

出國報告（出國類別：國際會議）

赴美國波士頓參加免疫療法及疫苗
學會年會(The Immunotherapies and
Vaccine Summit)

服務機關：疾病管制署

姓名職稱：陳蓓諭副研究員

派赴國家：美國

出國期間：103 年 08 月 09 日至 08 月 15 日

報告日期：103 年 10 月 13 日

摘要

Cambridge Healthtech Institute 主辦的第九屆免疫療法及疫苗學會，今年於美國波士頓舉辦，為期 3 日的研討會以『佐劑、TLR、DNA 疫苗』及『新興疫苗技術』為主題。研討會內容著重於產業界及學術界研究人員的成果發表，內容包括未來的疫苗佐劑相關的法律預測，藉由臨床前試驗及臨床前試驗設計，評估疫苗的免疫性和安全性；新型疫苗技術，包括 TLR 應用、疫苗產製技術改善、新型佐劑及傳遞系統等技術；及次單位登革熱疫苗的發展現況。

此外，除了藥廠及學術疫苗研究發表，亦請來百日咳專家分析美國百日咳疫情趨勢及發表首次以狒狒動物對抗病原模式來支持其試驗理論基礎。

透過此次研討會，得知國際間疫苗發展的動向，佐劑的開發也是目前疫苗發展的重點之一，且應著重佐劑使用的安全性及試驗評估。另外許多藥廠發表最新疫苗的研發突破及臨床試驗進展，隨著國際疫苗使用的多元化，這些資訊可以提供疫苗選擇與策略之參考。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
一、行程.....	5
二、研習內容重點.....	5
(一) 佐劑發展與法規.....	5
(二) 新興的疫苗技術.....	11
(三) 四價登革熱重組次單位疫苗的發展現況.....	14
(四) 百日咳重現趨勢.....	17
參、心得與建議.....	21

壹、目的

目前國內主要疫苗仍來自歐美等國外藥廠，包括賽諾菲、葛蘭素史克藥廠、默克及諾華等公司，國內對於佐劑的開發過程及相關法規較缺乏經驗。此次參加免疫療法及疫苗學會研討會，瞭解國際間對疫苗相關法規訂定之方向及佐劑發展應用，作為疫苗評估之參考。

會議邀請業界及學術界疫苗領域專家發表研究成果，能了解當前全球新興疫苗研發現況與趨勢走向，對於疫苗品質管理不僅要求臨床的保護力，同時亦需有足夠的科學證據及對作用機制的了解來證明疫苗的有效性及安全性。透過研討會學習藥廠寶貴經驗及拓展國際視野，並將疫苗發展新知與國際法規規範和同仁分享。

貳、過程

一、行程

8月09日 - 10日	啟程
8月11日	參加免疫療法及疫苗學會研討會 <ul style="list-style-type: none">● 佐劑介紹及法規預測● RNA&DNA 疫苗
8月12日	參加免疫療法及疫苗學會研討會 <ul style="list-style-type: none">● 百日咳流行趨勢及相關研究● TLR 疫苗
8月13日	參加免疫療法及疫苗學會研討會 <ul style="list-style-type: none">● 新興的疫苗技術● 創新的疫苗遞輸
8月14日 - 15日	返程

二、研習內容重點

(一) 佐劑 (adjuvant) 發展與法規

傳統活細胞和減毒疫苗中大多具有佐劑的活性成分，如非哺乳類核酸(non-mammalian nucleic acid)、脂質及細胞膜成分等，不須額外添加佐劑即可誘發好的免疫反應，惟其安全性風險大。近年來蓬勃發展重組疫苗，藉由蛋白結構設計、抗原決定位或基因篩選發展高純度的抗原，其安全性較傳統疫苗高，但由於一般重組蛋白通常免疫原性(Immunogenicity)較低，需要配合佐劑才能誘發較強之免疫反應，故發展高效力及安全性的佐劑也成了熱門的研究重點。

近來取得許可證的疫苗，佐劑的作用機制大部分沒有完全釐清，在開發階段最好能了解佐劑的作用機制，對安全性的評估有很大的助益。

疫苗中添加佐劑，除了可以幫助次單位疫苗提升免疫原性，因幼兒時期免疫反應不能維持長久，須重複追加接種，及老年人因 T 細胞老化，降低身體對疫苗的反應，佐劑的添加能夠提升或加速疫苗對於嬰幼兒以及老年族群之免疫效果。此外，藉由提升免疫力來降低接種劑量，延長免疫反應記憶力而降低接種次數，更可有效減少抗原的使用量，大幅提升產製能力，因應急性傳染病爆發時的疫苗需求。

疫苗通常是施打在健康人身上，尤其主要對象為孩童，所以安全考量是最重要的。疫苗添加佐劑必須有足夠的證據證明可以有效預防病原菌感染，產生很大的效益，並說明佐劑的必要性。佐劑的發展過程必須建立大量的安全性資料，包括是否造成自體免疫的風險或產生過敏反應等副作用。

好的佐劑必須具有下列特徵：

- (1) 必須是安全的，且不可造成任何長期的副作用
- (2) 耐受性良好
- (3) 製作過程簡單
- (4) 成分簡單且不昂貴
- (5) 兼具生物可降解性及疫苗佐劑功效
- (6) 疫苗抗原和佐劑必須能相容且共同傳遞

■ 佐劑法規面要求

美國與歐盟對於含佐劑疫苗的審查，佐劑不屬於疫苗的活性成分。依據美國聯邦法規 21CFR610.15，佐劑為疫苗的構成成分(Constituent materials)，除非有充分的研究證明佐劑的安全性，否則是不能加入產品中，且無法單獨取得佐劑的許可證。

佐劑疫苗的法規及審查，佐劑的安全性仍是最大顧慮。製造廠必須提出疫苗配方添加佐劑的基本理由，臨床前試驗需執行體外分析、動物試驗評估等，第一期及第二期臨床試驗設計則是對佐劑疫苗和無佐劑疫苗進行效益評估。目前法規未強制要求在第三期試驗的效力比較試驗(comparative efficacy trail)中證明添加佐劑的附加利益(added benefit)，但因佐劑的種類及作用模式差異性極大，此項規範可視疫苗特性以個案方式處理。

安全性必須在臨床前試驗階段就被驗證，但含佐劑疫苗與無佐劑疫苗的安全性比較並非查驗登記必備的資料，臨床前試驗的規模，可以參考其他不同種類抗原、使用相同佐劑的疫苗臨床經驗而設計。疫苗接種後，要追蹤受試者長達 12 個月，以監測不良反應，建立可靠的安全性資料。

疫苗審查者和主管機關雖然努力協合佐劑疫苗相關的法規，但仍無法制訂出統一的規範供遵循。其中的限制在於製造廠必須提出足夠的臨床證據及科學方法證明疫苗原本的預期的臨床價值，佐劑的種類組成與特性不盡相同，因此必須採用適合的評估方式，主要建立在疫苗效益分析及風險評估。佐劑的相關法規規範為歐盟EMA、美國FDA及WHO公告的指引或基準，最新的臨床前試驗規範可參考WHO於2013年公佈的指引(Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines)。

■ 完整的安全性評估

佐劑疫苗的查驗登記規定基本上和無添加佐劑疫苗的流程相同。疫苗安全性評估主要分為臨床前安全性評估及臨床試驗安全性評估 2 階段。臨床前試驗包括毒性分析及可能產生的自體免疫疾病、過敏風險，審查者要審慎審查臨床前安全性研究之屬性，是否能驗證於臨床試驗中人體的副作用，盡可能使發生副作用的風險降到最低。

佐劑之作用機制(mechanism of action, MOA)是研究新型疫苗佐劑的基礎，必

須全面了解其作用機制，基於安全考量，應由基礎研究到臨床測試，並經由人體試驗加以驗證。資料內容還必須敘明該試驗在疫苗研發過程中的資訊，並且說明該疫苗的臨床價值。佐劑的作用機制通常很難準確的定義，儘管鋁鹽佐劑已經使用 80 多年，但是作用機制仍有不同研究結果，廣為接受的機制是鋁鹽能夠吸附與逐步釋放抗原達到提升免疫力的效果。

針對第二代佐劑，法規單位要求製造廠必須提出佐劑的作用機制，驗證免疫刺激反應，包括佐劑作用位置與時間的描述，這些資料須著重在闡明佐劑是以何種訊息傳導路徑提升免疫效果。

■ 臨床前試驗安全性評估 (preclinical safety evaluation)

發展新型疫苗劑型是複雜且具多樣性，不同種類、成分含量的抗原與佐劑組成，特性不盡相同，佐劑引起的副作用也會因施打途徑不同而有所差異。大部分佐劑的作用機制至今仍無法全盤了解，添加佐劑會引起什麼副作用難以預測，所以佐劑的作用機制必須深入探討，有助於預測人體的免疫反應及可能產生的副作用，將是疫苗安全性考量的重要基礎。

在進入第一期臨床試驗之前，每個新型佐劑疫苗必須設計適當的毒性及安全性試驗，也要具備免疫原性 (immunogenicity) 評估。同時，最好能有適當的體內模式 (in vivo model) 來支持其安全性。小鼠通常為動物試驗最常使用的試驗動物，而小鼠和人類的先天性免疫力(如 TLR 的種類、辨識能力及分布)和後天性免疫力表現有明顯不同，所以在試驗設計時要將實驗動物的限制考慮進去。

臨床前試驗毒性及免疫原性評估必須依不同的實驗物種及不同的佐劑特性基礎來做實驗設計，臨床前試驗結果並不能完全反應臨床試驗的結果，這也是佐劑發展遇到的很大瓶頸。而在特定的高風險接種族群，可能會發生機率小但嚴重的副作用，例如自體免疫疾病副作用，很難在臨床前試驗階段發現，必須仰賴臨床試驗的不良反應長期監控才能確定。

對於佐劑的安全性評估，需要新的鑑定及確效分析方法，建立毒性的生物標記(Biomarker)，早期偵測佐劑對人體可能產生的毒性反應，目前臨床前試驗體外試驗的毒性鑑別發展多著重在人類細胞株，分析佐劑刺激後產生的相關免疫激素。

■ 疫苗佐劑的效益與風險(Benefits/Risks)評估

佐劑的添加必需要審慎評估效益與風險，二者之間必當取得最佳平衡。接種對象的條件也須納入考量，不同試驗族群對佐劑副作用的耐受性也有差別，例如健康人體施打預防型疫苗相較於癌症疫苗考慮面向即不同。

疫苗佐劑效益與風險評估的幾個要素，整理如下表：

表：佐劑效益與風險考量因子

效益(Benefits)	風險(Risks)
<ul style="list-style-type: none"> ● 增強/加速免疫反應 ● 延長免疫反應 ● 目標免疫反應 (CMI vs Ab, Th1/Th2) ● 免疫反應多樣性 ● 增加抗體親和力 ● 改善長期記憶 ● 針對特殊的接種族群 ● 減低抗原量(Dose sparing) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 增加反應原性(reactogenicity) <ul style="list-style-type: none"> ■ 局部 ■ 系統性作用，如發炎、發燒、肌肉疼痛 ● 非特異性免疫活化 <ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫調節疾病 ■ 器官特異性 ■ 發炎性疾病

資料來源：免疫療法及疫苗學會會議資料

目前核可及尚在發展中的疫苗佐劑約略可分為下列幾種：

- (1) 礦物質鹽類 (Mineral Salts)，例如最普遍的鋁鹽類佐劑，已知可刺激體液性免疫及加強Th2作用，近期亦有研究指出，鋁鹽能夠刺激樹突細胞，具有免疫調節性質。
- (2) 油乳化劑 (Oil-in-Water Emulsion)，例如諾華藥廠的MF59及GSK藥廠的AS03。研究者在小鼠動物試驗中說明了MF59的作用機制。MF59是好的先天性免疫活化劑(potentiator)，CD11b⁺細胞受MF59影響而快速被徵召進入肌肉，且顯示MF59可以直接活化肌肉纖維，進而活化樹突細胞與抗原結合成抗原呈現細胞(APCs)，達到後天免疫的效果。
- (3) 微生物衍生物 (Microbial Derivatives)，例如單磷酯脂質 (monophosphoryl lipid A, MPL)，MPL萃取自沙門氏菌 (*Salmonella Minnesota strain R595*) 的LPS，也是第一個被核可使用於人體的TLR致效劑(agonist)佐劑，藉由活化TLR4免疫接受器與微生物配體(ligand)交互作用，引發先天性免疫反應。細菌細胞外毒素，如減毒的CT、LT
- (4) 植物衍生物，例如皂苷類(QS21)，純化自皂樹皮。1950年代皂苷已普遍運用於動物用疫苗，但因其毒性強，一直未用來作為人類疫苗佐劑，隨著純化技術之發展，目前以皂苷為基礎之疫苗進入人體臨床試驗者包括QS21及ISCOMATRIX™佐劑。ISCOMATRIX字義源自於「immuno stimulating complex」，Morein等人最早於1984年發表，由皂苷 (saponin)、膽固醇 (cholesterol)、磷脂 (phospholipid) 組合成直徑40–50 nm的cage-like結構，可以快速傳遞抗原至樹突細胞，且誘導細胞激素分泌，吸引先天性免疫細胞(如自然殺手細胞、嗜中性球、巨噬細胞)匯集至引流淋巴結(LNs)，抗原呈現細胞活化後，尤其是移行樹突細胞(CD205⁺CD8⁻)及CD8α⁺樹突細胞活化後可引起交叉呈現反應，並延長抗原在淋巴結中呈現的時間。
- (5) 人類內源性免疫調節佐劑 (Endogenous Immunostimulatory adjuvants)，例如

細胞激素(Cytokines)及免疫細胞接受器刺激劑(Toll-Like-Receptor Agonists)等。TLRs在先天性免疫系統負責辨識微生物，會啟動訊息傳導，進而影響到後續的後天性免疫反應，可作為疫苗有效之佐劑成分。TLRs促效劑(TLR agonist)搭配不同疫苗抗原可加速或擴大免疫反應，提高抗體的效價，不同TLRs辨識的抗原種類及誘導之免疫反應亦不同，如LPS和CpG motifs，可分別經由與TLR4與TLR9作用來增強免疫系統反應。

美國因安全性考量，對佐劑疫苗的態度相較於其他國家相對保守，至今除了傳統鋁鹽類佐劑外，僅核准三種佐劑使用於人類疫苗，包括：(1) AS04(MPL加上鋁鹽)，添加在人類乳突病毒疫苗與B型肝炎疫苗中；(2) MF59(油乳化劑包裹角鯊烯(Squalene))，使用於H1N1新型流感疫苗(Focertia)與季節性流感疫苗(Fluad)中；(3)AS03(油乳化劑包裹角鯊烯(Squalene))加上免疫增強劑(immune potentiator)，為H5N1 A型流感疫苗(Pandemerix)成分，FDA在2013年11月才核准此疫苗在美國上市。

美國FDA對疫苗的查驗過程試驗不僅僅是審查角色，更投入進行相關研究，講者會中報告FDA針對佐劑毒性分析研究。

免疫刺激分子佐劑的安全性考量在於發炎反應及熱原分子的產生，因物種之間的專一接受器及先天性組織分布的不同，臨床前試驗的動物試驗結果並不能完全預測疫苗的副作用。為了克服這項限制，發展人類細胞的體外試驗(in vitro)來預測佐劑對人體(in vivo)的毒性，研究人員用TLR致效劑(TLR agonists)或佐劑活化人類單核球細胞株(MonoMac6, MM6)，測量前發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokine)，例如IL- β 、IL-6、TNF- α 和IL-8等激素。以內毒素當作誘發細胞株產生前發炎細胞激素的對照標準品，試驗的安全閥值為內毒素含量0.5 EU/mL，相對應兔子熱原試驗體溫不得上升0.5 $^{\circ}$ C。此外，前列腺素E2(PGE2)是發熱的中樞介質，PGE2在人體肝臟巨噬細胞(Kupffer cell)的免疫反應可由人類U937組織培養細胞來呈現，U937細胞受到PGE2刺激產生IL- β 及IL-6來測試毒性。另外如C-反應蛋白(C-Reactive Protein；CRP)，是感染及發炎的一種指標，也有相關的研究在進行。

利用人類細胞株的研究，對於初步篩選新的成分佐劑及最佳佐劑配方是一個重要的工具，不僅如此，還可減少臨床前試驗動物之使用量，落實實驗動物取代(Replacement)、減量(Reduction)、精緻(Refinement)的3R原則。

佐劑的安全性考量，需要專家共同討論協合，分階段建立佐劑的安全性評估。短期應先統一臨床試驗中嚴重副作用的定義、鑑定及評估，了解新型佐劑的作用模式(MOA)可以幫助可能引發自體免疫的風險評估。中程要做的包括：自體免疫疾病盛行率(prevalence)與發生率(incidence)的描述，其年紀、種族、地理分布都要考慮進去；建立佐劑相關毒性的生物標記(Biomarker)分析，可以增進臨床前試驗

及人體試驗的安全性評估。長程目標則是要發展可信賴的動物模式，可以預測佐劑疫苗在人體引發的相關風險。因為免疫系統非常複雜，且多樣性的佐劑成分在體內不同細胞的效應也不同，佐劑的免疫作用機制仍必須努力藉由技術的發展及科學知識來釐清。

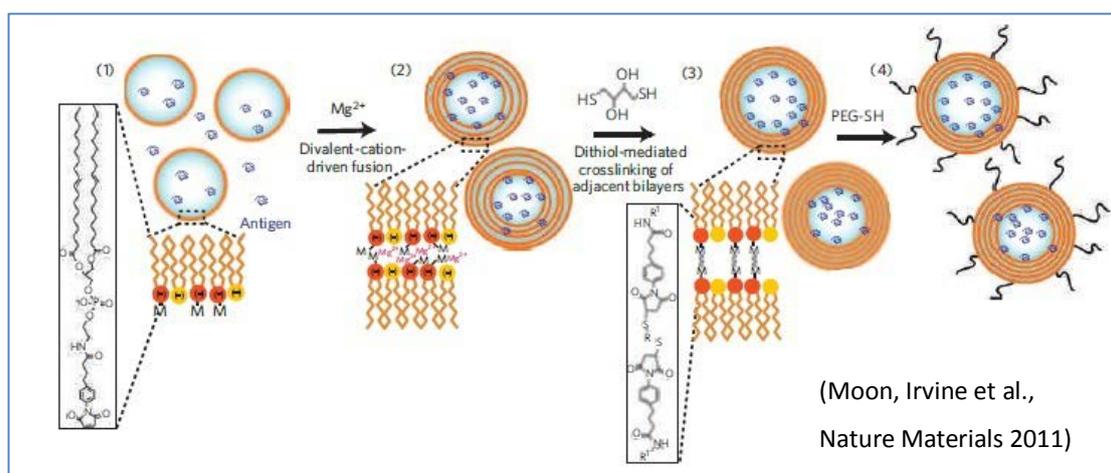
(二) 新興的疫苗技術

(1) 奈米科技於疫苗傳遞的應用

疫苗發展因其對抗的病原體不同，其免疫細胞和機制各有不同，也因而導致在疫苗設計上會有些差異。對抗大多數病原體，疫苗大多可提供好的預防效果，甚至完全杜絕，然而對於其他疾病如瘧疾、愛滋病、肺結核病原菌的防疫是需要誘發毒殺型的免疫細胞而非抗體免疫反應。細胞性免疫反應的誘發，目前最有效的方式是使用活毒疫苗。活毒疫苗最主要的缺點在於其安全性的顧慮較大，可能因施打活菌疫苗而造成疾病。相較之下，蓬勃發展的合成疫苗包括次單位疫苗、DNA 疫苗則安全許多，但其免疫效力一般都比較低，所以常常需要反覆注射多次，而且一般都沒辦法持續很久，所以如何提高疫苗的免疫原性且安全的疫苗一直是科學家及藥廠積極投入發展的目標。

疫苗改進主要考量因素有弱的免疫原性、疫苗於體內的不穩定、毒性，以及施打方式等。以奈米科技為平台發展其疫苗傳遞系統(vaccine delivery systems)近來逐漸被重視，其主要優點為其粒子小(小於 $10\mu\text{m}$)可幫助抗原被 phagocytic cells 如 macrophages、dendritic cells 攝取，能有效幫助抗原辨識及呈現。其固體的奈米載體(nanocarrier)可以蛋白抗原疫苗不在體內分解而順利進入腸道淋巴組織及黏膜淋巴組織，此技術可應用於口服疫苗及經由黏膜途徑疫苗研究。另外藉由改造其粒子表面特性，如披覆抗體、胜肽等，可幫助抗原或佐劑可以結合專一免疫細胞表面接受器，進而提升疫苗免疫反應。會議中由 Vedantra Pharmaceuticals 發表疫苗攜帶介質(carrier) Interbilayer-crosslinked multilamellar vesicles (ICMVs)最新發展及應用：

Vedantra Pharmaceuticals 研發的 ICMVs 研究顯示可有效的同時誘發體液性及細胞性免疫。ICMVs 的合成過程如下圖：



圖：Interbilayer-crosslinked multilamellar vesicles (ICMVs)合成步驟

資料來源：Nature Materials 10, 243–251(2011)

- (1) 製備表面為陰離子，鍵結 maleimide 的微脂體
- (2) 加入鎂離子使微脂體融合形成 MLVs (Multilamellar vesicles)
- (3) 加入可穿膜 dithiols 使相鄰雙層脂上 maleimide lipid 交鏈(crosslink)在一起，可形成具有穩固小泡壁的 ICMV
- (4) 添加 thiol-terminated PEG，此過程稱 PEGylation，可避免微脂體被網狀內皮系統偵測到，延長在血液中循環的時間。

ICMVs 可穩定包覆蛋白抗原於小泡(vesicles)核心中及免疫刺激分子(如 TLR agonist, MPLA)於小泡壁上，可傳送抗原分子及佐劑及保護不在體內分解，進入至細胞內有 endolysosomal lipases 存在下會快速釋放，ICMVs 直徑大小為 200nm，脂雙層壁厚度約為 5nm。ICMVs 在儲存 30 天後還可保有 95% 抗原，可證明此技術具長期保存的特性。

免疫反應評估則使用 OVA 當作 representative antigen(可引發免疫反應的分子)，實驗設計以游離抗原 OVA 和 OVA 包埋入 ICMVs 及添加免疫佐劑等比較，結果皆呈現含有 ICMV 之疫苗可以延長抗原呈現時間，並可幫助抗原傳遞至抗原呈現細胞而增強抗原呈現作用。於小鼠進行初免疫及二次免疫後，測試血液中 T 細胞含量，所引發的免疫反應相當於減毒疫苗，因其為低毒性次單元疫苗，安全性大大提升。由於一般重組蛋白通常免疫原性低，需要配合佐劑才能誘發較強之免疫反應，利用奈米粒子(Nanoparticle, NP)傳遞系統應用在重組蛋白及佐劑上，可以同時提升細胞性及體液性免疫反應，其作用機制仍未十分清楚。

研究人員目前已成功將 ICMVs 應用在瘧疾疫苗候選株上，研究人員以間日瘧原蟲 (*Plasmodium vivax*) 的 circumsporozoite protein(VMP0001)為抗原，利用 ICMVs 將抗原包覆於核中及鍵結於雙層脂表面，並且以 monophosphoryl lipid A (MPLA)為佐劑進行小鼠試驗，MPLA 為美國 FDA 核可的 TLR-4 致效劑(agonist)，結果證實藉由 ICMVs 攜帶抗原及佐劑，可誘發對抗 VMP001 之高力價、高親和力抗體，抗原用量只需游離抗原的十分之一即可。相較於游離 VMP001 伴隨佐劑，VMP001-NP 可以促進更廣泛的體液性免疫反應及刺激抗原特異性 T 細胞分泌 Th1/Th2 細胞激素，ICMVs 攜帶 VMP 可以誘發對抗 VMP 中的 Type I repeat、AGDR motif 及 Region I 片段，其中 Type I repeat 與 AGDR motif 抗體和保護力相關，Region I 抗體則可藉由阻礙接受器與配體的作用，阻止孢子體進入肝細胞內。

此外，奈米傳遞系統在少量抗原存在下，可促進生發中心(germinal center)形成，並增強濾泡型輔助 T 細胞(follicular helper T cells, T_h)作用。因此，奈米粒子疫苗方法或許可藉由加強 B 細胞免疫反應的關鍵元素，進而促進體液性免疫反應的耐久性、範圍及效力。

如同活載體(vector)，奈米粒子在疫苗研究有幾項功能：

- (1) 可以將抗原準確攜帶至組織作用位置
- (2) 控制免疫細胞攝取(uptake)抗原
- (3) 共同傳遞危險訊號(danger signal)以刺激免疫細胞發展(effectors/memory cell)

除了瘧疾候選株外，Vedantra 公司將此技術作為粘膜免疫疫苗的攜帶介質 (carrier)，經由黏膜傳播的病原菌也是此公司目前發展重點，初步在經過鼻腔黏膜給藥的鼻腔疫苗有好的成效。

(2) 雷射技術於疫苗接種之應用

無佐劑的流感疫苗的保護力約為 60%，尤其在老年人和新生兒族群效力更低。對抗新型流感時，佐劑的添加雖然可使疫苗的保護力上升，但也造成少數接種者有明顯的副作用，其中較受注意的副作用為芬蘭國家衛生研究所發現由葛蘭素 (GlaxoSmithKline) 公司出產含 ASO3 佐劑的新流感疫苗「Pandemrix」經研究證實，可能會造成兒童罹患嗜睡症的風險。

此次會議由麻州總醫院(MGH) Dr. Mark Poznansky 報告創新的疫苗佐劑。NIR1064nm 具有較強的穿透力和較低的黑色素吸收係數，常使用於去除刺青、深層的真皮色素及雷射除毛，NIR 當疫苗佐劑最大的優點是技術成熟且安全性極高。

研究人員將雷射技術應用於疫苗接種，利用近紅外線(near-infrared,NIR)當作佐劑，研究證實可以顯著增加流感疫苗皮內注射(intradermal)接種的免疫反應，且不會增加 IgE 過敏反應的產生。

在小鼠進行流感病原菌挑戰試驗中，接種時施以 NIR 照射，以連續波 (continuous wave)及斷續波(nanosecond-duration wave)1064nm 進行，找出對小鼠皮膚組織不造成傷害(安全值設定於 41°C)的照射參數為 5.0 W/cm²，60 秒鐘。研究結果顯示，NIR 也可誘導發炎相關趨化素 (chemokine) 及細胞激素(cytokines) 基因表現，包括 CCL2 與 CCL20。最關鍵的作用機制為 NIR 促進樹突細胞 (Dendritic cell)從淋巴系統遷移到皮膚及引流淋巴結 draining lymph nodes (LNs)，同時活化 DC 上 MHC classII、CD40、CD86 的表現，進而激活 T 細胞。接受 NIR 照射測得的抗體 IgG1 明顯較未接受 NIR 的組別高，並可增強 CD4+ T 細胞免疫反應。

NIR 雷射輔佐疫苗注射的接種方式，成本低、安全、容易操作，研究結果顯示可提升疫苗免疫力，或許未來可以取代化學性或生物性佐劑並廣泛於各種疫苗臨床應用。目前研究團隊將雷射佐劑技術應用在免疫功能低下病人的 HBV 疫苗接種，尚在臨床試驗中，此外未來也發展手持及貼片式雷射裝置，有助於其他疫苗實驗室研究，試驗成功後更可推廣至各醫院供疫苗施打使用。

(三) 四價登革熱重組次單位疫苗的發展現況

登革熱病毒為黃病毒科 (Flaviviridae) 黃病毒屬 (Flavivirus)。登革熱染色體 RNA 為單股正向核醣核酸 (single positive-strand RNA)，病毒顆粒大小約 50 nm，染色體 RNA 全長為 11 kilobases，含有三個結構蛋白：核小蛋白 (capsid; core)、前膜 (PrM) 蛋白及外套膜蛋白 (E)；以及七個非結構 (nonstructural; NS) 蛋白。傳染途徑經由蚊子傳播，依抗原性的不同，共有四種不同血清型。都市化人口集中及國際人口移動增加，使得病媒蚊傳播更難防堵，也可能因全球暖化使問題愈加嚴重，每年全球有超過 20,000 人死於登革熱感染。

全球登革熱防治，賽諾菲 (Sanofi Pasteur) 藥廠研發的登革熱疫苗 (ChimeriVax) 已完成第三期臨床試驗，最快可望於 2015 年底上市。ChimeriVax 疫苗是利用黃熱病毒 17D 疫苗株的主架構，將疫苗株的 prM 及 E 基因移除並以四種血清型登革熱病毒的基因取代而嵌合成新病毒株，如此可降低毒性。此疫苗須施打 3 劑，分別於 0, 6, 12 個月注射疫苗。此疫苗目前已於亞洲完成臨床試驗第三期，對象為 2-14 歲兒童，疫苗對抗各血清型登革熱平均有 56% 有效性，其保護力分別為 DEN-1 (50.0%)、DEN3 (78.4%) 及 DEN4 (75.3%)，但對抗登革熱病毒第 2 型的有效性則不顯著。

目前各國發展登革熱疫苗的策略及發展包括減毒活疫苗、重組次單位疫苗及 DNA 疫苗，整理如下表：

疫苗策略	製造廠	產品	臨床試驗
減毒嵌合疫苗；以黃熱病毒 17D 為骨幹，將 prM 及 E 基因置換成 4 種不同血清型	Sanofi Pasteur	ChimeriVax (CYD)	III
減毒活疫苗；以 DEN-2 PDK-53 為骨幹，嵌合 DEN1- 4 的 prM 和 E 基因	Inviragen/ Takeda	DENVax	II
減毒活疫苗；刪除特定 3' UTR 核苷酸 nucleotids ($\Delta 30$ 和 $\Delta 30/31$) 與嵌合其他血清型基因片段	NIH/NIAID/ Butantan	TV003	I/II
重組次單位蛋白	MERK	V180	I
純化的福馬林去活性疫苗	WRAIR/GSK	PIV	I
質體 DNA 疫苗；含 prM 和 E 基因	NMRC	TVDV	I

資料來源：免疫療法及疫苗學會會議資料

會議上由 MERK 公司發表重組次單位登革熱疫苗 (V180) 的進展。MERK 公司設計的次單位蛋白為套膜醣蛋白 (DEN-80E)，使用載體 (vector pMtt Δ Xho)，於昆蟲細胞 (*Drosophila* S2) 中表現全長的膜蛋白 (prM) 及 80% 膜套蛋白 (80E)，其中 DEN1、DEN2 和 DEN4 刪除胺基酸位置 395 後的 C 端，DEN3 刪除胺基酸 393C 端。純化的 DEN-80E 有類似原來的套膜蛋白構型，可以誘發中和性抗體，除此之外，

DEN-80E 在昆蟲細胞因不同血清型的表現量而異，皆可生產超過 10mg/L，最高可達到每公升 10-50 毫克，產量極佳。但 V180 為水溶性次單位疫苗，單獨使用免疫原性低，仍需搭配佐劑來增強免疫反應。

研究團隊在臨床前試驗中主要以非人類靈長類動物模式，評估疫苗的免疫原性及病原菌挑戰試驗。

- (1) 在恆河猴動物試驗中，DEN4-80E 單價候選疫苗配合 ISCOMATRIX® 佐劑與 Alhydrogel 鋁鹽佐劑，於 0,1,2 個月接種免疫，並於第 8 個月進行登革熱病毒挑戰性試驗，結果顯示 ISCOMATRIX® 佐劑可以誘發較強的中和性抗體反應。疫苗保護力則以挑戰試驗後 10 天，觀察猴子體內的病毒(viremia)作為評估指標，添加 ISCOMATRIX® 佐劑 DEN4-80E 的組別無病毒感染情形，施打 Alhydrogel 鋁鹽佐劑 DEN4-80E 的猴子體內則發現病毒血症(viremia)。接著利用 ISCOMATRIX® 為佐劑的四價登革熱疫苗(V180/IMX)進行試驗，證明對 4 種血清型皆可產生高效價抗體，而在猴子模式中，低劑量的配方所誘發的免疫效果相當於中高劑量配方。
- (2) 設計 0,1,6 個月接種時程後測量其免疫反應(post dose3,PD3)，其免疫強度及耐久性都比 0,1,2 個月接種時程佳。
- (3) 被病毒感染過的猴子接種後選疫苗後，中和四種病毒抗體力價較從未感染的組別高，其中和感染病毒相同的血清型抗體為最高，試驗結果與疫苗於人體試驗結果相似。

由 Hawaii Biotech 執行臨床試驗，以 DNE1-80E 單價疫苗搭配 Alhydrogel 鋁鹽佐劑，比較高劑量(50 μ g)及低劑量(10 μ g)差異，已經完成第一期的臨床試驗，結果顯示單價疫苗具安全性，高劑量 DEN1 可以誘發較強抗體反應，初步提供重組次單位 DNE1-80E 蛋白可誘發免疫原性的概念驗證。

MERK 公司正進行次單位四價登革熱候選疫苗(V180)的臨床試驗第一期，對象為 18 歲至 49 歲未曾感染過黃熱病毒的 98 位健康成人，於 0,1,2 個月完成 3 劑接種。試驗設計為雙盲隨機分組，安慰劑控制，以藥物增量 (dose escalation) 方法進行試驗後，評估 V180 的安全性、耐受性(tolerability)及免疫原性(immunogenicity)。試驗採 3 個不同劑量(高、中、低)、有無 Alhydrogel 鋁鹽佐劑等組合進行，免疫原性的評估在每次接種後 28 天藉由 FRNT 方法測量中和抗體力價，及利用 ELISA 偵測 IgG 抗體反應，免疫原性主要評估第三次接種後(PD3)的反應。此外，在高劑量的組別免疫前及第三次接種後 28 日以 ELISPOT 評估 B 細胞及 T 細胞(IFN- γ ELISPOT)對抗登革熱的專一反應。疫苗的安全性及免疫原性在第一期臨床試驗須至追蹤至施打完第三劑後一年，預計 2014 年 12 月完成臨床試驗第一期。

登革熱疫苗發展待解決的問題

- (1) 臨床試驗設計的族群必須要能準確反映疫苗施打效果，如是否曾感染過相同

病毒、第三期臨床試驗不同地區的登革熱高危險族群、居住環境、生活型態(室內外)等種種因素，都是在臨床試驗設計時必須考量清楚。

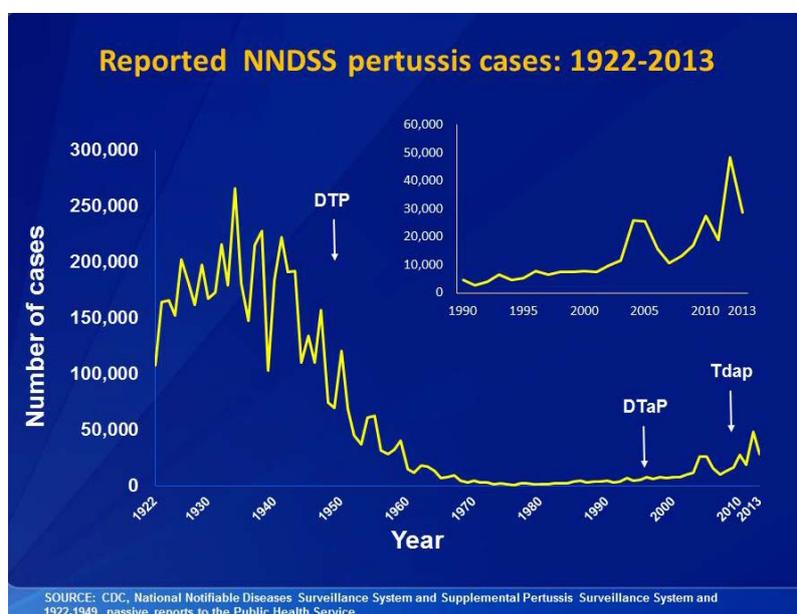
- (2) 免疫原性結果無法完全和保護力結果一致，可能是檢驗技術的限制，無法清楚分辨是否為不同型的非中和性抗體或是同一型的專一抗體，缺乏相關的免疫保護指標，或許可以發展人類細胞株或 Fc γ 細胞株改善訊號(homotypic)雜訊(heterotypic)比。
- (3) 臨床試驗中施打候選疫苗後的一個月效價，很可能是急性免疫反應的結果，應收集樣本應涵蓋急性期(1 個月)、次急性期(6-9 個月)及長期(1 年以上)的分析結果，觀察免疫原性的趨勢變化。
- (4) 增加細胞性免疫的相關研究，許多 CD4⁺和 CD8⁺T 細胞的抗原決定位皆位於非結構蛋白(NS1、3、5)，未含非結構蛋白成分的疫苗可能會侷限其免疫反應，這些論點都有待進一步探討。
- (5) 對於登革熱疫苗的發展最重要的瓶頸在於缺乏良好的登革熱保護力評估動物模型，雖然已發展小鼠及非人類靈長類試驗模式，但對於反映在人體內感染仍然有其限制。登革熱人類感染模式(DHIM)可以幫助發展疫苗前期研究，避免不好的候選疫苗進入臨床試驗，然而在 2013 年有人類感染試驗的相關報告，由於目前沒有特效藥物可治療登革熱，仍引發倫理議題，應需要審慎的風險評估。

四、百日咳重現趨勢(Pertussis Resurgence)

百日咳是由百日咳博德特氏桿菌 (*Bordetella pertussis*) 感染的高度傳染性呼吸道疾病，臨床症狀由輕微的呼吸道症狀，如打噴嚏、鼻炎、輕微發燒、輕微咳嗽等類似感冒的症狀，可發展成嚴重的咳嗽，並伴隨白血球與淋巴球數目急遽升高、吸入性哮聲 (inspiratory whoop) 及咳嗽後嘔吐 (posttussive emesis)。

百日咳併發案例在美國有明顯上升的趨勢，至2012年每年有48,000病例達到50年來最高峰，這樣的趨勢使得百日咳成為近年來備受重視的公共衛生議題。在澳洲百日咳的病例數從1991也逐年增加，在英國，2012年嬰兒死亡病例有10例，是1982年來百日咳致死率最高。無庸置疑的，全球百日咳發病率出現了明顯的上升趨勢，尤其在疫苗覆蓋率較高的已開發國家。

下圖為美國CDC公告1922-2013年百日咳病例趨勢圖。



資料來源:美國CDC網站

由圖中趨勢可看出自從1940年代開始施打白喉、破傷風及全細胞型百日咳三合一疫苗(diphtheria, tetanus, and whole cell pertussis vaccine; DTwP)，大幅降低了百日咳的發生率，至1976年達到最低。但因DTwP是由不活化的百日咳細菌製成，因此經常伴隨著許多副作用的發生，像是高燒及發燒性痙攣(febrile seizure)，這些副作用的訴訟也使得一些藥廠停止了DTwP的生產。由於對其安全性的顧慮及一些有關疫苗效力減低的研究更迫使瑞典於1980年代中期停止施打疫苗，因而造成百日咳流行，DTwP產生嚴重副作用的疑慮促使非細胞型百日咳、白喉、破傷風三合一疫苗(diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine; DTaP)的發展。

非細胞型百日咳疫苗含有產生免疫力所必須的抗原共有四種，分別為不活化的百日咳毒素(pertussis toxin; PT)，此毒素被認為和病原菌的生物活性相關，另3種表面附著蛋白 filamentous haemagglutinin(FHA)， pertactin(PRN) 和 fimbriae

protein(FIM)。DTaP疫苗所包含的抗原從單獨一種PT到四種都有，抗原含量都不同，根據美國對13種DTaP和2種DTwP的免疫性及安全性臨床研究，研究樣本數超過2000名嬰兒，儘管DTaP疫苗在實質上有許多不同，他們的副作用都明顯的比細胞型百日咳疫苗(DTwP)少且較不嚴重。

因DTaP疫苗安全性改善及有效性，1997年在美國大量取代全細胞型疫苗(wP)，在其他已發展國家也很快以非細胞性的成分來取代傳統全細胞性百日咳疫苗，瑞典跟義大利皆有研究證明出生後2、4、6個月接種DTaP，保護力可以維持5-7年。美國嬰兒目前施打疫苗的年齡為出生滿2、4、6個月，接種白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗(DTP/DTaP)，18個月大時追加一劑，滿5歲至國小入學前再接再劑，台灣目前與美國接種時程相同，最後一次接種Tdap。

在2010年美國加州爆發了百日咳大流行，整年超過9000個病例報告，包括10個死亡病例。值得注意的是病例多發生在7-10歲幼童，而這些幼童皆接受完整5次DTaP接種，依據CDC的報告，在第5次接種後1年疫苗效力還可維持98%，但在5年後則只剩下71%。在一些血清學研究也顯示DTaP引起的免疫力低於DTwP，此次的百日咳爆發是否和DTaP免疫力降低有關，是許多專家學者想要釐清的。

James D. Cherry為百日咳領域研究近40年的專家，會中提出百日咳疫苗(DTP、DTaP、Tdap)失敗的可能原因：

- (1) 首先，最主要原因就是過去統計結果過度膨脹疫苗效果，主要原因是病例定義(case definition)。過去因百日咳的診斷定義不清，在1990年代初期的臨床試驗，需統一病例定義，如此才能比較臨床疫苗效果。WHO對於百日咳的診斷為，需實驗室血清學檢測陽性及至少21天的陣發型咳嗽。Cherry教授認為如此的病例定義可能排除真實的病例數，因此膨脹了疫苗的效果。如果依據美國FDA的病例定義指引，比較2種廠牌百日咳疫苗Infanrix和Daptacel各有84%及85%效果，如果將較輕微症狀的百日咳病例也納入統計，則疫苗效果則降低至71%及78%。
- (2) 直到分子生物學核酸檢測方法出現後，百日咳桿菌(*B. pertussis*)及副百日咳桿菌(*B. parapertussis*)才能準確檢驗。Real-Time PCR將百日咳桿菌基因組序列IS481及副百日咳桿菌基因組序列IS1001為靶基因，提供更靈敏及高特異的診斷技術，避免因臨床症狀相似而誤判致病菌。
- (3) 抗體隨時間大幅衰減，在許多研究都顯示非細胞性百日咳疫苗(DTaP)的效果不如預期，在第3劑後與第4劑施打前對抗百日咳抗原PT、FHA、PRN及FIM之抗體已明顯降低，在第5劑施打前更是降低了10-17倍。
- (4) 疫苗失效的原因可能還包括疫苗中抗原PT含量太高，可能抑制另外PRN或FIM的作用，導致疫苗效力減低。另也可能是菌株基因改變造成現今使用疫苗無法有效抑制百日咳傳播，但這些假設目前都未有明確的證據支持其論點。

美國因應百日咳流行之疫苗施打政策

- (1) 美國CDC預防接種諮詢委員會 (ACIP) 於2012年已將成人百日咳疫苗(Tdap) 列為11-18歲的青少年之常規接種疫苗。同時建議19-64歲的成人應補追一成人百日咳疫苗，尤其是會接觸到小於12個月大嬰幼兒的人。
- (2) 建議孕婦在懷孕期間接種一劑成人百日咳疫苗，尤以懷孕27-36周為更佳時間，這樣可以將抗體傳給出生兩個月內尚未打疫苗的新生兒。在2013年美國CDC發布新方案建議孕婦不管是否施打過疫苗，建議懷孕後須追加1劑Tdap(MMWR /2013/ Vol. 62 / No. 7)。
- (3) 醫護人員、呼吸治療師、醫學院學生、社工人員等皆應施打追加成人百日咳疫苗接種，尤其以會接觸12個月以下幼兒之工作為優先，避免成為帶原者。

此外，是否恢復施打全細胞性百日咳疫苗(DTwP)，因其過去施打產生的副作用案例無法讓家長放心，且並非所有DTwP皆能有好的效價。顯然地，要防止百日咳疫情需要發展高保護力且低副作用的百日咳疫苗，可能方案為非細胞性百日咳疫苗(DTaP)中添加其他抗原成分，或發展佐劑增強Th1及Th17免疫反應以彌補DTaP僅誘發Th2途徑之不足。也有研究發展減毒活菌疫苗，但與會專家認為其有安全疑慮並不認為此方案可行。但令人振奮的是，FDA成功地建立百日咳感染靈長類動物模式，可加速百日咳疫苗研究。

Warfel等作者在2014年PNAS發表有關百日咳的研究值得注目，會中由美國食品藥物管理局微生物學家Tod J. Merkel博士發表其團隊以非人類之靈長類動物模式菌株挑戰試驗，發現非細胞型百日咳疫苗可以保護狒狒不發病，但卻無法預防百日咳博德特氏桿菌的移生(colonization，即細菌只在黏膜表層增生，但並不入侵至組織內引發症狀)及感染(infection)。

Tod J. Merkel團隊對狒狒在2、4、和6個月時接種百日咳疫苗，一組接種全細胞性百日咳疫苗(DTwP)，另一組接種非細胞性百日咳疫苗(DTaP)。狒狒在7月齡時進行活百日咳桿菌挑戰試驗，沒有接種疫苗的對照組狒狒感染了百日咳疾病，狒狒對百日咳的症狀反應與患有百日咳的人類相似。而2組接種疫苗的實驗組都沒有出現百日咳的症狀，但發現*B. pertussis*可潛藏在接種非細胞性百日咳疫苗(DTaP)的狒狒鼻咽內長達5周。相比之下，接種全細胞性百日咳疫苗(DTwP)的狒狒在18天已清除大部分*B. pertussis*。

此外，也證實接種DTaP疫苗的狒狒，會被染病的狒狒自然傳播造成*B. pertussis*的移生，而接種DTaP疫苗且接受*B. pertussis*挑戰的狒狒無百日咳症狀，但卻可將百日咳傳染給從未感染的同籠狒狒，具有傳播能力，此研究結果或許可以解釋為何即使按照規定時程接種DTaP疫苗，百日咳博德特氏桿菌依然在人群中快速傳播。

講者進一步提出，疫苗效率的差異可能是誘發的記憶T細胞不同所致，DTaP疫苗誘發Th2或Th1/Th2免疫反應，然而DTwP疫苗和自然感染則是產生Th1免疫反應。最近研究說明Th17細胞可幫助在黏膜表面防禦細胞外細菌，此現象也可

在DTwP疫苗和自然感染的狒狒中觀察到，說明DTwP所誘發的免疫細胞較接近自然感染的免疫反應。此團隊未來也將針對不同藥廠產製的百日咳疫苗進行測試，比較不同成分疫苗所引發的免疫細胞的差異性。

在2014年，FDA研究團隊以狒狒動物模式，成功的驗證疫苗母體免疫政策，施打百日咳疫苗的母體，其百日咳抗體可以經由胎盤傳給胎兒的特性，保護嬰兒出生後前幾個月不受百日咳嚴重感染。很多人類臨床研究結果證明孕婦接種百日咳疫苗的安全性，且使胎兒獲得百日咳抗體，此團隊的成果是百日咳研究第一次在非人類靈長類動物成功提供母體面免疫政策的概念驗證(proof of concept)。

另外作者在狒狒出生後一個月內注射疫苗進行評估，證實同樣可以使新生狒狒產生抗體對抗百日咳桿菌，但需要注意的是在新生兒提早注射疫苗雖然可以縮短易感染期，但施打疫苗到產生免疫反應仍然有幾周是無抗體保護。

儘管母體施打疫苗或新生兒疫苗無法百分百防止百日咳感染，但能使新生兒有效避免感染百日咳出現的嚴重症狀，如呼吸窘迫和白血球增多症，達到最大的保護效益。Merkel博士提出對付百日咳疫情，需要研發出有效防止傳播及感染的疫苗，才能真正保護人群中易感染者而達到群體免疫的效果。

參、心得及建議

隨著新型新佐劑疫苗的發展，更多含佐劑疫苗進入臨床試驗，從樣本收集、儲存、分析至安全性資料的累積，皆須明白闡述，建立一個適用的法規供製造商遵循，成了各國在疫苗查驗登記審查的挑戰。目前美國及歐洲各國並未統合出一個適用的規範，雙方在毒性及風險評估看法不一致，且對許可證取得的標準沒有共識。對於是否要將佐劑當成活性成分，將對未來法規要求的標準不同。

對於佐劑的安全性，建議應有個平台機制可以讓國內疫苗廠共享安全性評估資訊，讓可能產生的副作用資訊透明化，可以保護臨床試驗受試者免於不必要的傷害。同時應多吸取各國藥廠經驗，逐步建立安全性評估的指標。在臨床前試驗的各項評估是疫苗發展的關鍵，在這階段必須審慎評估才能進入臨床試驗。未來的研究需要著重在佐劑的作用模式，建立並改善臨床前試驗的安全性評估，才能增進疫苗整體的安全性。

由於國際疫苗越來越多元，對於疫苗接種政策的決定，都需要審慎評估，全盤了解疫苗的作用機制，並須定期更新佐劑相關作用機制，掌握最新研究結果，對上市後長期的疫苗安全性評估了解更透徹，對民眾施打疫苗及用藥安全把關。

賽諾菲巴斯德今年六月宣布，賽諾菲活性減毒登革熱疫苗(ChimeriVax)已完成亞洲國家第三期臨床研究報告，結果顯示疫苗成功把二至十四歲兒童群組的感染個案顯著減少 56.5%，另一個三期臨床研究正在拉丁美洲進行，可望在 2 年內上市，有效防堵登革熱疫情。會議中默克藥廠報告的登革熱次單位蛋白疫苗，初步研究結果證明可以誘導平衡的四價登革熱免疫反應，可以避免 4 種登革熱病毒之間互相競爭干擾的問題，安全性較減毒活疫苗高，並可製備出大量且抗原性佳之純化蛋白質，因應大量的疫苗需求。此疫苗目前僅在臨床試驗第一期，未來仍有很大的發展空間，值得期待後續試驗結果。國內登革熱疫情居高不下，應密切注意登革熱疫苗發展動向，待疫苗上市考量採購施打政策，期望有效控制登革熱疫情。

近30年來，百日咳疫情在美國有逐漸上升的趨勢，在2005年、2010年、2012年各有一波高峰，此流行趨勢為全球性的，在其他已開發國家如英國、日本、澳洲等國病例數皆大幅上升，每2至5年發生一次百日咳流行高峰。2012年華盛頓州爆發百日咳疫情，在確診的小孩病例中，大約75%接受完整的疫苗接種，顯示目前的疫苗無法完全有效預防百日咳的感染，儘管有極高疫苗施打率，百日咳疫情仍是逐漸攀升。

因百日咳的發病率並不高，對於人體防禦百日咳的機制並未有完整的研究成果。過去2年，美國FDA以狒狒動物模式的百日咳研究，已證實目前施打的非細胞型疫苗可以保護接種者不發病，但無法預防病菌在人體內潛藏並傳播。目前狒狒模式是唯一可以反應人類發病症狀的動物模式，包括嚴重的咳嗽，白血球數

目急遽昇高等，也是第一個利用動物對抗病原模式（animal challenging model）來支持其試驗理論基礎的百日咳研究，可幫助釐清*B. pertussis*的致病機制與宿主對抗病原菌的免疫機制，對於改善百日咳疫苗效力的研究及臨床前試驗評估提供突破性的進展。

台灣過去使用百日咳死菌製成之全細胞型疫苗，自 1998 年起開始提供自費的非細胞型百日咳三合一疫苗(DTaP)，於民國 99 年 3 月 1 日全面施打「白喉破傷風非細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺五合一疫苗」。目前我國未有百日咳疫苗效力相關資料，是否會發生百日咳疫情爆發，仍須持續追蹤調查。

儘管許多研究皆顯示目前施打的非細胞型疫苗(DTaP)產生的免疫力衰退的較預期快，依據美國醫學期刊(JAMA)醫學期刊發表的報告指出，3 至 36 個月大的幼兒如果沒按時接種 DTaP 疫苗，出現百日咳的風險會增加 28 倍。在一歲以下的嬰幼兒，是感染風險及致死率最高的族群，美國預防接種諮詢委員會(ACIP)建議，孕婦應接種一劑成人型百日咳疫苗(Tdap)，於第三期(trimester)對嬰兒保護力最高，其他幼兒的主要照顧者都應該主動補接種一劑 Tdap，以降低幼兒感染的風險。英、美等國近年發表許多關於 Tdap 於孕婦接種的觀察性研究，建議追蹤國內懷孕婦女施打 Tdap 的安全性資料，提高孕婦接種疫苗的信心。

疫苗中心的疫苗產製業務至今年底即完成階段性的任務，未來將加強委外產製生物製劑的管理，建議除了持續派員參加疫苗學會獲取疫苗新知外，亦可考慮參與疫苗品保相關議題的研討會，如 IABS 舉辦相關疫苗安定性或安全性評估等議題，除了法規與時俱進，疫苗檢測技術或安全性監控系統也要持續的更新，符合國際規範，確保疫苗的品質及安全。