

**出國報告 (出國類別：開會)**

**參加 2013 年亞洲區世界疫苗大會  
(World Vaccine Congress Asia 2013)**

**出國報告**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林意筑副研究員

派赴國家：新加坡

出國期間：102 年 6 月 16 日至 6 月 21 日

報告日期：102 年 8 月 30 日

## 摘要

研發與製造疫苗是預防與控制傳染性疾病最有效的方法，近年來陸續爆發 SARS、H1N1、H5N1 及 H7N9 疫情，世界各國逐漸倡議疫苗本土自製政策，藉由扶植疫苗產業發展，確保國內疫苗穩定供應機制。

因應公共衛生需求及疫苗開發技術推陳出新，TERRAPINN 於 6 月 17 日至 6 月 20 日假新加坡舉辦為期 4 天的「2013 年亞洲區世界疫苗大會(World Vaccine Congress Asia 2013)」，就新興傳染性疾病、新興疫苗研發、製造流程與技術改進、非臨床試驗執行項目及時程規劃、臨床試驗設計與成果、疫苗廠 cGMP 規範等議題，進行熱烈分享與討論。與會者包括各國官方代表、疫苗製造商、學術及研究單位等，我國亦受邀請演講「Advancing regulatory convergence in Asia with international standards」，介紹疫苗運送之冷鏈(cold chain)管理成果。

本次會議除了有助於了解各國疫苗研發最新進展，並能與各國產官學研界建立良好互動關係，實屬難得機會。

## 目次

摘要-----	1
目的-----	3
過程紀要-----	6
心得與建議事項-----	21

## 目的

由於全球化與國際交流日益頻繁，新興傳染性疾病(communicable disease)很容易迅速擴散，對全球或區域之公共衛生帶來新的挑戰，對人類的身體及精神、社會的健康及安寧，更是極大的威脅。近年來，亞洲地區陸續爆發 SARS、H5N1 禽流感及 H1N1、H7N9 新型流感疫情，國內亦出現狂犬病病例，因此若能快速研發與製造疫苗，有效降低疾病發生率及致死率，是控制或預防傳染病最有效的方法。隨著世界各國逐漸倡議疫苗本土自製政策，我國也制定多項補助、獎勵、輔導等政策，藉由扶植疫苗產業發展，確保國內疫苗穩定供應。

TERRAPINN 是專門舉辦國際研討會或教育訓練之機構，每年定期舉辦 3 場疫苗研討會，並且不定期辦理疫苗教育訓練課程。一般而言，每年 3-4 月該機構會在美國舉辦盛大之世界疫苗大會(World Vaccine Congress)，主題偏重於新興疫苗開發、新技術介紹、新管理法規介紹；每年 6-7 月該機構會在亞洲舉辦亞洲區世界疫苗大會(World Vaccine Congress Asia)，偏重於疫苗產品訊息交換、疫苗採購、輸出入等管理；每年 9~10 月在歐洲舉辦歐洲區世界疫苗大會(World Vaccine Congress Asia Europe)。今(2013)年 6 月 17 日至 6 月 20 日 TERRAPINN 假新加坡舉辦為期 4 天的「2013 年亞洲區世界疫苗大會(World Vaccine Congress Asia 2013)」，議題包含：新興傳染性疾病介紹、新興疫苗研

發、製造流程與技術改進、非臨床試驗執行項目及時程規劃、臨床試驗設計與成果、疫苗廠 cGMP 規範等。與會者包括各國官方代表、疫苗製造商、學術及研究單位等，我國亦受邀請演講「Advancing regulatory convergence in Asia with international standards」，分享疫苗運送之管理成果。

在議程規劃涵蓋以下重點：(一)亞太地區新型流感之預防 (Influenza Preparedness in Asia-Pacific)，就亞太地區新型流感疫情及疫苗接種率、保護效果，進行報告及討論。(二)由動物傳染病造成之新型流感 (Influenza as Zoonotic Disease)，禽流感、豬流感等動物傳染病，就其基因演變，動物疫苗研發策略，進行報告及討論。(三)流感疫苗之研發製造新技術 (Influenza Vaccine Innovation)，例如：減毒疫苗 (live attenuated vaccine)研發、類病毒顆粒(virus-like particle)疫苗、改進純化技術等議題。(四)以公共衛生需求之觀點，討論疫苗發展優先順序 (Public Health Priorities in Vaccine Development)。(五)對醫療迫切需求疾病之疫苗發展聯盟策略 (Aligning Vaccine Development Strategy With Unmet Medical Needs)，就 Malaria, Dengue, EV71 等新興傳染性疾病，進行疫苗研發聯盟策略討論。(六)擴大疫苗接種之免疫保護效力 (Expanding Immunization Coverage)，討論常規疫苗接種之品項、接種率及保護力。(七)亞洲地區合作結盟策略以促進疫苗發展 (Alliances

and Partnerships in Driving Vaccine Development in Asia)。(八)新興疾病疫苗之發展 (Vaccine Development for Emerging Disease in Asia)，就腸病毒、水痘、AIDS 等疾病之疫苗發展，進行報告討論，我國亦受邀請分享「Advancing regulatory convergence in Asia with international standards」。(九)疫苗供應與生產 (Expanding Vaccine Supply and Production)。(九)新興疫苗研發策略與非臨床試驗規劃 (Pre-clinical Vaccine Development and Innovative Vaccine Development Approaches)，就疫苗非臨床試驗設計、佐劑、不純物殘留量及污染物等，進行報告及討論。(十)疫苗製造廠之規劃 (cGMP Vaccine Manufacturing)。

## 過程紀要

### 一、行程簡介：

6月16日	台北出發前往新加坡
6月17日	World Influenza Congress Asia 2013
6月18日	World Vaccine Congress Asia 2013 (Day 1)
	Welcome Cocktail Reception
6月19日	World Vaccine Congress Asia 2013 (Day 2)
6月20日	Post-conference Workshop: cGMP Vaccine Manufacturing
6月21日	新加坡啟程返回台北

## 二、內容說明：

### (1) 亞太地區開發新型流感疫苗之挑戰

#### 1. 提升疫苗接種率及疫苗產量

依據 VACCINE (2003) 期刊統計各國流感疫苗接種率之資料，加拿大平均每 1000 人有 350 人接種疫苗，為全球最高；其次為美國(256 人)、荷蘭、英國、德國、奧地利、西班牙、法國、比利時、冰島、義大利、韓國(147 人)、愛爾蘭、澳洲、葡萄牙、瑞典、希臘、匈牙利、丹麥、俄羅斯、智利、日本(109 人)、芬蘭、阿根廷、巴西、挪威、瑞士、波蘭、台灣(58 人)、南非、香港...，數據顯示在亞洲地區之疫苗接種率普遍比歐美地區低，如何提升流感疫苗接種率，是亞洲各國防疫政策一大挑戰。

全世界有 157 個國家具有研發製造疫苗之能力，但 75% 疫苗供應及使用仍來自少數幾個個國家，例如：美國、日本、德國、法國、義大利等。尤其是亞洲地區，政府單位常面臨疫苗供不應求的現象，因此，如何提升疫苗產量並快速生產「大量」且「便宜」的疫苗，是重要議題。

#### 2. 合作建立疫苗製造平台

不同地區對疫苗種類需求不同，例如：亞洲地區特有腸病毒、登革熱、軀弓熱(Chikungunya)等病例，是歐美地區較為少見之傳染病。



因此，亞洲地區共同合作建立疫苗製造之平台，是有其必要性。

### 3. 精進疫苗研發技術

目前歐美先進國家疫苗研發技術已有大幅進步，從傳統雞胚胎蛋製程疫苗；或動物為基礎(animal-base vaccine)製造之疫苗(指日本腦炎疫苗)，逐漸進步細胞培養製程疫苗；基因工程技術所合成病毒顆粒疫苗。其中，細胞製程疫苗之細胞選擇，從微生物、動物細胞，擴大至植物細胞，可以降低病毒交叉感染之風險。此外，就劑型而言，已由傳統肌肉注射劑演進成鼻腔噴霧劑，大幅降低施打疫苗之不適感。佐劑之開發更是推陳出新，尤以 Squalene 類佐劑開發為常見。因此，亞洲地區政府應輔導廠商精進疫苗研發技術，以符合國際趨勢。

### 4. 臨床試驗評估指標

現階段新型流感疫苗臨床療效性(efficacy)之評估指標，仍以季節性流感疫苗之紅血球凝集素抑制反應試驗(Hemagglutination inhibition assay, HI assay)之血清陽轉率(seroconversion rate)、幾何平均效價增加倍數(Mean geometric titer increase fold，又可稱為 seroconversion factor)、血清保護率(seroprotection rate)為審查核准之要件。但 HI assay 檢測方法對 B 型流感病毒、H5 及 H7 病毒株之敏感性較弱，且再現性(reproducibility)不佳，各國藥廠逐漸採取新式檢測方法(例如：微中和試驗(microneutralisation assay，MN assay)，

目前 WHO 已公告 MN assay 標準執行流程與步驟，但對於要達多少才具有保護力，尚未有定論，這是目前各國法規單位所面臨之挑戰。

## (2) 由業界帶動亞洲地區疫苗發展

IFPMA(International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations)是全球性製藥界聯盟，其下全球流感疫苗供應特別工作小組 IVS ITF (Influenza Vaccine Supply International Task Force)，亦在本次會議演講「Industry contribution to tackling the influenza treat in Asia」，藉由結合國際疫苗廠商之力量，以研發及生產對抗流感之疫苗為優先。

世界衛生組織(WHO)疫苗接種策略專家諮詢委員會(SAGE)於 2012 年建議有五類族群應優先施打季節性流感疫苗，包括：孕婦、醫療人員、5 歲以下(特別是 6-23 個月)幼兒、老年人、免疫力低落之病人。然比較 2008-2011 各國疫苗接種率，亞洲地區明顯較低，歸納可能原因為缺乏疫苗接種利弊得失之教育宣導、害怕疫苗所造成不良反應、價格等因素。因此業界及政府聯盟合作，共同預防季節性流感，是必要策略。

目前季節性流感疫苗株之建議與篩選，係由 WHO GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System)負責；疫苗施打計劃、法規、安全追蹤評估，係由各國政府單位自訂；講者特別介紹全球疫苗供應組織(例如：Global Action Plan for Influenza Vaccine，簡稱 GAP)，

負責疫苗供應規劃，藉由業界聯盟合作以減少季節性流感疫苗短缺等問題發生。GAP 為增進全球流感大流行疫苗產能，降低大流行期間疫苗供需之間的落差，設計各種資源分配與使用機制，並鼓勵業界研發新技術，增加疫苗製造產能。

### (3) 藉由監測動物流感病毒預防人類大流行發生

不同物種其傳播的流感病毒會有差異，以豬為例，其主要傳播病毒為 H1N1、H1N2、H3N2、H4N6、H5N1 病毒；貓則為 H5N1 病毒；雞為 H5N1、H7N7；飛禽類範圍最廣，H1-15；N1-9 皆會傳播。因此若能透過主動監測動物間流感病毒之傳播型態，可以提早預防人類流感大流行發生。

中國大陸於 2013 年 3 月 31 日首先公布 3 例(上海市及安徽省)人類感染 H7N9 禽流感病毒確診病例，隨後又陸續公布 H7N9 確診及死亡病例，迄今累積共有 133 例(43 例死亡)，確診病例中多數曾接觸禽鳥(包含雞隻)，臨床表現多為嚴重肺炎。進一步分析 H7N9 病毒特性，此病毒是來自三種禽類流感病毒融合而得，H 基因來自 H7Nx 病毒；N 基因來自禽類 H11N9 病毒；病毒之 internal genes 則來自 H9N2 病毒。推估病毒特性，H7N9 病毒對哺乳類動物是具有高度傳染力，對 Oseltamivir (Tamiflu®) 具敏感性。

#### (4) 佐劑介紹

疫苗之作用原理是先藉由預先接觸少量的致病微生物(病毒、細菌、類毒素)，誘導人體免疫系統辨識該微生物，並且產生微量抗體，當下次遇到大量微生物攻擊時，可以迅速誘發產生大量抗體，啟動免疫反應，消滅外來微生物。但是並非疫苗對於全部的人都有保護力，也不是所有疾病的萬靈丹。有些族群(例如：嬰幼兒或老年人)的免疫系統太弱，可能無法誘發足夠的抗體以產生保護力，因此疫苗需要額外添加佐劑 (adjuvant)，增強免疫反應及提升保護力。傳統佐劑有 LPS、Oil emulsion、Alum、DNA、RNA，最常見不良反應是局部注射部位產生紅、腫、熱、痛，其次有發燒、過敏等不適等症狀。目前最常用於疫苗之佐劑有 Alum、Squalene emulsions (MS59、AS03)、Advax (Delta insulin)，以 Squalene emulsions 類產生整體免疫反應效果最好，但是近期文獻報導指出，Squalene emulsions 之 AS03 會產生發作性嗜睡病 (Narcolepsy) 不良反應，美國 FDA 初步決議考量施打疫苗之利與弊，仍維持疫苗之上市使用，並持續監測 AS03 相關報導，必要時進行再評估。另外，Advax (Delta insulin) 誘導 B/T cell 效力最高，初步動物試驗及早期臨床試驗證實 Advax (Delta insulin) 安全性及增強免疫力之有效性，結果符合 WHO 及歐盟法規之需求，目前仍屬研發階段，尚未有添加 Advax (Delta insulin) 產品核准上市使用。

#### (5)各國防疫及疫苗生產現況

越南：分析 2012 年越南傳染病發生之死亡案例，以狂犬病(Rabies)造成 92 例死亡最為嚴重；其次為登革熱(Dangue)79 例；腸病毒(Hand, Foot and Mouth)45 例；新型流感(H5N1)20 例；瘧疾(malaria)6 例。目前越南幼兒常規接種疫苗種類(The Expanded Program on Immunization, EPI) 包括：Tuberculosis, Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Polio, Measles, Hepatitis B, Japanese Encephalitis (JE), Cholera, Typhoid, Haemophilus Influenza type B (Hib)。越南期望透過與國際疫苗廠合作，未來可以將 Rubella vaccine, Rota vaccine, Influenza vaccine, Pneumococcal Vaccine, HPV... 納入常規接種疫苗，並且期望國際廠商能研發登革熱、腸病毒、瘧疾等新興傳染性疾病疫苗。

泰國：泰國所施打疫苗之來源主要為輸入，以 GSK, Sanofi, Pfizer, Merck, Novartis, MSD 居多數。然而因常規預防性之疫苗獲利較微薄，廠商計畫逐漸停止或減少疫苗生產，對大量仰賴輸入疫苗之國家，其疫苗採購更為困難，並且常發生疫苗短缺之問題。以 H1N1 疫苗為例，當大流行發生時，許多先進國家早與廠商簽訂合約關係，有大流行發生時須優先提供充足疫苗使用，但是對亞洲國家(例如：泰國)而言，在大流行時要獲得充足量疫苗供應，是一大難題。另外，對於新興疫苗(Pneumococcal

Vaccine, HPV...)因價格昂貴，政府及多數民眾較難以負擔。泰國政府努力鼓勵國內廠商自行研發疫苗，目前泰國已有 4 家疫苗廠，研發中的疫苗有 13 種，包含登革熱(Dengue)疫苗、日本腦炎疫苗、HIV 疫苗、軀弓熱(Chikungunya)疫苗、HBV 疫苗、流感疫苗等。

印度：疫苗是施打於健康人，因此疫苗之品質、安全性、有效性格外重要。為了能確保疫苗之品質、安全及療效，若疫苗上市後變更佐劑、賦形劑、配方等，政府都會要求業者必須執行非臨床毒理試驗，及(至少千人規模)臨床試驗，並且須於核准前提出上市後風險管理計畫書，監控大量使用後常見或少見之不良反應，並且還要分析研究接種疫苗之利與弊(Benefit & Risk)，提供政府評估施打疫苗之參考。印度講者同時也分享 WHO Vaccine Prequalification 經驗，WHO 為了全人類健康及公衛需求，制定疫苗預審制度(prequalification)，以確保疫苗品質、安全、療效符合國際標準，並提供第三世界國家疫苗採購之參考。有幾項原則須要遵循，首先國家衛生主管機關須先經過 WHO 的 NRA ( National Regulatory Assessment)認證，確定國家衛生主管機關是依據國際標準進行疫苗審查。進一步 WHO 會進行實地稽查(site audit)疫苗製造廠，監測疫苗之生產過程及品管機制(Production process and quality control)，確認疫苗製造過程遵循 GMP，並能產生品質一致(consistency)

產品。最後 WHO 還會隨機抽查檢驗疫苗，檢驗確認疫苗產品符合檢驗規格(Specification)。另外，WHO 亦制定年報機制(Annual Reporting)，疫苗產品若有變更，需執行安定性試驗，並且於年報中敘述變更及安定性試驗結果。必要時，WHO 會進行 Re-assessment(再評估)。

#### (6) 新穎疫苗研發技術

基因工程疫苗：亞洲地區流行之傳染病與歐美地區不同，例如：腸病毒 EV71、日本腦炎 Japanese encephalitis (JE)、軀弓熱 Chikungya；甚者同一種疾病(例如：季節性流感)，也常因地域性不同而有不同病毒株，因此亞洲地區極需要發展疫苗自行製造之技術平台。當前最熱門且新穎之疫苗研發技術平台是 Recombinant DNA technologies 基因工程疫苗，優點是可以迅速量產疫苗、療效較佳、安全性高、製程簡易、價格低廉、具彈性(同一製程可以生產多樣疫苗)。舉例來說，傳統雞胚蛋製程價格成本(capital cost: \$400M)；細胞培養製程價格成本(capital cost: \$1.2B)；基因工程疫苗價格成本(capital cost: \$40M)，並且從取得病毒 DNA 序列後至純化，只需要 19 天，就可以得到類病毒顆粒(Virus-like particle, VLP)，對於大流行緊急時期，可以迅速、有效、便宜得到大量疫苗。目前 Medicago 公司已生產並獲得 H7N9 動物疫苗相關免疫性資料。

清除宿主細胞 DNA 技術：不管是疫苗或是蛋白質生物藥品，在研發製造過程都需要清除宿主細胞 DNA 或蛋白質等物質。WHO Expert Committee 指出，DNA 會使產品變得黏稠，視為汙染物(或稱不純物)，必須設法降至最低。法規單位對殘餘 DNA 量(Residual DNA content)訂有明確規定，美國 FDA 規定 DNA reduce size ( $<200\text{bp}$ ) and amount ( $<10\text{ng/dose}$ )。歐盟 EMA 依據不同細胞制定不同標準，Vero and MDCK 細胞 DNA amount ( $<100\text{ pg/dose}$ )；CHO 細胞 DNA amount ( $<10\text{ pg/dose}$ )。傳統清除 DNA 方法有 Precipitation, Treatment by 鱖-propiolactone (BPL), Chromatographic Methods, Nuclease Treatment, Tangential Flow Filtration (TFF), Adsorptive Depth Filtration。Meck 公司開發新產品，Millistak<sup>+</sup>®是利用 Adsorptive Depth Filtration 原理清除 DNA 的方法，可以清除 50-90% DNA 量。Benzonase®是利用 Nuclease Treatment 原理清除 DNA 的方法，可以在 4 分鐘內清除將近 100% DNA 量。ChromaSorb®是利用 Chromatography 原理清除 DNA 的方法，可以清除將近 100% DNA 量。

基因反轉技術：疫苗製程可來自細胞培養技術：MRC-5 細胞(MMR, Rabies)、Vero 細胞(Influenza, Rota, Polio)；E Coli 或 Yeast 發酵培養(Papilloma, Hepatitis B)；雞胚胎蛋(Influenza, Rabies)；動物



(JEV)。基因反轉技術(Reverse genetics)乃將高致病性病毒之基因轉變成 DNA 質體後，將高致病性之基因移除，補上無致病性基因，重組質體可降低病毒致病性，也可誘發人體免疫反應，對抗疾病。

### (7) 疫苗檢驗放行與運送

多數亞洲國家因地理位置處於熱帶潮濕地區，因此疫苗之保存及運送過程，是影響疫苗品質的重要因素。為能確保疫苗品質，疫苗需要經國家檢驗機關逐批檢驗放行(Vaccine Lot Release)，流程分兩部分，第一部分為疫苗檢測，就生物活性(例如：immunogenicity)與安全性(例如：sterility, endotoxin, Abnormal toxicity...) 進行檢驗；第二部分是書面審查，就疫苗製造流程、批次檢驗紀錄等書面資料，進行審核。除了檢驗外，影響疫苗品質的另一關鍵點「溫度」也非常重要，台灣已於 2010 年公告疫苗低溫鏈(cold chain)運送監測相關規範，疫苗在運輸以及保存時，溫度都必需維持在攝氏 2-8°C 之間或是 -15°C 以下，這是採行國際間制訂出的通用標準規範，若是溫度低於或超出規定的溫度範圍，整批疫苗就必須銷毀。為確實達到疫苗低溫鏈運送，需要有溫度監控的設備，目前溫度監控設備具有多元化功能，例如：電子式具有溫度顯示或是警報器裝置，或是具長時間溫度記錄功能等，單位會依據溫度監測結果判定疫苗是否可以繼續使用。

## (8) 疫苗非臨床試驗之評估

疫苗(含佐劑)非臨床試驗之執行，有以下規範可以參考：(一) 歐盟「Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines, June 1998」、「Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use, July 2005 (CHMP/VEG/134716/2004)」；(二) WHO「Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, Nov. 2003」、「Guidelines on the Nonclinical Evaluation of Vaccine Adjuvants and Adjuvanted Vaccines, 2013」；(三) FDA「Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications, Feb. 2006 (CBER)」、「Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, Draft Nov. 2012 (CBER)」；(四) China SFDA「General Principles of Technical Review in Preclinical Safety Evaluation on Preventive Biological Products, GPT2-1, Dec. 2005」；(五) Japan MHLW「Guideline for Non-clinical Studies of Vaccines for Preventing Infectious Diseases (PFSB/ELD 0527-1), May 2010」。上述規範之管理範圍非常廣泛，包含：預防性疫苗、治療性疫苗、佐劑；若依類型分類包括：Polysaccharide vaccines、Recombinant protein vaccines、Live viral vaccines、Inactivated viral

vaccines、Protein (toxoid) vaccines、DNA vaccines 等。上述規範主要提供「新」疫苗研發上市，其動物試驗及體外試驗應如何設計、執行與評估。所謂新疫苗包含新組成、新佐劑、新抗原、新配方。非臨床試驗分三大部分，(一)產品相關之安全試驗(例如：體外細胞或體內動物試驗，必須評估疫苗安全毒性)；(二)製程相關之安全試驗(例如：原料、製程管控、中間物、確效、製程一致性...等)；(三)批次放行檢驗(檢驗規格、純化、品質、一致性、安定性試驗、熱源性試驗...等)。

另外，毒性試驗必須執行單一劑量毒性試驗、重複劑量毒性試驗、局部耐受性試驗、安全藥理試驗、基因毒性試驗、致畸胎試驗、生殖及發育毒性試驗。試驗時程規劃建議三個時程，探索期(exploratory phase)先執行單一劑量毒性試驗、局部耐受性試驗；第一期臨床試驗前動物試驗(pre-phase 1)，須符合 GLP 執行單一劑量毒性試驗、重複劑量毒性試驗、局部耐受性試驗、安全藥理試驗、基因毒性試驗；最後臨床試驗執行期(Phase 1-3)，須符合 GLP 完成所有動物試驗。

一般而言，「單一劑量毒性試驗」可與「局部耐受性試驗」合併執行，劑量選擇建議以人類所使用之劑量(full human dose)肌肉注射於 Rabbit，若產生毒性才往較低劑量調整。毒性試驗指標包含：致死率、臨床表徵、體重變化等，另外，需要進行組織病理切片分析。局部耐受性測試必須於接種後 3, 24, 48, 72 小時，觀察局部是否有紅、腫現

象。重複劑量毒性試驗目的是鑑別毒性反應，必須特別注意給藥劑量、頻率、投與途徑等，應和臨床真正使用方式相近，並且選擇 2 個時間點犧牲動物，第一時間點約施打最後一劑疫苗施打後 3 天，第二時間點為最後一劑施打後 4-13 週。有關於安全藥理試驗，通常不求一定要執行，除非從其他動物試驗觀察到疫苗會影響生理功能(中樞、呼吸、心血管、腎功能、免疫功能)，才需要進一步評估。生殖及發育毒性通常在取得許可證前完成即可，但是臨床試驗收案必須排除孕婦或準備懷孕之婦女。另外，有關疫苗殘留物或汙染物，雖沒有特定法規規範，但可參考 ICH Q3A/Q3B 或 Q3C5 相關規定。

#### (9) 疫苗臨床試驗之評估

疫苗之第一期臨床試驗主要目的為初步評估疫苗之安全性與免疫原性，建議試驗設計 4 組年齡層(3-5, 6-7, 18-49, >50)；40 位受試者(30 位接種疫苗；10 位接種安慰劑)，單一(或多)劑量投與後進行安全性評估，檢測項目可以包括初步之免疫原性評估。第二、三期臨床試驗，主要目的為進一步評估疫苗之安全性與免疫原性，建議試驗設計 4 組分組；1000 位受試者(500 位接種疫苗；500 位接種安慰劑)，單一(或多)劑量投與後進行療效性評估，檢測項目可包括紅血球凝集素抑制反應試驗(Hemagglutination inhibition assay, HI assay)，血清

IgG 及 IgA 檢測，微中和試驗(Microneutralization assay, MN assay)。

進一步建議可執行病毒專一性 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 檢測。

## 心得與建議事項

1. TERRAPINN 是專門舉辦國際研討會或教育訓練之機構，每年定期舉辦 3 場疫苗研討會，及不定期辦理疫苗教育訓練課程。每年 3-4 月在美國舉辦之世界疫苗大會(World Vaccine Congress)較為盛大之，偏重於新疫苗開發或新技術介紹，並且介紹疫苗法規新進展。而 6-7 月在亞洲舉辦之亞洲區世界疫苗大會(World Vaccine Congress Asia)，偏重於國際合作，藉由與國際疫苗廠媒合機會，提供開發中國家足夠疫苗使用。建議未來能爭取機會參加於美國召開之世界疫苗大會(World Vaccine Congress)，更能與國際法規單位交流，開闊視野。
2. 本次會議介紹許多疫苗研發新技術，全球疫苗大廠 GSK、Sanofi、Novartis、Pfizer、Baxter 等皆有派員與會學習與交流，建議國內疫苗廠商或是學研單位也可以積極參加，對我國疫苗研發與製造都有助益。
3. 全球疫苗研發方向趨更多元化，除了預防性疫苗(四價流感疫苗、腸病毒 71 型疫苗、登革熱疫苗、金黃色葡萄球菌疫苗)，許多治療性疫苗(例如：愛滋病疫苗、癌症疫苗)也逐漸展露頭角。我國應鼓勵開發利潤較高產品，以增加國際競爭力。
4. 目前我國公費之「幼兒常規接種疫苗」比起亞洲其他國家屬於比

較完善，顯示政府對於公共衛生用心不遺餘力。另外，對於輪狀病毒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、A型肝炎疫苗、人類乳突病毒疫苗，目前是自費施打，未來也是政府下一步努力目標。

5. 目前我國核准上市疫苗，僅有少部分來自國產疫苗，其餘大部分皆是輸入疫苗。如突然遭遇本土性疫情，或逢國際性疫病大流行等無法掌控之因素造成疫苗短缺，則將威脅國民健康與國家安全。由於今年中國大陸爆發 H7N9 新型流感疫情，各國更加重視疫苗需要本土自製，不但可扶植疫苗產業發展，更可確保疫苗穩定供應機制。相較於其他新藥研發，新疫苗研發上市時程較短，從研發製造、非臨床試驗、臨床試驗、申請查驗登記、取得上市許可證，大約需要 5~6 年時間，是其他新藥研發上市時程之一半。

因此，建立國產疫苗產業，是帶動台灣生技起飛之重要策略。

6. 疫苗研發製造最好能兼顧各種不同製程，除了雞胚胎蛋、細胞培養外，國際疫苗廠也開發利用基因工程、植物細胞等生產疫苗。另外，就是佐劑(Adjuvant)開發，佐劑使用可以增強疫苗之效果，降低成本，國際疫苗廠也相繼努力開發新佐劑。

7. 我國為協助輔導國內研發疫苗，建立「藥品專案諮詢輔導」機制，經申請評估列入專案後，將進行法規科學諮詢與深入輔導，業者研發早期就能融入相關法規，並以取得許可證等上市為目標。另

外，政府也制定與業界合作共同標定之計畫，協助儘早制定後續量產疫苗品管規格，以因應日後疫苗量產時製造廠品管檢驗及辦理封緘檢驗作業所需。針對具醫療迫切需求、或治療於嚴重疾病之藥品(含疫苗)，研擬加速核准(Accelerated Approval)機制，即臨床試驗可以替代療效指標執行，以縮短研發時間，加速上市。提供輔導疫苗廠符合國際 PIC/S GMP 標準，如提供國產疫苗廠 GMP 相關之電話、函文或會議諮詢與赴廠實地輔導。舉辦疫苗相關研討會，邀請國內、外專家就新疫苗核准上市之相關法規科學策略、審查重點、檢驗技術等，提供諮詢及教育訓練，並能提供廠商具體之法規建議。

8. 參與國際研討會的附加價值在於與各國與會代表、各家疫苗廠商寒暄交換訊息，非常感激長官給予機會參與國際研討會，從準備啟程到參與會議到回國，學習的不只是業務上相關知識，還有獨自處理出國會面臨事務，收益良多。