

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

赴美國馬里蘭州參加第17屆疫苗研究年會（17th Annual Conference on Vaccine Research）

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳瓏元技士

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 103 年 04 月 27 日至 05 月 02 日

報告日期：中華民國 103 年 07 月 01 日

目次

壹、 目的	3
貳、 行程與工作紀要	4
參、 會議內容重點	5
一、 疫苗使用新型佐劑之管理與安全性評估	5
二、 新型流行性感冒疫苗之研究現況	10
三、 新興疫苗開發趨勢及現況	13
四、 疫苗免疫政策	17
肆、 心得與建議	22

壹、目的

傳染性疾病基金會(National Foundation for Infectious Diseases, NFID)為 1973 年成立於美國維吉尼亞州之非營利性組織，提供傳染病相關科普與專業醫療與保健人員之持續教育訓練、協助傳染病相關研究與專業人員培訓、建立傳染病相關組織連結機制、表揚傳染病相關科學與公共衛生學研究之成就與慈善事業等為該基金會之成立宗旨，由於疫苗與傳染病控制上有著密不可分的關係，自 1998 年起 NFID 聯合政府部門、研究機構、大學院校與民間單位，每年定期辦理疫苗研究年會(Annual Conference on Vaccine Research, ACVR)，期望藉由會中討論議題，增進疫苗開發時程、確保疫苗使用效能與安全，並作為美國政府擬定疫苗與防疫政策之參考，該年會辦理迄今已邁入第 17 年，在國際疫苗相關研討會中佔有舉足輕重之角色。

本年度疫苗研究年會由美國農業部(Department of Agriculture, USDA)、疾病控制與預防中心(Centers for Disease Control and Prevent, US CDC)、食品藥物管理局生物產品評估與研究中心(FDA Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)、國家衛生研究院(National Institute of Health, NIH)、馬里蘭大學疫苗開發中心(Center for Vaccine Development, University of Maryland)、德州大學疫苗開發中心(Sealy Center for Vaccine Development, University of Texas)等單位共同協辦，由世界衛生組織(World Health Organization, WHO)、USDA、FDA、CDC 等官員及 NIH 為首的疫苗研發專家學者，於會中針對最新疫苗開發現況與走勢、疫苗防疫政策面臨之挑戰、佐劑之管理與流行性感冒疫苗等面向進行為期三天之討論。

本次奉派參與該會議，係為對歐美等先進國家對疫苗接種政策、既有疫苗使用現況、疫苗產品之管理及人用疫苗創新研究等面向有更多的了解，以期能達到下列二項目的：

- (一)能了解當前全球新興疫苗研發現況，作為規劃未來疫苗領域科技研究發展、人用疫苗上市前檢驗及上市後監測計畫之策略與方向，並期許藉由相關研究成果，協助及加速新型疫苗上市查驗登記審查檢驗與上市後封緘檢驗業務之流程與效率。

(二)取得現行人用疫苗之安全性、效能性及疾病預防控制之持續研究資料，用以評估是否需加強同類型疫苗產品之上市後監測強度，確保國人用藥健康。

貳、 行程與工作紀要

日期	工作記要
四月二十七日	啟程 (台北→日本東京轉機→美國華盛頓)
四月二十八日	報到/參加第 17 屆疫苗研究年會第一日會議 <ul style="list-style-type: none"> ● 疫苗研究未來趨勢 (future trends in vaccine research) ● 免疫政策面臨之挑戰 (current challenges in immunization policy)
四月二十九日	參加第 17 屆疫苗研究年會第二日會議 <ul style="list-style-type: none"> ● 對於開發中國家所發展之疫苗 (vaccine for the developing world) ● 評估與許可佐劑型疫苗之管理挑戰 (regulatory challenges for evaluating and approving adjuvanted vaccine)
四月 三十日	參加第 17 屆疫苗研究年會第三日會議 <ul style="list-style-type: none"> ● 流行性感冒疫苗之新觀點 (innovations in influenza vaccines) ● 免疫學及疫苗研發進展 (advances in immunology and vaccine discovery)
五月 一日	返程 (美國華盛頓→日本東京轉機)
五月 二日	抵日本東京轉機返台

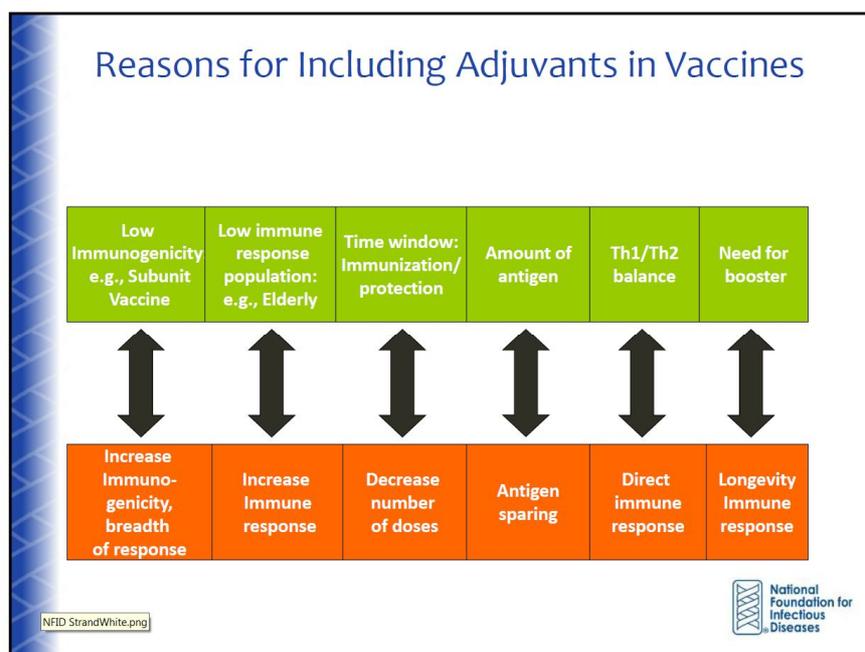
參、會議內容重點

一、疫苗使用新型佐劑之管理與安全性評估

佐劑與疫苗

疫苗的功效取決於產品是否能於接種者體內產生足夠的、持久的及專一的免疫反應，若疫苗產品所誘發之免疫反應不足以產生足夠之保護力價，除更換目標抗原種類及增加抗原含量，最常被疫苗學家所使用的方法就是使用佐劑 (adjuvants)，而佐劑可藉由下述方式協助疫苗產品產生具醫療功效之保護力價：

- 當疫苗抗原屬於低抗原性 (low immunogenicity) 如半抗原 (hapten) 等次單位疫苗 (subunit vaccine) 或因接受者免疫反應低落 (low immune response)，佐劑可以藉由結合次單位等疫苗抗原結合，產生較大的構型提升疫苗產品之抗原性，並生廣泛性免疫反應 (breadth of immune response)。
- 疫苗產品誘發接種者免疫機制之速度與強度 (Rapidity and/or Intensity of Immune Response)、疫苗產品與免疫機制之交叉反應力 (Cross-Protective)、產生免疫反應之廣泛程度及持續引發免疫反應之期程 (Duration of Response and/or the Ability to Prime for Later Response) 等因素均為疫苗產品是否可產生保護力價之主要因素，亦涉及到是否有需要執行多次補追性免疫 (booster)。部分佐劑具有增強免疫反應之功能，可減少抗原使用量 (antigen sparing)，部分佐劑則可刺激並延長抗原呈現細胞 (Antigen Presenting Cells, APC) 吸收抗原後的表現，產生類似長效型免疫刺激的功效，避免多次補追之需求。
- 有效之免疫反應常與病原菌感染途徑有關，例如輪狀病毒 (*rotavirus*) 屬於口糞傳染的病毒，腸黏膜細胞為主要的受體，有效的疫苗應可誘發免疫細胞於黏膜處產生 A 型免疫球蛋白 (immunoglobulin A, IgA)，才可於第一時間拒敵境外，又若要抑制細胞內感染之病菌如肺結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)，則疫苗應可適當的誘導並活化第一型輔助 T 細胞 (type 1 T helper cell, TH1)，以產生細胞型免疫反應 (cell-mediated immunity)，佐劑可協助疫苗產品進行免疫調控 (immune regulation)，產生合適的細胞激素，活化細胞型 (cell-mediated) 或漿液型 (humoral) 免疫反應。



Marion F.G., 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

佐劑類型

自 1920 年代 Glenny 等人發現鋁複合物 (aluminum compound) 可以增強白喉類毒素 (diphtheria toxoid) 免疫反應後，開始人類使用佐劑之歷史，迄今使用近 1 個世紀，國際核准用於疫苗之佐劑主要仍為氫氧化鋁 (明礬, Aluminum hydroxide) 或水合磷酸鋁 (hydrated aluminum phosphate) 等無機礦物質鹽類或膠質 (Mineral Salts/Gels)，後續因應特殊疫苗需求，美國 FDA 以及歐洲藥品組織 (European Medicines Agency, EMA) 陸續批准不同成分之佐劑：

- Adjuvant System 03 (AS03)：主成分為油水乳化劑 (oil-in-water emulsion) 的角鯊烯 (squalene)，由荷蘭商葛蘭素史克藥廠 (GlaxoSmithKline, GSK) 開發，並核准使用於 Pandemrix® (A/H1N1 流行性感冒疫苗) 及 Q-Pan® (A/H5N1 流行性感冒疫苗) 等產品。
- MF59® adjuvant：主成分為油水乳化劑 (oil-in-water emulsion) 的角鯊烯 (squalene)，由瑞士諾華製藥集團 (Novartis) 開發，並核准使用於 Aflunov® (A/H5N1 流行性感冒疫苗)、Focetria® (A/H1N1 流行性感冒疫苗) 及 Fludac® (3 價季節性流行性感冒疫苗) 等產品。
- Adjuvant System 04 (AS04)：主成分為由微生物分離之 A 型磷脂質 (monophosphoryl lipid A, MPL) 及氫氧化鋁組成，屬於微生物衍生物 (Microbial Derivatives) 由荷蘭商葛蘭素史克藥廠

(GlaxoSmithKline, GSK) 開發並核准使用於 Cervarix® (人類乳突瘤病毒疫苗) 及 Fendrix® (B 型肝炎疫苗) 等產品。

除上述已被核准使用之佐劑外，目前正在開發中的佐劑還包含：

- 皂角類物質 (Saponin-Based Materials)，例如 QS21。
- 人類內源性免疫調節物 (Human Endogenous Immunomodulators)，例如 IL-12 及 IL-2 等細胞激素 (Cytokine)。
- 細菌專一性核酸，如 CpG oligodeoxynucleotide。
- 細菌毒素，如減毒致死毒素 (modified Lethal toxin LT)。
- 類病毒顆粒，例如病毒小體 (Virosomal/particle approaches)。

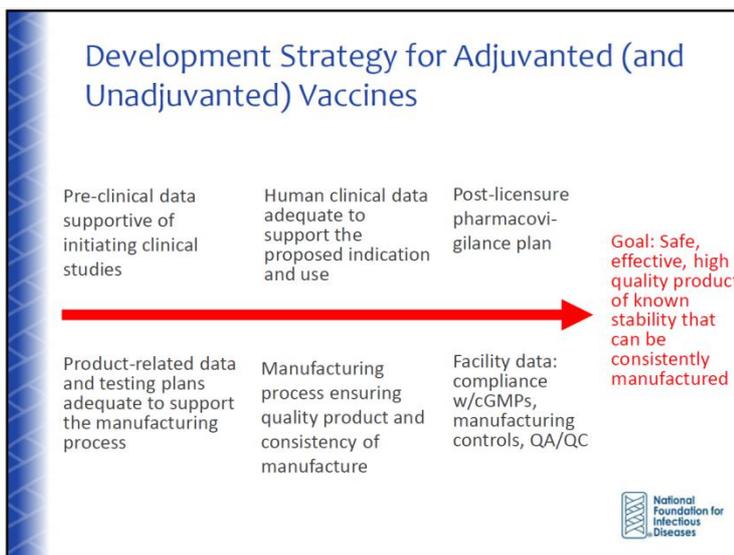
佐劑之管理規範

因預防用疫苗製劑，多用於 65 歲以上老人及嬰幼兒，且具有全球性大量使用之特性，因此對於疫苗使用安全，均為各政府衛生主管機關責無旁貸之責任，本次會議美國 FDA Marin F. Gruber 博士便分享該國對於佐劑型疫苗之安全性評估與許可之管理規定，美國 FDA 管理佐劑型疫苗與非佐劑型疫苗之管理規範並無不同，均依據 21CFR610 規定並須執行臨床前與 3 期臨床試驗，申請者須可證明產品之安全性 (safety)、純度 (purity) 與效能 (potency)，惟廠商對於佐劑型疫苗，應依據世界衛生組織 2013 年公告之「Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines」提出安全性 (preclinical safety) 及添加利益 (added benefit) 之佐證資料，諸如：

- 臨床前試驗 (preclinical studies) 時應執行重複劑量毒性試驗 (repeated-dose toxicity studies) 以提供佐劑作用機轉之評估，並了解是否產生全身性副作用 (systemic adverse effects)。
- 臨床前試驗 (preclinical studies) 時，應執行活體 (in-vivo) 概念性動物實驗驗證 (proof-of-concept in animal) 與功能性體外生物試驗 (functional in-vitro bioassay) 以提供必須使用特定佐劑於該開發疫苗之佐證資料。
- 早期臨床免疫原試驗 (early clinical immunogenicity trials) 應比較抗原型與非抗原型疫苗之促進免疫反應能力 (enhanced immune response) 與抗原節省效益 (antigen sparing effect)。
- 應於第三期人體實驗時一併針對孕婦進行懷孕毒性試驗 (reproductive toxicity) 或於第三期人體試驗前另外進行，以提供佐劑是否會對孕婦或子代產生安全疑慮之佐證資料。

另針對臨床試驗評估重點仍在於安全性與效能之評估，執行方式除一

般非佐劑型疫苗相同，需分析初級試驗終點（1st endpoints）之非專一性反應（如發燒、腫脹、疼痛、發紅及活血球低下等）發生狀況及嚴重性，及次級試驗終點（2nd endpoints）之不良反應（如嘔吐、腹瀉及其他需經藥物治療之副作用併發症），以了解產品之安全性，對於效能評估部分則比照執行陽轉血清效價測定及試驗終點或間接試驗終點的免疫反應。但針對佐劑型疫苗則須注意是否於安全性試驗中應進行佐劑型疫苗/安慰劑 (saline placebo) 及佐劑型疫苗/非佐劑型抗原之比較分析，且要注意是否產生自體免疫（autoimmune）或神經性過敏反應（neuroinflammatory）症狀如視神經炎（optic neuritis）及橫貫性脊髓炎（transverse myelitis）等不良反應，並應有至少 12 個月以上的接種後追蹤資料。



Marion F.G., 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

佐劑使用上之挑戰

佐劑之所以在各國管理規範中備受重視，起因於鋁鹽佐劑使用之年代，對於藥品管理制度尚未健全，且實證科學之風氣亦未成熟，功效為主要的考量，對於鋁鹽佐劑之安全性與功能性之資料收集，主要來自於成品上市後之使用狀況統計分析得來。隨著科學進展及藥物風險管理機制之建立，產品上市前應提出強而有力之安全性及功效性佐證資料，因此從鋁鹽佐劑使用至今約 1 個世紀的期間，各國衛生主管單位鮮少核准非鋁鹽類佐劑可供使用，因 2009 年美國及墨西哥等地陸續發生豬 A/H1N1 流感疫情，且現有的鋁鹽佐劑無法與抗原產生足夠之免疫反應，才陸續由歐美等先進國家主管機關，依據已完成之試驗報告以逐案方式 (case-by-case) 陸續核准 MF59、AS03 及 AS04 等非鋁鹽性之佐劑用於人用疫苗，雖產品上市前已經過非常嚴謹之臨床前及臨床試驗驗證其安全性，惟實際使用後仍出現併發症的案例，最受專家學者矚目的係 2010 年瑞士衛生主管機關首次公布並質疑接種 AS03 佐劑型 H1N1

疫苗造成嗜睡症 (narcolepsy) 之案例，此後歐美各國陸續加強新型佐劑型疫苗安全性監測作業，本次會議來自芬蘭國家衛生福祉機構 (National Institute for Health and Welfare, Finland) Hanna Nohynek 博士並分享了該國及歐洲對於佐劑型 H1N1 疫苗與嗜睡症關聯性之研究成果。

由研究資料可知，AS03 佐劑型 H1N1 疫苗 (Pandemrix®) 在 4-19 歲的族群，其接種後產生嗜睡症危險對比值 (risk rate ratio) 約為 12~16，進一步由疾病發生學上研究分析，主要的原因都指向帶有 HLAQB1*0602 基因的嗜睡症高危險族群，因接受 Pandemrix® 疫苗成分的刺激，加速食慾激素 (orexin 又稱為 hypocretin, HCRT) 數量或活性減少，導致病程加速，而發生原因則有兩派假說，其一為 Pandemrix® A/H1N1 抗原結構上類似產生嗜睡症的自體抗原 (autoantigen)，可誘發自體免疫反應，而 AS03 佐劑則增強自體免疫反應，另一派說法則為 Pandemrix® A/H1N1 之血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 抗原第 275-287 的胺基酸與 HCRT₅₆₋₆₈ 及 HCRT₈₇₋₉₉ 有類似構造，並可造成 CD4⁺ T 細胞活化導致嗜睡症的發生，而 AS03 亦為增強免疫反應的幫手。

Results of the Finnish Retrospective Cohort Study

RR in validated child-adolescent cases in Finland

Follow-up period	Narcolepsy cases		Follow-up years		Relative Risk		
	Not vacc	Vacc	Not vacc	Vacc	Risk ratio	95% LCL	95% UCL
First contact: 2009-01-01 to 2010-12-31	7	57	1069247	762461	11.4	5.6	27.5
First contact: 2009-01-01 to 2010-08-15	7	46	986195	510874	12.7	6.1	30.8

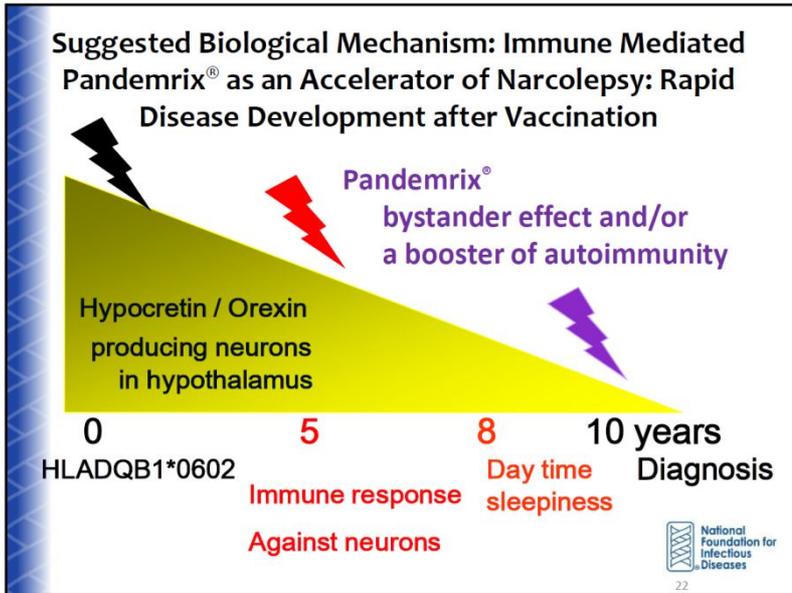
Vaccine attributable risk for developing narcolepsy
 = 6 / 100 000 among those vaccinated 4-19 years of age
 = 1 / 16 000 ”

Nohynek et al PLOS One 2012 

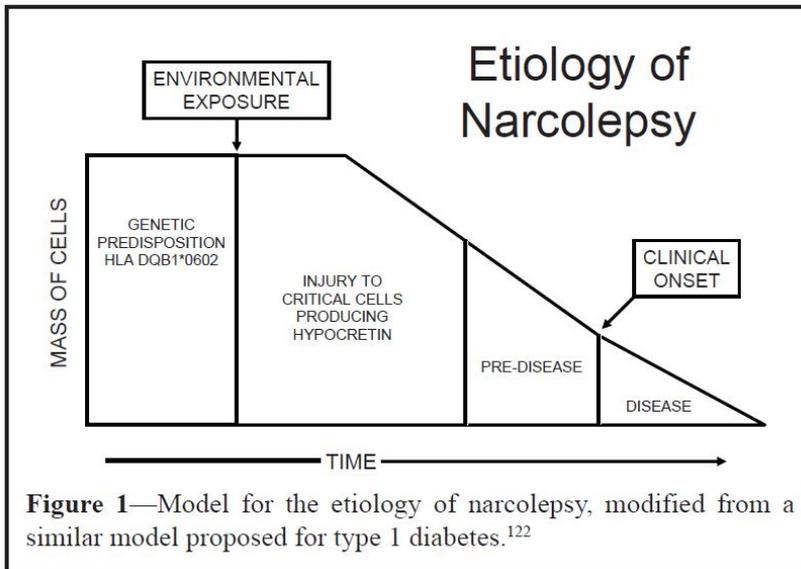
In All Countries Where Pandemrix® Was Used in Large Numbers in Susceptibles, Association

Country	Age group yrs	Study design	Definition of onset	Follow up period	Risk (RR/OR)	95 % CI
Finland	4-19	Cohort	1. contact with HC	1.1.2009-15.8.2010	12.7	6.1 - 30.8
Sweden	≤19	Cohort	Date of dg G47.4	1.10.2009-31.12.2010	4.06	2.87 - 5.58
	21- 30 31- <40	Cohort		1.10.2009 – 31.12.2011	2.18 1.58	1.00-4.75 0.68-3.44
Ireland	5-19	Cohort	1. contact with HC	1.4.2009-31.12.2010	13.0	4.6 - 34.7
France	<19	Case-Control	Date of referral MSLT	1.4.2009-30.4.2011	5.1	2.11 - 12.3
	≥19				3.9	1.4 - 11.0
Norway	4-19	Cohort	Date of EDS by patient	1.10.2009 - 30.6.2010	14.5	
UK	4-19	CaseCohort SCCS	Date of EDS recorded by GP/centre	6 months post vaccination	16.2	3.1 – 84.5
					9.9	2.1 – 47.9

Hana N., 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)



Hana N., 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)



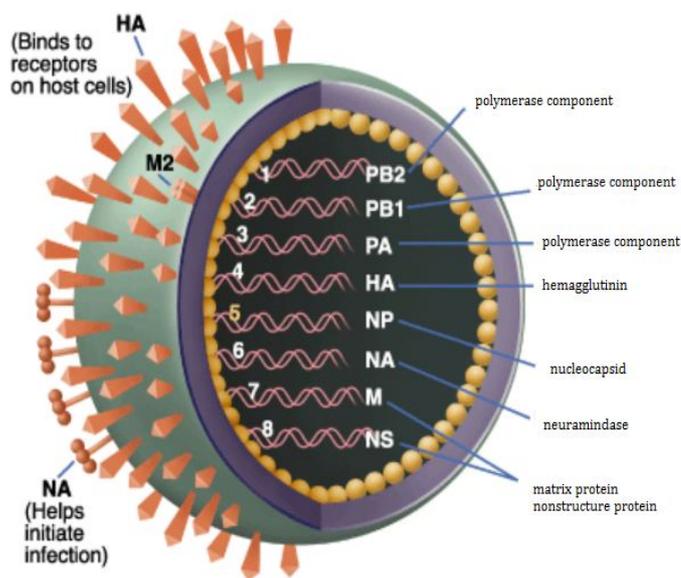
W.T. Longstreth, Sleep Vol 30, No.1 (2007)

二、新型流行性感冒疫苗之研究現況

流行性感冒病毒 (influenza virus) 屬於正黏液病毒科 (orthomyxoviridae)，為負單股 (negative single-strand) RNA 病毒，核酸序列分成八段，分別製造血球凝集素 (hemagglutinin, HA)、神經轉胺酶 (neuraminidase, NA)、殼膜蛋白 (nucleocapsid, NP)、非結構性蛋白 (nonstructure protein, NS)、基質蛋白 M1 與 M2 (matrix protein, M)、聚合酶 PA、PB1 與 PB2 聚合酶 (polymerase, P) 等 9 種病毒蛋白，目前核准使用之流行性感冒疫苗主要分為三大類：

- 不活化病毒疫苗 (Inactivated virus vaccine)：不活化流感疫苗，問世

於 1940 年代，最初使用為不活化全病毒體(whole virion) 做為抗原，後續隨著技術進步，將不活化病毒裂解後純化 HA 與 NA 抗原之裂解型 (split virion) 成為主流，目前國際間多數核准使用之流行性感
冒疫苗，多屬於此類型疫苗，依所含抗原種類又可分為單價 (monovalent)、三價 (trivalent) 及四價型 (quadrivalent)。



gate2biotech.com

- 活性減毒疫苗 (Live attenuated vaccine): 國際間第一個活性減毒流行性感
冒疫苗於 2003 年經美國 FDA 核准上市，EMA 亦於 2007 年核准使用，因本類型疫苗使用仍具活性之減毒病毒作為抗原，所以接種方式採用鼻腔吸入 (intranasal inoculation)，與不活化疫苗相同，可以依所含抗原種類分為三價 (trivalent) 及四價型 (quadrivalent)。
- 基因重組疫苗 (Recombinant vaccine): 2013 年美國 FDA 核准國際第一個基因重組流行性感
冒疫苗，擺脫傳統雞胚蛋或細胞方式培養病毒，改以昆蟲桿狀病毒表現系統 (Baculovirus Expression Vector System, BEVS) 將流行性感
冒病毒之 HA 抗原置入細胞表現，以獲得純化的 HA 抗原並提升抗原產量，但是對於基因重組後純化物是否會造成接受者有不良反應，仍無科學佐證數據，目前只允許 18-49 歲成人使用。

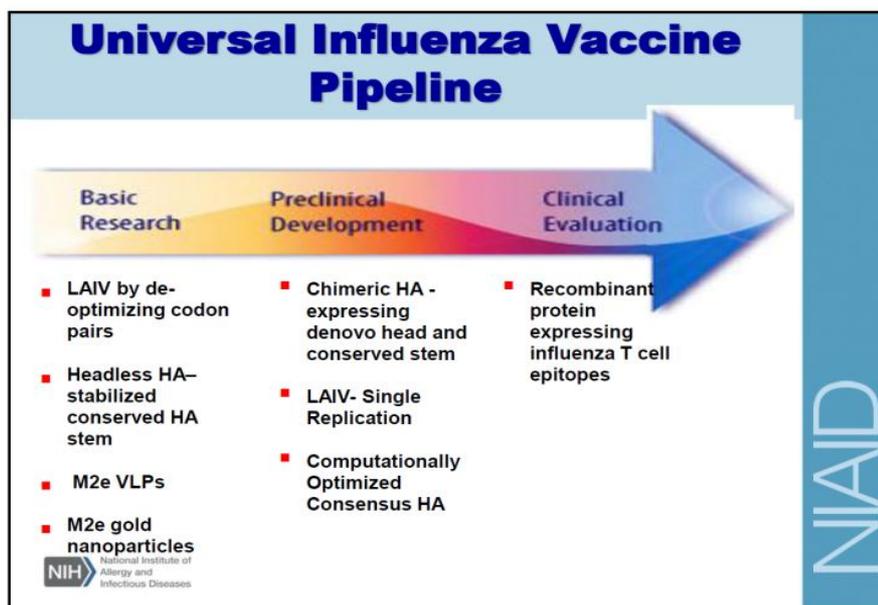
然而流感疫苗發展及使用至今，仍然存在許多的問題，特別是目前疫苗多使用 HA 及 NA 抗原作為疫苗內容物，然而流行性感
冒病毒屬於 RNA 病毒，且核酸分為 8 段，故病毒會因為基因複製或重組產生抗原飄移 (Ag drift) 或抗原改變 (Ag shift)，所以隨著病毒變異，每年都要由公衛及流行病學專家分析可能流行的病毒株，並由 WHO 於每年 2 月及 9 月公告北半球及南半球冬季可能流行之菌株，再由各國主管機關及疫苗廠製作合適之疫苗，並於每年流行季前實施預防接種，也因為現行流感疫苗保護廣度與時間不足，每年需重複施打，耗費大量之人力與經費，又若預測失準，無法產生合適的保護力價，則可能造成大流行，因此各先進疫苗研發機構均著手開發次世代流行性感
冒疫苗 (Next-generation influenza vaccine)，而最受期待的次世代疫苗則為通用型 (universal) 流感疫苗，通用型流感疫苗開發目標為設

計並製造出可誘發與正常感染相同之漿液型(humoral)與細胞型(cellular)免疫反應，且免疫能力可持久存在(long-lasting)並具有交叉保護(cross-strain protection)的效果，使用者不須每年重複施打疫苗，針對通用型流感疫苗歐美等先進國家已陸續進行研發，甚至部分原型疫苗已進展到臨床評估(Clinical Evaluation)階段，美國國家衛生研究院(National Institute of Health, NIH) 國家過敏症及傳染病機構(National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIAID) Rachele Salomon 博士表示，該機構已資助NIH內 40 餘個計劃，目前鎖定病毒的HA、NP、Matrix 1 及 Matrix 2 等蛋白質，並期望由其中尋找可產生對應大多數流行性感冒病毒之特異性抗原，進展最快的是 T cell epitopes influenza vaccine。

Table 1. Current and New Approaches to Influenza-Vaccine Production.

Vaccine	Stage of Development			
	Preclinical Development	Phase 1 and 2 Clinical Testing	Phase 3 Clinical Testing	Licensed or Approved
Inactivated vaccines				
Egg-based	Yes	Yes	Yes	Yes
Cell-based	Yes	Yes	Yes	In Europe but not in the United States
With adjuvant	Yes	Yes	Yes	In Europe but not in the United States
Live attenuated vaccines				
Egg-based	Yes	Yes	Yes	Yes
Cell-based	Yes	Yes	No	No
Next generation				
Recombinant proteins	Yes	Yes	Yes	No
Viruslike particles	Yes	Yes	No	No
Viral vectors	Yes	Yes	No	No
DNA-based vaccines	Yes	Yes	No	No
Universal vaccines	Yes	Yes	No	No

Lambert LC. N Engl J Med. 2010 Nov 18; 363(21):2036-44



Rachele S., 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

三、新興疫苗開發趨勢及現況

人用疫苗發展史可追溯到中國唐朝甚至更早，依據武榮綸及董玉山所撰牛痘新書記載，早於開元時期即存有鼻苗種痘之法，用於防止痘瘡的感染，即現今所謂之天花病毒 (*Orthopoxvirus variola*)，而西元 1795 年英國醫生愛德華金納 (Dr. Edward Jenner) 發現擠牛奶女工不易感染天花，並於 1798 年發表牛痘重痘法 (variolation) 可以有效預防天花感染，則為國際間第一個疫苗接種之科學紀載，到了 19 世紀法國微生物學家路易斯巴斯德 (Dr. Louis Pasteur) 將金納醫生的概念發揚光大，藉由培養炭疽病毒 (*Bacillus anthracis*) 與多殺性巴氏桿菌 (*Pasteurella multocida* 當時稱為禽鳥霍亂 avian cholera) 發現可產生毒性較低的病菌，若進行接種後，可保護牛隻與禽鳥不受感染，後續並將狂犬病病毒 (*Rabies virus*) 接種到兔子，產生減毒性病毒，並發現接種此類型減毒病毒可有效治療狂犬病病毒感染，由於構想來自於重痘理念並為了紀念金納醫生，因此將此物命名為疫苗 (vaccine)，也開啟疫苗的發展史，進入 20 世紀後隨著微生物學及病原培養技術的進步，疫苗發展突飛猛進，預防結核病 (tuberculosis) 的卡介苗 (Bacillus Calmette - Guérin, BCG)、白喉 (diphtheria) 與破傷風 (tetanus) 等類毒素類 (toxoid) 疫苗、沙克與沙賓小兒麻痺 (polio)、麻疹、水痘、B 型肝炎等病毒性疫苗，多於此時期問世並沿用至今，綜觀多數疫苗開發史，多沿用傳統生物醫學及藥理學方式產生，也就是發現疾病後，研究致病原與致病機轉，以不活化或減毒之全病原體或專一性抗原設計目標疫苗，並進行後續動物與人體試驗證明安全及有效後申請上市。

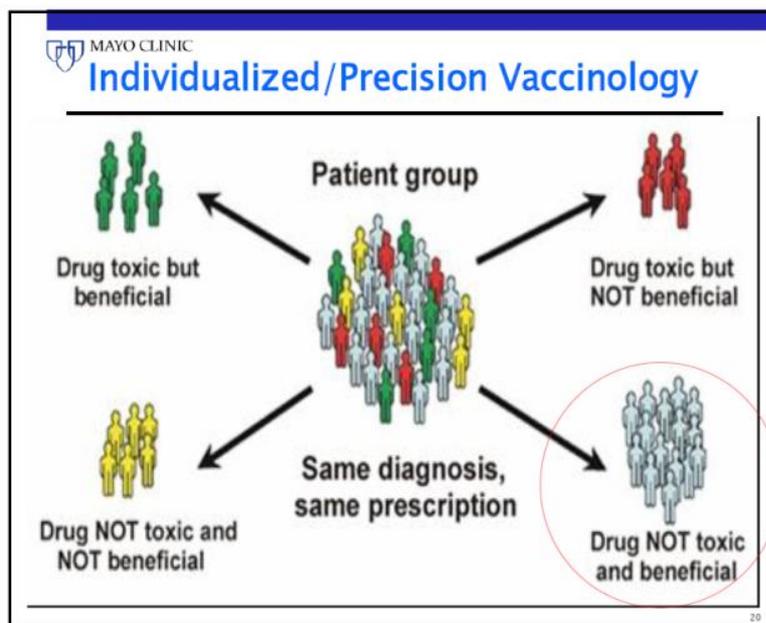
新興疫苗開發趨勢

21 世紀疫苗的開發概念，梅約臨床醫學院 (Mayo Clinic college of Medicine) 喬治波蘭博士 (Dr. Gregory A. Poland) 稱為 vaccinology 2.0，其內容主要為運用新興生物概念、並配合人類與各物種基因解碼及生物資訊技術，包含以下幾個理論及模式：

- 反序疫苗學 (Reverse vaccinology)：運用轉錄組體學 (transcriptomics)、蛋白質體學 (proteomics) 及表位預測演算科學 (epitope prediction algorithms) 等工具，並用電腦模擬分析病原菌之基因與表現狀況，可於短時間內取得大量的理論抗原及 B 或 T 細胞表位 (epitope) 資料，用於產生疫苗候選品 (candidate) 進行後續效能及安全性試驗。
- 疫苗體學 (vaccinomics)：為一種預測的 (predictive) 及個體性的

(individualized) 疫苗科學 (vaccinology)，2007 年喬治波蘭博士首度創建的新名詞，由於研究發現個體或族群的差異，會使疫苗產生具有差異性的免疫反應，因此由個體或族群的表觀基因體學 (epigenomics)、蛋白質體學、轉錄組體學及免疫基因體學 (immunogenomics) 等資料，分析疫苗接種後是否可產生相對應功效或用於產製具有個體性的疫苗候選品。

- 系統疫苗學 (system vaccinology)：將系統生物學的概念用於疫苗學及疫苗研發上，從以往只著重於疫苗是否產生足夠的抗體或對應免疫反應，擴大至疫苗與生物全體間之相互作用與反應關係，並以模擬與實驗來預測與證實其可預測的生物體包含細胞、器官至系統的表現。
- 結構疫苗學 (structural vaccinology) 及疫苗資訊學 (vaccine informatics)：應用以核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 及 X 光晶體繞射等物理生物學技術，對於抗原、表位等結構進行 3 度空間模擬分析再搭配生物資訊學協助並加速疫苗之研發、生產、測試與使用許可之申請與核發等。



Gregory A. P. 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

新興疫苗開發現況

鼠腦型日本腦炎疫苗 (Japanese encephalitis mouse-brain vaccine, JE-MB) 1950 年代由日本科學家將中山株 (nakayama strain) 日本腦炎病毒，於鼠腦中增殖後予以不活化製成，1960 年代 JE-MB 開始使用於日本腦炎盛行區，並有極佳的預防能力，1990 年代開始有報導指出 JE-MB 會引發神經性的症狀 (neurologic symptoms) 包含腦炎 (encephalitis)、抽蓄

(seizure)、共濟失調 (gait disturbances)，發生率約十萬分之 0.1~2 間，此外日本及韓國則有報告指出，部分小孩在接種 JE-MB 後發生致死性急性瀰漫性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 之案例，雖然至今仍未有 JE-MB 與 ADEM 關聯性之直接證據，WHO 全球疫苗安全諮詢委員會 (global advisory committee on vaccine safety, GACVS) 仍在 2005 年發出聲明表示現行有關日本腦炎疫苗接種與政策未予改變，然建議應將現行鼠腦型日本腦炎疫苗改以新一代疫苗取代，國際間第一個生產日本腦炎疫苗的大阪大學微生物研究會 (Biken)，也宣布自 2006 年起停止 JE-MB 疫苗生產，並改以細胞方式培養北京株 (Beijing strain) 日本腦炎病毒，再經不活化後製成日本腦炎疫苗。

最新型日本腦炎疫苗其中之一為美國機構 PATH 協助開發之活性減毒 (live attenuated) SA14-14-2 疫苗及賽諾菲巴斯德藥廠 (Sanofi Pasteur) 開發的鑲嵌型 (chimeric) 活性減毒 SA14-14-2 疫苗 2 種，PATH 所開發之減毒疫苗於 1988 年取得製造許可後，陸續於亞洲國家中取得上市許可，中國於 1990 年、尼泊爾於 2001 年、南韓與斯里蘭卡於 2002 年、印度於 2006 年、寮國於 2008 年、柬埔寨於 2009 年、馬來西亞與越南則於 2013 年許可該產品上市，另賽諾菲公司所製造之疫苗則於 2011 年取得製造許可，活性減毒性疫苗較不活化疫苗的好處為不需追加施打多劑疫苗，就可以誘發足夠的保護效能，WHO 全球疫苗安全諮詢委員會另於 2013 年 7 月發布訊息指出，由使用 SA 14-14-2 (即為北京株日本腦炎病毒) 之活化與不活化疫苗的上市前測試資料顯示，該等疫苗具有極佳的安全性，後續仍需持續監測上市後使用數據，以確認該疫苗是否可提供孕婦及嬰兒使用，並產生足夠對抗日本腦炎感染之保護力，因此對於次世代日本腦炎疫苗，目前已進入上市後評估階段。

JE Vaccine Manufacturers					
Company	Technology	Licensed	Doses in Primary Series	Booster?	Efficacy data?
Biken, others	Inactivated Mouse Brain	YES (1950s)	3	YES	Disease endpoint
Intercell/ Biological E/ Novartis	ICS1™ Inactivated Cell-based SA 14-14-2 strain	YES (2009)	2-3	YES	Serologic correlate
Biken/Kakestuken/ Beijing Tiantan/Liaonang Chengdu	Inactivated Cell-based Beijing strain(s)	YES (2011)	3	YES	Serologic correlate
Bharat	Inactivated cell-based Indian strain	YES (2012)	2	Uncertain	Serologic correlate
Chengdu Institute of Biological Products (CDIBP)	Live, attenuated SA 14-14-2	YES (1988)	1-2	NO**	Disease endpoint
SanofiPasteur	ChimeriVax™-JE Live attenuated SA 14-14-2	YES (2011)	1	NO**	Serologic correlate

**Based on studies 4-5 years post-vaccination

PATH

Seroconversion and Seroprotection of ChimeriVax™-JE and SA 14-14-2

Vaccine recipient type:	PRNT ₅₀ – JE-CV*		PRNT ₅₀ – SA 14-14-2	
	ChimeriVax™-JE	SA 14-14-2	ChimeriVax™-JE	SA 14-14-2
D28 seroconverted**	99.2% (95.7-100)	99.2% (95.7-100)	97.6% (93.1-99.5)	97.6% (93.1-99.5)
D180 "seroprotected"***	94.5% (89.4-97.6)	97.2% (93.1-99.2)	84.1% (77.2-89.7)	89.0% (82.7-93.6)
D360 "seroprotected"***	88.1% (81.6-92.9)	97.3% (93.1-99.2)	76.8% (68.9-83.4)	87.5% (81.0-92.4)
D28 GMT	507	370	198	171
D360 GMT	118	103	N/A	N/A

* JE-CV is ChimeriVax™-JE vaccine's chimeric strain
 ** PRNT50 titer ≥ 10

Feroldi et al. PIDJ April 2014.

Page 29 4/30/2014 PATH

Kathleen M.N. 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

登革熱 (Dengue fever) 一直為熱帶國家最頭疼的疾病，統計 2010 年全球約 9,600 萬人遭到登革熱病毒 (Dengue fever virus, DENV) 感染發病，防治疾病感染除控制病媒蚊數量外，開發疫苗為目前最迫切的方案之一，而最棘手的是 DENV 分為 1~4 型，除非同時產生對四型 DENV 之保護抗體，否則接種疫苗後誘發部分型別之保護抗體，當感染其他型別病毒時，反而容易造成出血性登革熱，威脅生命危險，雖然許多藥廠與研發單位投入登革熱疫苗研發，如賽諾菲巴斯德藥廠以基因轉殖技術製備登革熱 1~4 型與黃熱病毒鑲嵌減毒型疫苗 (代號 CYD23) 已完成第 2 期人體試驗，並進入第 3 期試驗，惟目前初步評估，登革熱四價疫苗可產生對 DENV3 及 DENV4 之保護能力，可能因為抗原相互干擾作用，對於 DENV-1 只有部分的保護力，而對於 DENV-2 則不具任何保護能力，類似的形況也出現在美國 NIH 開發的 Mutant DENV1,3,4 and 2/4 chimera 疫苗及武田製藥 (takeda) 開發的 DENV1/2, 3/2, 4/2 chimera 疫苗，也因此登革熱疫苗目前開發上仍處於停滯的狀況，仍待持續之研究。

Candidate tetravalent dengue vaccines in human trials

- LIVE ATTENUATED
 - Mahidol – dengue 1 – 4 passaged in tissue culture.
 - Sanofi – dengue 1 – 4/yellow fever chimera
 - Takeda – mutant dengue 2, dengue 1,3, 4/dengue 2 chimera
 - NIH – mutagenized dengue 1, 3, 4, dengue 2/4 chimera
- INACTIVATED
 - GSK – inactivated whole virus
 - Merck – subunit vaccine

STATUS

- Mahidol - discontinued
- Sanofi – in phase III
- Takeda – in phase II, nearing phase III
- NIH – extensive phase I, Butantan vaccine nearing phase I and II.
- GSK – in phase I
- Merck – in phase I

四、疫苗免疫政策

疫苗使用政策之利弊考量

疫苗屬於生物藥品，上市前須完成相當嚴謹的臨床前與臨床試驗，並須提出許多科學證據，說明疫苗之安全性與效能性予各國衛生主管機關審查，審查合格且取得許可後方可製造與販售，以用於提升接種者之免疫能力，抵禦病菌感染，雖然此類產品之管理機制極為嚴峻，且有足夠的科學佐證資料證明產品安全無誤，惟實際上是使用時，仍可能對施打者產生副作用，嚴重者甚至造成死亡，正因為有使用風險因素存在，因此就疫苗免疫政策上，相關學者主要採用效益 (Benefit)與風險(Risk)分析疫苗產品是否應作防疫用途，美國疾病管制與預防中心(CDC) Uemesh 博士便在本次研討會分享其經驗，1999 美國 FDA 核准使用之第 1 代輪狀病毒疫苗-Rotashield，雖然於上市前該項產品均已完成臨床前及臨床試驗，並證明產品之安全性與品質，但上市後陸續發生接種此疫苗之嬰兒產生腸套疊(intussusception)之症狀，經統計分析因疫苗接種產生腸套疊的發生率達萬分之一，因此在該疫苗上市 1 年後，FDA 便撤銷使用許可，經過多方研究分別由 GSK 及 MSD 兩間公司研製第二代輪狀病毒疫苗-Rotarix 及 RotaTeq，經由縝密的臨床前與臨床試驗佐證新型疫苗不會增加嬰兒發生腸套疊之機率(相對風險值落在 0.07~6.4 之間)，故美國 FDA 於 2006 年核發上述兩項產品之使用許可，有鑑於 Rotashield 的經驗，因此對於第二代輪狀病毒疫苗之安全性雖已於上市前的試驗中有足夠的證據佐證，惟上市後巴西、墨西哥、澳洲及美國等國亦持續追蹤接種此類型疫苗是否會增加腸套疊發生情況，經由長時間追蹤發現，輪狀病毒疫苗與腸套疊之發生仍存有少量關聯性，然而第二代輪狀病毒疫苗發生腸套疊之風險由第一代的 1/10,000 下降為 2~3/100,000，雖風險無前一代高，惟 CDC 仍再次落入是否納入建議施打之疫苗名單內，經評估第二代疫苗保護效力(efficacy)可達 85~98%以上，因此美國 CDC 在權衡效益(Benefit)與風險(Risk)後，將該類疫苗列為建議施打疫苗範圍(recommended dosing schedules)，縱然後續於 2010 年發生輪狀病毒疫苗因病毒增殖所使用之細胞培養步驟，遭受豬環狀病毒(porcine circovirus, PCV)污染之事件，世界衛生組織安全委員會(WHO Safety Committee)於 2013 年 12 月對此兩種疫苗做出「finding reassuring that risk of intussusception small compared to benefit」結論，與美國 CDC 的評估方向一致，另外 Uemesh 博士亦提及接種年齡亦須作為疫苗接種政策規劃的重要考量，太早接種可能因為免疫系統無法辨別抗原導致保護效力不足，而太晚接種則失去早期預防之功效，以白喉、百日咳與破傷風(Diphtheria、pertussis 及 tetanus, DTP)類疫苗為例，依據實驗數據分析，

最佳接種時程分別為嬰兒出生 1.5 個月後接種第 1 劑、4 個月及 6.5 個月時再追加接種 2 劑疫苗，以達最佳保護力價。

Risk of Intussusception in Brazil & Mexico

Country	Risk window	Dose 1	Dose 2
Incidence Ratio (95% CI)			
Brazil	1-7	1.1 (0.3 to 3.3)	2.6 (1.3 to 5.2)
Mexico	1-7	5.3 (3.0 to 9.3)	1.8 (0.9 to 3.8)

Excess risk of 1-2 per 100,000

Patel et al, NEJM 2011 17

Low-Level Risk in 1st Week after Dose 1 of Both Vaccines

No. of ROTARIX® Doses	Observed	Expected	Relative Risk (95% CI)
~154,000	3	0.87	3.45 (0.7-10.1)

No. of ROTATEQ® Doses	Observed	Expected	Relative Risk (95% CI)
~110,000	3	0.57	5.25 (1.1-15.4)

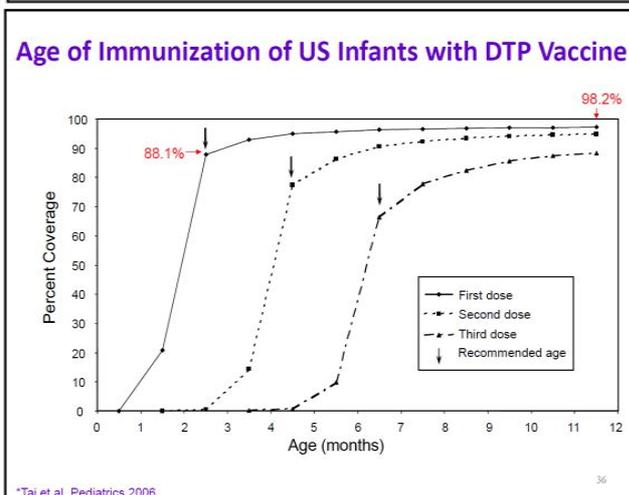
No risk after dose 2 or 3

Buttery et al, Vaccine 2011 19

High Efficacy of Both Vaccines in Trials in High/Middle Income Countries

Vaccine	Region	Efficacy (95%CI)
Rotarix®	Europe	96% (90%-99%)
Rotarix®	Latin America	85% (72%-92%)
RotaTeq®	Europe/US	98% (88%-100%)

Vesikari et al and Ruiz-Palacios et al, NEJM 2006
Vesikari et al, Lancet, 2007 23



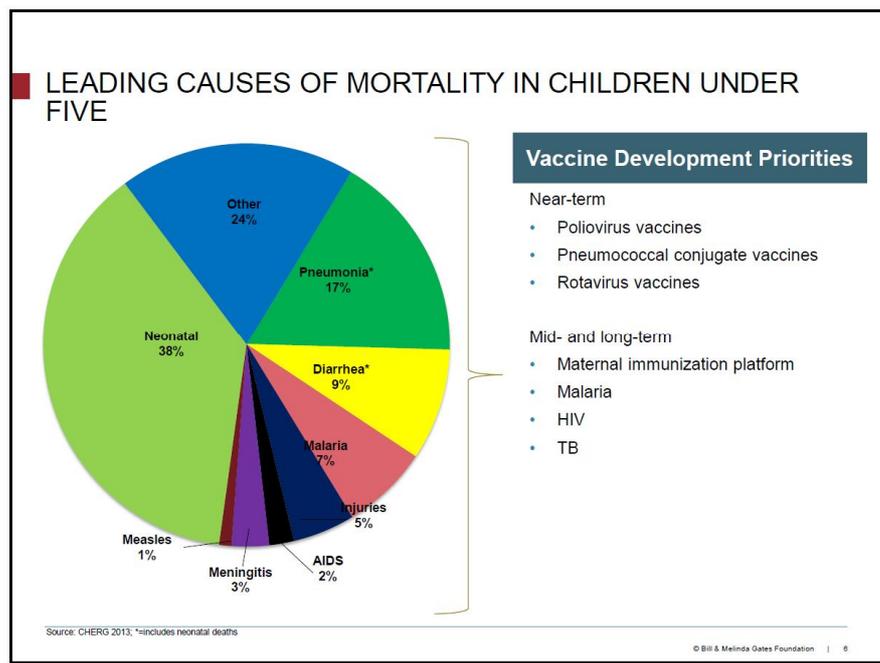
Dr. Umesh D.P. 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

感染性疾病根除相關計畫

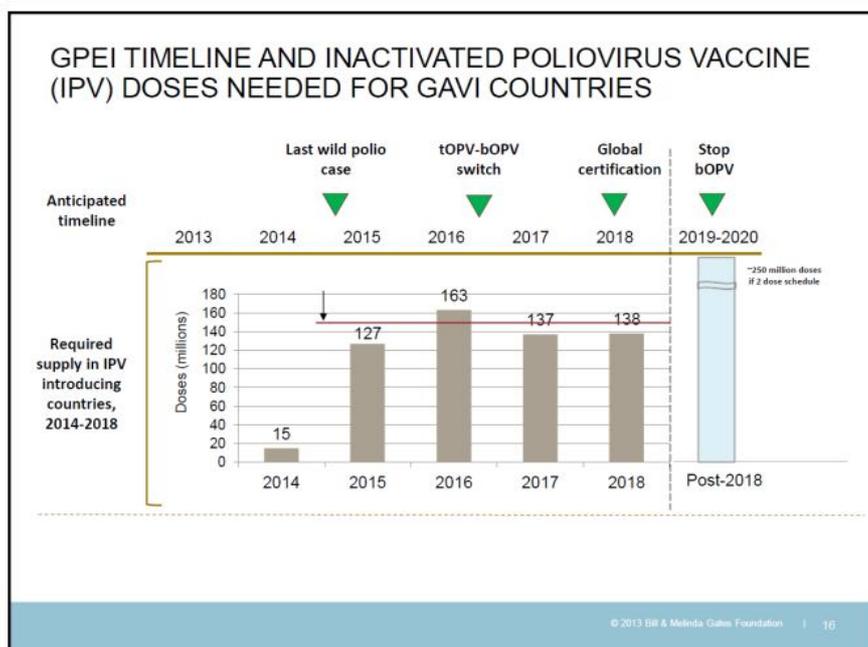
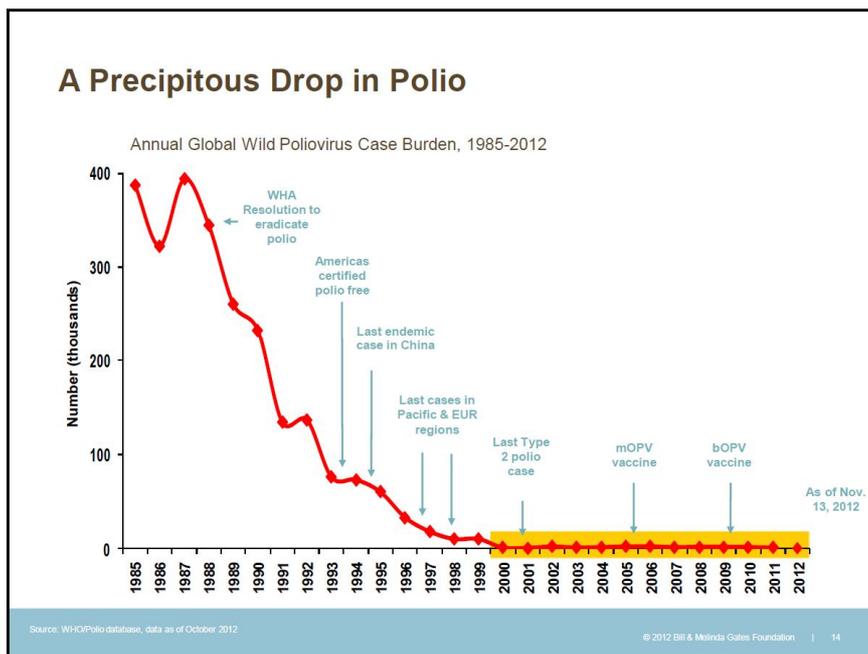
疫苗接種為根除疾病之重要手段，天花就是藉由疫苗免疫政策成功滅跡的病原菌，於1979年根除天花病毒所引發之感染症後，世界衛生組織便將根除小兒麻痺列為首要目標，小兒麻痺又稱為脊髓灰質炎(Poliomyelitis)，係因感染小兒麻痺病毒(poliovirus)造成神經肢體麻痺，poliovirus依其血清型共分1~3三型，對抗小兒麻痺之疫苗主要有兩種，其一為1955年Dr. Jonas Edward Salk發明的不活化疫苗，另一為1963年Dr. Albert Sabin發明的口服活性減毒疫苗，自1988年世界衛生大會(WHA)發起全球消滅脊髓灰質炎行動以來，經過近30年的努力，其中2001年起就沒有第2型小兒麻痺感染病例，而第1型及第3型小兒麻痺僅於奈及利亞、巴基斯坦與阿富汗等3國區域性流行，為儘速達成滅絕計畫，世界衛生組織於2013年擬定消滅脊髓灰質炎最後階段戰略計畫(2013-2018)，其中口服活性減毒疫苗雖可以產生對抗小兒麻痺病毒較佳的免疫反應，惟減毒第2型小兒麻

痺病毒易產生突變，引發疫苗相關脊髓灰質炎，所以在最終階段戰略計畫中，建議將口服活性減毒疫苗，改為新型的不活化小兒麻痺疫苗，以同時消滅所有野生病毒株或疫苗株所引發之脊髓灰質炎，並計畫於2014年底開始不再有感染野生型小兒麻痺病毒之個案，而於2019年完全停止使用三價口服活性減毒小兒麻痺疫苗，是以未來不活化小兒麻痺疫苗每年需求量將達2億5千萬餘劑，並使用至確認小兒麻痺絕跡為止，又因為不活化疫苗較口服活性減毒疫苗保護效率為低、需多次接種且價格較高，因此如何應用新興疫苗技術如新型佐劑與細胞培養方式等提升疫苗產品保護力價並降低費用，以供衛生條件及經濟狀況較差的第三世界國家使用，為本項計畫是否可成功達成的重要關鍵因素。

另外比爾與梅林達蓋茲基金會(Bill and Melinda Gates Foundation) Penny 博士亦提及為減少幼兒之感染性疾病，除前面所提到的新型小兒麻痺疫苗開發外，結合型肺炎鏈球菌疫苗與輪狀病毒疫苗則為短期研發重點，中長期來說建立母體免疫平台、開發新型肺結核桿菌疫苗、瘧疾疫苗與愛滋病疫苗則為重點，希望藉由持續的疫苗發展，可以根除更多感染性疾病。



Dr. Penny H. 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)



Dr. Penny H. 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

母體免疫政策 (maternal immunization)

據 WHO 資料顯示開發中國家，常因生產過程或環境因素產生母嬰破傷風 (Maternal and Neonatal Tetanus, MNT)，也因如此消除「母嬰破傷風」目前為聯合國兒童基金會 (UNICEF) 重要的婦幼健康議題，除了母嬰破傷風外，對於其他常見於嬰兒的感染症如破傷風、流行性感、百日咳、呼吸道融合病毒及 B 型溶血鏈球菌感染症等，免疫學家提出的策略為母體免疫政策 (maternal immunization)，方法為針對懷孕婦女接種疫苗，產生足夠的保護力價，並藉由胎盤將抗體提供給子代，美國疾病管制與預防中心 (CDC) 已將不活化流行性感

疫苗(inactivated influenza vaccine)及白喉、百日咳、破傷風 3 合一疫苗(Tdap)列為孕婦建議施打疫苗，用以推廣母體免疫政策，惟推廣母體免疫的最大阻礙為接種者擔心會影響胎兒發育甚至產生畸型的子代，因此由 CDC 與 FDA 共同運作之自發性不良事件通報系統(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)針對 4 價子宮頸癌疫苗(HPV4)、單價 H1N1 流感疫苗、三價不活化季節性流感疫苗(TIV)、白喉、百日咳、破傷風 3 合一疫苗(Tdap)及四價結合型腦膜炎疫苗(MCV4)等產品進行孕婦接種後回溯分析，分析 2006-2011 年間接種 HPV4 疫苗之孕婦中，約 93.2% 可正常生產而其餘的 6.8% 則發生自然流產或死胎，對照一般孕婦自然流產或死胎的發生率在 10.4%~22.4%，與施打疫苗之孕婦相比並無顯著差異，若以 1990-2009 年季節性流感施打狀況自然流產或死胎的發生率約為 14.4%；2005-2009 年追蹤施打 Tdap 疫苗者發生率為 2.9%；施打 MCV4 的發生率為 16.5%，亦無顯著差異。但 2009-2010 年使用之 H1N1 疫苗的 288 位孕婦中則有 120 位(41.7%)發生自然流產的狀況，推測應與疫苗中的佐劑或 H1N1 抗原相關，但總體來說除 H1N1 疫苗外的其餘 4 種不活化疫苗，均可安全使用於孕婦接種，並希望藉由實驗數據，增進接種率達成母體免疫政策。

MATERNAL IMMUNIZATION: A SINGLE PLATFORM TARGETING FIVE DISEASES

- Prevent mortality in neonates and very young infants through immunization of mothers and transplacental antibodies transfer



Tetanus



Influenza



Pertussis



GBS



RSV

© 2013 Bill & Melinda Gates Foundation | 28

Dr. Penny H. 17th Annual Conference on Vaccine Research (2014)

肆、心得與建議

第一部分 與會心得

我國生技研發技術相對於許多國家仍屬先進，但受限於疫苗開發與後續生產所需的人力、物力成本過於龐大，現行使用之人用疫苗除卡介苗、日本腦炎疫苗、破傷風類毒素及部分流行性感感冒疫苗外，大多依賴握有專利的國外廠商以進口方式輸入使用，然也因為醫療生技的技術進步，許多於歐美已核准使用的新型疫苗，在極短的時間內便會引進並輸入我國使用，加以我國在疾病預防之管理強度較為嚴格，且為順應民意需求，多數疫苗均已被衛生單位列為公費疫苗且強制施打，因此相對於歐美國家，我國人用疫苗有極高的施打普及度，也因此有建立嚴格的疫苗管理制度之需求。

我國人用疫苗的管理，基本上與世界各國雷同，新型疫苗完成臨床前與三階段臨床試驗後，申請查驗登記經過審查技術文件並執行產品檢驗等程序，製造廠則須通過 PIC/S GMP 規範的查核，方可取得上市許可，上市後則依據藥事法 74 條的規定，每一批疫苗，經嚴謹的檢驗封緘程序，確認疫苗運送條件與品質檢驗皆符合許可證核定規格，加貼藥物檢查證之後方可放行使用，此種批次放行流程，除歐美等先進國家外，亞洲地區僅日本、韓國、我國及中國大陸有執行，以確保產品使用者的用藥安全，因為多數疫苗產品我國非研發國，未掌握關鍵技術，為執行上述產品查驗登記檢驗與放行檢驗工作，仍需持續收集國外新型疫苗之開發現況以及早建立檢驗機制、平台及檢驗所需對照標準品，以協助加速產品上市時程。

第二部分 對我國疫苗產品檢驗相關工作之具體建議

- (1) 我國位於亞熱帶地區，與東南亞、中國、日本及韓國同屬日本腦炎流行區域，現行使用之疫苗仍為傳統鼠腦型中山株日本腦炎，由於該類型疫苗曾在日本等地發生嚴重接種後嚴重副作用事件，世界衛生組織全球疫苗安全諮詢委員會於 2005 年發表聲明建議應將傳統鼠腦型日本腦炎，以新一代疫苗取代。以目前的趨勢，使用細胞培養型北京株疫苗逐漸成為取代鼠腦型疫苗之次世代產品，該類型疫苗目前已開發出活性減毒與不活化疫苗 2 種，以目前研究顯示，安全性與保護力價均較舊有鼠腦型不活化疫苗更好，因此大多數疫苗廠已逐漸將製程轉換成新型疫苗。另外為協助東南亞等開發中國家防疫需求，美國已協助中國於成都生物製品研究所建立活性減毒 SA14-14-2 日本腦炎疫苗生產工廠，並於 2013 年完工，所生產之日本腦炎疫苗並已獲世界衛生組織先期認證 (prequalified) 可提供與東南亞等無查驗登記程序之國家使用。我國現行日本腦炎疫苗雖仍維持鼠腦製程，惟國內製造廠也在疾病管制署建議下陸續引進細胞型北京株日本腦炎疫苗產品及生產技術，

並期許在 2 年後將現行鼠腦型疫苗轉型為細胞型疫苗，因應國內外日本腦炎疫苗之轉型，本署研究檢驗組應及早建立該等疫苗之檢驗平台與檢驗基準，如對於新型活性減毒日本腦炎疫苗，可參考目前國際方法，建立以細胞培養方式進行效能試驗之標準檢驗流程(SOP)，並探討本署現有動物攻擊效價評估模式是否可應用於新型疫苗檢驗所需，以符合廠商於完成相關臨床前與臨床試驗後之查驗登記檢驗與封緘檢驗需求。

- (2) 世界衛生組織另於 2013 年 7 月 19 日提出報告指出 SA 14-14-2 新型疫苗在臨床實用上已證實其保護效能優於傳統鼠腦型疫苗，惟因目前仍缺乏上市後監測數值，故建議各國針對該疫苗加強安全監測，且可適度評估用於母體免疫，以使出生嬰兒就具有抗日本腦炎抗體，故建議，在我國使用新型日本腦炎疫苗後，應對產品安全性進行後市場監測。
- (3) 對於疫苗產品雖然於上市前均有嚴謹的試驗證明安全與功效，且上市後持續進行放行檢驗與後市場監測，然而所有試驗都有其限制，使用時仍會因為生物性的個體差異，產生不同反應，甚至發生副作用，如 2009 年使用 AS03 佐劑之 H1N1 疫苗有引發嚴重嗜睡症之情事，且歐盟持續針對發生原因及與新型佐劑之關聯性進行研究調查，也尚無最終定論，我國雖於 2009 年 H1N1 豬流感流行期間，並未引進該項產品，惟依會中專家表示隨著新型疫苗之發展趨勢，使用新型佐劑之疫苗將倍增，為確保疫苗使用安全，建議除持續收集 AS03 新型佐劑與嗜睡症之關聯，及其他新型佐劑疫苗是否有產生嚴重副作用之科學文獻，作為產品查驗登記之參考依據外，對於新型佐劑是否會影響現行檢驗方法，如 MF59 及 AS04 等油包水(oil-in-water)類型，且外觀呈現不透明乳白色之佐劑，無法適用呈色法或比濁法之檢驗，應儘速尋找或建立替代檢驗方法，以因應後續檢驗需求。