

出國報告（出國類別：國際會議）

赴韓國首爾參加第 9 屆「疫苗暨國際疫苗協會研討會」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳瓏元技正

派赴國家：韓國

出國期間：104 年 10 月 17 日至 104 年 10 月 21 日

報告日期：104 年 12 月 25 日

摘 要

2007年國際疫苗協會(International Society for Vaccine)於荷蘭阿姆斯特丹發起第1屆國際疫苗協會研討會，作為疫苗藥物管理機關、預防接種政策制定組織及學術研發機構之相關人員進行疫苗研發與檢驗技術分享及溝通聯繫平台，該研討會並每年巡迴全球各地辦理。2015年10月18日至10月20日國際疫苗協會與「疫苗」國際學術期刊合作，在韓國首爾樂天飯店共同舉辦第九屆「疫苗暨國際疫苗協會研討會」，會中由疫苗領域產、官、學、研等機構代表分享新興疫苗開發現況及疫苗安全及有效性議題。食品藥物管理署為我國藥事主管機關，國內所有上市使用之疫苗均需依據藥事法申請查驗登記，經審查及檢驗合格後方可取得販售許可，由於疫苗屬於高風險生物藥品，製造或輸入之疫苗更需逐批辦理檢驗封緘。因應查驗登記檢驗及封緘檢驗業務需求，亟需收集國際間新興疫苗發展資訊，並獲取目前使用中疫苗之安全性追蹤研究成果。

藉由參與該研討會已收集新興登革熱疫苗及治療型人類乳突病毒疫苗之最新發展現況及人體試驗結果，尤其登革熱疫苗已於部分國家申請查驗登記中，年底或明年初即將問世，由於氣候暖化，我國近年發生多次登革熱流行，相信新興登革熱疫苗之問世對於我國登革熱防治上應有極大助益；此外，本次會議對於新興廣效性流行性感冒疫苗及C型肝炎疫苗之開發方向與發展現況多有討論；在疫苗安全性部分，會議中亦針對目前使用中的人類乳突疫苗、黃熱病疫苗及輪狀病毒疫苗之安全性及有效性提供相對應之科學佐證資料。藉由實際參與會議已經達到預期目的，所收集之新知未來將應用於本署疫苗相關藥品之檢驗管理。再者，藉由參與會議，也與來自美國、日本、韓國、中國、澳洲等35國之國際學者、衛生主管官員及廠商代表共同討論疫苗新知，並與部分專家建立溝通及聯絡管道，以便日後能隨時掌握最新技術，必要時亦可建立共同合作關係。

赴韓國首爾參加第 9 屆「疫苗暨國際疫苗協會 研討會」出國報告

目次

壹、目的	4
貳、行程與工作紀要	6
參、會議內容重點	7
一、新興疫苗發展現況	7
二、使用中疫苗安全性與疫苗接種政策	22
肆、心得與建議	28

壹、 目的

疫苗為預防疾病感染最具經濟效益的藥品，我國在預防接種之腳步，一直追隨甚至領先歐美等先進國家，民眾對於預防接種的意識相較其他國家強烈，以公費疫苗為例，從出生開始總計要接種包含 B 型肝炎疫苗及卡介苗等 14 種以上之疫苗，且公費疫苗施打的品目也逐年增加，例如衛生福利部自 104 年 1 月 1 日起已將 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗列為新增之幼兒公費疫苗，部分縣市亦已將人類乳突病毒疫苗列為補助施打對象，由於我國完善的預防接種政策，使我國在疫苗使用量上亦逐年攀升。由於疫苗主要之組成分為不活化或活性減毒的病原體或其衍生物，在藥物分類上為具風險性之生物藥品，故我國對於疫苗藥品也建立有嚴格的管理制度。新興疫苗上市前須完成臨床前與三階段臨床試驗，並向食品藥物管理署申請查驗登記，經過技術文件審查並完成產品品質檢驗等程序，方可取得上市許可，上市後另須依藥事法 74 條規定，由食品藥物管理署(以下簡稱為食藥署)針對每批輸入或製造之疫苗進行嚴謹的檢驗程序，在確認疫苗運送條件與品質檢驗皆符合許可證核定規格後，派員加貼藥物檢查證方可放行使用，此程序我國稱為檢驗封緘，此流程除符合世界衛生組織建議各國衛生主管機關應有高風險生物藥品放行檢驗(lot release)之政策，更領先歐、美等國並以加貼封條作為檢驗放行之識別。

隨著生物技術快速發展，持續有新興疫苗問世，許多先前無法研製的疫苗，目前也都出現曙光，因應食藥署執行疫苗產品查驗登記檢驗及封緘檢驗需求，為協助加速產品上市時程，須持續收集疫苗藥品之新興發展現況及檢驗技術，考量國際疫苗協會研討會係由疫苗領域產、官、學、研界代表針對疫苗藥品領域研發、安全、效能及預防接種政策等議題進行討論，且今年第 9 屆「疫苗暨國際疫苗協會研討會」更結合疫苗期刊共同辦理，故參與該會議，期望可藉由參與該會議得到以下目的：

- (1)收集國際間最新之疫苗研發現況，以規劃未來疫苗藥品科技研究之發展策略與方向，後續並將相關研究成果轉為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之流程。
- (2)收集國際間對於疫苗施打政策及疫苗類藥品第四期人體試驗研究

成果，以提供我國對於疫苗類藥品後市場品質監測之策略與方向，確保所放行使用之疫苗可安全且有效提供國人預防疾病。

(3)藉由參與國際會議，與國際上疫苗領域產、官、學、研界之專家學者建立合作及聯繫之溝通管道。

貳、 行程與工作紀要

日期	工作記要
十月十七日	啟程與報到 (台灣桃園國際機場→韓國仁川機場→首爾會場報到)
十月十八日	參加第九屆「疫苗暨國際疫苗協會研討會」 本日會議重點： <ul style="list-style-type: none"> ● 疫苗免疫理論 (immunology of vaccine) ● 疫苗設計 (vaccine design) ● 免疫調節劑 (immune-modulator) ● 新興或再現病原之疫苗 (vaccine for emerging and re-emerging pathogens and parasite)
十月十九日	參加第九屆「疫苗暨國際疫苗協會研討會」 本日會議重點： <ul style="list-style-type: none"> ● 病毒性疫苗 (vaccines against viral pathogens) ● 治療型疫苗 (therapeutic vaccines) ● 疫苗傳遞系統 (vaccine delivery) ● 細菌性疫苗 (bacterial vaccine) ● 呼吸道疾病疫苗 (vaccine for respiratory pathogens)
十月二十日	參加第九屆「疫苗暨國際疫苗協會研討會」 本日會議重點： <ul style="list-style-type: none"> ● 疫苗藥物臨床試驗 (clinical trials) ● 疫苗政策及生產製造 (vaccine policy, production and manufacturing) ● 黏膜免疫及免疫力 (mucosal vaccination and immunity)
十月二十一日	返程 (首爾→韓國仁川機場→台灣桃園國際機場)

參、 會議內容重點

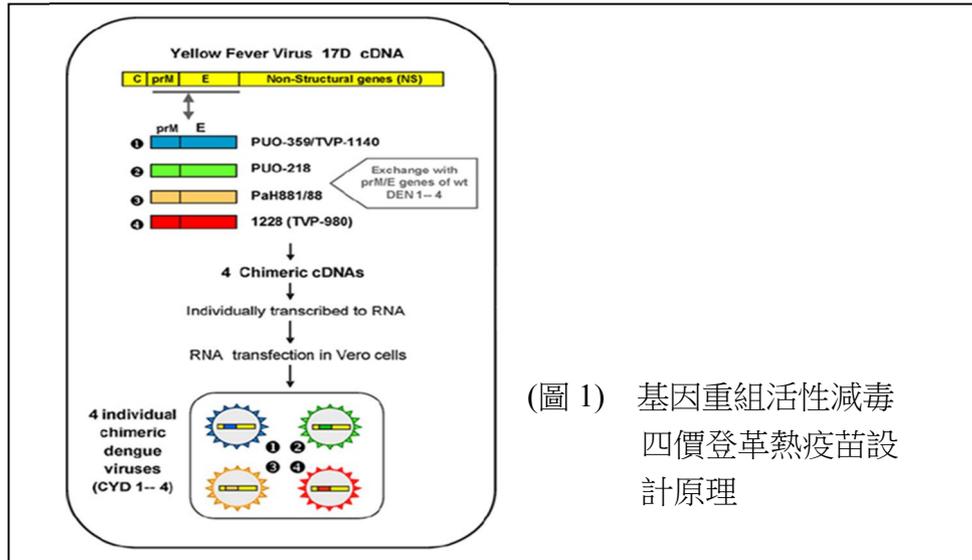
一. 新興疫苗發展現況

(1) 登革熱疫苗

登革熱(Dengue fever)為經蚊子傳播之病毒性傳染病，主要流行於熱帶及亞熱帶地區如非洲、拉丁美洲、東南亞及西太平洋等地，此區域也是全球人口最密集的地區，統計近年全球每年約有 4 億人感染登革熱，被感染者中約有 9,600 萬人會出現不同嚴重程度的臨床症狀，死亡人數約占感染者的 2.5%，隨著全球暖化，登革熱的疾病分布地區也逐漸擴大到如日本、韓國等溫帶地區，感染人數在過去的 50 年內也成長超過 30 倍，所以登革熱的預防為目前國際關切的議題。

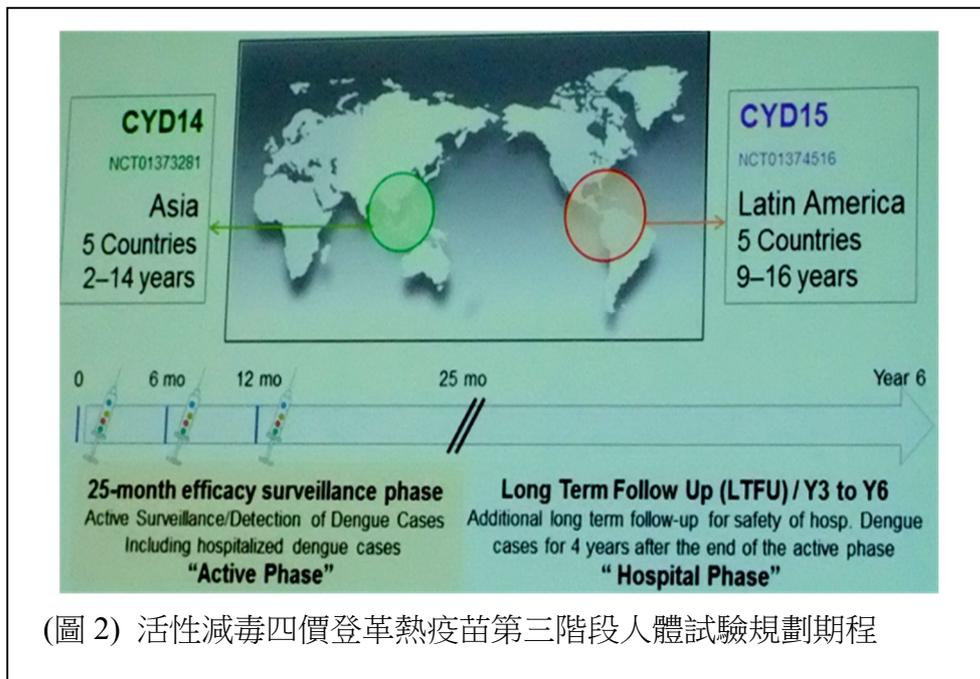
由於登革熱係由帶有登革熱病毒(Dengue fever virus, DENV)之蚊子叮咬導致感染，除控制病媒蚊數量外尚無其他有效的控制模式，且治療主要以支持療法為主，為有效控制登革熱疫情，1994 年起各大藥廠便投入登革熱疫苗的研發，經過 20 年餘年的努力，目前登革熱疫苗已完成第 3 期人體試驗，並已在部分國家申請查驗登記中，最快在今年或明年初初代登革熱疫苗將問世使用。

本次會議中登革熱疫苗研發團隊即針對該項新興藥品開發現況進行報告，新興登革熱疫苗為活性減毒 4 價疫苗，疫苗使用 17D 型黃熱病毒 (Yellow Fever Virus 17D)為載體，疫苗的設計是將 4 型登革熱病毒抗原基因以基因重組技術殖入 17D 型黃熱病毒之核酸序列中，形成 4 種分別帶有不同型別登革熱病毒抗原之 17D 黃熱病毒鑲嵌體，所以此基因重組疫苗(recombinant vaccine)又稱為鑲嵌體疫苗(chimeric vaccine) (圖 1)，而疫苗則依據人體試驗結果，還有不同濃度量的 4 型鑲嵌體病毒，此類基因重組疫苗目前已有類似產品，如活性減毒日本腦炎疫苗等。



(圖 1) 基因重組活性減毒四價登革熱疫苗設計原理

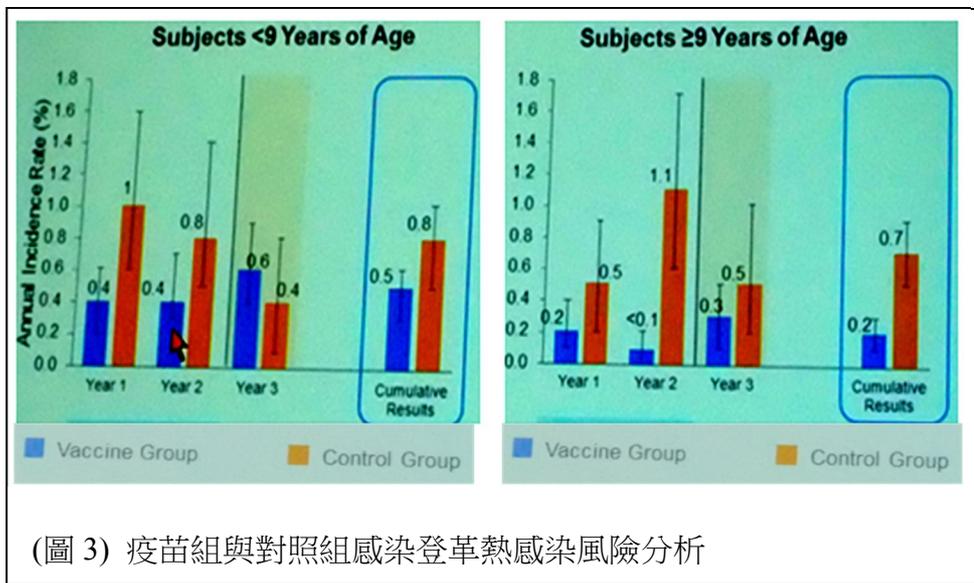
基因重組活性減毒 4 價登革熱疫苗(recombinant, live, attenuated, tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV))第三階段人體試驗總共執行 8 年，試驗對象為主要流行區域約 31,000 名 2-16 歲小孩，其中代號 CYD14 的試驗以亞洲 2-14 歲小孩為實驗對象，CYD15 則以 9-16 歲拉丁美洲青年為對象，試驗者分別於 0、6 及 12 個月接種 3 劑疫苗，並持續分析試驗者血清中抗登革熱抗體含量，並追蹤其是否在試驗期間感染登革熱，實驗設計如圖 2



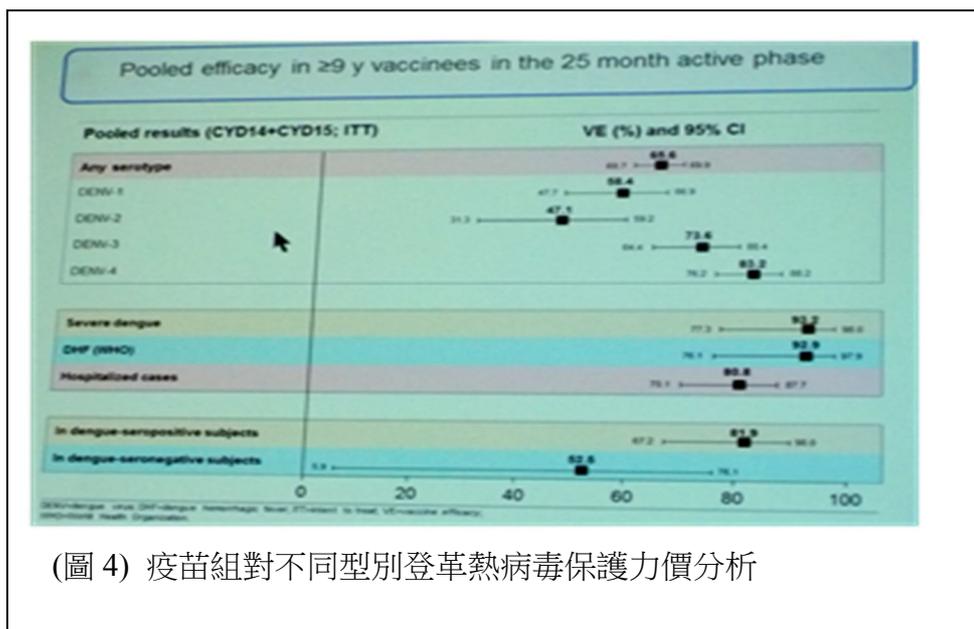
(圖 2) 活性減毒四價登革熱疫苗第三階段人體試驗規劃期程

經由第三期人體試驗結果發現，分析疫苗接種 3 年後登革熱發生率之相對風險(Relative risk, RR)，疫苗組的相對風險在 9 歲以

下小孩約為對照組 0.62%，在 9-16 歲小孩相對風險則可下降至 0.28%(圖 3)，如果以疫苗產生的抗體量分析疫苗保護效能(Vaccine efficacy)，疫苗誘發之不同型別抗體量不同，分析其結果登革熱疫苗可產生對第四型血清型登革熱病毒有最佳保護力效能，效率可達 83.2%，其次是針對第三型血清型登革熱病毒的 73.6%，然而目前疫苗對於第一型及第二型血清型登革熱病毒的保護力較低，效能約僅有 40-50%(圖 4)，此保護效能亦由臨床結果得到證實，第三期臨床試驗發現疫苗組的試驗者於觀察期間仍有因感染登革熱而就醫，分析其主要感染型別為第一型與第二型血清型病毒。



(圖 3) 疫苗組與對照組感染登革熱感染風險分析



(圖 4) 疫苗組對不同型別登革熱病毒保護力價分析

由登革熱疫苗研究團隊及臨床試驗結果顯示，此基因重組活性減毒 4 價登革熱疫苗可安全地提供接種者產生對抗登革熱病毒所需的抗體，此外由於是活性減毒疫苗，亦可活化產生專一性 T 細胞免疫反應，然而仍存在部分尚待克服的問題，如誘發產生抗第一型及第二型血清型登革熱病毒的保護抗體仍偏低。不過總括而論，該疫苗在臨床試驗結果也證實可實質減少個體感染登革熱的機會，故新興登革熱疫苗已在部分國家申請上市許可，最快年底或明年初即可望問市，並將於大量使用後持續收集第四期臨床試驗數據，作為分析疫苗保護效能之科學佐證資料。

(2) C 型肝炎疫苗

C 型肝炎為感染 C 型肝炎病毒所引發病毒性肝炎，感染者除有急性肝炎症狀外，也有機會轉為慢性肝炎並發展至肝硬化甚至肝癌，統計全球目前約有 1.8 億人感染 C 型肝炎病毒，且間接導致每年約 35 萬人因 C 型肝炎引發之疾病死亡，因此 C 型肝炎病毒疫苗亦為目前疫苗研發重點，目前 C 型肝炎疫苗開發方向有兩個，其一為預防型疫苗，另一個是治療型疫苗。

在預防型 C 型肝炎疫苗開發上，與其他傳統疫苗策略類似，仍以誘發個體產生中和性抗體為主要目標，並希望可在產生專一性抗體漿液性免疫同時，仍可活化 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 細胞產生專一性細胞性免疫反應。目前至少已有 3 款候選疫苗進入第一期與第二期人體試驗階段，其中一款候選疫苗係以 C 型肝炎病毒 E1 與 E2 套膜蛋白為抗原，並使用 MF59C 作為佐劑以誘發專一性抗 C 型肝炎病毒之免疫反應，目前已在人體試驗發現可安全地誘發產生中和性抗體；另兩款候選疫苗則以腺病毒(adenovirus)為載體，攜帶 C 型肝炎病毒 NS3-NS5B 非結構蛋白之基因，此類疫苗目前在動物試驗及人體試驗結果發現除可有效誘發個體產生中和性抗體外，也可有效活化 T 細胞反應，相當有潛力成為未來防疫用疫苗。

而治療型 C 型肝炎疫苗則以誘發個體產生抗 C 型肝炎專一性的 CD8⁺ 殺手 T 細胞為開發策略，目前至少有 8 款治療型候選疫苗已進入第一期與第二期人體試驗，此類型疫苗設計上一般以腺病毒或酵

母菌(yeast)為載體，攜帶 C 型肝炎高度保留非結構蛋白 NS3、NS4 或 NS5B 之基因，誘發個體產生 T 細胞反應，也有部分候選疫苗之設計是以 DNA 質體或短片段胜肽型式，在動物及人體試驗結果發現部分短胜肽疫苗及腺病毒載體疫苗已可明顯使試驗對象血中病毒濃度下降，目前之試驗結果發現，僅於部分試驗對象明顯下降，為增強疫苗反應，如將疫苗合併 PEG interferon- α 及 ribavirin 等抗病毒藥物更可有效抑制病毒的增生。

C 型肝炎病毒疫苗研發上目前已逐步進展到第一及第二期的人體試驗階段，且越來越多的研究顯示 C 型肝炎病毒部分蛋白質如 E2 等，可誘發廣泛性的中和抗體，因此在可見的未來，C 型肝炎病毒疫苗上市使用，將不再只是個遙不可及的夢想。

Table 1. Vaccine candidates against HCV in clinical trials.

	Type of vaccine	Antigens	Developer	Clinical trial stages	Reference
Prophylactic vaccine	E1E2/MF59C.1	E1E2	Novartis	Phase I (NCT00500747)	[108-110]
	Ad6-Nsmut/AdCh3-Nsmut	NS3-N5SB	Okairos	Phase I (NCT01070407/EudraCT 2007-004259-12)	[114]
	MVA-N5mut/AdCh3-N5mut	NS3-N5SB	NIAID, NIH	Phase II (NCT01436357)	[115]
Therapeutic vaccine	Ad6-Nsmut/AdCh3-Nsmut	NS3-N5SB	Okairos	Phase I (EudraCT 2008-006127-32)	—
	MVA-N5mut/AdCh3-N5mut	NS3-N5SB	Okairos	Phase I (NCT01436357)	—
	Peptide vaccine IC41	Five synthetic peptides from Core, NS3 and NS4	Intercell AG	Phase II (NCT00602784)	[118]
	MVA vaccine TG4040	NS3, NS4, and N5SB	Transgene	Phase II (NCT01055821)	[116]
	Inactivated <i>Saccharomyces cerevisiae</i> vaccine GI-5005	NS3-Core fusion protein	GlobImmune	Phase I (NCT00124215)	—
	GI-5005 combined with Peg-IFN α /RBV	NS3-Core fusion protein	GlobImmune	Phase II (NCT00606086)	—
	Virosome formulated synthetic peptide vaccine	Synthetic peptide from NS3	Pevion Biotech Ltd	Phase I (NCT00445419)	—
	ChronVac-C combined with Peg-IFN α /RBV	NS3/4A	ChronTech Pharma AB	Phase II (NCT01335711)	—

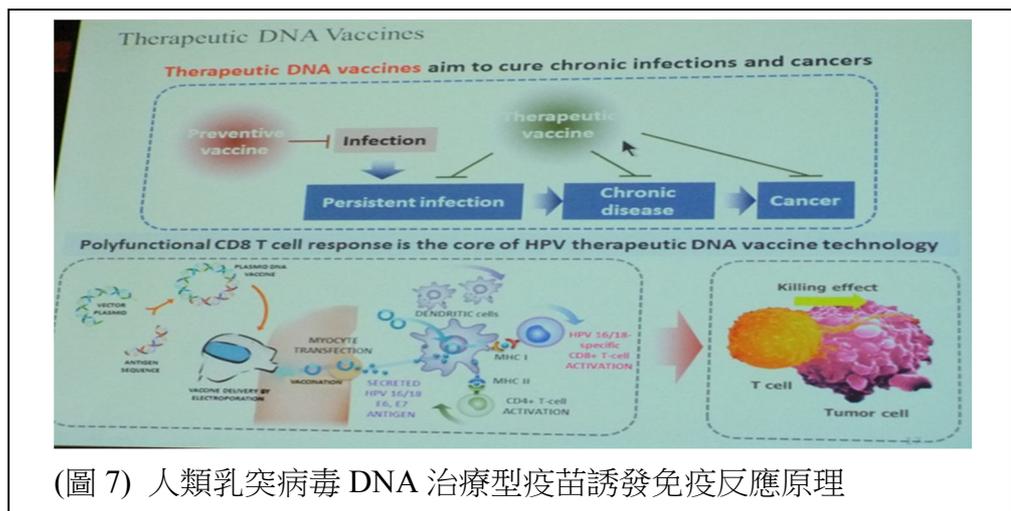
(圖 5) 發展中 C 型肝炎病毒疫苗現況

(3) 子宮頸癌 DNA 疫苗

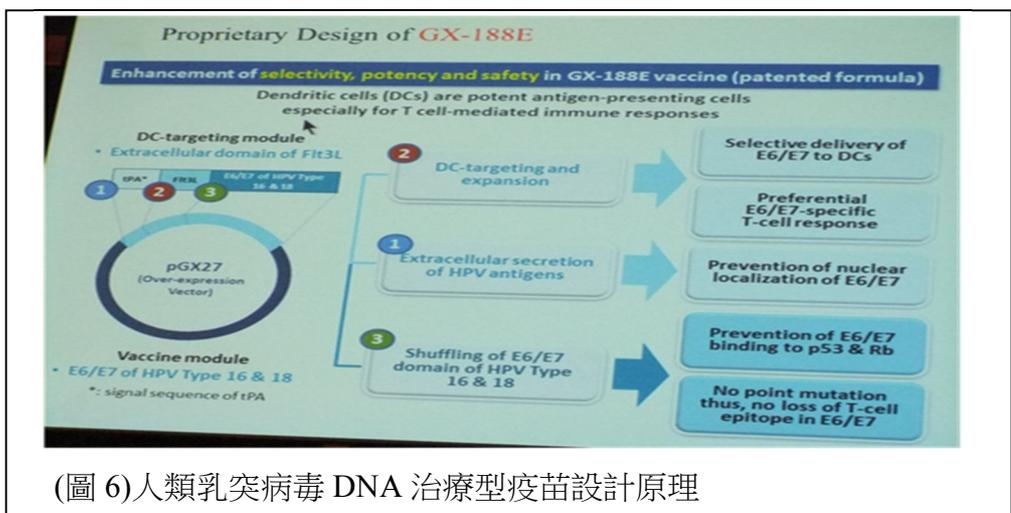
子宮頸癌為婦女主要癌症，每年約有 50 萬名婦女罹患子宮頸癌，27.5 萬人死於該類型癌症，而感染第 16、18 型人類乳突病毒為子宮頸癌的主要發生原因，為了預防子宮頸癌，目前已有 2 款預防型人類乳突病毒疫苗(俗稱為子宮頸癌疫苗)上市使用，但該類疫

苗屬預防病毒感染，對於已感染人類乳突病毒的個體效用不大，也因此國際間研發團隊陸續投入子宮頸癌治療型疫苗之研發，本次會議亦有研究團隊發表一款第 16、18 型人類乳突病毒 DNA 治療型疫苗之人體試驗結果。

該第 16、18 型人類乳突病毒 DNA 治療型疫苗名為 GX-188E，是以 DNA 載體攜帶人類乳突病毒 E6 及 E7 抗原及 FMS 類酪氨酸激酶 3 配體 (Fms-like tyrosine kinase-3 ligand, Flt3L) 的核酸列(圖 6)，此類 DNA 疫苗於接種個體並經抗原呈現細胞吞噬後，可促使抗原呈現細胞藉由 MHC class I 與 MHC class II 表現帶有 Flt3L 的 E6/E7 抗原，除可誘發專一性漿液性免疫及抗體預防人類乳突病毒感染外，還可誘發專一性 CD8⁺ T 細胞，毒殺子宮頸癌細胞以達到治療效果(圖 7)。



(圖 7) 人類乳突病毒 DNA 治療型疫苗誘發免疫反應原理



(圖 6) 人類乳突病毒 DNA 治療型疫苗設計原理

GX-188E 疫苗第一期人體試驗以 9 名第三期子宮頸上皮細胞癌

患者進行人體試驗，每人施打 3 劑 DNA 疫苗，第二及第三劑疫苗接種時間分別為第一劑接種後第 4 周及第 12 周。試驗結果發現，其中 8 人於試驗開始 36 周後，體內即偵測不到人類乳突病毒，且癌症也治癒，僅有 1 人在追蹤 38 周後仍顯示疫苗未達保護與治療效果(圖 8)。

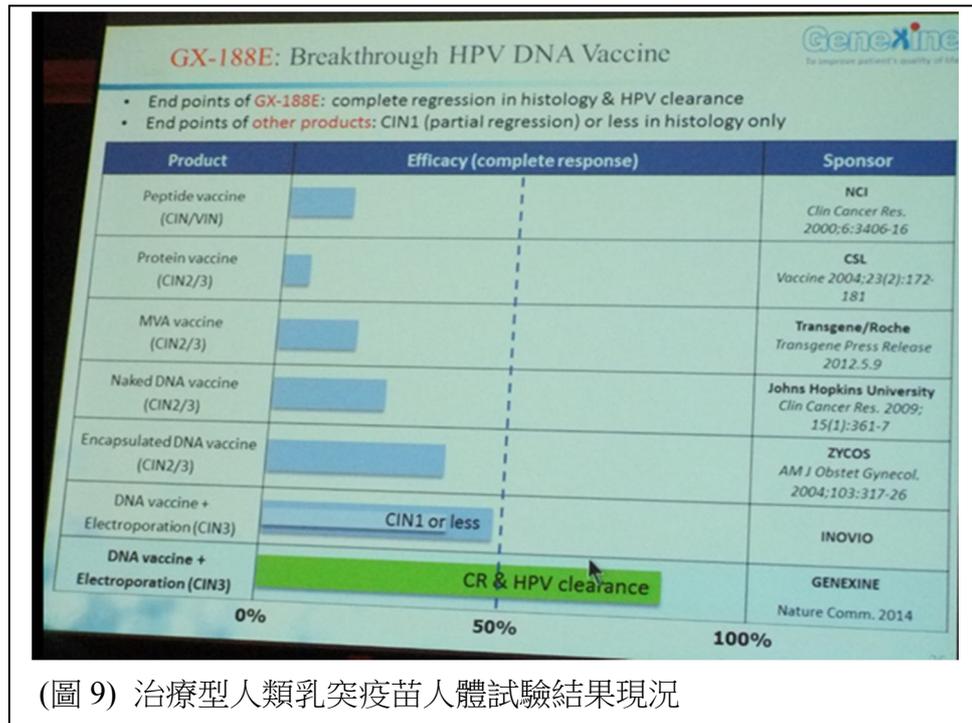
Summary of GX-188E Phase I & F/U Study Results

No.	Test Items	Baseline (0w)	VF4 (12w)	VF1 (20w)	VF2(36w)
A01	Cytology	ASC-H	ASC-US	NIL ²¹	NIL
	Virology	16	Negative	Negative	Negative
	Histology	CIN3	-	Normal	Normal
A02	Cytology	HSIL	HSIL	HSIL	NIL
	Virology	16	16	16	Negative
	Histology	CIN3	-	Normal	Normal
A03	Cytology	HSIL, CIS	NIL	NIL	NIL
	Virology	16	Negative	Negative	Negative
	Histology	CIN3 (CIS)	-	Normal	Normal
A04	Cytology	HSIL, CIS	HSIL, CIS	HSIL, CIS	NIL (LEEP at 24w)
	Virology	16	16	16	Negative
	Histology	CIN3 (CIS)	-	CIN3 (CIS)	Normal
A05	Cytology	HSIL, CIS	ASC-US	NIL	NIL
	Virology	16, and 18	16 and commons	commons	Negative
	Histology	CIN3	-	Normal	Normal
A06	Cytology	ASC-H	NIL	NIL	NIL
	Virology	16 and commons	Negative	Negative	Negative
	Histology	CIN3	NT	Normal	Normal
A07	Cytology	HSIL, Severe	ASC-US	NIL	NIL
	Virology	16 and commons	16 and commons	commons	16 and commons (at 40w: 16 negative)
	Histology	CIN3	-	Normal	Normal
A08	Cytology	ASC-US	NIL	NIL	NIL
	Virology	16	Negative	Negative	Negative
	Histology	CIN3	-	Normal	Normal
A09	Cytology	HSIL, moderate	HSIL, CIS	HSIL, CIS	HSIL, CIS
	Virology	16	16	16	16 (LEEP at 38w)
	Histology	CIN3 (CIS)	-	CIN3 (CIS)	CIN3 (CIS)

(圖 8) GX-188e 第一期人體試驗結果

由第一期人體試驗結果顯示，GX-188E 疫苗極具潛力成為新一代治療型子宮頸癌疫苗，目前 GX-188E 已在韓國、美國及歐洲等地持續進行第二期人體試驗，會中該研究團隊也比較了目前開發中人類乳突病毒治療型疫苗的人體試驗結果分析，其中 GX-188E 疫苗對於第三期子宮頸上皮細胞癌之治療效果以目前的科學數據顯示可達約 75%為最佳。

治療型疫苗又稱為癌症疫苗的概念在科學界已提出多年，目前世界上僅有前列腺癌疫苗核准使用，該疫苗係屬於細胞性(活化樹狀細胞)疫苗，而尚無商品化之 DNA 疫苗，以目前治療型人類乳突疫苗的研發現況，或許將成為第一個上市使用的治療型 DNA 疫苗。



(圖 9) 治療型人類乳突疫苗人體試驗結果現況

(4) 流行性感感冒疫苗

流行性感感冒自 1918 年於歐洲爆發大流行後，持續成為全球關注的冬季傳染性疾病，為預防流感病毒感染，目前已有多款流行性感感冒疫苗廣泛於世界各地使用，由於現行疫苗使用上仍有許多改善空間，故在本次會議中，許多研究團隊分別針對新興流行性感感冒疫苗的開發策略及現況進行報告，重點摘要如下：

(a) 新型流感疫苗設計策略：

目前大多數使用中的流感疫苗係將流感病毒以細胞或雞胚蛋培養，再經不活化程序所製造之不活化疫苗，疫苗所含抗原物質為流感病毒的紅血球凝集素(hemagglutinin, HA)及神經胺酸酶(neuraminidase, NA)。然而，因流感病毒屬高度變異性的 RNA 病毒，常因突變導致病毒的紅血球凝集素及神經胺酸酶發生抗原飄移(Antigen drift)，且因 A 型流行性感感冒病毒間還會發生基因重排導致抗原變異(Antigen shift)的重大突變，而產生新興型別的流感病毒，由於目前所使用的流感疫苗主要策略為產生紅血球凝集素及神經胺酸酶之專一性抗體，抑制病毒感染細胞，故當流感病毒的紅血球凝集素及神經胺酸酶抗原因抗原飄移或抗原變異而產生變異，將導致所施打的流感疫苗失去保護功能，為確保個體健康，世

界衛生組織及歐美日等國衛生主管機關持續分析全球流行性感
冒病毒型別，並於每年 2 月及 9 月公告北半球及南半球冬季流感可能
流行之型別株，藥廠並會依據可能流行之型別製作對應之流感疫苗，
供個體每年重新施打以取得足夠的保護力，此種疫苗策略相當耗費
人力與時間，且不具經濟效益，因此目前已有許多研究團隊著手研
發新興廣效性流感疫苗(Universal influenza vaccine)，期望使用
流感病毒較不容易變異之蛋白(一般稱為高度保留型蛋白質)作為
抗原，誘發可抗不同型別的專一性抗體，達到交叉保護的最終目
標。

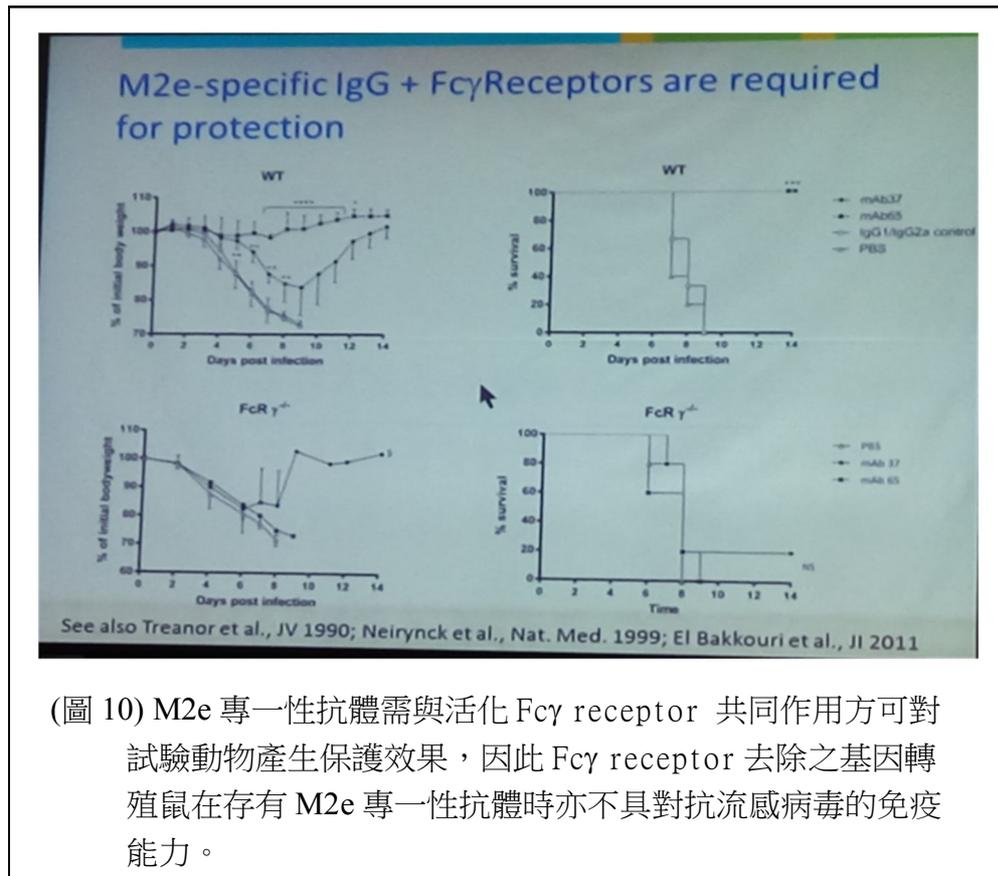
為開發廣效性流感疫苗，目前研究團隊已針對流感病毒的多
個高度保留型蛋白進行疫苗研發研究，並於會議中進行報告，其內
容簡述如下：

(i) 第 2 號基質蛋白外膜區(Extracellular domain of matrix
protein 2, M2e)抗原疫苗

第 2 號基質蛋白為流感病毒的穿膜蛋白，屬於病毒離子通道
(Viroporin)，在病毒感染宿主細胞的過程中，作為氫離子、
鉀離子及鈉離子進出病毒的管道，當病毒進入細胞後，因胞內
大量氫離子透過此通道進入病毒體，意圖毒殺病毒，反而提供
病毒作為釋出核糖核蛋白複合物(ribonuclearprotein
complex, RNP)之信號，核糖核蛋白複合物為病毒之遺傳物質，
釋出後將控制受感染細胞複製病毒所需的基因並製造病毒蛋
白，進行病毒繁衍。由於第 2 號基質蛋白在病毒繁衍上扮演重
要角色，所以基因相對穩定，由先前的研究發現，其露出於膜
外區域稱為第 2 號基質蛋白外膜區(Extracellular domain of
matrix protein 2, M2e)可作為誘發專一性抗體的抗原，因此
目前許多廣效性流感疫苗均以 M2e 抗原為研發標的。

由於 M2e 廣效性流感疫苗研發時發現，該抗原所產生的專一性抗體
無法有效誘發個體產生免疫反應，而是需與免疫細胞上活化
Fc γ 接受器共同作用後，方可發揮其保護功效(圖 10)，所以
目前研發團隊多以結合型蛋白或佐劑方式，作為 M2e 廣效性流
感疫苗開發方向，如將 M2e 蛋白結合鞭毛蛋白(flagellin)、B

型肝炎核心蛋白(Hepatitis B core protein)等免疫刺激物質，所產生的專一性抗體，亦可活化免疫細胞之 $Fc\gamma$ 接受器以達到增進免疫反應的能力。多數開發中之 M2e 疫苗已在動物實驗中展現其保護效能，更有部分疫苗候選品已進入第一期或第二期人體試驗階段(圖 11)。



(圖 10) M2e 專一性抗體需與活化 $Fc\gamma$ receptor 共同作用方可對試驗動物產生保護效果，因此 $Fc\gamma$ receptor 去除之基因轉殖鼠在存有 M2e 專一性抗體時亦不具對抗流感病毒的免疫能力。

Table 1. Overview of M2e based vaccines.

Overview of M2e Based Vaccines					
Vaccine Type	Carriers	Copy Numbers	Antigen Type	Immunogenicity Readout in Animal Models (Administration Routes)	Reference
VLPs	HBc	1, 2, 3	human	Mice (intranasal, intraperitoneal) Pigs (intramuscular), Human	[32,111,114–116]
	HA(TM)	5	human, swine, avian	Mice (intramuscular)	[69]
	MaMV	3	canine	mice (subcutaneous), dogs (intramuscular)	[70]
	Tobacco mosaic virus coat protein	1	human	Mice	[71]
	Papaya mosaic virus	1	human	Mice (subcutaneous)	[73]
	Woodchuck hepatitis VLP vectored in Salmonella Typhimurium	1	avian-like	Mice (oral)	[75]
	T7	1	human	Mice (subcutaneous)	[76]
	Q-β	1	human	Mice (intranasal, subcutaneous)	[77]
	Complete NP	1	swine	Pigs (intradermal)	[111]
	DNA	VP22, tegument protein of bovine herpesvirus-1	1	human	Mice (intramuscular)
HA, NP (147-155)		1	human	Mice (gene gun)	[94]
HA		1,2	human, avian	Mice (gene gun, intramuscular)	[94,95]
-		1	human	Mice (subcutaneous)	[65]
Multiple antigen peptide		1, 4	human, avian	Mice (intranasal, subcutaneous)	[56,80–83]
Influenza NP		8	-	Mice	[117]
CTA1-DD		1, 3	human	Mice (intranasal)	[64]
tGCN4		tetramer	human	Mice (intraperitoneal, intranasal)	[78]
rotavirus fragment NSP4		tetramer	human	Mice (subcutaneous)	[79]
protein		KLH	1	human, avian	Mice (subcutaneous, intramuscular), Ferrets (intramuscular), Rabbit
	OMPC	1	human	Ferrets (intramuscular), Rhesus Monkey (intramuscular)	[85,86]
	RSV NP	1, 3	human	Mice (intranasal, subcutaneous)	[91]
	BLS	1, 4	human	Mice (intranasal, subcutaneous, intramuscular)	[90]
	glutathione S-transferase	1, 4, 8	human	Rabbit (subcutaneous)	[118]
	flagelin	4	human	Human (intramuscular), Mice (subcutaneous, intranasal)	[87]

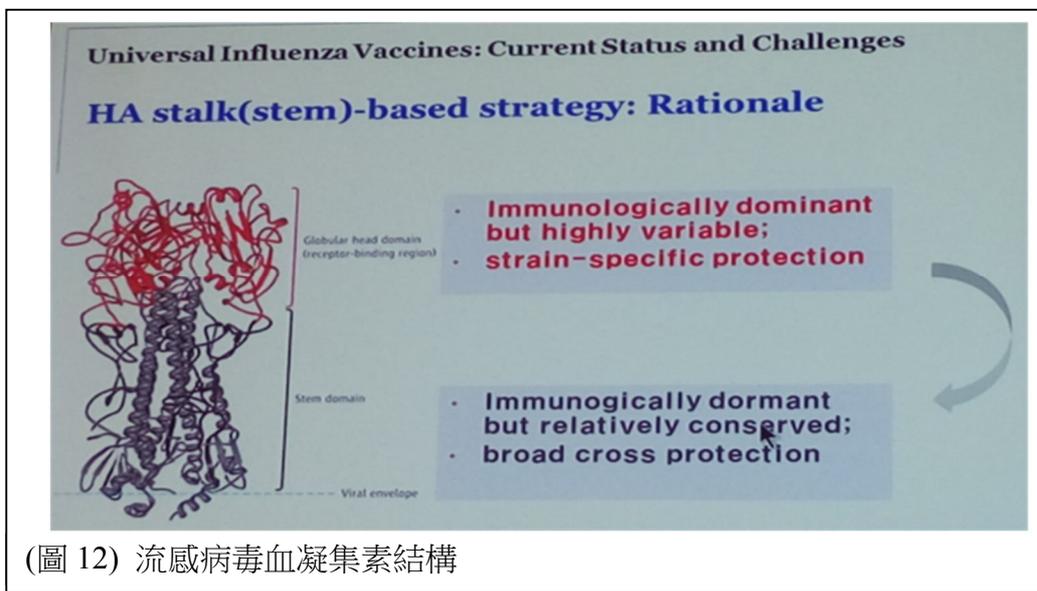
Targeted response	Concept	Status	Registration number	References
M2e antibodies	VAX102 (recombinant M2e fused to flagellin)	Phase I/II completed	NCT00603811, NCT00921947, NCT00921206	[130]
	VAX102 + seasonal vaccine (coadministered)	Phase I completed	NCT00921973	Unpublished data
	ACAM FLU-A (recombinant M2e fused to hepatitis B core protein)	Phase I completed	NCT00819013	Unpublished data
	VGX-3400X (DNA plasmid encoding for HA, NA and M2e-NP of H5N1 delivered by electroporation)	Phase I completed	NCT01184976, NCT01142362	Unpublished data

(圖 11) 研發中 M2e 廣效性流感疫苗

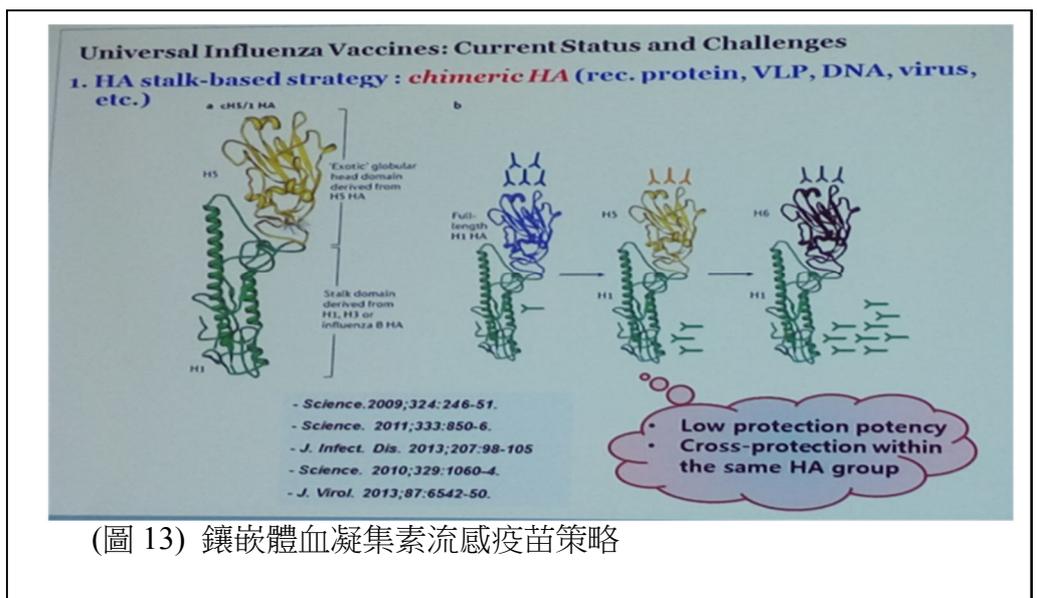
(ii) 血球凝集素之柄蛋白(HA stalk)

血球凝集素(hemagglutinin, HA)為流感病毒細胞外蛋白質，主要功能為協助病毒附著於易感細胞上，在病毒感染途徑上扮演起始者的角色，也因此產生血球凝集素中和性抗體，作為預防流感病毒為傳統流感疫苗之設計原理，HA 蛋白為三聚體(trimer)醣蛋白，可細分為 2 大部分，上半部為細胞表面受體結合之接受器，下半部一般稱為柄部(stalk 或 stem)則提供上半部支撐並結合於病毒表面，由於血球凝集素結構上半部常因基因突變而產生變異，無法提供做為廣效性疫苗之抗原，然而血球凝集素柄部則為基因高度保留區域，相同亞型病毒間差異極低(圖 12)，因此成為廣效性流感疫苗研

發標的。目前以 HA stalk 進行開發流感疫苗策略有鑲嵌體血凝集素(chimeric HA)及單純流感疫苗柄蛋白(headless HA)等 2 種研發方向，其中鑲嵌體血凝集素部分，係將單一亞型之柄蛋白與不同亞型頭部變異區以基因工程技術製造成完整之嵌鑲體 HA 蛋白以做為抗原(圖 13)，並以重組抗原蛋白、類病毒體(viral-like particle, VLP)、DNA 疫苗等形式免疫個體，研究發現經由多次免疫相同亞型柄蛋白但不同變異區的嵌鑲體 HA 蛋白，於小鼠可誘發專一性柄蛋白抗體，並可廣泛且有效保護小鼠感染流感病毒。



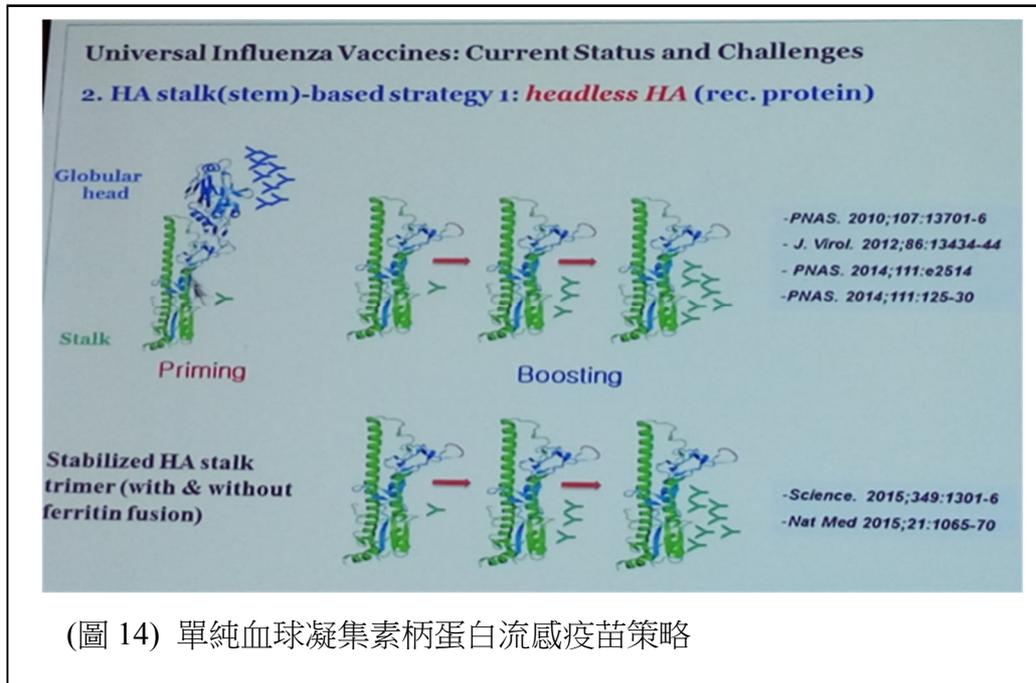
(圖 12) 流感病毒血凝集素結構



(圖 13) 鑲嵌體血凝集素流感疫苗策略

另外一種形式的流感病毒柄蛋白廣效性流感疫苗策略係先

接種目標亞型之 HA 疫苗後，再以僅含有該亞型之柄蛋白做為補追疫苗，增強個體對於柄蛋白之免疫記憶(圖 14)。



(圖 14) 單純血球凝集素柄蛋白流感疫苗策略

有關血球凝集素柄蛋白疫苗研發仍存有部分瓶頸有待克服，其中最主要的部份為 A 型流感依其基因型不同血球凝集素柄蛋白仍有些許差異，並可分為第一群(Goup1:H1、H2 及 H5 等亞型為此群)及第二群(Goup2:H3、H7 及 H9 等亞型為此群)，而研究指出兩群病毒的血球凝集素柄蛋白所產生之抗體間不存在交叉保護，故其廣效性依目前研究發現仍有族群限制。

(iii) 毒殺 T 細胞相關疫苗(CTL-based vaccine)

此類疫苗係以活化個體產生對流感病毒專一性的 CD8⁺毒殺 T 細胞為設計目標，而活化的 T 細胞可直接辨識受病毒感染且表現特異性抗原的細胞，故可作為廣效性疫苗之策略。設計上多以流感病毒的蛋白或胜肽做為抗原，並結合可活化個體 T 細胞之細胞激素或佐劑，相關產品也已進入第一期或第二期試驗中(圖 15)。

Targeted response	Concept	Status	Registration number	References
Influenza-specific T cells	FP-01.1 (long peptides containing multiple T cell epitopes)	Phase I completed, phase II ongoing	NCT01265914, NCT01677676, NCT02071329	[61]
	FP-01.1 + undisclosed adjuvant	Phase I completed	NCT01677676	Unpublished data
	FP-01.1 combined with seasonal vaccine (prime) + FP-01.1 (boost)	Phase I completed	NCT01701752	Unpublished data
	Flu-v (long peptides containing multiple T cell epitopes)	Phase I completed	NCT01226758, NCT01181336	[144]
	Multimeric-001 (recombinant protein containing multiple T cell epitopes)	Phase I/II completed	NCT01010737, NCT00877448, NCT01146119	[63]
	Multimeric-001 (prime) + seasonal vaccine (boost)	Phase I/II completed	NCT01419925, NCT02293317	[64]
	MVA-NP + M1 (modified vaccinia virus Ankara vectored vaccine containing multiple T cell epitopes)	Phase I/II completed	NCT00942071, NCT00993083	[20,48,145]
	MVA-NP + M1 + seasonal vaccine (coadministered)	Phase I completed	NCT01465035	[103]
	ChAdOx1 NP + M1 (simian adenovirus vectored vaccine containing multiple T cell epitopes) + MVA-NP + M1 (mixed prime/boost)	Phase I ongoing	NCT01818362	[50]

(圖 15) 毒殺 T 細胞相關廣效性流感疫苗研發現況

(b) 新興流感疫苗接種方式改良：

(i) 鼻腔吸入式活性減毒流感疫苗：

流感病毒屬空氣傳播病毒，如果可以使個體於黏膜產生抗流感病毒的專一性 IgA 抗體，則可以在第一時間阻絕病毒感染，因此以鼻腔接種適冷性活性減毒流感疫苗 (Cold-adapted live attenuated influenza vaccines, CAIVs)，已成為開發新興季節性與廣效性流感疫苗的策略。

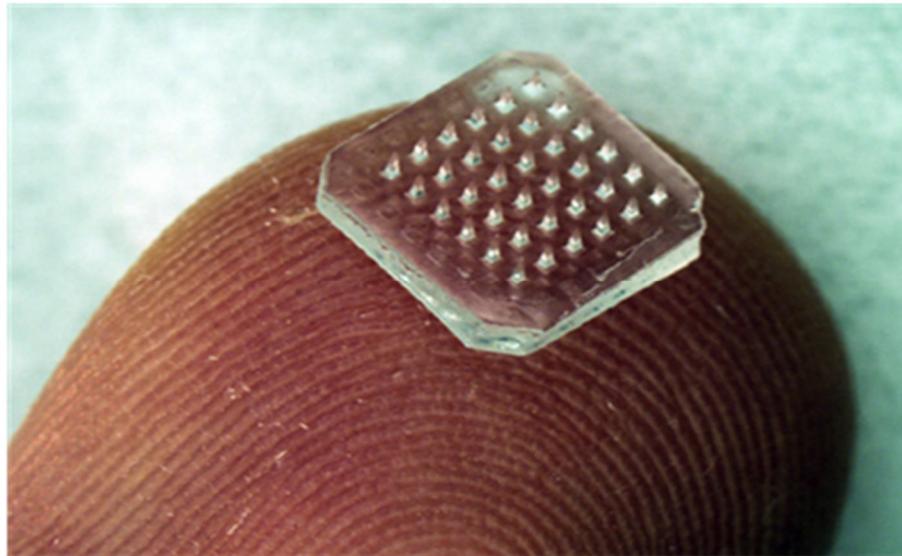
美國 FDA 已於 2003 年核准第一款鼻噴劑型活性減毒流感疫苗，由於為活性減毒疫苗，其適用年齡層目前設定為 2-50 歲無特殊疾病個體。該類鼻腔吸入式疫苗使用迄今，尚無重大副作用報告，另外有研究亦發現，鼻腔吸入式活性減毒流感疫苗除可有效誘發黏膜 IgA 抗體外，也可誘發 T 細胞免疫反應，如同 CTL-base vaccine 可在接種疫苗個體產生對不同型別流感疫苗之交叉保護 (cross protection)，即具備有類似廣效性疫苗之作用。

此外，本次會議日本感染症研究所也發表 2 篇以鼻腔接種流感疫苗的研究，其中一個研究發現，如曾經自然感染流感病毒，再以鼻腔吸入方式接種 1 劑全病毒體不活化流感疫苗，可在小鼠體內產生大量且具保護 IgA 抗體，另一個研究則發現，不活化流感疫苗佐以小片段人工合成雙股 RNA 作為佐劑，經鼻腔吸入後也可刺激鼻腔黏膜的免疫細胞，誘發小鼠產生

具有保護功能之 IgA 抗體，也顯示鼻腔吸入式流感疫苗由未必要以活性減毒方式製備。

(ii) 微針免疫貼片式流感疫苗傳遞系統

微針貼片(microneedle) (圖 16)為目前新興的給藥方式，目前也有許多研究開始探討以微針貼片作為疫苗接種之載具。由於微針貼片上所吸附的疫苗及藥物為固狀非液體，故其對溫度變化之耐受性較傳統液態疫苗高，較無存放溫度的考量；接種時可直接將貼片貼附於皮膚上，施打方便且幾乎無疼痛感，再者，疫苗或藥物可緩慢釋物並經皮膚吸收，有持續刺激免疫反應的功能；此外，多數微針材質一般為幾丁聚醣，該材質有免疫佐劑的特性，可提升疫苗的效能。美國艾默里大學(emory university)研究團隊也在會中發表其研究成果，在比較微針免疫貼片及肌肉注射流感疫苗後個體的免疫反應發現，微針免疫貼片試驗組個體所產生之流感病毒專一性及免疫抗體量高於傳統肌肉注射。



(圖 16) 微針免疫貼片

(5) 腸病毒疫苗

腸病毒在我國、中國大陸及日本等亞洲國家都是相當棘手的嬰幼兒傳染性疾病，其中，71 型腸病毒(Enterovirus 71)或克沙奇 A16(coxsackievirus A16)更有相當高的機率會使感染的幼童併發腦膜炎等重症感染症狀，嚴重者會導致死亡，因此目前我國、中國及新加坡等地均著手研發腸病毒疫苗，目前所有研發中的腸病毒疫苗均以第 71 型腸病毒 VP 蛋白為抗原，其中中國所研發的腸病毒 71 型疫苗並已進入第三期人體試驗階段(圖 17)

Table 1. Formalin-inactivated Enterovirus 71 Candidate Vaccines Tested in Human Clinical Trials

Organizations	Manufacturing Processes		Clinical Trials			ClinicalTrials.gov Identifier
	Cell Lines and EV71 Strain	Bioprocesses	Dosage of EV71 Antigen, µg	Population Target and Age (Sample Size)	Status	
NHRI (Taiwan)	Vero cell and EV71 B4 subgenotype (GMP-certified)	Roller-bottle (SFM) Gel-filtration chromatography	5 and 10	Adults 20-43 y (60)	Phase 1 completed	NCT01268787
Sinovac Biotech Co Ltd (China)	Vero cell and EV71 C4a subgenotype FY7VP5 strain	Cell factory/Bioreactor (SFM) Gel-filtration chromatography	0.25, 0.5, and 1*	Adults, children (>5 y)	Phase 1 completed	NCT01273246
			1	Children (18-60 mo)	Phase 2 completed	NCT01273233
			1	Children (6-35 mo) (10 245)	Phase 3 completed	NCT01507857
Beijing Vigoo Biological Co Ltd (China)	Vero cell and EV71 C4a subgenotype H07 strain	Cell factory (SFM) Gel-filtration chromatography	0.4, 0.8, and 1.6	Adults, children (>5 y)	Phase 1 completed	NCT01313715
			0.8	Children (18-60 mo)	Phase 2 completed	NCT01399853
			0.8	Children (6-35 mo) (10 077)	Phase 3 completed	NCT01508247
CAMS (China)	Human diploid cell KMB-17 and EV71 C4a subgenotype H07 strain	Cell factory (medium + serum) Gel-filtration chromatography	0.25	Adults, children (>5 y)	Phase 1 completed	NCT01391494
				Children (18-60 mo)	Phase 2 completed	NCT01512706
				Children (6-71 mo) (12 000)	Phase 3 completed	
Inviagen (Singapore)	Vero cell and EV71 B2 subgenotype	Cell factory (SFM) Gel-filtration chromatography	0.6 and 3	Adults (36)	Phase 1 completed	NCT01376479

Abbreviations: CAMS, Chinese Academy of Medical Sciences; EV71, enterovirus 71; GMP, Good Manufacturing Practices; NHRI, National Health Research Institutes, Taiwan; SFM, serum-free medium.
* The antigen dosage is calculated based on the report by Liang et al [8] that the specific activity of the EV71 antigen reference standard established in China is 421.1 IU/µg.

(圖 17) 腸病毒 71 型疫苗研發現況

本次會議中，國家衛生研究院周彥宏博士亦針對該新興腸病毒疫苗研發策略進行口頭報告，由於研究發現目前開發中的甲醛不活化腸病毒 71 型疫苗，對於克沙奇 A16 等其他類型腸病毒不具交叉保護力，而由結合甲醛不活化第 71 型腸病毒及第 16 型克沙奇病毒之雙價疫苗之研究發現，在動物體內可以產生專一性抗第 71 型腸病毒及第 16 型克沙奇病毒，因此可做為腸病毒疫苗之新興研發方向。

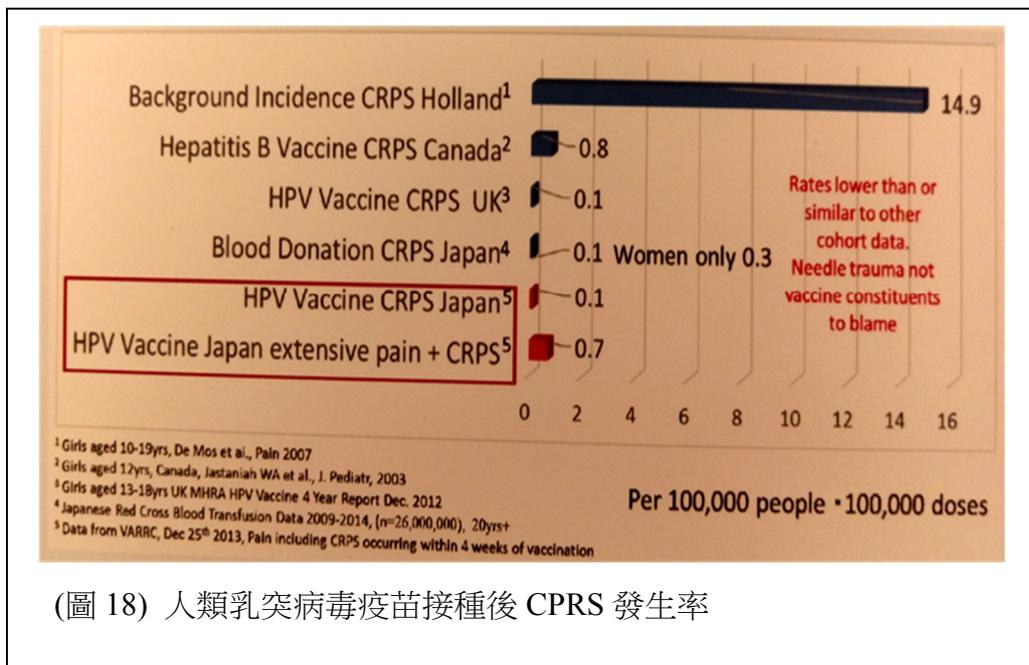
二. 使用中疫苗安全性與疫苗接種政策

(1) 人類乳突病毒疫苗(Human PapillomaVirus Vaccine, HPV vaccine)

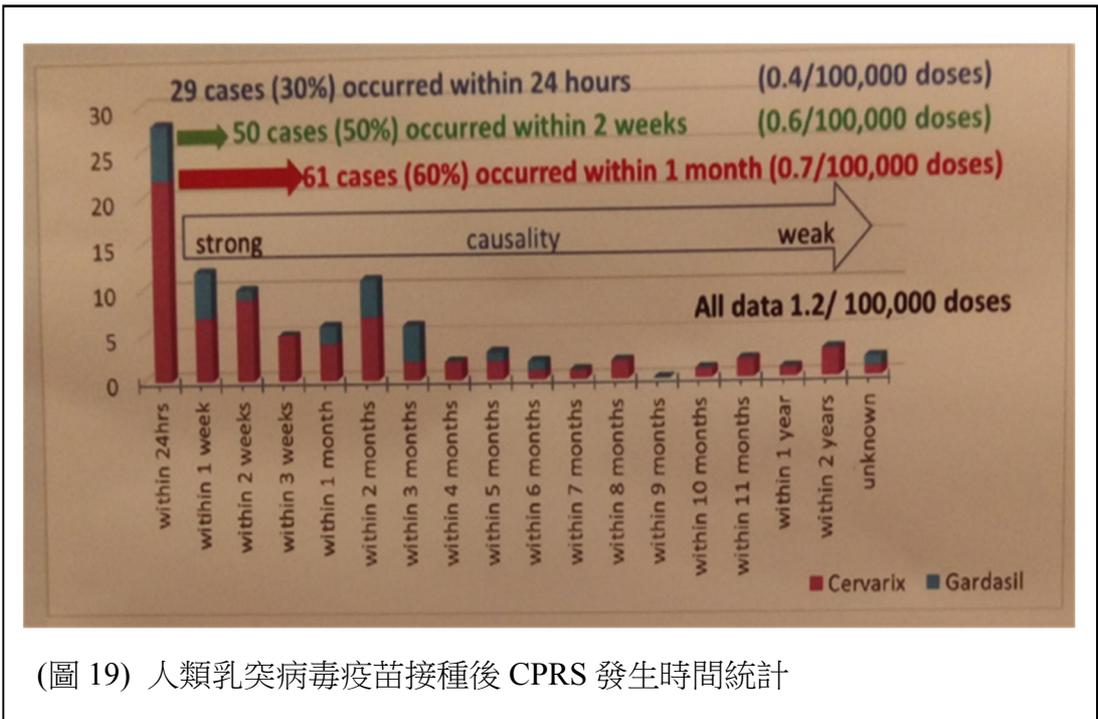
日本於 2009 年起核准使用且持續推廣人類乳突病毒疫苗預防接種以降低女性子宮頸癌的發生率，並規劃於 2013 年 4 月 1 日起納入公費疫苗接種範圍，然而就在疫苗納入公費接種前夕，陸續爆發

女童於接種疫苗後出現注射部位紅腫、身體疲倦等症狀，甚至有長時間廣泛性疼痛、運動機能減低及麻木等神經性不良反應，相關新聞事件迫使日本衛生主管單位厚生勞動省暫停實施僅 2 個月的人類乳突病毒疫苗常規接種計畫，並表示在接種後副作用原因查明前暫不鼓勵接種該類疫苗，故自 2013 年迄今，日本疫苗界及學界針對人類乳突病毒疫苗是否安全的議題，持續進行追蹤調查與分析。

北海道大學醫學研究科在本次會議中發表針對人類乳突病毒疫苗安全性之統計分析研究成果，結果指出在日本接種人類乳突病毒疫苗後 1 個月內產生複合性局部疼痛症候群(Complex regional pain syndrome, CRPS)不良反應的發生率僅約為百萬分之一，與英國研究結果相似，如果合併其他疼痛症狀之抱怨或副作用，發生率也僅為百萬分之七，低於加拿大在 2003 年發表 B 型肝炎接種個體接種後產生複合性局部疼痛症候群的發生率(百萬分之八)，也遠低於荷蘭研究團隊針對 10-19 歲女性於預防接種後產生複合性局部疼痛症候群的發生率 (圖 18)。進一步分析接種人類乳突病毒疫苗產生複合性局部疼痛症候群的個案，其中 50%發生疼痛的時間在注射後 24 小時~2 周內(約佔 70%)(圖 19)，此時期為注射傷口癒合期，故推測產生疼痛的原因主要是因為注射傷口造成，而非疫苗本身。

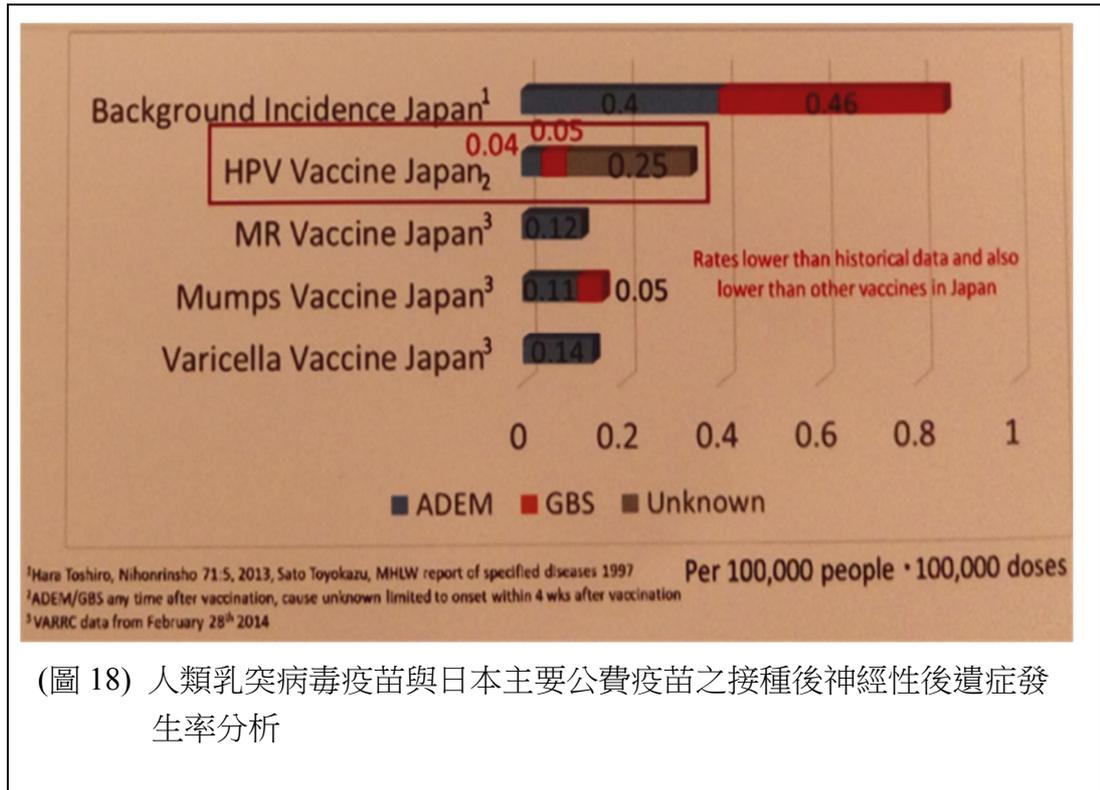


(圖 18) 人類乳突病毒疫苗接種後 CRPS 發生率



(圖 19) 人類乳突病毒疫苗接種後 CPRS 發生時間統計

由於部分接種人類乳突病毒疫苗個體還有產生肢體麻痺或無力的後遺症，該研究也分析比較人類乳突病毒疫苗與麻疹與德國麻疹混合疫苗、腮腺炎疫苗及水痘疫苗等日本公費疫苗在接種後產生急性瀰漫性腦膜炎(Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)與急性發炎性去髓鞘多發性神經病(Guillain-Barre syndrome, GBS)等神經性疾病的發生率，接種人類乳突病毒疫苗產生急性瀰漫性腦膜炎或急性發炎性去髓鞘多發性神經病的發生率僅為百萬分之0.9，略低於其他活性減毒病毒疫苗，惟不明原因之神經性後遺症如麻痺等之發生率約為百萬分之0.25則略為偏高，其發生原因及影響則有待後續的原因探究(圖 18)。雖然仍有部分不明確的問題尚待釐清，惟分析結果仍支持人類乳突病毒疫苗在安全性上與其他使用中疫苗相當，考量疫苗接種與疾病感染風險的利弊得失，研究團隊建議日本官方應再評估是否要重新開放並建議施打人類乳突病毒疫苗。



(2) 黃熱病毒疫苗(yellow fever vaccine, YF vaccine)

黃熱病毒 17D 為目前黃熱病疫苗之病毒株，該病毒係由黃熱病毒 Asibi 株經組織培養弱化而成毒性弱，自 1930 年代使用迄今全球已超過 6 億人接種由黃熱病 17D 病毒製備而成的活性減毒疫苗，然而因黃熱病病毒為 RNA 病毒，一般而言有較高的突變率，常因多次繁衍後產生突變而造成準種(quasispecies)，因此對於黃熱病毒 17D 是否可能會因多代培養而回復成具有毒性的黃熱病毒 Asibi 株在科學界中一直存有質疑。

本次會中美國德州大學發表由世界衛生組織贊助的研究計畫，該研究係以次世代定序系統(next generation sequencing system) 深入瞭解黃熱病毒 17D 的基因穩定性。該研究發現，由 6 個接種黃熱病疫苗個體抽血並分析其中黃熱病病毒基因，由研究發現雖然某些點位有發生基因變異現象，但多數變異數為不影響蛋白質表現的 silence mutation，雖然仍有部分變異會造成胺基酸序列改變，但對小部分變異，不致造成準種的生成，另外該研究也分析黃熱病毒 Asibi 株及 YF-17D 疫苗株基因變異，研究發現無論是 Asibi 株

或疫苗株均屬低度變異性的病毒，也因此如果在高度製程管理下如建立嚴格的病毒種批系統(virus seed-lot system)等程序，目前使用的疫苗株應不至變異至產生準種或回復成有毒性病毒，因此此類疫苗仍具有相當程度的安全性。

(3) 輪狀病毒疫苗 (rotavirus vaccine)

輪狀病毒為引發新生兒及幼兒腹瀉的最常見的病原體，部分嚴重的患者還有致死的可能性，為預防該病毒感染，科學界自 1970 年代即開始研發輪狀病毒疫苗，終於於 2004 年完成 2 款輪狀病毒疫苗之研發，輪狀病毒疫苗使用至今已屆 10 年，本次會議研究團隊發表輪狀病毒疫苗問世 10 年來安全性與有效性之分析研究，由研究結果顯示疫苗保護效力約為 75~96%。以墨西哥為例，輪狀病毒死亡案例由疫苗問世前每年約 300~350 人下降到約 100 人。在安全性部分，由於所接種的疫苗屬於活性減毒疫苗，仍造成少部分個體仍會出現腸套疊(inteussusception)的不良反應，惟整體來說，輪狀病毒疫苗仍為安全且有效的疫苗。另外有研究團隊也發表指出，新生兒加護病房中早產且體重輕的新生兒，接種第 1 劑輪狀病毒疫苗後可在體內偵測出輪狀病毒疫苗株之基因，另於接種第 2 劑疫苗後第 6 天進行檢測，所有接種疫苗的新生兒均已產生免疫反應並清除所有的疫苗病毒，此外也沒有其他的併發症，因此輪狀病毒疫苗對於體重過輕的新生兒仍是安全且有效的。

(4) 帶狀疱疹疫苗 (Herpes zoster vaccine)

帶狀疱疹由水痘帶狀疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)所引起的急性炎症性皮膚病，初次感染表現為水痘，痊癒後病毒長期潛伏在脊髓後根神經節，當個體免疫功能減弱時水痘帶狀疱疹病毒可再度活動，生長繁殖並沿周圍神經波及皮膚，並出現水疱狀的紅斑，稱為帶狀疱疹，俗稱皮蛇，患者治癒後多數會伴隨出現神經痛之症狀(post-herpetic neuralgia, PHN)，因水痘帶狀疱疹病毒的復發主要出現在免疫力低落的個體，所以好發於年長患者。

為預防帶狀疱疹復發及 PHN 之後遺症，目前已有活性減毒帶狀疱疹疫苗，該疫苗在臨床試驗階段即已證實可有效降低帶狀疱疹的發生率、嚴重性及 PHN，惟所施打之疫苗屬活性減毒疫苗，是否

可安全且有效地使用於特定免疫低落族群，目前仍在持續進行追蹤研究，由 2013 年已有研究證實，帶狀皰疹疫苗對於白血病 (leukemia)、淋巴癌 (lymphoma)、愛滋病患或正在接受免疫抑制劑治療等免疫力抑制病患 (immunosuppressed individual)，疫苗仍可產生保護作用，本次會議中，另有團隊發表帶狀皰疹疫苗用於 60 歲以上腎臟疾病末期患者之安全及有效性評估研究，由該團隊統計結果，2,910 名未接種疫苗之腹膜或血液透析患者中，126 名於 2007-2013 年期間發生帶狀皰疹，發生率約為 22.3/1,000 人年，如接種疫苗，則 582 人中僅 16 人發病，發生率約為 11.7/1,000 人年，除有效性外，接種疫苗個體並無不良反應的發生，研究數據也支持美國預防接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 對腎臟疾病患者應施打水痘疫苗之建議。

肆、心得與建議

一、因應登革熱疫苗即將問世，應提早建立該疫苗效價分析平台：

本次會議中疫苗廠商已針對所研發的登革熱疫苗提出第三期人體試驗報告，並表示登革熱疫苗最快將於年底或明年問市，由於我國也處於登革熱疫區，且連續兩年爆發登革熱大流行，尤其今年登革熱的發病與死亡人數均創歷年新高，隨著氣候暖化，登革熱的流行區域應會隨之擴大，為因應防疫需求，相信不久的將來，我國亦會導入此類疫苗。因登革熱疫苗係以基因重組模式，將登革熱病毒抗原基因轉殖於 YF17D 黃熱病毒，屬於活性減毒疫苗，與同公司所生產的日本腦炎疫苗相似，國內並已有該公司另一款 YF17D 黃熱病毒疫苗之產品流通使用，故該類疫苗在品質試驗方式差異應不大，疫苗效價分析方法，推估仍應採用細胞模式分析病毒感染細胞的能力，如可順利引進疫苗，食品藥物管理署在疫苗上市前審查及檢驗工作的速度，將成為登革熱防疫的重要決定因素，建議單位應使用目前可取得的材料 YF17D 黃熱病毒疫苗或即將上市的活性減毒日本腦炎疫苗，反覆熟稔 Vero 細胞培養及病毒感染技巧，以確保登革熱疫苗查驗登記時，可於最短時間達成檢驗工作及方法建立。

二、持續製備疫苗檢驗所需標準品

本次會議，韓國食品藥物安全部食品藥物安全評估院以「Study on the production of HA antigen reagent for quality control of pandemic influenza vaccine」為題發表壁報論文，該單位與食品藥物管理署相同，負責疫苗之檢驗及相關標準品製備工作，食品藥物管理署投入生物性標準品之製備已相當多年，除製備血液病毒相關標準品供體外診斷試劑開發及使用單位申請做為對照標準品外，亦建立有供疫苗檢驗封緘所需之標準品，參考其他國家衛生主管機關之作為，食品藥物管理署標準品製備工作仍應持續進行，並可適時擴大標準品之製備範圍，如製備流感疫苗檢驗所須之抗原或抗體標準品，惟考量食品藥物管理署設備有限，可參考美國藥典標準品製備模式，由製造廠提供標準品候選品，再由食品藥物管理署進行標定或發起共同標定計畫，以縮短標準品建置時

程。

三、持續關切使用中疫苗安全性之議題：

上市使用的疫苗或藥品雖然於已通過動物與三期人體試驗及嚴格地查驗登記審查，確認其產品之安全性與效能，但是由於人體試驗之對象並無法針對所有年齡及族群進行分析，所以其結果仍有盲點，須於藥品上市後，持續進行後市場品質及有效性追蹤，俗稱第四期人體試驗。本次會議中有許多時間就是在討論上市後疫苗安全性之議題，如日本人類乳突病毒疫苗及水痘疫苗等。由於許多不良反應或副作用在人體試驗或查驗登記時並無法發現，故仍需持續關切國際間對於使用中疫苗安全性及有效性之追蹤研究，以確保國人可安全地藉由接種疫苗預防疾病感染。

四、應開始關切新興治療型疫苗之開發及檢驗需求：

治療型疫苗又成為癌症疫苗，該類型疫苗已陸續由實驗室動物實驗進展到人體試驗階段，在美國 FDA 於 2010 年即已核准全球第一款癌症疫苗(前列腺癌疫苗-Proveng)提供患者使用，由於治療型疫苗其成分多為 DNA 載體或活化的樹狀細胞等，與傳統疫苗主要含病原菌抗原不同，因此在疫苗品質檢驗及管理上也有其差異，因應後續疫苗上市查驗登記與檢驗需求，應著手收集該類型疫苗之品質檢測方法等相關資料，以預做準備。

五、持續參與疫苗相關國際會議並訂購相關國際科學期刊：

食品藥物管理署依據藥事法、藥品查驗登記辦法及生物藥品檢驗封緘作業辦法辦理疫苗等生物藥品之查驗登記檢驗及封緘檢驗，由於相關審查及檢驗對象均為新興問世之疫苗，或者需使用新興技術執行檢驗，故須持續收集國際間最新疫苗類藥物與檢驗技術之發展狀況，故建議仍應持續訂閱如 Vaccine 或 Biologics 等生物藥品相關之國際期刊。此外，本次會議中許多的研究成果更發表在 Science、Nature 或 Lancet 等更高影響係數值(Impact Factor)期刊，建議在預算許可的前提下，可評估是否增加訂閱期刊之數量。除訂閱期刊以收集最新科學訊息外，參加國際會議則可在最短時間內取得產、官、學、研等各界之最新產品研發、安全性議題或管理資訊，亦可與各領域之專家或與會代表建立溝通及合作管道，並促

進我國藥政管理機制可與國際接軌，故仍應持續編列預算，派員參與有關生物藥品研發、生物性標準品製備相關之國際會議。