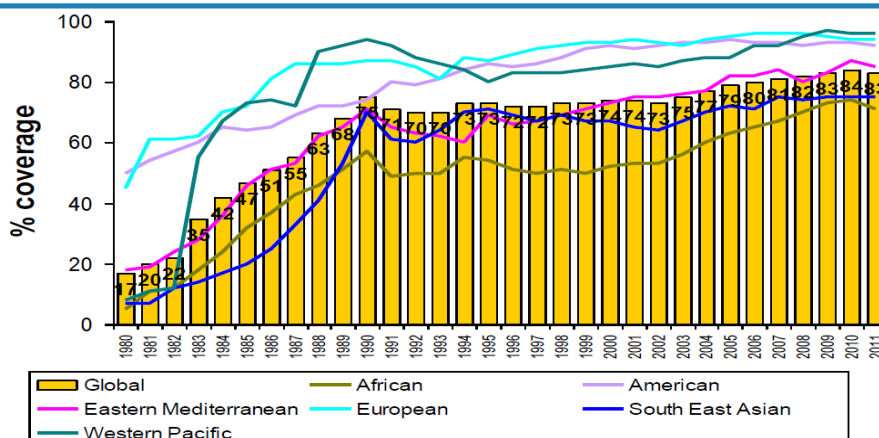


From: Liu et al, Lancet, Vol 379, June 9, 2012

為了降低兒童死亡率，發展各種疫苗對抗傳染病。針對全球疫苗行動計畫執行之策略目標項目之一，DTP3 接種率目標值為 90%，WHO 之 194 個會員國有 130 個國家(67%)達成此目標，1980-2011 年 DTP3 的涵蓋率由 17% 上升至 83%，近年大多維持 80% 以上，以歐洲和西太平洋地區涵蓋率較高，超過 90%，然而，非洲和東南亞涵蓋率仍低於全球。

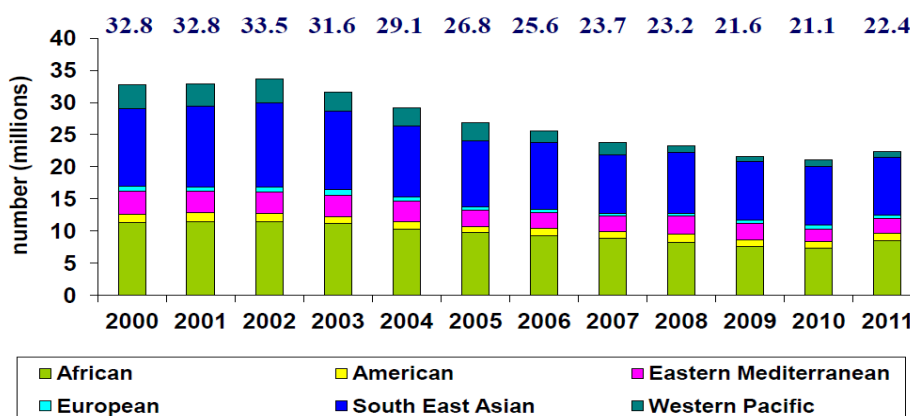
以未接種 DTP3 人數而言，確實可看到主要以非洲和東南亞人數為多。該國所有地區 DTP3 接種率已達成至少 80% 者有 46 個國家(24%)，尚有 103 個國家(53%)未達目標值，另有 45 個國家(23%)無相關資料。

## Global Immunization 1980-2011, DTP3 coverage global coverage at 83% in 2011



Target of 90% coverage achieved by 130/194 Member States (67%)

## Number of unvaccinated children (DTP3) by year and WHO regions, 2000-2011



要提高接種率仍有幾種情況需注意：

- (1) 常規接種涵蓋率已相當高(83%)，但離 90%的目標值仍需要持續努力。
- (2) 少數國家仍然有多數出生世代兒童未接種疫苗。
- (3) 新生兒接種涵蓋率可以勾勒出一個國家內的不平等情況，因為地區的涵蓋率目標尚未達成。
- (4) 相較於過去，新疫苗導入後雖然使用情形呈現陡峭上升之趨勢，但是仍有落後情形，主要的阻力是發生在中收入國家。
- (5) 因此維持常規疫苗的使用仍要重視及加強、支持接種率落後情況較嚴重的國家、真正接觸邊緣性族群並提供更多的協助，才能提升疫苗涵蓋率。

另外以往有關探討嬰幼兒不打疫苗或接種率低之原因，主要以父母親的教育程度、



家庭成員人數、收入、職業、種族等因素相關。改善之方式可包括：增加其對疫苗的信任度、利用任何機會宣導或鼓勵接種、降低疫苗價格及提高醫療服務品質、提升醫護工作人員疫苗相關的知識等，讓這些不打疫苗或接種率低的族群可以接受到疫苗好處的訊息，了解疾病的威脅，同時給予同儕的壓力等，以增加此族群接種疫苗之意願。

針對未來疫苗之發展，GAVI 聯盟對疫苗投資之機會包括：

※目前已上市疫苗，但還未被 GAVI's 納入投資之疫苗包括：霍亂、A 肝、E 肝、季節性流感、腮腺炎、不活化小兒麻痺、狂犬病疫苗。

※已上市仍要擴增之疫苗包括：白喉、B 肝、腦膜炎球菌疫苗、百日咳、破傷風、黃熱病疫苗。

※已到最後階段評估之疫苗則包括：登革熱、腸病毒 71 型、瘧疾、第二代 TB 疫苗、B 群鏈球菌疫苗。

有關 WHO 疫苗十年之目標包括：

- (1)達成全球小兒麻痺消除
- (2)每一國家及地區達成疫苗涵蓋率的目標
- (3)達成千禧年降低兒童死亡率之目標(每十萬人口小於 5 人)
- (4)達成全球和地區性消除之目標
- (5)開發和導入新的疫苗，以及改善疫苗和疫苗生產技術。

要達到疫苗十年目標之執行策略則包括：

- (1)所有國家必須承諾將預防接種視為第一優先執行政策
- (2)讓每個人和社區了解以及需要疫苗
- (3)因為接種疫苗帶來的利益可公平的擴及所有人
- (4)有很強的疫苗系統，且此系統可以和運作中而且運作良好的健康系統相互整合為其中一部份。
- (5)可永續取得長期的資金以及有品質的支援
- (6)進行國家、地區和全球性的疫苗研究和發展，以最大化疫苗效益。

透過以上之執行策略，WHO 希望可達成：小兒麻痺根除認證、消除新生兒破傷風、消除 WHO 下五大區署之麻疹、消除 WHO 下二大區署之德國麻疹、小於 5 歲以下兒童死亡率有顯著下降以及避免未來數百萬個案的死亡。

## Session 2: Public Health Laboratory Networks on Controlling Vaccine Preventable Diseases in the WHO Western Pacific Region

### 內容摘要：

西太平洋地區最後一例小兒麻痺個案發生在印度，根除日期為 2011/1/13。

針對 polio 根除，WHO 2013-2018 之策略為：

在全球各據點建立超過 800 個疫苗可預防疾病實驗室(Global VPD laboratory network)，藉由實驗室系統之標準及快速性檢驗，提供各國家 Polio 檢驗結果，讓這些國家可以快速啟動防疫措施因應疫情，因而可達成快速消除小兒麻痺野生株流行情形，例如中國新疆地區於疫情發生一年內即快速消除 polio 野生株之流行。這些實驗室／機構主要檢驗項目包括：檢驗 polio(22 家)、麻疹/德麻(531 家)、polio 和麻疹/德麻(109 家)、麻疹/德麻和黃熱病(14 家)、polio 麻疹和黃熱病(13 家)、日腦、麻疹/德麻、polio、HPV(9 家)。

WHO Global Polio Laboratory Network(GPLN)為 WHO 進行小兒麻痺根除年度認證進行三個層次的工作，(1)病毒分離實驗室，進行小兒麻痺病毒分離；(2)小兒麻痺分型實驗室，進行病毒分型工作，自 2006 年起有很多的小兒麻痺分型實驗室，所有 network 實驗室中(76/146)大約有 52%目前仍有分型的能力；(3)小兒麻痺序列實驗室，進行病毒序列分析。

為了控制疫苗可預防疾病，西太平洋地區的 EPI 整合了 18 個會員國超過 400 個公共衛生實驗室。其中 Polio 實驗室建置已超過 20 年；麻疹/德麻實驗室超過 10 年；日腦實驗室 4-5 年；輪狀病毒、細菌性腦膜炎實驗室 3-4 年。這些實驗室的功能主要包括：

- (1)為世衛組織全球/區域/國家/國家以下，一級的指定實驗室。
- (2)標準化世界衛生組織實驗室診斷方法：建立脊髓灰質炎，麻疹/風疹/日本腦炎與細菌性腦膜炎/ HPV 實驗室診斷手冊。
- (3)發展世界衛生組織對各層級實驗室認證之 checklist。
- (4)能力測試和確認測試：質量保證。
- (5)利用 WHO 的 checklist 至地方進行認證檢查，評估實驗室能力。
- (6)進行全球和地區性年度會議和實驗室訓練。
- (7)檢驗結果通報地區性辦公室和進行溝通：最主要是維持無 polio 狀態以及朝向達成麻疹消除目標。

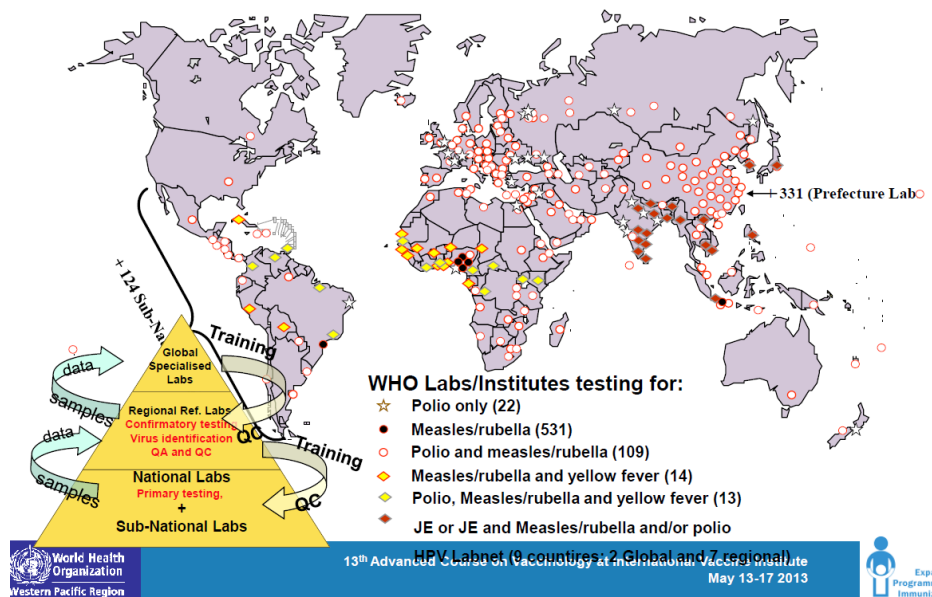
WHO 西太平洋地區的 VPD(Vaccine Preventable Disease)網絡實驗室提供了及時和可信賴的實驗室資料來維持 polio-free 狀態，達成朝向麻疹消除的進度，以及控制/監控其他預防可控制疾病(如：日本腦炎、輪狀病毒等)

WHO 強化疫苗可預防疾病實驗室網絡之方式包括：

- (1)透過 WHO 在地方的認證計畫，強化 QA(小兒麻痺、麻疹、德麻和日腦實驗室網絡)。進行 QA/QC：內部控管、SOP、移液器校準，溫度監測，驗證測試；維

- 持生物安全：以 GPLN 發展之模組進行生物安全訓練。
- (2)經由認證計畫及 WHO 培訓機會，繼續監測實驗室表現情形。
- (3)流行病學監測與實驗室間密切的合作。

## WHO Global VPD Laboratory Network (n >800)



**DAY 2: Tuesday, May 14, 2013**

|                  |      |                                                                     |                                                                                        |       |
|------------------|------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Session 4</b> |      | <b>Immunology in Vaccines</b>                                       | <b>Young Mee Jee</b>                                                                   |       |
|                  |      | <b>Chairperson</b>                                                  |                                                                                        |       |
| 0930             | 1010 | Basic Understanding of Immunology                                   | Odilia L. Wijburg<br><i>Senior Research Fellow, University of Melbourne, Australia</i> | TAB 7 |
| 1010             | 1050 | New Advances in Vaccine R&D: Antigen, Adjuvant and Delivery Systems | Jean-Pierre Amorij<br><i>Intravacc, The Netherlands</i>                                | TAB 8 |
| 1050             | 1110 | Coffee Break                                                        |                                                                                        |       |

|                  |      |                                                                    |                                                                                        |        |
|------------------|------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Session 5</b> |      | <b>Process Development of Vaccines</b>                             | <b>Thomas F. Wierzba</b>                                                               |        |
|                  |      | <b>Chairperson</b>                                                 |                                                                                        |        |
| 1110             | 1150 | Challenges of Developing an Efficient Tuberculosis Vaccine         | Antonio Peixoto<br><i>Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, France</i> | TAB 9  |
| 1150             | 1230 | Developing a Vaccine Production Process: Typhoid Conjugate Vaccine | Rodney Carbis<br><i>Head of Vaccine Process &amp; Technology Transfer, IVI</i>         | TAB 10 |
| 1230             | 1400 | Lunch                                                              |                                                                                        |        |

|                  |      |                                                   |                                                          |        |
|------------------|------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|
| <b>Session 6</b> |      | <b>Experiences of New Vaccine Development</b>     | <b>André Meheus</b>                                      |        |
|                  |      | <b>Chairperson</b>                                |                                                          |        |
| 1400             | 1440 | HIV Vaccines: Concepts & Development              | Jean-Louis Excler<br><i>Senior Consultant, MHRP, USA</i> | TAB 11 |
| 1440             | 1520 | From Pre-Clinical Research to Vaccine Development | Christian Loucq<br><i>Director General, IVI</i>          | TAB 12 |
| 1520             | 1540 | Coffee Break                                      |                                                          |        |

|                  |      |                                                                                      |                                                                                                                            |        |
|------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Session 7</b> |      | <b>Clinical Development of Vaccines and Regulatory Issues</b>                        | <b>Pearay L. Ogra</b>                                                                                                      |        |
|                  |      | <b>Chairperson</b>                                                                   |                                                                                                                            |        |
| 1540             | 1620 | Regulatory Aspects in Vaccine Trials and Studies                                     | Karin Hardt<br><i>Director, Global Vaccine Development, GSK, Belgium</i>                                                   | TAB 13 |
| 1620             | 1700 | Method for Vaccine Evaluation: Phase I, II and III Clinical Trial and Post-Licensure | François Meurice<br><i>Vice President, Global Medical Affairs Scientific Affairs &amp; Medical Education, GSK, Belgium</i> | TAB 14 |

第二天課程內容提要：

第二天的授課內容有四個章節，第四章節為介紹基本免疫學及疫苗研究及發展的進展；第五章節為介紹發展有效 TB 疫苗的挑戰以及結合型傷寒疫苗發展過程；第六章節為介紹 HIV 疫苗的概念和發展以及臨床前研究至疫苗發展的過程；第七章節為介紹疫苗試驗和研究的規範以及臨床試驗第一期至第四期的評估方法。

### Session 4: New advances in vaccine R&D: antigen, adjuvant and vaccine delivery

內容摘要：

使用不同型態抗原疫苗最主要之目的為在最小副作用之情況下，誘導產生保護性免疫反應以對抗病毒，疫苗之抗原型態包括下列幾種：

- (1) 活性減毒疫苗(MMR、Rota)
- (2) 不活化疫苗(IPV、全細胞百日咳疫苗)
- (3) 次單位(subunit)疫苗：純化蛋白或多醣體(白喉、破傷風、肺炎鏈球菌、腦膜炎球菌、百日咳疫苗)

- (4)類病毒顆粒(B 肝、HPV)
- (5)DNA(實驗性)
- (6)合成胜肽(實驗性)

### 抗原型態之趨勢

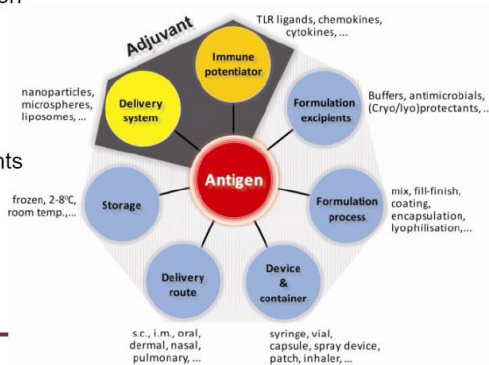
- 一、次單位疫苗(subunit vaccine)--例如流感疫苗，有以下幾種特性：(1)容易製作(rec-protein)；(2)明確的產品；(3)更少的副作用；(4)但此類疫苗因免疫力有限，需要添加佐劑，且原則上只能肌肉或皮下使用。
- 二、活性(減毒)疫苗，其特性為：(1)能產生高免疫力(RNA、完整蛋白、複製顆粒)；(2)除了肌肉或皮下使用外，還可以口服(如 OPV)；(3)對熱敏感(遇熱活性快速降低)。
- 三、完整的不活化的病原體：介於以上二者之間，惟病原體不會複製。

研究疫苗配方的目的為讓抗原能發揮最大的作用，包括：增強免疫力以及抗體之傳送系統；接種時更簡單、無痛和安全；減少不良反應更安全；發揮疫苗本身的效期，降低冷運冷藏系統設備需求，且使疫苗特性更穩定。

## Vaccines – Aim formulation (research)

Transferring the antigen into a format that maximizes:

- Immunogenicity  
Immune potentiators and delivery systems
- Easy, painless and safe application  
Delivery routes
- Safety  
Minimise adverse effects
- Stability  
Maximise shelf live  
Decrease cold chain requirements

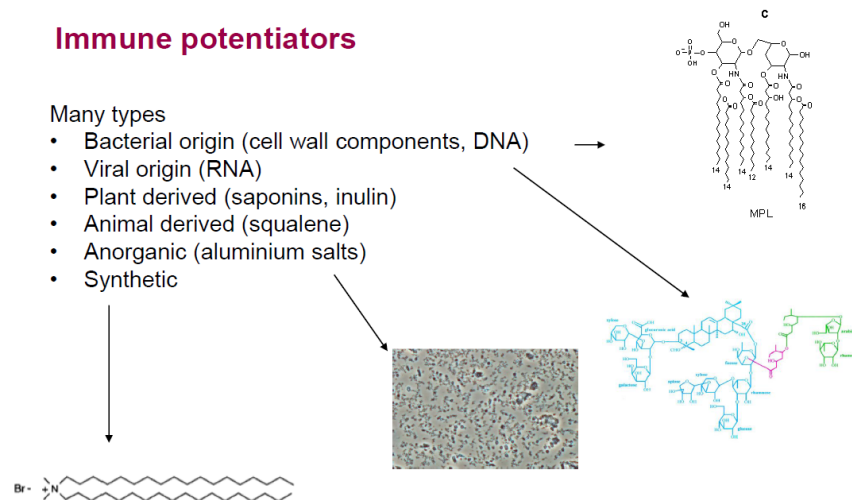


疫苗佐劑添加目的為可以改善或促進免疫反應，包括：(1)增加抗體效價；(2)提供適當的 Th1/Th2；(3)誘導細胞媒介免疫反應；(4)降低抗原劑量或數量；(5)使免疫系統較弱者例如老年人較容易產生免疫反應。

佐劑是次單位/組合型疫苗重要的成分，因為這類的疫苗為(1)純化的死抗原，通常比較安全，但是產生的免疫反應較低；(2)誘發錯誤的免疫反應，如抗體無法中和病原體或沒有細胞性的免疫反應，因此需要添加佐劑。

佐劑為免疫增強劑亦是一種傳輸系統，佐劑分類如下，目前多數的佐劑有以下二或三種特性：

- (1) 佐劑可以當作傳輸系統，其可攜帶抗體或顆粒，使抗體能到達標的之免疫系統；佐劑可保護抗原免疫反應過早退化；佐劑可提供多種聚合體的表現形式；佐劑為一種形式的儲藏室；佐劑會影響細胞內加工。
- (2) 佐劑為一種免疫增強劑 (immunostimulant)，對免疫系統的細胞有直接的刺激作用 (危險感應)。
- (3) 以上兩種特性之組合，為一免疫增強劑和與傳送系統有相關的抗體。



免疫增強劑亦有許多種形式，包括：病毒 RNA；植物提取物（皂甙，菊糖）；動物源性（角鯊烯）；無機（鋁鹽）；合成。

佐劑有以下幾種：鋁鹽、水包油乳化液、油包水乳化液、TLR-3、4、7/8、9 激活劑、皂甙，菊糖

## Adjuvants

- Aluminium salts
- Water-in-oil emulsions (IFA, ISA 720, ...)
- Oil-in-water emulsions (MF59, AS03, AF3, ...)
- TLR-3 agonists (Poly I:C)
- TLR-4 agonists (MPL, RC529, GLA, LpxL1, ...)
- TLR-7/8 agonists (Imiquimod, resiquimod)
- TLR-9 agonists (CpG, ...)
- Saponins (Quil-A, QS21, ISCOM, ...)
- Inulin

目前上市疫苗之佐劑種類：

很多疫苗含氫氧化鋁和磷酸鋁，新佐劑例如 GSK 的 H1N1 疫苗，此疫苗之佐劑為油包水乳化劑等。雖然添加佐劑可以增加免疫反應等作用，但也有其限制，例如常用之鋁鹽，因其有大的表面積可增加吸附抗原之功能，但其也常發生低溫凍結之 cold-chain 意外。

## Current adjuvants in licensed vaccines

- Many vaccines contain aluminium hydroxide and aluminium phosphate

| Name                | Chemical name                                 | Isoelectric point             |
|---------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|
| Aluminium hydroxide | Al-oxyhydroxide AlO(OH)                       | 11 (positive charge at pH 7)  |
| Aluminium phosphate | Al-hydroxyphosphate, Al(OH)(PO <sub>4</sub> ) | 5-7 (negative charge at pH 7) |

- New adjuvants enter large-scale application

| Name                | Vaccine                 | Adjuvant                                                                              |
|---------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Cervarix (GSK)      | HPV                     | MPL, aluminium hydroxide (AS04)                                                       |
| Pandemrix (GSK)     | H1N1 pandemic influenza | Oil-in-water emulsion (AS03: squalene, tocopherol, polysorbate)                       |
| Focetria (Novartis) | H1N1 pandemic influenza | MF59 <sup>TM</sup> (oil-in-water emulsion: squalene, sorbitan-trioleate, polysorbate) |
| Fluad (Novartis)    | seasonal flu            | MF59 <sup>TM</sup>                                                                    |

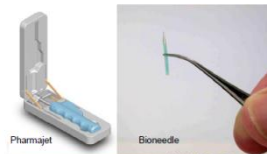
注射器和針頭的替代物，除了注射針頭的方式外，也研發其他疫苗給予方式

- (1) 沒有針頭的注射器，例如：jet injection、biodegradable needles
- (2) 經皮膚表層給予，例如：輔助片、microstructures
- (3) 經黏膜給予，例如：口服、鼻腔噴劑、pneumonia

## Alternatives for syringe & needle

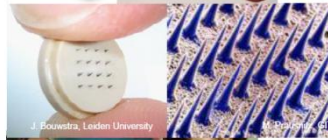
### I. NEEDLE FREE INJECTION

- jet injection
- biodegradable needles



### II. DERMAL

- adjuvant patch
- microstructures



### III. MUCOSAL

- oral
- nasal
- pulmonary

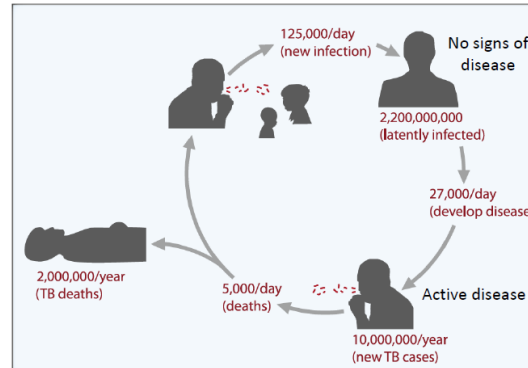


## Session 5: Challenges of Developing an Efficient Tuberculosis Vaccine

### 內容摘要：

TB 造成公共衛生上很大的衝擊，每天有 125,000 名新感染者，有 2,200,000,000 名潛伏感染者，每天有 27,000 人發病，每年有 10,000,000 新病人，每天有 5,000 人死亡，每年有 200,000 人死於 TB。

## High impact of Tuberculosis in public health



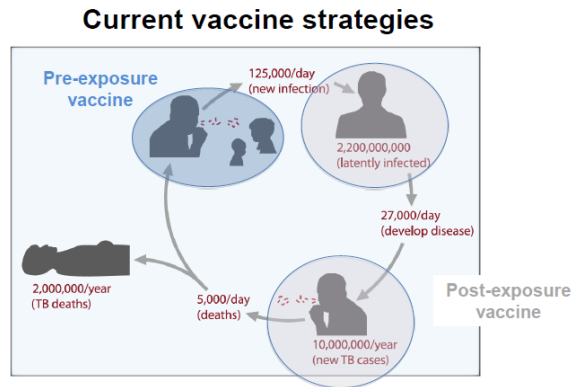
TB 控制失敗背後的原因有以下幾點，包括結核分枝桿菌細胞壁是不透水，可抵抗大多數抗生素。每一次細菌分裂造成的突變會對抗生素產生抗藥性。病人服藥順從性較差。沒有免疫的方式可以對抗 MTB，受感染者可檢測到抗結核桿菌的 CD4 T 細胞免疫。結核桿菌有免疫逃避機制，其可潛藏於細胞內不被發現。

因此即使 1921 年開始已有 BCG，但是此種情境還是存在，而且 BCG 只能對抗結核性腦膜炎及粟粒型結核病但無法對抗肺結核。不同的研究結果顯示 BCG 預防結核病的效果有很大的變異，由 0%~80%。因此需要有更好的結核病疫苗。但是要發展更好的疫苗有幾項挑戰：

(1) 結核菌有多種基因型，疫苗必須能對抗多種基因型結核菌。

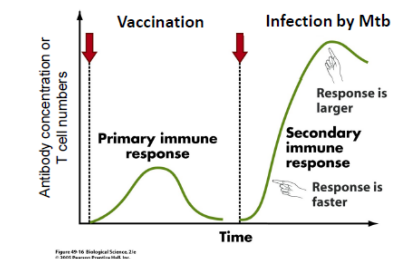


- (2) 目前疫苗產生的細胞免疫不是那麼成功，到目前為止最好的疫苗只能引發體液免疫保護。
- (3) 因為全球 HIV 感染擴大，CD4 T 細胞免疫功能下降，因此更好的結核疫苗必須能使用於免疫功能不全者。



目前 TB 疫苗發展的策略為：暴露前疫苗以及暴露後疫苗。  
 暴露前疫苗需要的條件包括：接種後可以誘導長久的記憶 B 細胞和 T 細胞，免疫細胞可以位於感染的地方(肺)，而且對結核病原有多重的特異性，一旦感染 MTB 後，可快速產生免疫反應，而且是較大的免疫反應。

### Pre-exposure vaccine requirements

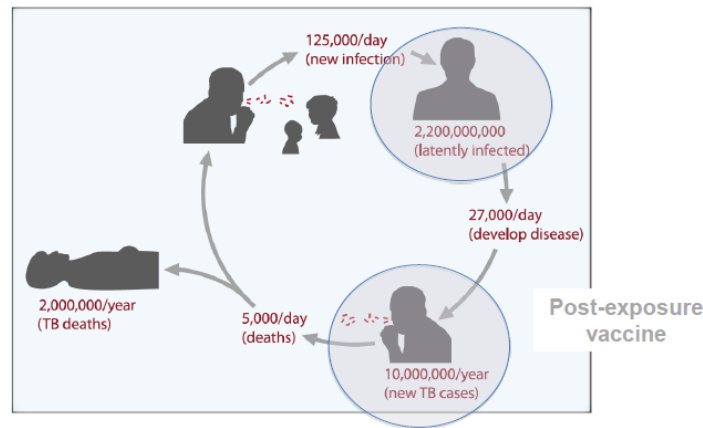


- Induce long-lived memory B and T cells
- Memory cells pre-positioned at the site of infection (lung)
- Multiple specificities for Mtb antigens

目前研發中的暴露前疫苗(活性疫苗)，其好處為可誘導較強的 T 和 B 細胞免疫表現，但風險為免疫抑制會失去保護性

- (1) 改良 BCG 菌株，有以下幾種 BCG strains：
- rBCG $\Delta$ UreC:Hly (促進免疫反應)、rBCG $\Delta$ g85B (MTB 抗原過度表現)、
  - BCG-Aeras422 (加入 Mtb 抗原)
- (2) 減毒的 Mtb 菌株：
- Mtb  $\Delta$ RD1  $\Delta$ panCD、Mtb  $\Delta$ PhoP  $\Delta$ fad

## Vaccine strategies



另外一種為研發中的暴露後疫苗(追加疫苗)，其好處為可改善安全性；風險為追加少量的 Mtb 抗原不足以消除感染

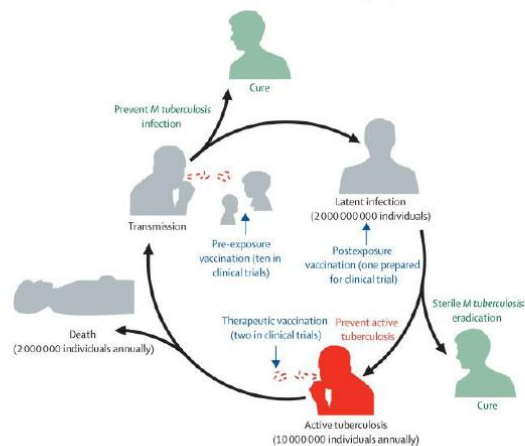
(1)病毒載體：

- MVA85A, Modified vaccinia Ankara virus (overexpression of one Mtb antigen)
- Crucell Ad35, replication deficient Adenovirus 35 (overexpression of 3 Mtb antigens)
- AdAg85A, replication deficient Adenovirus 5 (overexpression of one Mtb antigen)

(2)佐劑中加入融合蛋白：

- Ag85B/ESAT-6
- Ag85B/ESAT-6/Rv2660c
- Ag85B/TB10.4
- Rv1196/Rv0125

## Current TB vaccine pipeline



Ottenhoff, TM et al PLOS Path 2012

TB 疫苗目前的進度：

暴露前的接種有 10 個臨床試驗進行中；暴露後的疫苗有 1 個臨床試驗正準備進行；治療性的疫苗有 2 個臨床試驗。以目前這些候選的疫苗來說，可能還不足以消除 TB，因為對於保護性免疫反應的性質瞭解還很差，仍需要更多更好的基礎研究。此外以下幾種基本的問題還必須要進一步了解，包括：MTB 用何種機制顛覆免疫系統、MTB 用什麼機制防止疫苗誘導的保護、確認有些感染 MTB 者不會進展為疾病者的特性。

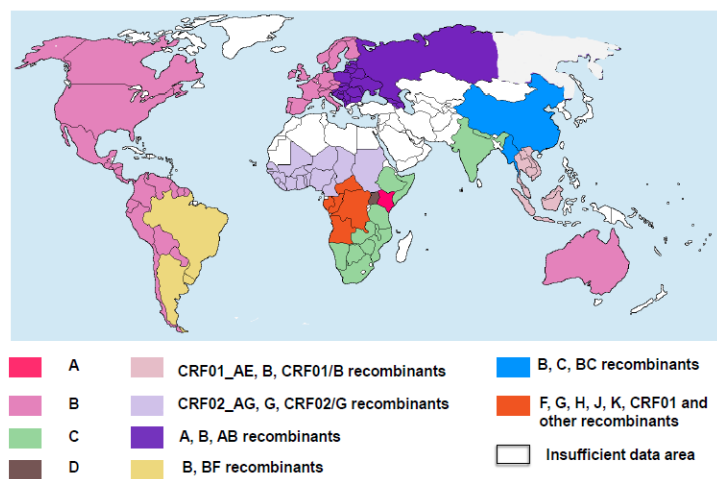
## Session6: HIV Vaccines: Concepts & Development

內容摘要：

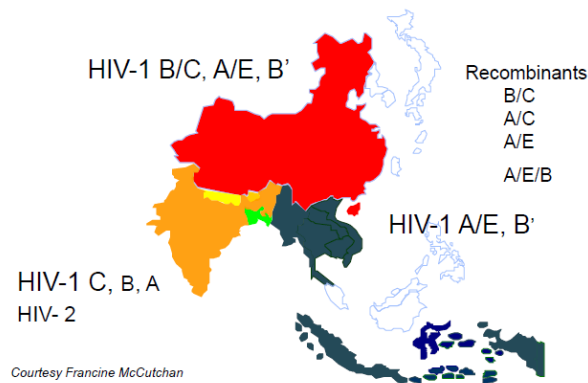
根據 WHO 統計，2011 年全球有 3,400 萬 HIV 個案，包括 330 萬兒童，有 250 萬新感染者，170 萬人死於 AIDS，每天約有 7,000 人新感染 HIV，每天有 3,950 人以抗病毒藥物治療。非洲的 HIV 個案主要為異性戀及母子垂直感染，亞洲個案主要以 MSM 為主。

不同國家流行的 HIV 次分型不同，例如：亞洲以 B, C, BC 重組型，CRF01\_AE, CRF01/B 重組型及 B 型為多。美洲則為 B 型及 BF 重組型。

**Regional Epidemic Patterns of HIV-1 Subtypes and Recombinants**



## HIV Subtypes in Asia



### HIV 疫苗的目標

初級：預防已經存在的 HIV 感染

次級：控制 HIV 感染進展為 AIDS

三級：降低 HIV 傳染(公共衛生疫苗)

希望能中和抗體並且產生細胞免疫反應。

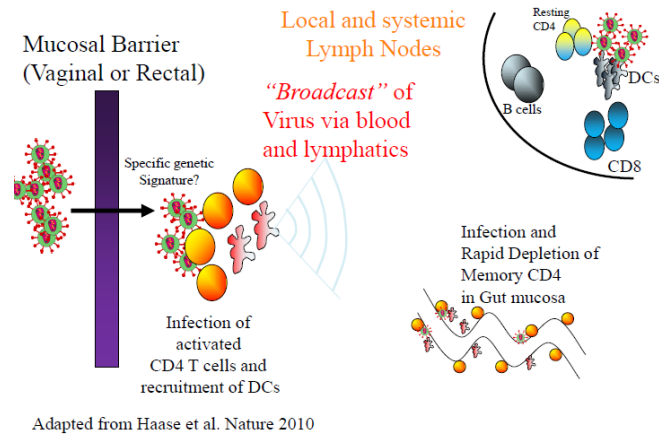
### HIV 疫苗在科學上的挑戰包括：

HIV 自然感染不會產生保護、感染 HIV 後可在數小時內跨越黏膜屏障、HIV 病毒可與人類基因整合，事實上其可抑制和摧毀免疫系統的主要細胞、HIV 病毒有高度變異性且可重組、保護 HIV 感染所需要的抗原仍不清楚、HIV-1 會從免疫系統中逃脫、HIV 免疫相關的保護至目前為止了解仍有限、動物模式仍有限制，以老鼠與猴子模擬人類感染的實驗通常不能反應真相。

### 利用短暫空窗期的機會預防持續性感染和控制病毒量

當病毒穿越陰道或直腸黏膜屏障後，感染活化 CD4 T 細胞和受招募的 DCs，此時細胞傳送病毒已經由血液和淋巴傳播的訊息，因感染而使腸道黏膜的記憶 CD4 快速被消耗。

### Brief Window of Opportunity to Prevent the Establishment of Persistent Infection and Control Viral Load



HIV 疫苗的研究：用二種方法攻擊 HIV，一種是有功能的抗體，一種是細胞媒介免疫反應。

有關 HIV 疫苗研發思考方式如下：

水溶性次單位：如外套膜胜肽、套膜蛋白、核心蛋白、穿透蛋白。

載體重組：如水痘載體、腺病毒載體、複製載體、其他如腺病毒相關載體等。

DNA 結合疫苗：如 DNA+套膜次單位蛋白、DNA+重組載體(水痘、腺病毒、VSV)、載體+套膜次單位蛋白或非套膜穿透蛋白、載體+載體。

疫苗給予方式：非針劑給予(Biojector、electroporation)；黏膜給予(鼻內、陰道內、口腔、混合方式)

佐劑：Alum, MF59, AS01, Iscometrix, cytokines (IL-12)

HIV 疫苗在 Phase I/II 主要的免疫反應發現

#### 在抗體反應上的發現

- (1) 目前疫苗誘發的抗體無法廣泛的中和 HIV-1。
- (2) 結合抗體，ADCC 和中和性的抗體很容易被中和，且一些由外套膜次單位蛋白配方和有效的佐劑所製成的疫苗很難中和 HIV-1 菌株。
- (3) 經由套膜蛋白追加後，套膜抗體效價會增加，但很快的衰退。
- (4) 套膜次單位蛋白追加似乎為誘導血清抗體高效價所必須。
- (5) 黏膜和組織免疫能夠誘導血漿和粘膜分泌 IgG 和 IgA。

#### 在 T-cell 媒介反應上的發現

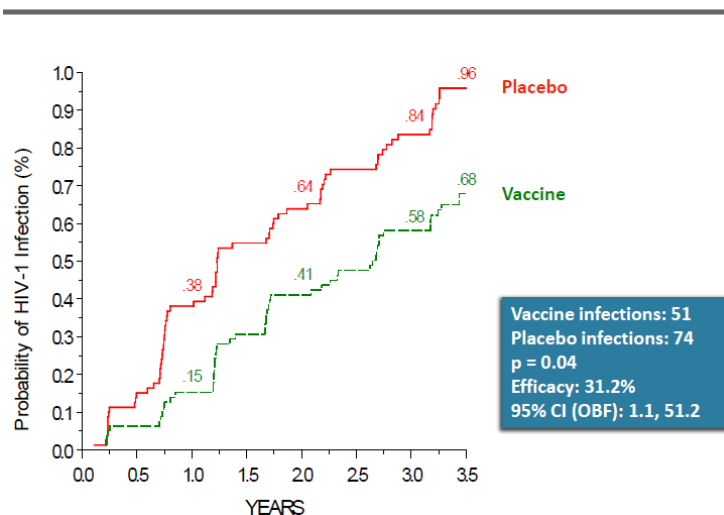
- (1) 多數利用載體或 DNA 製成的疫苗，接種者可偵測到多功能的 CD4 和 CD8+ T 細胞免疫反應。一般來說有低度到中度反應。

- (2) 載體接種後，細胞外(in vitro)病毒複製可以偵測到 CD8 媒介抑制。
- (3) DNA 以 electroportion 方式接種者比肌肉注射者有顯著較大的細胞媒介免疫反應。特定基因活化免疫訊號可能可被免疫反應預測。
- (4) 自然存在對載體之免疫反應可能調節疫苗誘導之免疫反應。

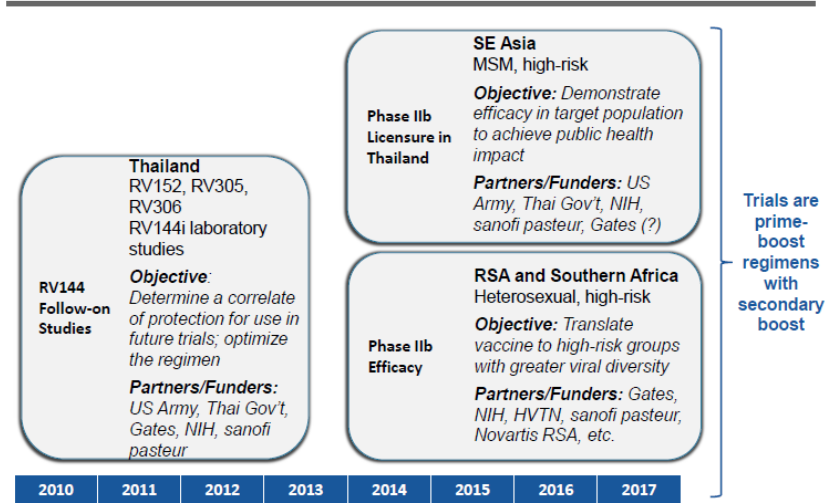
#### HIV 疫苗 Phase IIb 和 III 試驗結果

- (1) HVTN 505 疫苗，目前正在美國針對有做過包皮環切術之 MSM 和 TG Ad5 抗體陰性者進行實驗中；RV144 疫苗(ALVAC 和 AIDSVAX)，於泰國的社區進行研究，對抗 HIV-1 的效益有 31.2%，但對血漿病毒量沒有影響；HVTN 502 疫苗，則在北美、南美、澳洲、南非和加勒比海針對 MSM、高危險之異性性行為的男性和女性進行研究，研究結果顯示疫苗沒有效益，且會暫時性增加感染的風險，因此該研究已停止；HVNT 503 疫苗，在南非的異性戀男性和女性進行，也沒有效益已停止；Vax003 疫苗，於泰國針對 IDU 者進行，也沒有效益；Var004 於美國對 MSM 及高風險婦女進行，沒有效益。
- (2) 針對在泰國 ALVAC®-HIV (vCP1521)和 AIDSVAX® B/E 的實驗，將 16385 名沒有 HIV 感染者分為接種組及安慰劑組，接種組 8197 人中有 6176 人依時程完成應接種疫苗劑次，安慰劑組 8198 人有 6366 人依時程完成接種。ALVAC®-HIV (vCP1521)基礎劑接種時間為 0, 4, 12, 24 週，AIDSVAX® B/E 於 12 和 24 週追加接種，之後每半年做 HIV 檢查，追蹤三年。存活分析顯示，vaccine 組 HIV-1 感染的比率低於安慰劑組，疫苗效益為 31.2%(95% CI: 1.1~51.2)。

Acquisition Endpoint: Modified Intent-to-Treat (mITT)



## Regional Pox-Protein Product Development Plan



### 未來 HIV 疫苗發展計畫

2010~2013 進行 RV144 後續的研究，為了疫苗在泰國的 phase IIb Licensure，2014~2017 將在東南亞針對 MSM 和高危險族群進行研究，目的為呈現目標族群達成公共衛生衝擊的效益。此外，Phase IIb 效益研究將在 RSA 和南非的異性戀和高危險群進行，目的為讓病毒有高度變異性之高危險族群導入疫苗。以上試驗之疫苗接種方式為使用基礎劑加上第二次追加劑方式接種。

### HIV 疫苗計畫之挑戰

- (1) 臨床試驗時間長且花費大(設計、合乎規範、招募受試者、分析)
- (2) 效益研究的可行性
- (3) 自 1987 年起已有超過 44000 人加入試驗
- (4) 缺乏市場吸引力。

HIV 疫苗有效性試驗的可行性可能受以下因素影響：

- (1) 此疫苗對人類的效果仍是主要關鍵
- (2) 發生率越低，樣本數就需要更多
- (3) 愛滋病防治目的為降低發病率，而降低的方式除了疫苗外，應加上其他方式
- (4) 在撒哈拉以南非洲地區的發病率仍然很高，非洲愛滋病的傳染方式 3-9%為異性戀，青少年個案增加以及興起的 MSM
- (5) 亞洲的情況不同於非洲，異性戀的發病率非常低 (<1%)，在 IDU 的發病率非常低，高發病率在 MSM (4-9%)，目前有執照的疫苗只有在 MSM 身上進行測試

### HIV 疫苗對公共衛生的衝擊

即使全球經濟復甦仍不明朗，在國際議題上，我們的目標仍然是零愛滋病新發感

染，零歧視和零愛滋病相關死亡為主。(Michel Sidibe, UNAIDS Executive Director UNAIDS Report on the global AIDS epidemic | 2012)HIV 的預防除了疫苗外，應該是多方面的，例如治療、減害、血液篩檢、教育等。

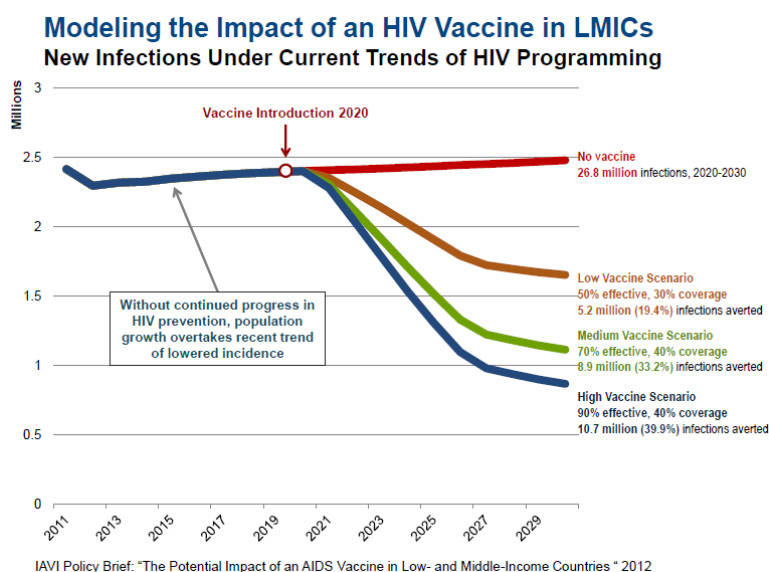
(1) 如果 2020 年導入 HIV 疫苗：

如果疫苗的效果為 90%，涵蓋率為 40%則可避免 10.7 million 人感染。

如果疫苗的效果為 70%，涵蓋率為 40%則可避免 8.9 million 人感染。

如果疫苗的效果為 50%，涵蓋率為 30%則可避免 5.2 million 人感染。

如果沒有使用疫苗，2020-2030 年會有 26.8 萬人感染。



(2) 如果導入 HIV 疫苗，因此節省的成本：

以目前 HIV/AIDS 計畫執行之情況下，相較於與只有使用 ART，在有 HIV 疫苗之情況下，可避免 520 萬~1070 萬新的愛滋病毒感染者，並節省 4600~9500 億美元，不過仍須取決於該疫苗的特性和人口覆蓋率達到情形。

不過愛滋疫苗的發展仍需要全球的合作，多方面的專家進行合作，需要大型企業資金投入，社區支持，疫苗監管部門之相關規範可加快審查進度，尋求政治人物的支持與協助，以及一連串的協調及溝通等過程，才可能成功。

## Session 7: Regulatory Aspects in Vaccine Trials and Studies

內容摘要：

### 疫苗需要登記註冊的原因

- (1) 確保藥物產品，不論是進口的或是本土製造必須品質良好、安全以及有效
- (2) 控制藥物產品的流通以及在國內使用
- (3) 監控此類產品在各地使用情形
- (4) 打擊/避免仿冒



疫苗是獨特的產品，不同於一般藥物，它通常是在多數健康人身上使用，而且主要為嬰兒，用於國家防疫計畫，間接的作用方式，因此安全和品質是最重要的。疫苗是生物製劑，因為原始材料、製成和控制方法而有變異性。

疫苗發展需求係依據：

醫療需求－疾病流行病學、目標族群、疾病負擔、健康經濟。

技術可行性－預防的機轉已被瞭解、已確認目標抗體。

臨床前發展階段(Preclinical development)：

臨床前評估－要執行之項目包括：定義抗體以及純化過程、配方的選擇、在相關動物模式的免疫學、作用機轉的實驗、毒物學評估、產製 GMP 批號用於第一期或第二期臨床試驗。此階段完成後可提交新疫苗申請。

臨床發展階段(Clinical development)：

第一期(Phase I)：產品在少數志願者身上之安全性和免疫性的劑量範圍實驗。

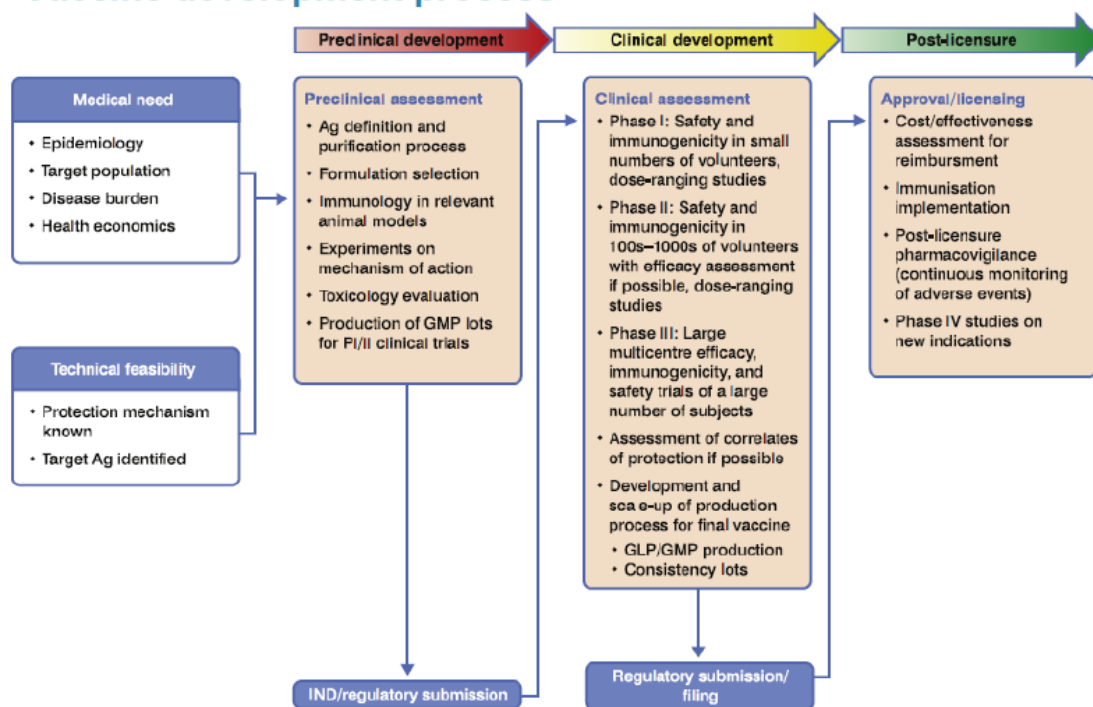
第二期(Phase II)：產品在 100~1000 多人身上的安全性和免疫性，如果可能的話進行效益評估，劑量範圍實驗。

第三期(Phase III)：以大量的個案進行大型多中心效益，免疫性和安全性試驗。如果可能的話評估相關的保護。發展和量測產程最終能產製疫苗。GLP/GMP 產品。產品一致化。此階段完成後可提交疫苗充填申請。

取得執照(Postlicensure)：

核准同意/有執照階段：賠償的成本效益評估、實施疫苗接種、取得執照後之藥物主動監視(持續監視不良事件)、第四期(Phase IV)研究新的適應症。

## Vaccine development process



### 新疫苗批准上市前的規範內容

一般技術性文件 Common Technical Document (CTD)

(1)適用的醫藥和生物製品（含疫苗）

(2)包括行政區域（即特定國家）和一般申報要求

CTD 的格式被多個司法管轄區管理，包括歐盟，美國，日本，CTD 內容包括：

- Module 1(國家特性)：行政和處方資訊
- Module 2：概述和摘要產品的品質、非臨床和臨床的資訊
- Module 3：產品品質
- Module 4：非臨床實驗報告
- Module 5：臨床實驗報告

### 新疫苗申請上市前主管機關要檢視的資料

#### 非臨床資料：

- 在疫苗施打於受試者前必須先建立安全性和免疫反應的資訊。
- 必須在適當的動物或體外模型(in vitro model)執行適當的非臨床試驗。

#### 臨床資料：

- 總體評價在人類身上進行的試驗得出的結論，如果其在預期或建議的對象上身可支持疫苗安全性，免疫原性和有效性，則可檢查是否臨床上表現也很好(good clinical practice)，以及藥物上市監測計畫以及標準化監測、報告和評估接種後不良反應的方式。

### 疫苗試驗、規模和費用的演變：

上市前因要建立疫苗預防對抗疾病之研究的規模，如樣本數大小，因為某些 FDA 規定不同，因此疫苗研究之樣本數大小規範如下：

- Varicella vaccine: 956
- Pneumococcal conjugate: 38,000
- HPV: 20,000 (4 trials)
- Meningococcal conjugate: 6700 (3 trials)
- Rotavirus trials > 60.000
- Increasingly expensive GCP regulations
- Today, EU / US requirements for clinical trial cohort sizes is much higher

### 臨床試驗無害原則：

- 因為疫苗的對象通常是人類，而且是嬰兒和小孩
- 目標族群可能有特定的特徵：疫苗的效果有差異例如受疾病盛行情形、營養和健康狀態影響。

### 品質資料：

- 檢查其所提交相關資料包括成分(前提必須是品質合格的，例如：保存劑、穩定劑、佐劑、免疫性、物理特性、純化、殺菌、熱源檢測、一般性安全測試等)、產製過程、品質控制資料、穩定性資料( self life 和保存情況)、一致性資料、檢查是否符合 GMP 規範、產品標示。

風險和效益評估，包括風險管理計畫和第四期試驗規範的承諾(Phase IV regulatory commitments)

### 標籤審查：

審查以上內容的工作人員為一團隊來自不同領域，包括科學家、醫師、公共衛生專家、疫苗學、微生物學、傳染病、免疫學、生物統計、流行病學和臨床試驗設計之專家，此外也包括外部的諮詢會，目的希望針對產品的發展、安全性和有效性進行建議。

### 國家規範機構(NRA;national regulatory authorities)對於疫苗上市登記後的作用？

定期檢查上市後的行為、簽發產品、監視、上市後監測、審查藥廠的承諾等，審查主管機關必須常常評估新的資訊，包括潛在的或實際的風險和疫苗的效益，如需要時也必須改變決定。

## 世界衛生組織在監管疫苗的活動中的作用是什麼？

WHO 預審資格(WHO prequalification)

對疫苗品質、安全性效果提供獨立的意見/建議，確保聯合國採購之疫苗品質，確保候選疫苗適用於目標族群以及可以達成計畫的需求，確保持續符合規格和既定的標準，質量，安全性和有效性。

但預審資格不是核發許可證，也不是一個強制性過程。

## Session 7: Method for Vaccine Evaluation: Phase I, II and III Clinical Trial and Post-Licensure

內容摘要：

疫苗的發展至上市通常需要數十年時間，發展至臨床前階段大約需 1-10 年，臨床期(含 I-III 階段臨床試驗)需要 2-7 年，申請許可證需 1-3 年，最後上市後發展(第四階段臨床試驗)需要數年時間。

臨床試驗的目的主要為評估：

- (1) 安全性：存在或不存在的不良影響。
- (2) 效果：產生預期效果的能力。
- (3) 功效/免疫效力：在理想的情況下產生設定的結果。
- (4) 一致性：用同樣的標準產出的疫苗一致。
- (5) Clinical equivalence to known interventions。
- (6) 有效性：在真實情況下產生設定的結果。

第一期臨床試驗：第一次施用於人類通常以 20-50 歲的健康成人為對象，目的為評估在人類身上整體之安全性，也許會評估對疫苗劑量之忍受性，決定一次、二次或多次連續性接種之安全性，初次評估免疫反應(例如血清陽轉率)。

第二期臨床試驗：概念/可行性證明，對象為 50-200 位健康受試者，選擇和論證最終的劑量和配方，確定最有效的疫苗接種時程(基礎劑時程)，確定最有效的接種方式(口服、皮下、皮內或肌肉)，確認安全性，證明概念後進入 Ph2B 階段。

第三期臨床試驗：保護性療效/安全性，對象為 100~10,000 名健康受試者。進行保護性效果評估(呈現或確認疫苗可預防感染/疾病，具有免疫相關的保護)。產製過程的評估(第二期試驗的批次產品至最終商業用批次產品在免疫學上可連結；疫苗廠生產連續 3 批次產品都一致)。衛生當局要求大量的安全性資料，與已經取得執照的疫苗一起聯合管理。

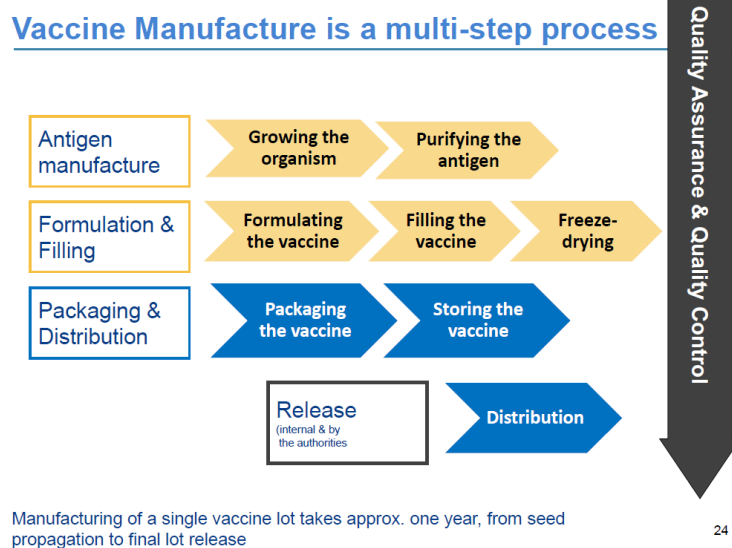
第三期臨床試驗的主要特徵：為登記註冊和許可所必須，大量的受試者，情況類似未來常規使用後的情況，控制良好的雙盲以及隨機分派研究，評估產品最終的

配方；也就是在 field 的情況下於大量的受試者身上執行，以評估疫苗短期和長期的安全性及功效。

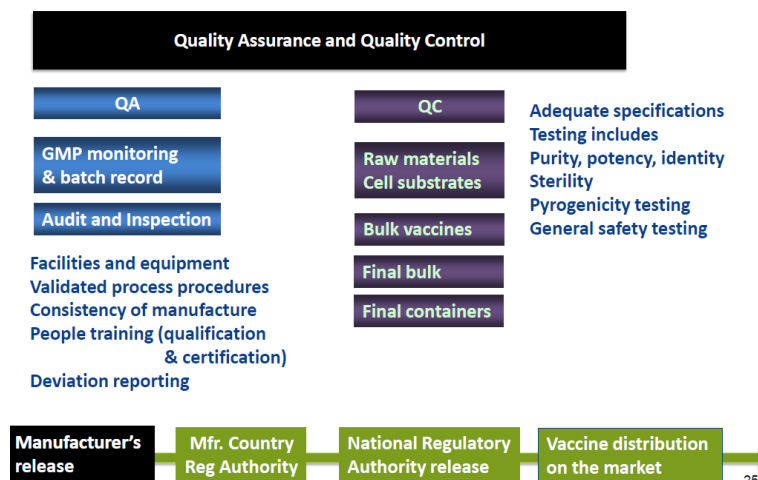
第四期臨床試驗：

於取得許可證後執行臨床試驗，以在市場上使用的產品進行試驗，例如：上市後監測，長期持續性，追加劑次的時間，對於特定族群新的適應症以及新的接種時程(例如 phase 3B)。

臨床試驗的核心原則：正當的，確保受試者之安全性，尊重受試者之自主性，所有的試驗階段品質都受保證。臨床實驗的執行可以有所創新，但必須注意所有的過程都必須確保受試者的安全性。



### Vaccine lot release



# Vaccine Development Pathway



**DAY 3: Wednesday, May 15, 2013**

|                                                                                      |      |                                                                                                  |                                                                                                  |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Session 8</b>                                                                     |      | <b>Ethics in Vaccine Studies</b>                                                                 | <b>Karin Hardt</b>                                                                               |        |
|                                                                                      |      | <b>Chairperson</b>                                                                               |                                                                                                  |        |
| 0930                                                                                 | 1010 | Ethical Principles in the Design and Conduct of Vaccine Studies                                  | Greg W. Smith<br><i>Acting IRB Coordinator, IVI</i>                                              | TAB 15 |
| 1010                                                                                 | 1050 | Specific Issues in Ethical Consideration in Developing Countries                                 | Juntra Karbwang Laothavorn<br><i>Professor, Nagasaki University, Japan</i>                       | TAB 16 |
| 1050                                                                                 | 1110 | Coffee Break                                                                                     |                                                                                                  |        |
| <b>Session 9</b>                                                                     |      | <b>Analysis and Evaluation of Vaccine Studies</b>                                                | <b>Arnold S. Monto</b>                                                                           |        |
|                                                                                      |      | <b>Chairperson</b>                                                                               |                                                                                                  |        |
| 1110                                                                                 | 1150 | Pharmacovigilance: Safety Evaluation and Risk Communications                                     | Madhava Ram Balakrishnan<br><i>Health Systems and Innovation (HSI) Cluster, WHO, Switzerland</i> | TAB 17 |
| 1150                                                                                 | 1230 | Analysis of Vaccine Studies: Modeling and Examples                                               | Yoon Hong Choi<br><i>Public Health England, London, UK</i>                                       | TAB 18 |
| 1230                                                                                 | 1400 | Lunch                                                                                            |                                                                                                  |        |
| <b>Case Study 1 - From Vaccine Licensure to Routine Use in Immunization Programs</b> |      | <b>Moderator with Colleagues</b>                                                                 |                                                                                                  |        |
| 1400                                                                                 | 1415 | Case Study and Group Exercises 1: From Vaccine Licensure to Routine Use in Immunization Programs | Facilitators                                                                                     |        |
| 1415                                                                                 | 1530 | Group Work for Case Study Analysis                                                               | Facilitators                                                                                     |        |
| 1530                                                                                 | 1550 | Coffee Break                                                                                     |                                                                                                  |        |
| 1550                                                                                 | 1700 | Presentation and Discussion of Case Study                                                        | Group Discussants                                                                                |        |
| 1700                                                                                 | 1710 | Summary and Preview                                                                              | Course faculty                                                                                   |        |

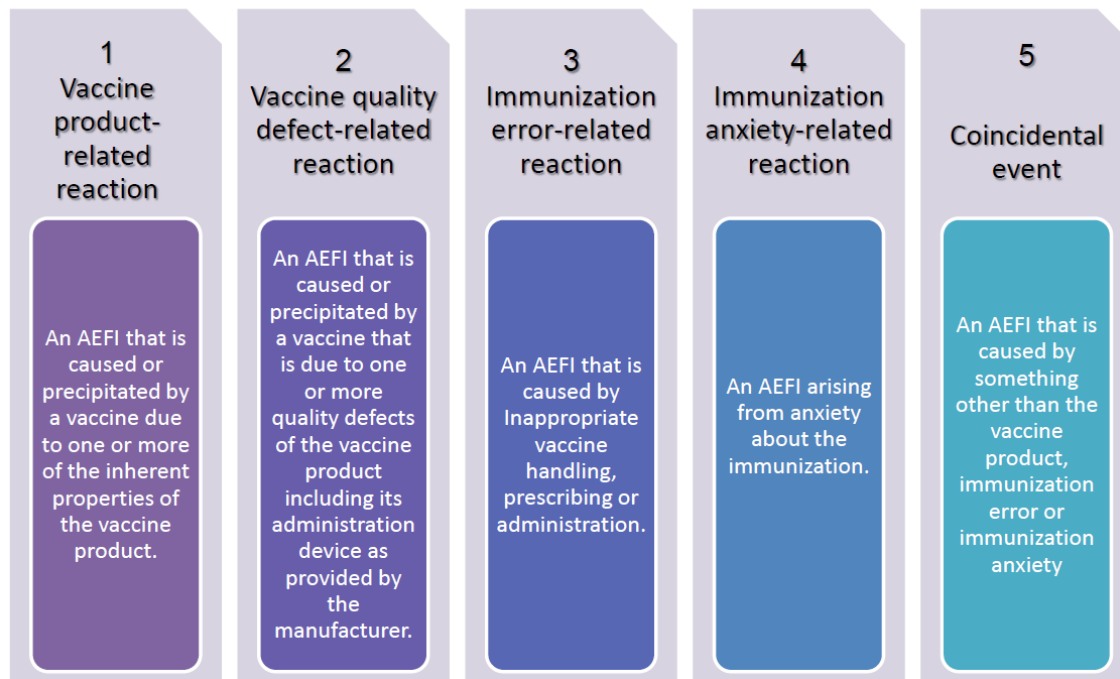
第三天的課程內容有三個章節，第八章為介紹疫苗研究之倫理議題特別是在開發中國家進行疫苗研究之倫理問題；第九章節介紹疫苗上市後安全性評估和風險監測以及疫苗研究之分析；當日下午為進行分組討論，討論內容為疫苗從取得許可證後至納入常規免疫計畫過程應注意之事項，小組討論之疫苗分為傷寒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗以及霍亂疫苗。

### Session 9: Pharmacovigilance: Safety Evaluation and Risk Communications

#### 內容摘要：

所謂疫苗藥物主動監視，它是一個與科學和行動有關的檢測，用來評估、瞭解和溝通疫苗藥物不良反應和其他疫苗相關的議題，並用來預防疫苗或免疫接種後之不良反應。不良反應事件是指突發的醫療事件，因為免疫接種後產生，但並不一定和使用的疫苗有因果相關。不良事件可能是任何不好的或非計畫中的跡象或實驗室的異常現象／症狀／疾病。

## CIOMS/ WHO cause specific definition of AEFIs



WHO 對不良反應事件之定義為：

1. 疫苗產生的相關反應：不良反應事件是因疫苗或因疫苗促發，原因為疫苗產品中的一種或多種內在的物質導致
2. 疫苗品質缺陷相關反應：不良反應事件是因疫苗或因疫苗促發，由於疫苗產品之一種或多種品質缺陷，包括生產商提供的執行方式
3. 因為接種誤失相關的反應：不良反應事件原因是由於不當的疫苗處理、處方或接種造成
4. 接種焦慮相關的反應：由於預防接種相關的焦慮造成不良反應事件增加
5. 巧合事件：其他疫苗產品、接種錯誤或焦慮以外的事件造成

疫苗不良反應因果關係及因果關係評估

二事件之發生有時序性，先有因後有果。如有因果關係存在則要了解相關程度。有時結果會被數個因子影響。

要評估 AEFI 最好的方式就是將打過疫苗與未打過疫苗者以隨機分派方式進行比較，但是因 AEFI 為稀有事件，要有相夠多的樣本數才可能證實或推翻。



## Causality Assessment Steps

| Step 1: Eligibility                                                                 | Step 2: Checklist                              | Step 3: Algorithm                                             | Step 4: Classification                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| To determine that the AEFI case satisfies minimum criteria for causality assessment | To systematically review available information | To obtain a trend on causality with the checklist information | To categorize the association of the AEFI to vaccine / vaccination |

疫苗不良試驗因果評估有四個步驟：

步驟一：選取有資格者－確認 AEFI 個案符合因果評估之最小標準。

步驟二：核對清單－系統系的審查可獲得的資訊。

步驟三：規則－根據核對清單上的訊息獲得因果相觀的趨勢。

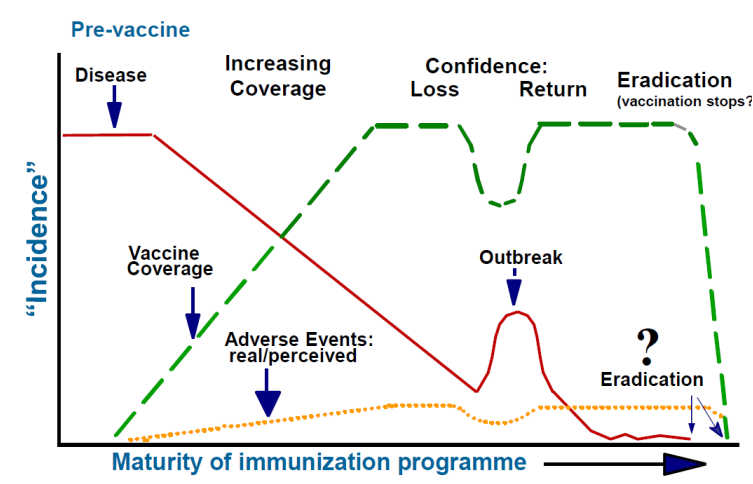
步驟四：分類－依據相關的 AEFI 來分類可能導因於何種疫苗或預防接種。

進行因果關係評估時要考量的重點為：最主要的是要有可令人信服的診斷(valid diagnosis)；初次的結果可能與最後的結論不同，因取得越多的證據後因果關係可能隨證據而改變。

疫苗風險的溝通：

在有疫苗前疾病發生率高，隨著疫苗接種率提升，疾病的發生率快速下降，但是當疫苗接種率好高時爾發的疫苗不良反應事件可能造成民眾對疫苗失去信心，因而接種率下降，隨之而來的為疾病發生爆發流行，因疾病流行，願意接種疫苗者有逐漸增加，如果此種循環模式一再發生，則對疾病之根除或消除無疑是一種很大的變數。例如小兒麻痺根除，因為非洲及中東有對於疫苗不實謠言，因而這些地區的疫苗接種率較差，相對的小兒麻痺仍無法根除。

### Risk assessment: Shift with time



Adapted from: Chen RT et al, Vaccine 1994; 12:542-50

疫苗不良事件發生後，影響溝通的 7 個 C：

Competency + Caring (能力+關懷)：以上兩者相加即等於 Trust (信賴)

Credibility (有信用的)：對所有的疫苗而言，醫師和護士的態度會影響及決定此小孩是否會接種疫苗。影

Clarity (清晰的)：必須要有清晰的語言，標準化說詞；目前的風險和效益；解釋單一事件的機率；告知發生數(絕對值)而不是相對危險性或百分比。

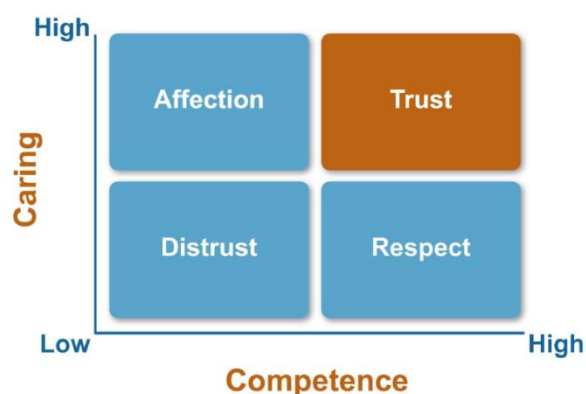
Connecting (連貫的)：很清楚溝通的對象是誰?面對的對象是沒有意見者，與你有同樣意見者，矛盾的人或是持反對意見者。

Consistency (一致的)：不論您接觸的對象是贊成疫苗接種者，反對疫苗者或還沒決定是否接受疫苗者，必須確保他們從你這邊獲得的訊息是一致的。

Collaboration (合作性)：與其他可信的合作夥伴一起作業，可以節省時間與金錢；發展與非政府組織在該領域的網絡；與社區領袖建立夥伴關係；與媒體建立關係。

結論：

- (1) 當處理個案、公眾或政治人物時需建立信任
- (2) 隨時與積極的準備反應
- (3) 參與討論/爭論：丟棄錯誤訊息
- (4) 知道自己對什麼人說話
- (5) 使用清晰的語言
- (6) 聽聽民眾關心的是什麼
- (7) 必須誠實但不能給予過度的保證
- (8) 必須給予很確定性的答案
- (9) 重複傳達正確的訊息 - “疫苗保護人們免於疾病”



Competency + Caring (能力+關懷)=Trust (信任)

## Session 9: Analysis of Vaccine Studies: Modeling and Examples

### 內容摘要：

疫苗研究使用數學模式的原因如下：

(1) 瞭解預防接種的衝擊：可以瞭解預防接種行動對族群造成的直接與間接影響

(2) 瞭解對民眾間接的影響：

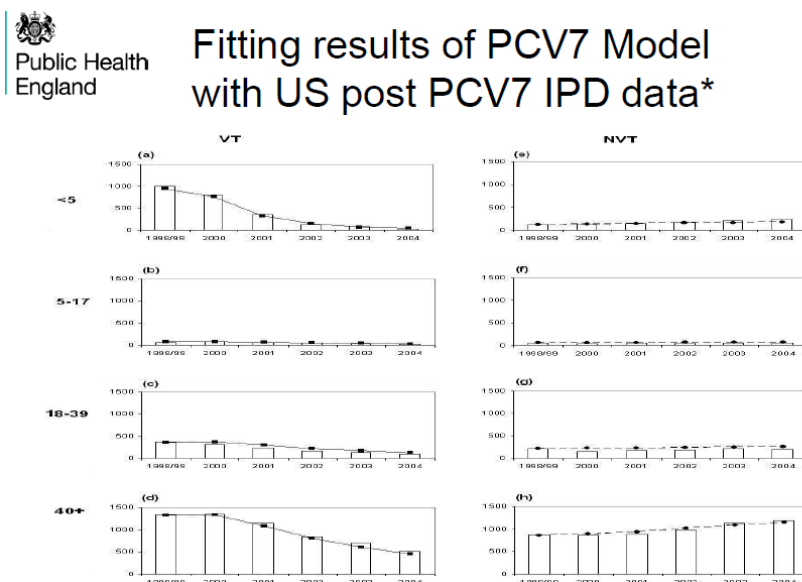
正面的間接影響：群體免疫力(因為其他人打了疫苗後，可以間接保護多少沒有打疫苗者)。

負面的間接影響：血清型改變(例如肺炎鏈球菌疫苗)以及自然感染的追加免疫力(例如水痘疫苗)

(3) 確認感染定義以及分屬何種傳染模型

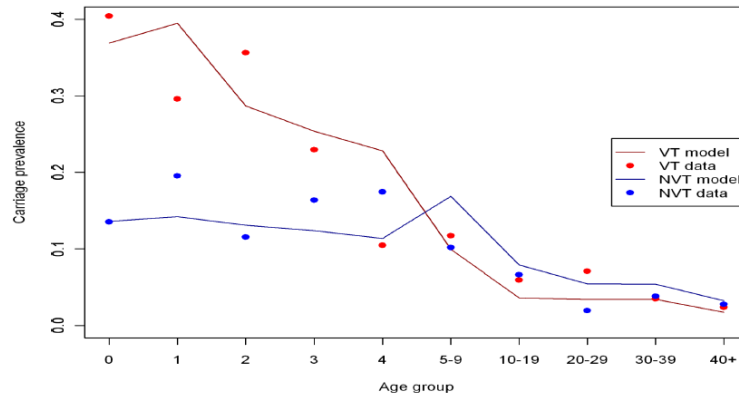
要建立傳染病數學模型首先必須了解  $R_0$ (基礎再生數)： $R_0$  之定義為一個初發病例在易感的人群中引起的平均繼發病例數，如果  $R_0 < 1$  則無傳播之風險；如果  $R_0 > 1$  則會發生大流行。有效再生數( $R_N$ )指每一新病例在某一時刻所引起的平均感染例數。

英國要導入 PCV7 之前，以美國導入 PCV7 後 IPD 的資料模擬評估英國引進 PCV7 後肺炎鏈球菌傳播數學模式。下圖資料為不同年齡層 IPD 變化情形，可以發現疫苗施打後疫苗涵蓋血清型 IPD 有下降趨勢，而非疫苗涵蓋血清型 IPD 則呈現逐年上升趨勢，且此現象在不同年齡層者都可看到。與英國導入 PCV7 前的帶原情形相比較，發現 Model 與實際資料結果無太大差異。



\* Melegaro A, Choi YH, Gay N, Pebody R, George R, Miller E, Edmonds WJ. 2010. Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales. BMC Inf Dis. 10:90.

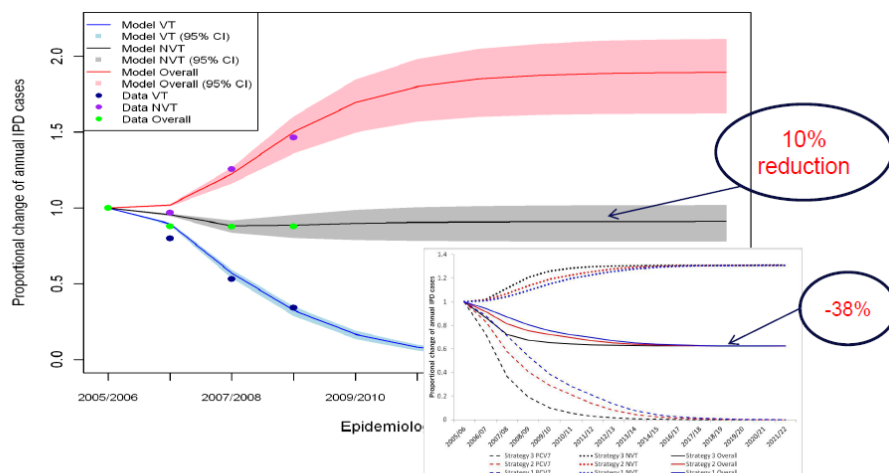
### Comparison between carriage fitting results with data in pre-PCV7 era in England and Wales\*



以數學模式的方法預測英國使用 PCV7 後可降低 38%IPD 發生的風險。於實施 PCV7 三年後，當時預測可減少 38%IPD 發生率，實際則減少了 10%的 IPD。可能的原因與 IPD 血清型變化有關，且美國的資料含門診病人，而英國的資料則只有住院病人，因此預測結果會有差異。

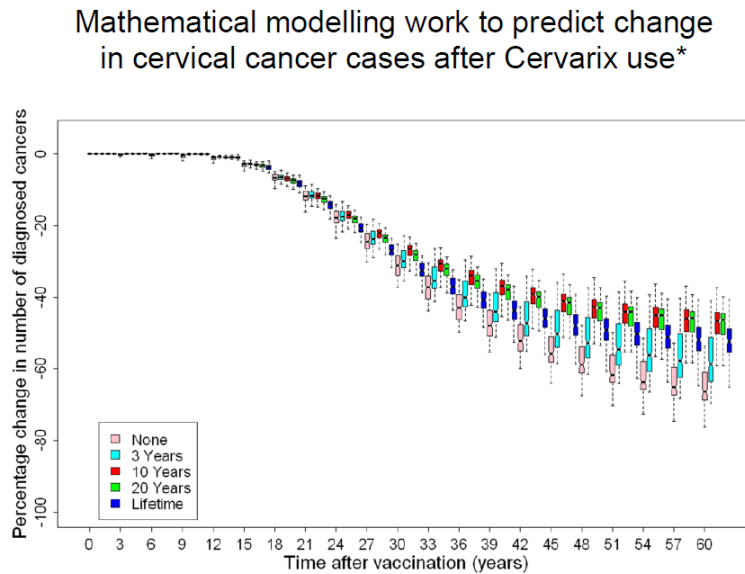
雖然預測結果有差異，但還是可以運用數學模式之方式，預測疫苗對疾病之效益包括瞭解疾病流行之變化。

### Change in annual IPD after PCV7 use in England and Wales\*



\* Choi et al. 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in England and Wales: Is It Still Beneficial Despite High Levels of Serotype Replacement? PLoS ONE. 2011 Oct 14;6(10):e26190.

下圖也是用數學模式的方式預測 HPV 疫苗導入後數十年子宮頸癌變化趨勢。



toi et al. 2010. Transmission dynamic modelling of the impact of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Vaccine*. 28(24), 4091-4110

疫苗導入前之經濟評估非常重要，必須在花費(資源利用)和利益(結果)間取得平衡。在資源有限的情況下，當疫苗導入與其他政府政策要使用同樣的資源時，進行健康照護經濟評估，可做為評估該項介入措施是否應該執行或此作法是否值得進行的一種方式。

結論：

使用數學模式在監測疫苗使用和大規模接種活動是非常重要的，但必須注意資料本身的特性會影響模式分析結果，分析的結果亦可戲劇性的間接影響國家的疫苗計畫決策，因此在進行決策時數學模式可能扮演決定性的角色

### 小組討論 1：Case Study and Group Exercises 1: From Vaccine Licensure to Routine Use in Immunization Programs

第三日下午為進行組討論，所有學員被分成 5 個小組進行討論，討論之主題包括霍亂疫苗、傷寒疫苗以及肺炎鏈球菌疫苗。利用之前上課提到之原理原則，討論新疫苗導入時必須要評估與注意事項，討論結果並即刻做成摘要簡報並推派代表上台報告。

我被分派至肺炎鏈球菌疫苗小組，本組成員來自加拿大、菲律賓、印度、越南、奈及利亞、衣索匹亞和中國大陸，學員針對肺炎鏈球菌疫苗導入議題討論該項疫苗導入過程中應評估及考慮的事項，要蒐集之資料包括疾病流行病學、疾病負擔、疫苗之安全性、疫苗接種目標族群、接種時程、用法、用量、疫苗供應、不良反

應監測、財源及穩定性、以及政府政策等，將以上彙集之資料提送諮詢委員會，提供委員會參考後建議疫苗政策。

雖然新疫苗要考慮之事項多，但小組成員均認為政治意願是新疫苗導入最主要之關鍵，唯有政府承諾財源持續支持之情況下，新疫苗導人才可能成功。

**DAY 4: Thursday, May 16, 2013**

|                   |                                                                               |                                                                                          |                                                                                                        |        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Session 10</b> | <b>Surveillance and Advocacy of Vaccine-Preventable Diseases and Vaccines</b> |                                                                                          | <b>Jean-Louis Exler</b>                                                                                |        |
|                   | <b>Chairperson</b>                                                            |                                                                                          |                                                                                                        |        |
| 0930              | 1010                                                                          | Surveillance System for Vaccine Preventable Diseases                                     | Margaret Ip<br><i>Professor, The Chinese University of Hong Kong</i>                                   | TAB 19 |
| 1010              | 1050                                                                          | Communicating Evidence Advancing Immunization through Advocacy, Mobilization & Education | Nicole King<br><i>Project Director, Center for Evidence-Based Policy, Oregon State University, USA</i> | TAB 20 |
| 1050              | 1110                                                                          | Coffee Break                                                                             |                                                                                                        |        |

|                   |                                          |                                                                 |                                                                         |        |
|-------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Session 11</b> | <b>Accelerating Vaccine Introduction</b> |                                                                 | <b>Karin Hardt</b>                                                      |        |
|                   | <b>Chairperson</b>                       |                                                                 |                                                                         |        |
| 1110              | 1150                                     | Evidence-Based Decision Making Process for Vaccine Introduction | Kimberley Fox<br><i>Medical Officer, EPI Program, WPRO, Philippines</i> | TAB 21 |
| 1150              | 1230                                     | Hepatitis E: Impact and Control                                 | Thomas F. Wierzba<br><i>Deputy Director General of TRD, IVI</i>         | TAB 22 |
| 1230              | 1400                                     | Lunch                                                           |                                                                         |        |

|                                                                       |      |                                           |                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------|-------------------|--|
| <b>Case Study 2 - From Sustained Vaccine Use to Disease Reduction</b> |      |                                           |                   |  |
| <b>Moderator with Colleagues</b>                                      |      |                                           |                   |  |
| 1400                                                                  | 1415 | Case Study and Group Exercises 2          | Facilitators      |  |
| 1415                                                                  | 1530 | Group Work for Case Study Analysis        | Facilitators      |  |
| 1530                                                                  | 1550 | Coffee Break                              |                   |  |
| 1550                                                                  | 1700 | Presentation and Discussion of Case Study | Group Discussants |  |
| 1700                                                                  | 1710 | Summary and Preview                       | Course Faculty    |  |

第四天之課程內容有三小節，第十章主要介紹監測系統在疫苗可預防疾病上的應用及通過宣傳、動員、教育和溝通推動預防接種；第十一章節為介紹在有證據的情況下之疫苗導入決策過程；下午之課程亦為延續昨日分組討論議題，主要著重於疫苗導入前應要求哪些事以及導入後應監測之項目。

### Session 10: Communicating Evidence Advancing Immunization through Advocacy, Mobilization & Education

#### 內容摘要：

倡議預防接種光有證據是不夠的，因為即使有壓倒性的證據顯示預防接種是最具成本效益的健康介入措施，且過去的數十年來也達成了很多目標，例如人類歷史上最偉大的事件，消除天花，以及拯救了很多生命，但仍舊有少數人對預防接種有猶豫，歸納其原因可能是缺乏意願、害怕、宗教或文化的原因、地方或國家的政策、不了解或缺乏正確的訊息或是對政府沒有信心等因素所導致。

全球疫苗行動計畫之策略目標，

策略一：所有國家都將預防接種視為第一優先，要達成此策略目標之方法為：

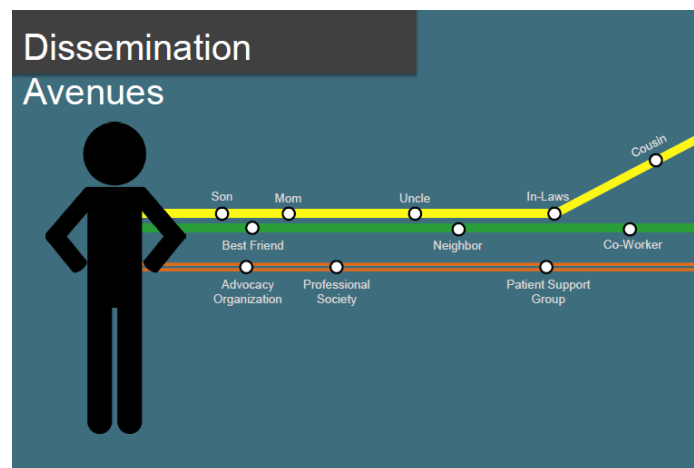
- (1) 建立以及對預防接種有持續性承諾，包括財政承諾以及將其納為國家健康政策之一部分。
- (2) 讓意見領袖了解預防接種的價值，包括；加強研究者與決策者之間的合作，以及開發與傳播疫苗的健康和經濟價值的證據。

(3) 加強國家能力，制訂以證據為基礎的政策，包括：支持免疫政策和計畫；創造和擴大良好的執行方式、工具和資訊來交換訊息以及監測承諾的機制。

策略二：個人和社區了解疫苗的價值和免疫的需求，以及將這兩者視為他們的權利和責任，要達到此策略目標的方法為：

- (1) 讓個人和社區瞭解如果接種了疫苗的好處，以及聽聽他們關心的事，包括：提供資訊以及處理他們關心的事；利用新的科技建立聯繫管道。
- (2) 創造誘因而刺激需求，包括：給予病人和提供者誘因；研究改善免疫提供的方式以面對社區多樣化需求。
- (3) 建立宣傳能力，包括：訓練衛生工作者解決猶豫事件以及應對嚴重不良事件；宣傳計劃和網絡。

進行預防接種宣導時必須知道，需要針對哪些人進行宣導，這些人需要給你什麼訊息，以及你要這些人知道什麼訊息。要知道你的群眾是誰，是病人、提供照護者、倡導者、臨床醫師、財政支持者或政策制定者；必須知道瞭解對象後依對象之不同個性提供他們需要的證據，用對的方式與對的人溝通，才能使訊息正確傳遞，也才能讓其接受證據。

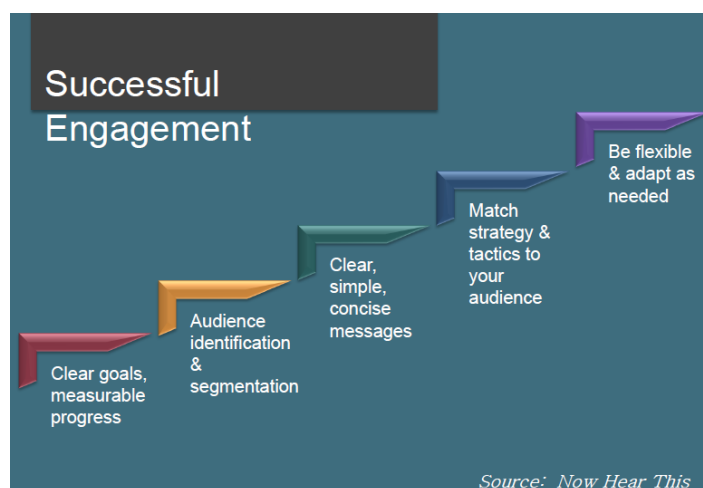


吸引群眾的方式：要有策略，例如運用網路、媒體、製作手冊、研討會、演講、廣告、簡訊、信件等。

要成功的吸引群眾必須要把握以下幾項原則：

- (1) 目標清楚，進度可被測量；
- (2) 群眾可被識別以及可被區分；
- (3) 清楚、簡單、扼要的訊息；
- (4) 策略和戰術要能配合群眾需求；
- (5) 要有彈性以及適應需求。





疫苗的價值，必須從證據的研究結果以及陳述證據的方式讓對象瞭解疫苗的價值；且提供的訊息必須是民眾所需，且能解決群眾的疑惑，而所使用的方式必須能符合群眾的需求，如此才能呈現疫苗的價值。

## Session 11: Evidence-Based Decision Making Process for Vaccine

### Introduction

#### 內容摘要：

1974 年世界衛生大會決議，建議 WHO 所有會員國建立或維持預防接種以及監測計畫，來預防白喉、百日咳、破傷風、麻疹、小兒麻痺、結核病、天花以及其他疾病。因擴大了免疫計畫，估計每年避免了因白喉、百日咳、破傷風、麻疹死亡的人數約 200-300 萬，而其中有 17% 為 5 歲以下孩童。

30 年後，GIVS(Global Immunization Vision and Strategy) 2006-2015 年的目標其中之一為「導入新疫苗及新疫苗科技」；GVAP(Global Vaccine Action Plan) 也將發展和導入新疫苗以及改善疫苗和疫苗技術納入「疫苗十年計畫」要達到的目標之一。此外，WHO 也建議導入之新疫苗以及新的疫苗接種管道。

以下為摘要描述 WHO 建議最普遍視為新的疫苗以及使用中的疫苗

- 一、WHO 建議將以下疫苗納入嬰兒免疫時程，包括：B 型肝炎疫苗、嗜血桿菌疫苗、輪狀病毒疫苗、德國麻疹疫苗以及肺炎鏈球菌疫苗。
- 二、在子宮頸癌發生率高的地區，建議接種 HPV 疫苗。
- 三、在日本腦炎是公共衛生問題的地區，建議使用日本腦炎疫苗。

以證據來決定疫苗導入(Using evidence to make a vaccine introduction decision)

新疫苗導入的過程，必須要考量疾病、疫苗及成本效益。

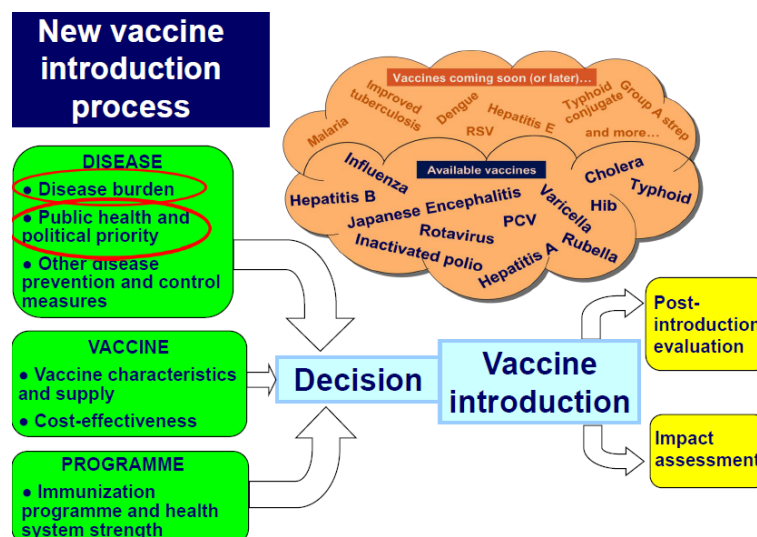
- 一、疾病方面：需要有疾病負擔的資料例如疾病監測資料、公共衛生和政治優先

性，如該項疾病是造成多數孩童死亡的主要原因、其他疾病的預防和控制措施要一併執行，如輪狀病毒疫苗與腹瀉防治，日本腦炎疫苗與病媒蚊防治等，疫苗與防治措施併同實施才能有效降低兒童死亡率。

二、疫苗的特性和供應：例如 PCV 疫苗的供應高度受限，為了導入此疫苗必須考量種時程是否可與 DTP/ 五合一相同；PCV10 的配方沒有保存劑，因此與其他多合一疫苗的管理不同；選擇接種的時程亦不同，要選擇 3p+0(於出生 6、10、14 週接種，無追加劑次)或 2p+1(基礎劑 6 及 14 週接種，追加劑於 9-15 個月接種)，而選擇何種接種方式要依據肺炎鏈球菌感染症之流行病學資料以及預期的涵蓋率及接種的即時性等。

三、成本效益：需要成本、成本效益和其他經濟上的證據；成本估計在中低收入非 GAVI 財政資助國家尤其重要。成本效益資料和其他經濟評估越來越重要，成本效益可用來證明免疫支出並可與其他健康介入措施比較，以設定新疫苗導入的優先次序。而經濟評估的第一步為界定政策問題，這可決定需要執行的評估形式；此外經濟評估所需要的資料必須很實質的；成本效益工具和模型使用必須很小心以及要如何呈現評估的結果必須很注意，因為假設只要有小的變化就能導致不同的結果；有些工具或模型得到的結果很複雜因此很難呈現，必須要將複雜的結果變成政策決定者需要而且聽得懂的資訊。

以上疾病、疫苗和成本效益三方面之考量後，做成導入疫苗的決定，導入之後則要進行導入後評估以及評估疫苗導入後的衝擊。



疫苗導入後要如何執行免疫計畫以及強化健康系統，冷運冷藏能力和疫苗管理的品質，整個免疫和衛生系統，包括：人力資源、架構、紀錄和報告系統、以及溝通方式，例如全民(所有年齡層)接種：傷寒疫苗提供學齡前含學齡兒童接種；HPV 疫苗提供剛成年女性接種；季節性流感提供孕婦、老人和其他高危險群接種。

可能影響疫苗導入政策決定性之影響因子

- (1) 疾病負擔--地區性的資料有高度價值
- (2) 根據疾病負擔和疫苗功效來預期衝擊
- (3) 成本、成本效益、財政持續性

更多影響政策決定之因子

- (1) 達成 MDG4 的目的--導入新疫苗可能可幫助達成 MDG4 目標;預防接種也應該包括其他影響兒童存活的因子,(包括 Bbed nets,家庭計畫、HIV 服務、營養、促使母乳哺餵以及醫療利用率)。
- (2) 政府的策略和 initiatives:預防接種的架構,降低貧窮策略等。
- (3) 政治的因子和倡議:政治壓力,非政府組織和其他利益團體的倡議。因為爆發流行提升疾病能見度,例如日本腦炎。
- (4) 來自諮詢團體的建議。
- (5) 疫苗的供應:來自國內或進口、安全的或受限的。
- (6) 執行上的議題。

決定導入新疫苗的挑戰

- (1) 疾病負擔或其他因子等,可提供政策決定者的資料太少。
- (2) 使用的評估工具和模式必須很小心的使用,因為相似的工具具有時候會產生非常不同的結果。
- (3) 有些工具或模型的結果很複雜因而很難表達,需要將複雜的結果變成可以讓政策決定者了解的資訊。
- (4) 必須有長遠計畫以及讓高層或其他大官的保證,例如財政部長。
- (5) 疫苗導入後計畫執行能力應該及早進行考量。

新疫苗導入好的決策方法結論及建議

- 一、可獲得大量安全和有效的新疫苗,對發生率和死亡率有潛在的大的衝擊,選擇和疫苗導入的優先排序有賴於公共衛生上的優先性、成本效益、可持續性和執行上的考量。
- 二、技術諮詢小組可能可加速透明的以證據為依據的決策。
- 三、與更廣泛的目標和疾病控制工作(例如:MDGs、肺炎行動計畫等)連結,可能有助於確認優先事項。
- 四、確保可以獲得疾病負擔的資料以支持決策過程。
- 五、提早規劃及政府高層的參與。
- 六、在可行的情況下,獲得成本效益資料。
- 七、決策工具可能好是有用的,但需要專家協助。

## 小組討論 2：Case Study and Group Exercises 2: From Sustained Vaccine Use to Disease Reduction

第二天小組成員及討論之主題仍以肺炎鏈球菌為主，討論肺炎鏈球菌疫苗上市後要進行的評估，小組成員認為應執行多中心、多地區之安全性研究，評估群體免疫力，進行成本效益分析，監測血清型之變化，嚴重不良反應監測等。

此外，亦討論疫苗接種與可能影響疫苗接種的障礙，針對上市後監測之結果要即時並據以更新或調整接種建議，也要評估疫苗接種後對2015年MDG目標之影響，以及依據上市後監測之結果做為疫苗政策改善之依據。

總之，疫苗上市後要持續監測評估科學上、倫理上、經濟上、財政上、法規上以及可能有哪些阻礙等。

**DAY 5: Friday, May 17, 2013**

|                   |      |                                                                         |                                                                                                                  |        |
|-------------------|------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Session 12</b> |      | <b>Pediatric Vaccination Program</b>                                    | <b>François Meurice</b>                                                                                          |        |
|                   |      | <b>Chairperson</b>                                                      |                                                                                                                  |        |
| 0930              | 1010 | Vaccination Schedules: History and Rationale                            | André Meheus<br><i>Network for Education and Support in Immunisation (NESI), Universiteit Antwerpen, Belgium</i> | TAB 23 |
| 1010              | 1050 | Advantages and Limitations of Early Life Vaccination Program            | Lulu C. Bravo<br><i>Philippine General Hospital, Philippines</i>                                                 | TAB 24 |
| 1050              | 1110 | Coffee Break                                                            |                                                                                                                  |        |
| <b>Session 13</b> |      | <b>Adult and Elderly Immunization for Pneumococcal Vaccines</b>         | <b>Pearay L. Ogra</b>                                                                                            |        |
|                   |      | <b>Chairperson</b>                                                      |                                                                                                                  |        |
| 1110              | 1150 | Pneumococcal Vaccines: Polysaccharide vs Conjugate Vaccines             | Adriano Arguedas Mohs<br><i>Senior Director, Pfizer Vaccines</i>                                                 | TAB 25 |
| 1150              | 1230 | Pneumococcal Conjugate Vaccine: Clinical Development and Implications   | Shilpa Patil<br><i>Senior Regional Medical Director, Pfizer, China</i>                                           | TAB 26 |
| 1230              | 1400 | Lunch                                                                   |                                                                                                                  |        |
| <b>Session 14</b> |      | <b>Adolescent, Adult and Elderly Immunization: HPV and Influenza</b>    | <b>André Meheus</b>                                                                                              |        |
|                   |      | <b>Chairperson</b>                                                      |                                                                                                                  |        |
| 1400              | 1440 | Models of Accelerating the Development and Introduction of HPV Vaccines | Cecilia Ladines-Llave<br><i>CECAP, Philippines</i>                                                               | TAB 27 |
| 1440              | 1520 | Seasonal and Pandemic Influenza Vaccine Programs                        | Arnold S. Monto<br><i>Professor, Michigan University, USA</i>                                                    | TAB 28 |

第五天之課程內容有三小節，第十二章主要介紹疫苗時程的歷史和原理，以及生命早期接種計畫之優勢及限制。第十三章介紹結合型和多醣體肺炎鏈球菌疫苗，以及結合型肺炎鏈球菌疫苗在臨床上之發展與應用。第十四章為介紹加速 HPV 疫苗發展和導入的模式，以及季節性和全球性之流感疫苗計畫。

### Session 13: Pneumococcal Vaccines: Polysaccharide vs Conjugate Vaccines

#### 內容摘要：

PPV23 與 PCV13 所含血清型不同的地方為，PCV13 的 6A 為 PPV23 所沒有的血清型；而 PPV23 的 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F 為 PCV13 未含的血清型。

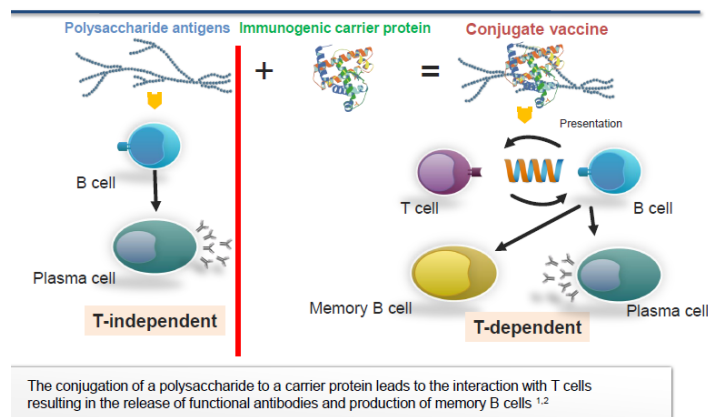
#### **Pneumococcal Serotypes Contained in Pneumococcal Vaccines for Adults**

| Vaccine | Serotypes Included                                                                                  | Serotypes Unique to Formulation                     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| PCV13   | 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, and 23F                                              | 6A                                                  |
| PPSV23  | 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, and 33F | 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, and 33F |

結合型疫苗是利用細菌表面多醣結構，有時這些結構對免疫系統的辨識上效果不佳，藉由將這層結構連結上許多特殊物質，例如特殊結構的蛋白質、毒素或醣類，

可以增進免疫系統的判斷力。多醣體抗原會刺激免疫系統之 B 細胞產生 Plasma cell，但沒有免疫記憶力，無法誘發 T 細胞免疫反應。將肺炎鏈球菌莢膜多醣體與載體蛋白質 CRM197 接合在一起，使莢膜多醣體變成一種有效的抗原，除了可以刺激 B 細胞外，也可以誘發 T 細胞免疫反應，產生免疫記憶，讓 T 細胞比較容易辨認入侵者，也比較容易產生抗體，尤其有益於免疫力尚未成熟的嬰幼兒。

## What makes a conjugate different? <sup>1,2</sup>



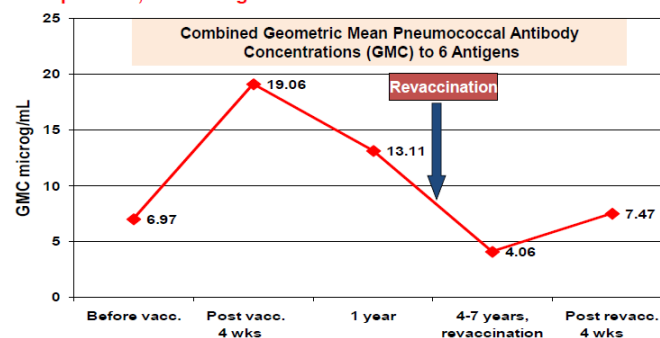
結合型疫苗的特性表現在兒童的部分：

對嬰兒有效、產生免疫記憶、booster effect(追加接種的效果)、反應性較佳、reduction carriage、有助於群體免疫、延長保護。

由於認知到 PPV 的限制，包括有效性隨年齡增長而降低、對免疫力低下的人預防 IPD 的效果可能只有一點甚至沒有效果、對於老年人，PPV 可能誘發抗體的效力減弱、PPV 抗體反應經過 5-7 年後可能顯著降低，尤其老人下降的情形可能更明顯、低反應性的問題。

## PPV Reduces the Response to Subsequent Doses of PPV (Hyporesponsiveness)

N=61 patients, median age 75



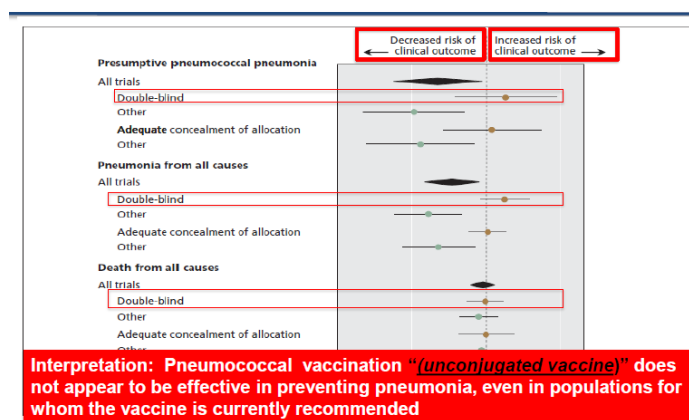
Tóring et al, Vaccine, 22:96-103, 2003

Courtesy Dr. Daqan

Meta-analysis 的結果顯示，非結合型的肺炎鏈球菌疫苗對預防肺炎沒有呈現效

果，即使是在目前建議接種的族群。

## Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Adults: a Meta-analysis



Huss A, et al. CMAJ 2009;180(1):48-58

結論：

肺炎鏈球菌是造成成人侵襲性和黏膜性疾病常見的原因。

肺炎鏈球菌感染的發生率在小孩身上增加，成人也被認為有危險例如 50 歲以上免疫力較低的成人或是脾臟切除或免疫功能低下者。

PPV23 有其主要的限制，PCV13 較 PPV23 安全以及有免疫力，然而，對從未接種過 PPV23 以及前曾經接種過 PPV23 者能刺激更高的免疫反應。

## Session 12: Advantages and Limitations of Early Life Vaccination Program

內容摘要：

人生早期接種計畫之優點與限制

公共衛生上有三個很重要的影響因素，個人、社會及經濟，而疫苗是在醫學上最好最便宜的物品(One of the best bargains in medicine)。

- 一、疫苗對個人的價值：因為疫苗，每年避免了 3 百萬人的死亡；避免 750,000 名兒童殘障。
- 二、疫苗對社會的價值：公共衛生上最大的成就；除了乾淨的水以外，疫苗是降低與預防傳染病最有效的介入措施；目前疫苗可預防的疾病有 26 種；因為群體免疫力而可以提供全面保護。
- 三、疫苗對經濟的價值：降低住院、降低昂貴治療的需求、避免減少生產力、限制了疾病造成的長期影響、減少疾病爆發流行、降低永久的殘障。

疫苗的多重效益包括：在個人方面，根除和/或消除疾病、控制疾病負擔與死亡；在社會方面，對廣大族群造成的衝擊如：降低疾病嚴重性、保護沒有接種疫苗者、對相關疾病有部分保護力。在經濟方面，節省健康照護系統費用。

人生早期接種疫苗的優點：高接種率因而可產生群體免疫力。經由大規模以及依時程的接種產生保護力或根除疾病。完整的免疫時程：如果基礎(或追加)接種延遲或不完整，會危及保護力，減少有效性以及長期的免疫保護(免疫記憶)；此外無法產生有效的群體免疫力無法保護沒有接種者及未完整接種者。

為了降低疾病傳播，各項疫苗接種率之最低要求為：麻疹及百日咳至少要 92-95%，腮腺炎為 90-92%，德國麻疹為 85-87%，白喉為 80-85%，小兒麻痺為 80-85%，可看到預防疾病傳播最低的疫苗接種率必須要超過 80%。

**Minimum vaccination coverage requested to stop infection transmission**

| Infection  | Mean age of infection | Inter-epidemic period | Infectiousness index | Minimum vaccination coverage |
|------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|
| Measles    | 4-5                   | 2                     | 15-17                | 92-95                        |
| Pertussis  | 4-5                   | 3-4                   | 15-17                | 92-95                        |
| Mumps      | 6-7                   | 3                     | 10-12                | 90-92                        |
| Rubella    | 9-10                  | 3-5                   | 7-8                  | 85-87                        |
| Diphtheria | 11-14                 | 4-6                   | 5-6                  | 80-85                        |
| Polio      | 12-15                 | 3-5                   | 5-6                  | 80-85                        |

Anderson and May, Lancet 1990

預防接種計畫面臨的挑戰和限制：

- 一、疫苗費用必須與其他支出相競爭(competing priorities)，例如教育、健康與國防支出。
- 二、反對疫苗的壓力，根據 2003-2007 年 medline 上發表之研究，研究疫苗效益的文章有 557 篇，有 2,655 篇(5 倍)研究疫苗的危險性。
- 三、對於疫苗的成功故事必須要有自信，因為疫苗可預防疾病變少了，因而質疑疫苗必要性，此外對於因接種疫苗疾病消失而沒有自然免疫以及對疫苗安全性的疑問增加。

疫苗的好處必須被散播

需要警惕未接種疫苗的影響；相信疫苗是有效的(記憶中的疾病消失了，民眾需要信任它)；Larson 等人分析疫苗失去民眾信任的原因，既不是因為科學上也不是經濟上的證據，只是經由心理學、社會文化和政治的因素來決定是否接受相關疫苗。因此，應建立對疫苗的信心，了解洞察疫苗同時也要認識疫苗的危險。網路和社交媒體的影響，錯誤訊息或謠言透過媒體快速的散播，因此必須要運用新



的方法進行溝通對話。反對疫苗者認為疫苗是一種花費而不是投資，因此政府不願分配資金，或無法給予持續性的財政支持，使疫苗的涵蓋率下降，也因為政府的不重視使得即使是在免費的情況下，民眾很勉強的去接種疫苗。

WHO 認為國家免疫計畫增加新疫苗的關鍵問題為：

- (1) 疾病負擔(disability-adjusted life year，失能損失人年，測量整體之疾病負擔，表示由於健康不良、殘疾或過早死亡所丟失的生命年數)
- (2) 目前已存在之其他或可取代的疫苗
- (3) 功效及安全性
- (4) 費用、經濟衝擊、財政上的持續性
- (5) 疫苗貨量的供應

新疫苗導入的限制

- (1) 缺乏認識、缺乏監控/數據、缺乏經濟評估、衛生系統整合問題
- (2) 缺乏好的疫苗成本效益研究
- (3) 缺乏特別的成本：進口關稅、貨運和處理、臨時儲存費用、計畫支出分配來 cover 新疫苗(滯銷疫苗的成本)、可接受的疫苗耗損成本、因接種疫苗損失的生產力(去打疫苗、疫苗的副作用、打了之後對疫苗無效)
- (4) 疫苗的安全的重要性：發展健全的政策和建議，持續的安全性監測必須的；不良反應的分類包括：
  - 因疫苗產生的相關反應
  - 因疫苗品質的問題產生的相關反應
  - 因接種錯誤產生的相關反應
  - 因接種焦慮產生的相關反應
  - 巧合事件

即便是疫苗有其安全性之問題，但仍要考慮以下的關鍵訊息：

- 出生第一年有超過 1/2 的兒童死於傳染病，而這些傳染病已有很有效的疫苗。
- 預防接種計畫扮演了一個很重要的角色，與其他的預防和治療介入措施共同降低兒童死亡率。
- 達成 MDG4 目標，降低 2/3 兒童死亡率，只有一個可能，就是利用已經被證實的介入措施例如預防接種來降低高死亡數。

## Session 13: Pneumococcal Conjugate Vaccines: Clinical Programs And Implications

### 內容摘要：

肺炎鏈球菌疫苗發展歷程：

1911 年 Wright 發展全細胞疫苗

1945 年 MacLeod 等人發展四價 PPV

1976 年 R. Austrian 發展 6、12、14 價 PPV

1983 年 Merck 發展 23 價 PPV

2000 年 Wyeth 發展 7 價 PCV

2009 年 GSK 發展 10 價 PCV

2010 年 Pfizer 發展 13 價 PCV

目前市面上可取得之肺炎鏈球菌疫苗除 PPV23 之抗原為多醣體抗原，其他 PCV7、PCV10 及 PCV13 為結合型抗體。PCV7 及 PCV13 之抗原為肺炎鏈球菌莢膜多醣體結合 CRM197 蛋白載體形成，PCV10 則為莢膜多醣體結合 PD, TT, DT 蛋白載體形成。由於 PPV23 所含的莢膜多醣體抗原為 T 細胞非依賴性抗原，可以刺激成熟的 B 淋巴細胞，但不會刺激 T 淋巴細胞，此抗原誘導的免疫反應持續時間短，不能產生免疫記憶。由於 2 歲以下幼兒免疫功能發育尚未成熟，對 T 細胞非依賴抗原的反應差，所以多醣體疫苗不能誘導嬰幼兒產生保護性免疫反應，因此 PPV23 不能用 2 歲以下幼兒。

|                                             | 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) (Prevenar) <sup>1</sup> | PCV10 <sup>2</sup> (Synflorix)         | PCV13 <sup>3,4</sup> (Prevenar 13)             | 23-valent polysaccharide vaccine (PPSV) <sup>5</sup>                                            |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Serotypes</b>                            | 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F <sup>5</sup>                              | 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F | 1,3,4,5,6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F | 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F |
| <b>Antigen</b>                              | Conjugate (CRM197)                                                     | Conjugate (PD, TT, DT)                 | Conjugate (CRM197)                             | Polysaccharide                                                                                  |
| <b>Immunogenicity from 6-8 weeks of age</b> | Yes                                                                    | Yes                                    | Yes                                            | No                                                                                              |
| <b>Approved age</b>                         | <5 years                                                               | <5 years                               | <5 years<br>≥50 years                          | >2 years                                                                                        |

PCV7 的第三期臨床試驗結果顯示，疫苗對預防 IPD 的能效於不同，Black 等人 2000 年之實驗顯示 PCV7 之疫苗能效為 97.4%(82.7-99.9%)，O'Brien 等人 2003 年之實驗為 76.8%(-9.4-95.1%)。

疫苗的「免疫原性(Immunogenicity)」是由實驗性的「能效(Efficacy)」到運用於真實人群中「有效(Effectiveness)」的關鍵。

免疫原性的研究有二種：

ELISA→測量抗體的血清濃度，但不是測量抗體的功能。

OPA→測量抗體調理（結合並促進細胞的吞噬功能）抗原的能力；測量抗菌的功能。

PCV7 疫苗由不同的臨床試驗觀察到的 VE(vaccine efficacy)為 76.8%~97.4%，並以此估計最好產生保護濃度的抗莢膜抗體 IgG 量為 0.35mcg/ml。

新的結合型 PCV 疫苗應用於嬰兒的血清評估和取得許可證的標準為：

主要的終點：針對已註冊的疫苗非劣效性示範，以及有反應者的百分比；以上為使用 ELISA 測驗 IgG 抗體的幾何平均濃度，參考之抗體濃度為 0.35ug/ml。

外加的標準：功能性抗體；免疫記憶；以 OPA 測量 opsonophagocytic 活性，測量抗體之幾何平均效價(Geometric Mean Titer)，opsonophagocytic 抗體效價是否達 1：8。

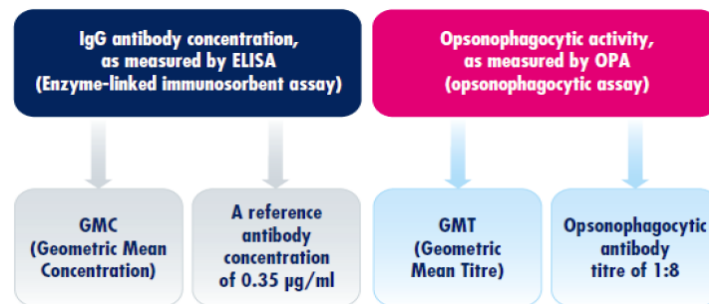
**Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants<sup>2</sup>**

**Primary endpoint:<sup>2</sup>**

- Demonstration of non-inferiority against a registered vaccine
- The percentage of responders

**Additional criteria:<sup>2</sup>**

- Functional antibodies
- Immunological memory



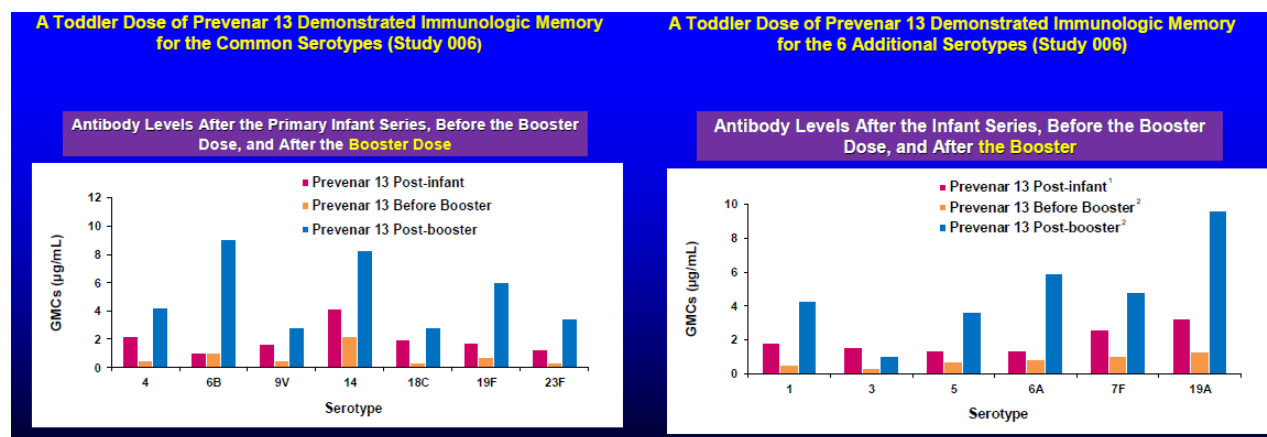
PCV7 與 PCV13 主要之血清型差異為 PCV13 額外增加 1、5、7F、3、6A 及 19A 血清型。

| Pneumococcal Conjugate Vaccines                   |                                     |   |    |    |    |     |     |     |   |   |    |   |    |     |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------|---|----|----|----|-----|-----|-----|---|---|----|---|----|-----|
| Prevenar*                                         | Protein Carrier: CRM <sub>197</sub> | 4 | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F |   |   |    |   |    |     |
| 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)* | Protein Carrier: CRM <sub>197</sub> | 4 | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F | 1 | 5 | 7F | 3 | 6A | 19A |

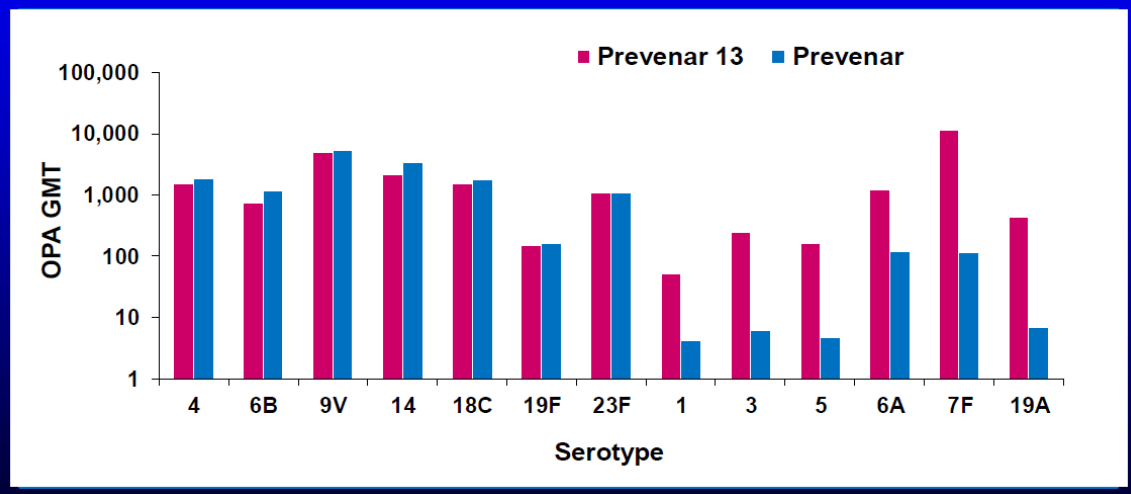
PCV13 目前在第三期臨床試驗計畫主要是針對時程以及使用劑次進行研究，目前正進行之非劣效性實驗研究如下：

- (1) 評估不同劑量的時程，包括有 3p+1(3 劑基礎劑+1 劑追加劑)、2P+1(2 劑基礎劑+1 劑追加劑)、3p+0(3 劑基礎劑)。
- (2) 對於年紀較大之前未曾接種者應給予 1 或 2 或 3 劑。
- (3) 之前曾經打過 PCV7 之兒童以 PCV13 追補。
- (4) 與其他疫苗(例如五合一、MMR、B 肝、水痘、腦膜炎球菌等)同時施打之免疫反應。
- (5) 評估所有實驗之安全性。
- (6) 評估在不同國家的安全性和免疫原性。
- (7) 其他的研究包括：血清型置換、針對高危險族群的研究以及有效性 (effectiveness)。

在評估接種後抗體之血清濃度試驗結果顯示，經過嬰兒期 2 個月、3 個月、4 個月接種之系列，之後給予追加接種，則不論何種疫苗之血清型，抗體濃度均顯著上升。以 OPA 而言，嬰兒期 2 個月、3 個月、4 個月接種之系列後，功能性抗體的活性很高。



## Functional Antibody Activity (OPA titers) With Prevenar 13 Compared With Prevenar After the Primary Infant Series†



結合型肺炎鏈球菌疫苗結論：

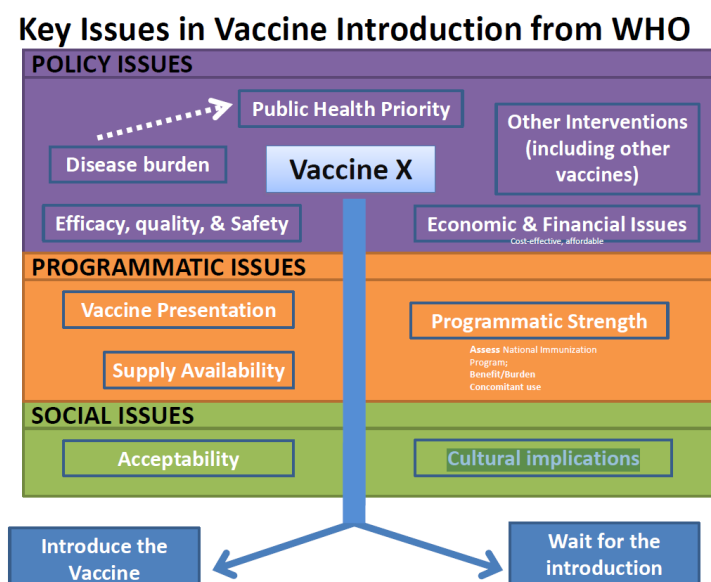
- 一、PCV7 對 IPD、肺炎和中耳炎之功效和效力已被證實。
- 二、用來支持其上市的有效性證據係基於：臨床功效研究以及免疫學標準(例如：ELISA 和 OPA)
- 三、PCV13 已經在許多國家被核准上市使用於兒童和成人，其對 13 種血清型的 IPD 有效。
- 四、OPA 可能是更適合被用來評估肺炎鏈球菌疫苗對成人具功效的依據。
- 五、為了促進疫苗之發展，允許生產可能可改善免疫原性之新的疫苗。
- 六、對於肺炎鏈球菌疫苗可能對非莢膜抗原免疫力沒有功效，關於此點可能必須要進行臨床功效的評估。
- 七、對新疫苗的衝擊進行持續性監測仍是必要的。

## Session 14: Models of accelerating the introduction and development of HPV Vaccines

### 內容摘要：

理想的疫苗導入模式要能適合需求。WHO 認為當某疫苗要導入時其關鍵問題為政治問題 (policy issues)：包括疾病負擔、公共衛生的優先性、疫苗功效品質和安全性、其他介入措施(包括其他疫苗)、以及經濟和財政問題包括成本效益以及是否可負擔；計畫上的問題 (programmatic issues)：包括要如何介紹此疫苗、是否可獲得支援、計畫的強度(包括評估國家的免疫計畫、利益/負擔以及是否可以或如何與其他疫苗併同使用)；社會問題 (social issues)：民眾的接受程度、文化的影響。

必須評估以上幾項關鍵性議題(政治問題、計畫問題、社會問題)後，最後才會決定導入疫苗或等待適當時機再導入疫苗。



以 HPV 疫苗為例：

HPV 為傳染病會造成癌症，感染後變成癌症大約要 10-30 年，其發現的方法為早期偵測。它是性傳染病，標籤化，有宗教上的問題，病毒有幾種高危險致癌的類型，HPV 16, 18 疫苗可提供 70-80%保護力。疫苗是有效的、安全性的但是篩檢仍必須進行，且疫苗昂貴。接種疫苗不是預防 HPV 的唯一方法，應包括健康的生活型態 (性行為)以及早期篩檢早期治療等。

以菲律賓的 HPV 防治為例，其執行的原則如下：

運用對子宮頸癌有展望的政府和私人單位的個人和組織的網絡；建立社區的量能進行單一的有品質的訪視，提供健康生活型態和疫苗的服務；研究即時的政策；倡導和新聞宣傳活動；創造好的方式讓子宮頸癌的預防網絡能持續。

其建立的宣傳標語為：Cervical Cancer Prevention Network Program(CECAP)

能讓菲律賓女性有**自信 (Confident)**：女性可以控制自己的身體，且已經可以克服與子宮頸癌相關的標籤化。**活力化的 (Empowerment)**：知識就是力量，女性對子宮頸癌的危險性和症狀是有警覺的以及有足夠知識的。她知道自己必須保持健康以及去健康照護中心進行篩檢。**被鼓勵的 (Courage)**：女性不害怕面對篩檢結果。她知道可以獲得治療，因此篩檢是她可以繼續存活的機會。

**有自信的 (Assertiveness)**：女性可以自由發言，可以分享她的點子以及教導其他女性如何保護自己預防子宮頸癌。藉由提供他人適當的資訊可以拯救其他人的生命。**堅忍不拔 (Perseverance)**：即使被診斷為子宮頸癌，她仍是可以忍受的，仍舊充滿希望以及讓生命很充實。

由於每天有 8 位菲律賓女性死於子宮頸癌，占癌症死亡第二位，2/3 診斷時已是晚期。因此衛生部門進行評估，發現之問題為：

國家的子宮頸癌防治計畫未落實執行以及資金不足；缺乏願意奉獻的領導人；沒有好的設施；缺乏警覺性；沒有良好的監測；沒有中介的衛生系統。

其解決方式為：有組織的計畫；有持續的經濟資源；對國家級地方層級的領導人倡議；建立全國性的資料庫；適當的監測；負責和更新宣傳活動。

當女性罹患子宮頸癌時失去生育能力；需要經費進行治療；經濟困難；憂鬱焦慮害怕；失去女性角色如姊妹、朋友、女兒、愛人、妻子和母親。

因此衛生單位協助解決這些關心的事：包括建立子宮頸癌篩檢計畫；在資源不足地區一對一訪視提供諮詢、篩檢和治療；健康教育健康的生活型態，包括改變性行為、運動、減輕壓力、恰當的飲食、適當休息、定期健康檢查；接種 HPV 疫苗，提供適當的資訊讓女性自己做決定是否願意接種。

除了教育以及對民眾宣導，也對健康照護者包括醫師、護士、助產士等進行子宮頸癌治療、篩檢、成為諮詢者以及對治療者進行後續之追蹤與評估的訓練。其他包括定期會議評估及解決問題、透過書面考試學習等以持續評估確保所提供的健康照護品質；建立持續發展的夥伴關係，並與合作夥伴和利益相關者訂定協議，確立其在計畫中扮演之角色和應負起之職責。辦理年度會議分享成果創新與創造力。倡議和新聞宣導：利用社區的力量或媒體等進行宣導。切記在做宣導前服務的点必須先到位。

結論：

1. 計畫推動前必須進行全面性考量。
2. 在現有的衛生照護系統下導入此計畫。
3. 有 1-5 年可達到的任務、目標以及可行的年度計畫目標。
4. 社區應有計畫以及友持續性的資金挹注。
5. 計畫應該要有主要的工作團隊對要產出的目標努力以及應有監測和監督機制。
6. 倡議、媒體宣導和研究要放在對的地方。
7. 研究可以幫助確定此社群最佳的系統。

| Keynote Speech and Closing<br>Chairperson: Christian Loucq |      |                                                            |                                                                    |        |
|------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------|
| 0930                                                       | 1030 | Vaccine Research and Development: Past, Present and Future | Gregory Dudley Hussey<br><i>Professor, University of Cape Town</i> | TAB 29 |
| 1030                                                       | 1050 | Coffee Break                                               |                                                                    |        |
| 1050                                                       | 1150 | Closing Ceremony                                           | Christian Loucq                                                    |        |
| 1150                                                       |      | Lunch                                                      |                                                                    |        |

第六天課程主要為介紹疫苗發展之過去、現在與未來，以及進行結業式。

## Vaccine Research and Development Past, Present and Future

### 內容摘要：

過去用於發展發展活性減毒疫苗之策略，使用之發展策略如：

使用相關之動物病毒(1789年之天花)

化學減毒(1881年→炭疽；1985年→狂犬病)

細胞外管道(1927年→BCG；1935年→黃熱病)

細胞培養(1962年→OPV；1963年→麻疹；1971年→腺病毒；1995年水痘；2005年→輪狀病毒)

適應寒冷的細胞培養(1969年→德國麻疹病毒；2003年→活性流感)

營養缺陷型(1989年→Ty21a 傷寒)

重組(2003年→活性流感；2005年→牛人基因重組輪狀病毒疫苗)

過去用於發展不活化疫苗，使用之策略如：

不活化之全細胞組織(1896年→傷寒和霍亂；1897年→鼠疫；1926年→全細胞百日咳；1938年→流感；1955年→不活化小兒麻痺及A肝)

次單位疫苗(1944年→日本腦炎；1970年→流感；1960年→炭疽；1976年→細胞培養狂犬病)

類毒素(1923年→白喉；1927年→破傷風)

莢膜多醣體(1974年→腦膜炎球菌；1977年→肺炎鏈球菌；1995年→傷寒)

蛋白莢膜多醣體(1987年→Hib；2002年→肺炎鏈球菌和腦膜炎球菌)

純化或重組蛋白(1986年→B型肝炎；1996年→非細胞性百日咳)

### 由微生物之 DNA 或 RNA 發展疫苗之新策略

重組蛋白產物→B肝、百日咳類毒素、CMV

由相關媒介攜帶活性重組基因→黃熱病中的登革熱基因；BCG中的MTB基因。

由病原體的重組基因合併載體→HIV；CMV

複製缺陷行顆粒→HPV；SARS

裸DNA質體(Naked DNA plasmids)→HIV

使用DNA和/或帶菌者之免疫加強→HIV；瘧疾；TB

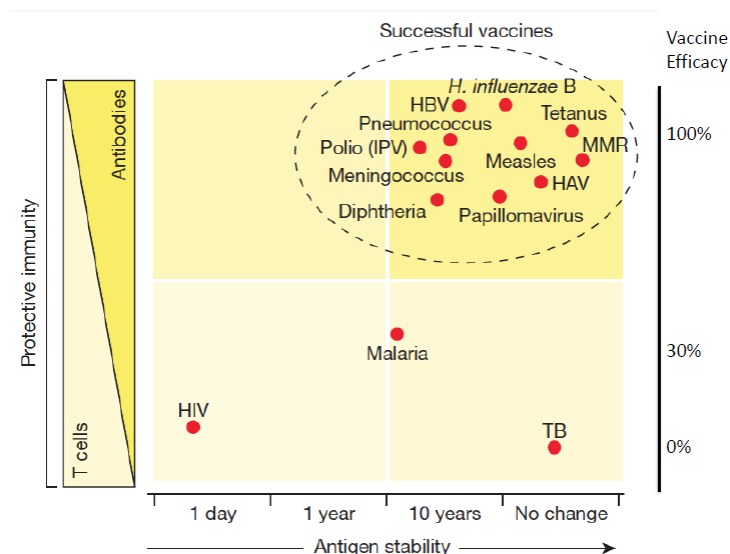


逆轉病毒學→B 型腦膜炎球菌

合成胜肽→癌症；CTL 疫苗

合成莢膜多醣體→Hib

好的疫苗應該保護性的免疫力高(有較高的抗體)，疫苗的效力高，抗原穩定性維持的時間久，這些疫苗例如：MMR、Measles、IPV、肺炎鏈球菌疫苗、白喉、HBV、HPV、Hib B 等。而目前較差的疫苗可產生免疫保護力及疫苗效益差之疫苗則包括：TB、瘧疾、HIV 疫苗。



### 瘧疾疫苗試驗

RTS,S 疫苗是一種以單一寄生蟲抗原為基礎的 subunit 疫苗，結合 AS01 蛋白，目前正於 sub-Saharan African 國家進行第三期臨床試驗評估。

對於 5-17 個月兒童一年之追蹤研究資料顯示與控制組比較第一次感染之發生率降低 55%，可降低 47% 嚴重瘧疾之發生。

對於 6-12 週大嬰兒，第一次接種後 14 個月，第一次有臨床病灶之瘧疾可減少 30%，對嚴重瘧疾之疫苗效益為 26%。

### RTS,S 疫苗長期之免疫力追蹤

根據 Kilifi study 之 2 第二期研究，經過 4 年對 5-17 個月大幼童進行追蹤，一年後疫苗效益由 44% 降至第四年 0%。

瘧疾高暴露幼童之疫苗效益為 16%，低暴露幼童之疫苗效益為 45%。

### HIV 疫苗第三期臨床試驗

重組蛋白(HIV gp120)與鋁鹽結合。但是這支疫苗對於 MSM 和藥癮注射者的 HIV 預防失敗。(Flynn JID 2005)

重組腺病毒第五型疫苗，包含 HIV gag, pol 和 nef 基因，目的要能刺激細胞性免疫反應來控制感染。(Buchbinder, Lancet 2008)

但是對於 MSM 之 HIV 預防或控制失敗沒有任何效果。

RV-144 疫苗提供首要訊號來預防人類 HIV 感染，在 HIV 中度危險之地區之異性戀者疫苗之效果為 31.2%。(Rerks-Ngarm. N Engl J Med 2009)

### 系統生物(systems biology)疫苗

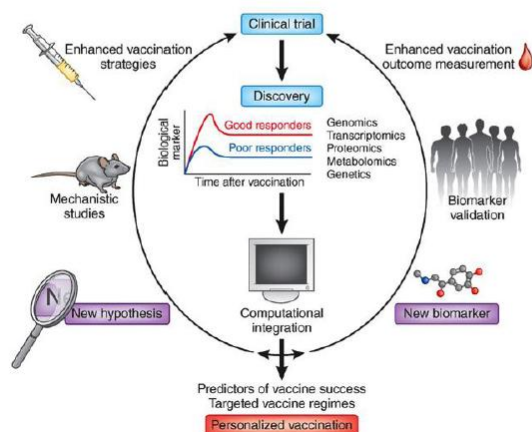
是一種以生物學為基礎之跨學科領域，著重於生物系統內複雜的交互作用，使用更全面的角度還原生物醫學研究，系統生物學提供了一個獨特的可能性，就是分析疫苗接種後之複雜事件與交互作用，有可能使新疫苗之發展與測試更有效率及更快速。

### 系統生物學應用於疫苗之發展

臨床試驗-->發現-->測量疫苗接種後時間與生物學標記之反應-->將資料輸入電腦進行資料整合後，有三條路徑：

- (1)-->疫苗成功之預測因子/疫苗接種對象-->個人化之預防接種
- (2)-->形成新的假說-->機轉研究-->強化預防接種策略-->回到臨床試驗
- (3)-->發現新的生物標記-->進行生物標記之驗證-->加強預防接種結果之測量-->回到臨床試驗

### Systems biology approaches in the vaccine development



### 疫苗之使用方式

疫苗的發展、應用、儲存和各時程使用劑量必須要更簡單化，如此才能更適合低收入和中收入國家的真實情況。以往疫苗的給予方式為口服或注射，雖然 autodisable syringes 已經減少了針與針筒之使用，但是廢棄之針具仍造成 HCW、病人和社區之危險。因此近年開發了經皮疫苗給予系統之其他技術，包括：電穿孔(electroporation)--利用單次或多次短暫脈衝的方法，增加瞬間的穿透性。

電離子透入(Iontophoresis)--加強離子或電流傳輸通過生物膜，透過直接或週期性以適當的電極性通過電解質溶液。

超音波導入(Sonophoresis)--利用低頻音波破壞膜的結構加強物質的穿透

噴射注射器(Jet injection)--利用壓力將物質送入皮膚之工具  
貼片配方(Patch formulation)--促使抗原穿透皮膚之工具  
微針頭(Microneedles)--能產生足夠大的傳送通道使蛋白質和納米粒子，但是能夠避免疼痛的工具。  
納米粒子(Nanoparticle)--納米生物交互作用，結果可讓毛囊打開。  
脂質基礎囊泡(Lipid-based vesicles)--納米生物交互作用，與 SC 靈活的雙層混合，並且破壞它。

## 肆、心得

預防接種為公共衛生學上除乾淨飲用水外對傳染病預防上最具經濟效益之作為，然而因為預防接種做的好，疫苗可預防疾病顯著減少，使有些疾病已近乎根除，疫苗受重視程度也隨疾病發生數少而降低；然而隨疫苗生產技術日新月異，疫苗品質及安全性之提升，因此疫苗價格越來越高，政府單位每年必須編列相當的經費支應且預算逐年增加，因此就會出現疾病發生率那麼低為何要花費龐大費用購買疫苗之意見，與參加學員交流後，發現其他國家也出現同樣的問題，尤其是非 GAVI 資助疫苗之國家，因此要如何利用有利證據說服標的群眾疫苗是一項投資而不是支出，是每一個國家疫苗工作者都必須思考與突破的問題。

新疫苗之導入必須在花費與結果間取得平衡，除疾病負擔、疫苗功效及安全性、疫苗貨量之供應及目前已存在或可取代之疫苗、費用與財政上是否可持續之考量外，在資源有限之情況下，當國家有其他競爭性的政策時，疫苗之經濟成本效益研究則扮演了決定性的角色，因此，在政府財政資源有限之情況下，應有專業且公正之第三者於疫苗導入前先進行經濟效益評估，才能最大化疫苗效益。

疫苗安全性議題在疾病發生率愈來愈低的情況下，以及不良反應監測機制較完整之情況下一直被提出質疑，因此 WHO 定義了疫苗不良反應事件以及評估的步驟，當疫苗接種率高使疾病發生率降低後，可能因為疫苗不良反應事件影響接種率，當不具免疫力人群逐漸增加時，即可能爆發流行，此對疾病之根除或消除無疑造成衝擊，因此當疫苗不良反應事件發生時適當的溝通與處置重拾民眾對疫苗之信任將影響未來疫苗之接種率與防疫工作。

疫苗之知識日新月異，近十年來很多新的疫苗或多合一疫苗陸續被開發與上市，必須隨時注意疫苗發展進度與其他國家新疫苗導入訊息才能跟上國際上疫苗可預防疾病防治之腳步，藉由參加類似課程亦可對國際上新疫苗之研發與進度有進一步之了解。

台灣預防接種工作之推展與執行成效相較於其他國家毫不遜色，講師之一的 Dr. Pearay L Ogra 於課後的言談間亦對台灣的預防接種工作表示讚許，且國內目前推動之幼兒 PCV 接種計畫，雖落後歐美國家但優於亞太鄰近國家，因為日本、韓國及泰國雖然也非常想導入 PCV 疫苗但迄至今年尚無法順利將 PCV 疫苗導入幼兒公費疫苗，可見就疾病防治疫苗接種業務方面，台灣一直跟隨著全球之趨勢，惟仍要持續吸收國際疫苗新知，與其他國家經驗，並確保疫苗供應財源穩定，才能維持及提升預防接種的成效。

## 伍、建議

- 一、疫苗知識日新月異，國際上新疫苗不斷研發上市，為持續吸收國際新的疫苗資訊，建議疫苗相關工作者可多參加國際組織舉辦之疫苗相關課程，以建立對疫苗本身、疫苗研發過程、疫苗導入、宣導與上市後監測等之認知。
- 二、目前國際上新疫苗或多合一疫苗不斷被研發上市，疫苗種類愈來愈多，高價疫苗愈來愈多，在國家財政資源有限之情況下，新疫苗之引進必須與其他政府政策相互競爭，因此新疫苗引進前會先進行經濟效益評估，建議新疫苗引進前由專業公正之第三者進行經濟效益評估，以最大化疫苗效益。