

出國報告（出國類別：其他類別）

赴瑞士洛桑參加 **2017** 年流感疫苗
世界大會
(Influenza Vaccines for the World)

服務機關：行政院衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：新興傳染病整備組 技正 楊淑兒

派赴國家：瑞士

出國期間：**106** 年 **4** 月 **14** 日至 **106** 年 **4** 月 **23** 日

報告日期：**106** 年 **6** 月 **12** 日

摘要

流感疫苗世界大會每 2-3 年舉辦一次，本次為第六屆會議，邀請世界知名流感疫苗研發及公共衛生專家，共同分享與討論流感免疫學、流感疫苗研發、生產、抗原成分與製造、廣效型疫苗與佐劑的進展等國際論壇。此次共計 128 名代表參加，包括各國官方代表、學者專家、國際組織，以及疫苗廠商。會議共分 12 個 sessions 進行，內容包括流感病毒研究、最新流感疫苗研發現況、以植物生產類病毒顆粒疫苗、各種接種方式探討、廣效型流感疫苗、疫苗安全性、疫苗效益等議題。報告者中多數為疫苗生技公司，報告疫苗研發進度與挑戰，讓與會者對目前流感疫苗的研發方向、困境等有通盤的了解。本次大會，本人代表疾病管制署新興傳染病整備組發表一篇海報論文「The experience of school-based influenza vaccination in Taiwan」。

目次

內容

| | |
|------------------|----|
| 壹、背景說明與開會目的..... | 4 |
| 貳、行程表..... | 5 |
| 參、會議過程..... | 6 |
| 肆、心得與建議..... | 22 |
| 伍、附件..... | 23 |

壹、背景說明與開會目的

流感是國際傳染病防治非常重要的議題，為了因應季節性流感疫情、人畜共同傳染的新型流感及流感大流行，世界衛生組織(下稱 WHO)也提出以流感疫苗防治流感疾病的重要性，並提供各種策略指導原則，降低流感對人類的疾病威脅。

本次所參加的國際會議為第六屆流感疫苗世界大會，該會議邀請世界知名流感疫苗及相關議題之專家，共同分享與討論疾病負擔、流感免疫學、疫苗發展、生產、抗原成分與製造、流感疫苗與佐劑的進展、流感大流行的準備、疫苗上市許可等國際論壇，並報告與當前和新型流感疫苗最新相關趨勢與研究成果。

接種流感疫苗除了防治季節性流感，同時也是因應流感大流行的重要策略，參加會議，能了解當前流感/大流行疫苗最新研發重點與進度、國際間防治策略與經驗，以掌握先機，降低疫情不確定性帶來的風險。本人代表疾病管制署參加本次在瑞士洛桑大學舉辦的第六屆流感疫苗世界大會，並代表疾病管制署新興傳染病整備組發表一篇海報論文「The experience of school-based influenza vaccination in Taiwan」。

貳、行程表

| 日期 | 工作日誌 | 地點 | 行程內容 |
|------------------|-------|---------------------------|----------------------|
| 4/14-4/15 | 啟程 | 台北→杜拜 杜拜→日內瓦 日內瓦→洛桑 | 路程(杜拜轉機、日內瓦轉車) 抵達 |
| 4/16-4/18 | 私人行程 | | |
| 4/19-4/21 | 報到、開會 | 洛桑 | 參加會議 發表海報論文 |
| 4/22-4/23 | 返程 | 洛桑→日內瓦 日內瓦→杜拜 杜拜→台北 | 路程(日內瓦轉車、杜拜轉機) |
| 4/23 | 抵達 | 台北 | 抵達 |

參、會議過程

本次會議共有 128 名各國代表參加，包含 2 名 WHO 代表、5 名各國疾病管制中心(CDC)代表、3 名食品藥物管理中心(FDA)代表，以及學術界、醫界以及疫苗業界等代表，會議共有 12 個主題，包含其中一個不對外開放的疫苗業界工作小組討論。三天會議都包含上、下午時段，中午休息 1 個小時，上下午時段中間休息時間進行海報說明與展示，以下就會議中就重要內容進行說明。

Session 1: Opening plenary session (4/19)

第一位開場講者為 David Fedson，他是美國耶魯大學退休教授，目前仍活躍於流感研究領域。他指出這個世界受到流感、伊波拉及其他新興傳染病的嚴重威脅，然而對抗這些疾病的新藥不僅研製困難，而且相當昂貴。他的研究顯示 Statins 以及 angiotensin receptor blockers (ARBs)這些現有藥物，作用於(治療)感染疾病後的內皮細胞功能障礙(endothelial dysfunction)，可有效治療流感肺炎及敗血症的病患，且 statin/ARB 合併使用，有效地降低感染伊波拉後的死亡率。大部分科學家汲汲營營於研發對抗病毒的新藥(target the virus)，而不是針對宿主細胞的治療(host response)。建議開發中國家應該重視這些現有藥物的重要性，並提醒未來其他新興病毒的公共衛生事件發生，以" top down (由上而下)"方法研發新藥可能不具有效益，建議以" bottom up(由下而上)"方法，直接用這些現成的藥物讓宿主細胞有能力修復且對抗病毒，不僅有效且便宜，可能大幅降低死亡率，且因藥物取得容易又便宜，將有助於保全全球的健康平等狀況。

第二位開場講者為 Gary Grohmann，他是 WHO 日內瓦代表，說明 Global Action Plan (下稱 GAP)這 10 年的進展，GAP 的目標是在 10 年內解決疫苗短缺及各國疫苗取得不平等的狀況，目標是達到 70%全人口都有 2 劑疫苗(大約 100 億劑)可用的疫苗產能；2007 年時流感疫苗全球產能約 6.34 億劑，到 2014 年時約 16 億 4,200 萬劑，之後呈現緩慢上升，至 2017 年約 17 億 1700 劑。預測 2016 年大流行疫苗的最大產能為 12 個月內生產 63 億劑疫苗，與目標 6 個月內生產 100 億劑仍有一段差距。

GAP 的進展與困境包括：

1. 2006 年時只有 74 個國家有全國性流感疫苗接種計畫，目前已有 115 個國家有，且其中包括 61 個中、低收入國家。

2. 在 2006 年大部分的季節性流感疫苗分布於美洲以及歐洲國家，目前已有 14 個中收入國家擁有自己的疫苗廠，其中有 6 家藥廠已有核准上市的疫苗，另外 3 家也預計在 2019 年有疫苗可以取得上市許可。
3. 開發中國家於 2006 年時，仍無大流行疫苗生產能力，目前產能已超過 11 億 3,100 萬劑。
4. 全球流感大流行產能從 2006 年 16 億劑，提升至目前 63 億劑。
5. 目前的大流行疫苗產能與季節性流感疫苗產能息息相關，因此季節性流感疫苗使用量停滯不前對於大流行的準備影響甚大。

未來的工作重點：持續與 WHO 合作、研發不同的流感疫苗接種策略(如 prime-boost、佐劑、高劑量、貼片、傳輸方式等)、改善與研發新疫苗(如廣效型疫苗、重組技術、奈米顆粒技術等)，以及持續支持廠商維持穩定的產量。

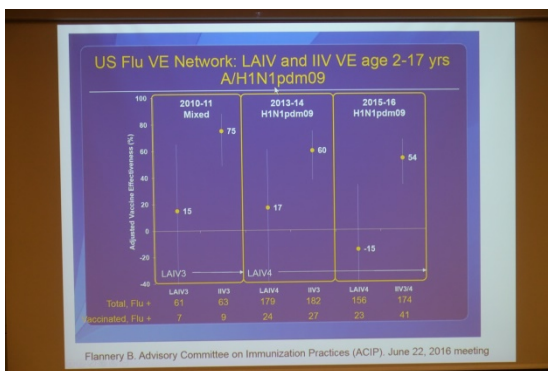
接下來是由 Dr. Johnathan Van Tam 就醫事人員(HCW)接種流感疫苗的挑戰進行報告，他提到 HCW 接種流感疫苗是 WHO 防治流感及大流行的重要里程碑，各國也將此納入流感政策中。經收集研究資料顯示，HCW 感染流感的風險高於非 HCW，但在有症狀的感染中，二者的風險無差異。而流感感染後無症狀的 HCW，在醫院可能扮演了傳播病毒的角色。另外，HCW 接種疫苗，僅有薄弱的證據顯示可以減少 HCW 缺勤日數，至於是否能保護病患，只有中度到薄弱的證據顯示可以保護住院病患，尤其是降低長照病患的院內感染以及死亡率。至於提升 HCW 接種率的方法不外乎疫苗免費、接種方便、增強 HCW 的知識與教育，以及制訂強制性質的接種措施，強制性接種措施通常效果最好。

Session2: Plenary II (4/19)

延續 session1 開場，接下來由病毒學家 John Oxford 生動的說明用人體試驗了解病毒、疫苗與抗體治療的關係研究。John 說我們了解的免疫機制是病毒進入身體後，產生中和抗體對抗病毒，但 T 細胞的角色不容忽視，研究發現在感染後約 7 日，就可以發現 T 細胞大幅增加。而長久以來流感疫苗一直以 hemagglutinin inhibition (HAI) titer of $\geq 1:40$ 作為是否具有保護力的分水嶺，研究發現 HI $\geq 1:40$ 能預防中重度的感染，但無法避免感染，除了 HI 外，應該有其他免疫指標與保護力有關。另外指出將 B 流感病毒以人類鼻腔細胞、人類氣管胚胎、雞胚胎以及雞蛋進行培養繼代，前三種可視為(cell-like) haemagglutinin phenotype，第四種為 "egg-like" phenotype。這些繼代過的病毒讓人類以鼻腔吸入方式感染，發現前三種病毒能引起人類感染與發病，但第四種則僅能引起感染，但沒有症狀，經基因序列比對，與其他三種病毒不同處為第四種病毒基因位點上 glycosylation site 已

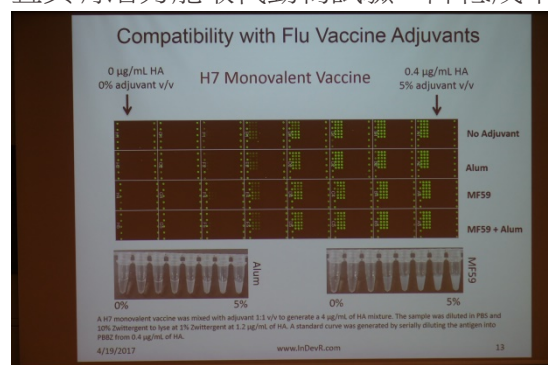
消失被取代。

下一位講者談到活性減毒流感疫苗(LAIV)的過去與未來。LAIV 在 1966 年就已完成研製，利用 cold-adapted donor strain 以及 wild strain(取其中 H 與 A gene，共同感染 MDCK 細胞後重組，並於胚胎蛋培養)；在 6 個歐盟國家針對 8-36 月幼兒執行 3 價 LAIV 接種，疫苗效益達 85.4-88.7%，在有上呼吸道感染或氣喘的幼兒，疫苗效益較低為 35-53%。在 6-59 個月幼兒的研究中，發現 3 價 LAIV 比 3 價不活化流感疫苗(TIV)疫苗效益高出 54%。但於 2009 年 H1N1 大流行以及 2013 年引進 4 價 LAIV 後，情況出現則改變，主要因為 H1N1 病毒經重組後 HA 特性改變，對熱不穩定，另疫苗上市許可的條件改變(3 價 LAIV 的上市許可依據 efficacy 的表現，但 4 價 LAIV 則依據 immunogenicity，而 LAIV4 的 immunogenicity 表現不佳)，造成 4 價 LAIV 在美國的表現不如預期，更於 2016-2017 流感季，出現美國不建議使用 4 價 LAIV 之情況。因此目前正在思考，將 A/California/07/2009 換成對熱較穩定的 A/Bolivia/559/13 病毒株，或者乾脆製做 3 價 LAIV。



- ### Back to drawing board
1. Replace the current H1N1pdm09 HA from A/California/07/2009 with a more stable one A/Bolivia/559/13 (Maeso et al, Options Meeting 2016)
→ under way
 2. Consider going back to LAIV3 (CAIV-T)
→ TBD and tested

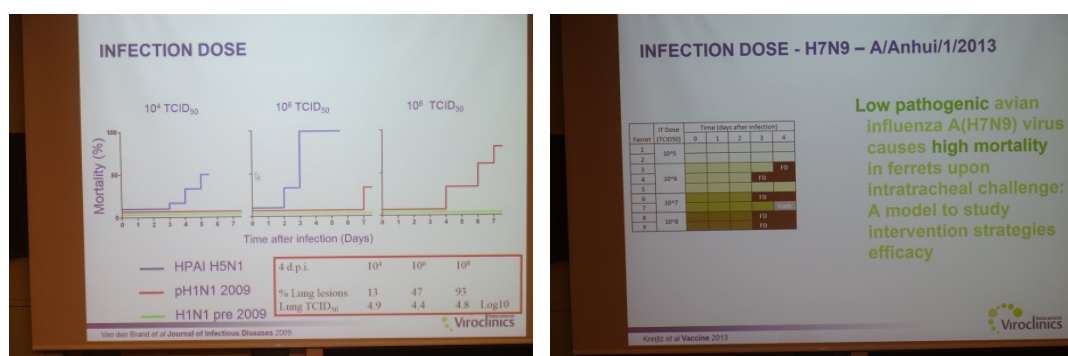
另一名學者研究利用晶片技術，能在短時間同時偵測多株流感與大流行流感之 H 抗原及 N 抗原，同時也能偵測其他大流行病毒核蛋白如 NP、M1，該研究團隊的技術 VaxArray 符合 WHO Expert Committee Biological Standardization 的多項要求，且具有潛力能取代動物試驗、降低成本、更早得到結果等好處。



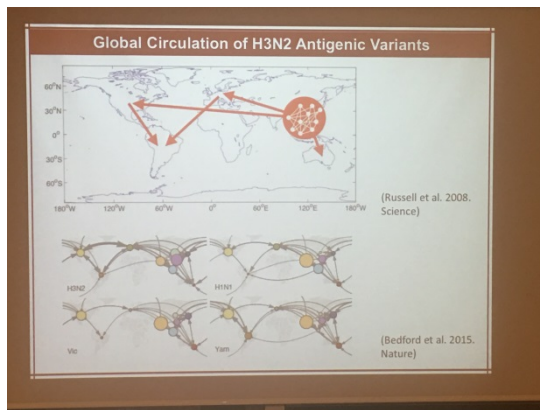
Session3: Influenza viruses (4/19)

接下來進入流感疫苗研發與新技術範疇，首先談到流感候選疫苗(CCVs)的選擇，除了選株正確性外，還要考慮病毒生長、抗原是否穩定，以及安全性等因子。在選擇候選疫苗時可以考慮使用野生株、基因重組或反轉錄基因重組等方式。目前已知多種方法能讓 CCVs 長的好，包括用蛋培養、嵌合 HA 及 NA 基因，增強骨架(以 PR8 為主)基因、尋找新的骨架(非 PR8)，或重新組合基因(非由野生株貢獻 HA 與 NA)等方式。CCVs 的生長是充滿變數的，PR8 在不同的病毒，有不同的表現，因此研發仍有很大進步空間。

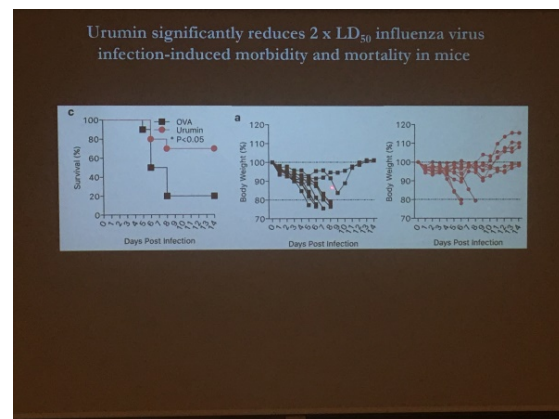
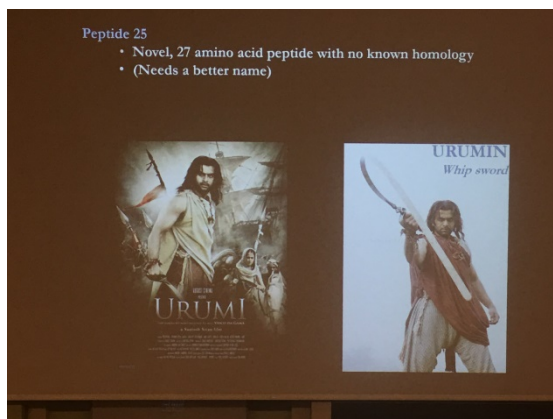
下一位講者提到雪貂是研究流感病毒不可卻缺的實驗動物，因其感染模式與人類類似。雪貂在流感防治的應用很廣，並能依據病毒特性生產流感特定血清，如 HPAI H5N1、pH1N1 2009 及 H1N1 pre 2009 攻毒後的存活曲線差異很大，而低病原性的 H7N9 在雪貂可造成高死亡率。



下一個講者提及 A/H3N2 流感病毒的多變性與不確定性，一般認為 A/H3N2 流感病毒的變異，主要源自於東南亞地區，並分散至全球各地，依據研究者以基因序列觀察超過 4 萬個 H3N2 病毒株，在 1968-2016 年間即發現 17 個抗原變異株，其中含有 16 個 antigenic drift events；而新的抗原變異株則來自亞洲、澳洲、歐洲及北美，並非僅源自亞洲。由於新的變異株在 2 個月內就能遍布全球，因此建議病毒監測網絡應該更廣，甚至熱帶地區也需布點，以免錯失監測的先機。



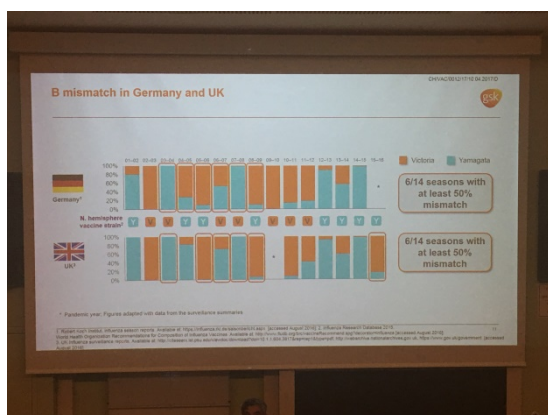
接下來是一個有趣的議題，學者藉由分析兩棲類皮膚上能保護自己且具有抗菌功能的“frog skin peptide”，調查其是否同時也具有抗流感病毒的功能，並希望以此作為現行抗病毒藥劑的替代方案。學者找到 4 個 peptide 能降低 A/PR/8/1934 的病毒量，其中的 25 號 peptide，在 1250uM 劑量下對人類紅血球沒有毒性，因此對此 peptide 進行進一步研究，並取名為 Urumin；研究發現 Urumin 能抑制 HA 中的 H1(但無法對抗 H3 及 H5)，且抑制的部位是 stalk-specific mAb 而非 Globular Head-specific mAbs，且為立體結構中的 L-enantiomer，Urumin 不只抑制病毒生長，還具有毒殺病毒的能力。在小鼠的實驗，發現可有效降低小鼠死亡率。因此，將朝著 Urumin 可以作為 H1N1 抗藥性病毒株出現時的替代藥物繼續研究。



Session4: Influenza vaccines (4/19)

本節一開始，由 GSK 代表談論使用四價流感疫苗(QIV)的理由，講者表示在 1995 年之前，B 型流感通常只流行一株，但 1995 年之後 B 型 Yamagata 與 Victoria 亞型幾乎同時流行。從 2000 年以來，英國與美國 A、B 型流感都同時流行，其中 B 型約占 22.6%。B Victoria 從 1985 年開始流行，而 B Yamagata 大約在 1990 年代開始全球流行。在德國與英國，14 個流行季中有 6 個流行季的 B 型流感，其不吻合率超過 50%。WHO/EU 的長者接種率目標為 75%，EU 目前長者接種率約 44%，比利時約 56.4%，接種 QIV 能有效補足 TIV 之 B 型疫苗不吻合時的保護力，估計

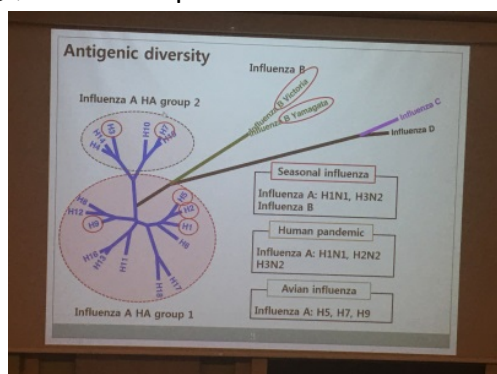
在 EU，2002-2013 年間，若使用 QIV，能比 TIV 多避免 160 萬個流感病例、37,300 流感住院病患以及 14,800 流感死亡病例。且建議幼兒應使用 QIV，因為研究顯示，幼兒接種不僅降低幼兒住院率，也會同時降低 65 歲以上長者的死亡率。



第二位講者主要介紹 DNA 疫苗，講者指出 70 年來，季節性流感疫苗仍以 TIV 為主，但是每年重覆面臨須重新製造與接種的挑戰，因此研究團隊希望能製造出一個理想的 DNA 廣效型疫苗。講者指出 DNA 流感疫苗已經研發逾 25 年，DNA 疫苗在 1990 年代，以病毒抗原嵌入質體 DNA 進行培養，最早在小鼠的試驗結果還不錯，但在人體試驗結果仍不甚理想。研究團隊不停嘗試，目前已研製出可以同時對 H1, H3, H5, 及 H7 病毒產生很不錯的免疫生成性的多價 DNA 疫苗，最重要的是，研究團隊發現以 DNA 病毒進行 prime，再以已經核准的流感疫苗進行 boost 後，在小鼠、雪貂及人體試驗都顯示能產生很好的免疫生成性；證實經 DNA priming 過程，可以有效的釋出特定抗原 B 細胞反應，此反應同時作用於先天和後天免疫系統，HA DNA 疫苗可以藉由找到最佳的 codon 來增加其免疫生成性。研究結果顯示 DNA 疫苗效益優於 TIV，尤其以 prime-boost 方式達到很好的效益，另外發展 DNA 多價疫苗也是其核心重點，預期可以提供人類廣效、長期的免疫力。

第三位講者提及流感病毒 HA 抗原具有多變性，可以將 H1、H2、H5、H9 等 HA 歸類為 group 1，H3、H7 等 HA 歸類為 group 2。要研製 group1 或 group2 的廣效型疫苗比較容易，但是要研製跨越 group1 及 group2 的廣效型疫苗困難度較高。目前廣效型疫苗抗體反應以 globular domain(抗體的頭部)為主，講者團隊鑽研於抗體的 stalk domain(抗體的柄部)，但在不活化疫苗的試驗中發現，疫苗引起的抗體不僅會增強不同來源病毒的傳染力，且 prime vaccination 也會干擾 boost vaccination 後中和抗體的產生。因此以活性減毒疫苗研製方式研發廣效型疫苗。講者表示其所研發的活性減毒疫苗 X-31 CAIVs 提供能涵蓋(HA) group 1 and 2 influenza viruses 更廣效的保護力。在小鼠的模型中，不同組合的 X-31 CAIVs 能引起對抗 H1 及 H5 (HA group 1)，以及 H3 與 H7 (HA group 2) 流感病毒的體液及細胞免疫反應。X-31 CAIVs 疫苗引起的抗體不僅不會增強對不同來源病毒的感染力，

且 prime vaccination 也不干擾 boost vaccination 後中和抗體的產生。研究結果顯示以 X-31 CAIVs prime-boost vaccination 是一種有效且安全的廣效型流感疫苗。



第四為講者提及 H7N9 流感病毒的 HA 在自然感染或疫苗接種之下，僅能產生微弱的中和抗體反應。其 helper T cell 的反應很弱可能是免疫生成性不佳的原因。研究假說為 H7-HA 上的 T 細胞 epitope，會刺激調節性 T 細胞，進而抑制抗體產生的訊號，此外，在不影響中和 B 細胞 epitope 結構的前提下，將 H7-HA 上的 T 細胞 epitope 去除，即有可能提高疫苗的效益。研究結果發現重組 HA(rHA)，且經基因工程處理過的 H7N9 疫苗(rHA (Opt1 rH7-HA))，在小鼠可以獲得較高的抗體力價與免疫生成性，研究目前還在臨床試驗階段。

Session5: Special session; Innate and acquired immunity to plant-made influenza VLP vaccines in adults and elderly (4/20)

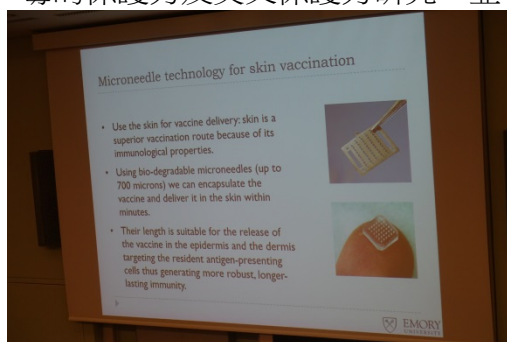
本節共有四位講者，接連探討用植物製造的類病毒顆粒(VLP)疫苗在成人及長者的免疫效果。Medicago 公司用植物製造流感疫苗，可以快速供應疫苗，可於流感大流行公布後 12 週內可以生產出第一批疫苗，30 天內產能高達 1000 萬劑。VLP 與野生病毒長得很相似，但是缺乏病毒的基因物質。研究結果發現，H5-VLPs 在注射的 5 分鐘內，會有 B、T 細胞及星狀細胞反映；H1-VLPs 引起的 cytokines 反應比 H5-VLPs 的大，且 VLPs 會很快的與 endosome 融合，這是由於星狀細胞遇到不同的抗原，產生不同的反應。整體來說，以植物製造的 VLP 疫苗，其 HA 抗原與人類免疫系統能快速的作用，且植物製造的 H1 及 H5 VLP 疫苗，能自然的刺激人類與小鼠的星狀細胞，並激發第一型免疫反應(細胞激素反應、Th1 生成等)，且在動物試驗中發現，此疫苗能引起交叉保護力(如 VLP H5N1，可以 100%保護 H5N1(越南株)感染，以及 70%保護 H2N2(日本株)感染)、抗體及 T 細胞反應在成人及長者都可以觀察到，且疫苗安全性也與目前上市疫苗相仿。完成 2 期臨床試驗，四價的 VLP 疫苗也將要開始評估研製。

Session6: Delivery routes (4/20)

第一位講者介紹的疫苗名為 Immunose™FLU，為採鼻腔內接種之不活化疫苗，含

有佐劑 Endocine™。其佐劑 Endocine™ 已完成人類臨床 I/II 期試驗，流感疫苗雪貂攻毒試驗亦已完成，2016/17 的 Immunose™FLU 的臨床 I/II 期試驗正在進行中。講者提及，目前已上市的鼻腔內接種流感疫苗為 Flumist，為活性減毒疫苗，在 2-18 歲兒童與青少年的表現優於注射型疫苗，但是美國 CDC 在 2016/17 流感季不建議使用。講者提及鼻腔接種與 adenoid(=nasopharyngeal tonsil, 鼻咽扁桃體) 關聯性，adenoid 在 4-6 個月時即發育成熟，直到青少年期間都還很活躍，是免疫反應的重要的作用位置。由於 adenoid 與兒童期青少年免疫息息相關，因此兒童採鼻腔內接種疫苗變得很重要。研究結果顯示採鼻腔接種的 Immunose™FLU 可以誘發全身性及黏膜免疫(systemic and mucosal immunity)，且在雪貂攻毒試驗獲得完整的保護力。

第二位講者說明其研究為採用貼於皮膚上 microneedles(微針)方式接種流感疫苗，使用的是可以自行生物降解的微針，在微針上封裝疫苗，貼上皮膚後於幾分鐘內，由表皮及真皮層吸收疫苗，並達到長效免疫力。研究者不僅在微針上封裝疫苗，並置入特別為皮膚接種量身訂做的佐劑 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)。GM-CSF 作為佐劑的主要功能為讓 macrophage, T cell, mast cell, NK cell, fibroblasts 及內皮細胞分泌 monomeric glycoprotein，並進而刺激星狀細胞即巨嗜細胞的生長與分化，以達到提升免疫效果的作用。研究結果團隊成功的將疫苗及佐劑都置入微針中，含有佐劑的微針疫苗在抗體的功能性、疫苗保護力及交叉保護力之效果均優於未含佐劑的微針疫苗，未來將持續進行各種病毒的保護力及交叉保護力研究，並了解是否還有其他適用的佐劑。



下一位講者說明目前的流感疫苗生產緩慢且產能有限，而 DNA 疫苗最大的好處是生產快速且產能大。然而，DNA 疫苗普遍的缺點是在較大的動物和人類中免疫生成性不佳。過去研究顯示，以人類 MHC class II 作用於流感 HA，可以增強大型動物如雪貂和豬的免疫反應。本研究在恆河猴中接種重組的 DNA 疫苗(透過 DNA 編碼，產出能與 MHC class II 分子作用的蛋白質，研究發現，皮內注射這種 DNA 疫苗可誘發中和抗體和抗原特異性 T 細胞，且接種 DNA 疫苗保護恆河猴對抗流

感病毒攻毒試驗。

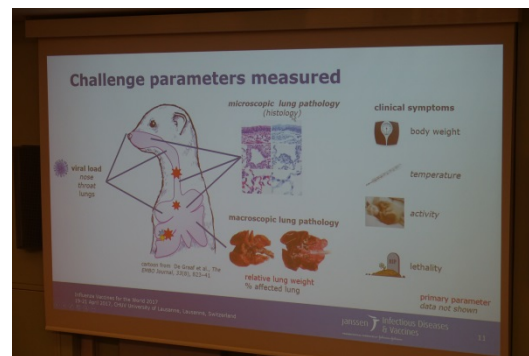
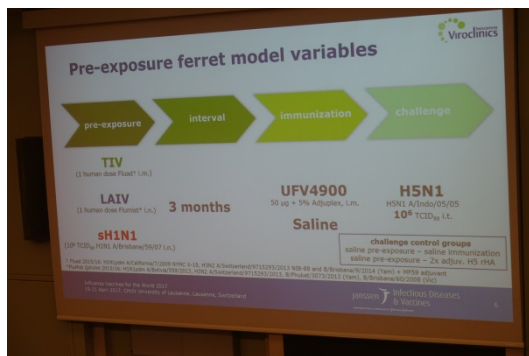


下一位講者提及由於 A 型流感病毒變異性大，因此亟需有一個廣效型(Universal)疫苗，該研究利用不活化全病毒流感疫苗(whole inactivated virus vaccine, WIV)，透過與各種佐劑的組合，在攻毒試驗的前提下，看看是否能提供足夠的保護力及交叉保護力。使用的佐劑包括肌肉注射的 CAF01 及三種鼻腔內接種的佐劑 CAF09、CTA1-DD 及 CTA1-3M2e-DD，結果發現不活化全病毒流感疫苗在各種不同佐劑的組合下，交叉保護都的表現都非常好，在鼻腔內接種，含佐劑疫苗的免疫反應最佳，尤以 CTA1-3M2e-DD 的免疫效果最好，佐劑能刺激同源(A/PR8 homologous)、不同亞型(pH1N1 heterologous)以及不同病毒(x-31 A/H3N2 heterosubtypic)的 IgG 反應，提供了交叉保護力。

Session7: Universal influenza vaccines-I (4/20)

本節由三位講者分別介紹各公司的廣效型流感疫苗(Universal vaccine)的臨床試驗進展，第一位講者來自 Vaccitech 公司，Vaccitech 公司主要基於 CD8+ T 細胞反應開發疫苗，預防流感是該公司的四大主要任務之一，並闡明 T 細胞反應能降低流感感染的嚴重度，活性減毒疫苗能增加兒童(成人無此反應)的 T 細胞反應，而不活化疫苗則不會增加 T 細胞反應，因此該公司朝 T 細胞反應研發全效流感疫苗，流感疫苗八段基因中，NP 與 M 基因與 T 細胞反應有關，該公司研發的 MVA-NP+M1 流感疫苗在 phase I/II 臨床試驗發現不僅在兒童，即使在長者可以誘發很強的 T 細胞反應，且 MVA-NP+M1 流感疫苗與 TIV 搭配進行 prime-boost，也可以誘發很好的 HA 抗體反應；本研究 2017 年 Q3 會進行 >65 歲長者的 phase IIb 臨床試驗。

第二位講者來自 Jassen Vaccines & Prevention，介紹 H1 mini-HA UFV4900 流感疫苗(UFV4900)，利用雪貂為實驗動物，雪貂分別曾經暴露於 TIV、LAIV 及 sH1N1，再接種該公司 UFV4900 流感疫苗，並進行 H5N1 疫苗攻毒試驗，研究發現在 TIV 及 sH1N1 暴露組的雪貂，UFV4900 能誘發對抗 H5N1 病毒的中和抗體，且降低肺臟的病變與病毒量。



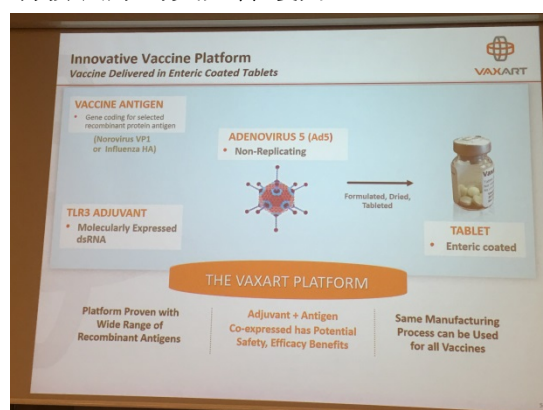
第三位講者來自 BiondVax 公司，介紹其廣效型流感疫苗 M-001，表示其具有增強季節性及大流行疫苗免疫力的能力，可以做為該兩類疫苗的 priming 使用。

Session8: IVW 2017 Workshop

主要由疫苗廠商參加，探討疫苗效價分析方法的開發。

Session9: Universal influenza vaccines-II (4/21)

VAXART 公司的 Dr. Sean Tucker 介紹該公司研發口服重組疫苗(Oral recombinant vaccines)，係截取 H1N1pdm 流感病毒一段與 CD4 T cell epitopes 有關的基因，嵌入不會複製的 adenovirus 中，與宿主細胞反應後，產生 T 細胞反應。疫苗特色為錠劑，在常溫下很穩定，因此容易保存與使用，使用口服方式，在流感第一期臨床試驗結果顯示，具有很廣的免疫效果，包括產生大量 T follicular cells，T 細胞能增強流感的保護效果，也能強化抗體反應。以此疫苗作為 priming，其所引起的 T 細胞能增強後續 boost 疫苗之中和抗體反應，且在雪貂試驗結果顯示，也能誘發良好的交叉保護力。



FluGen 公司介紹鼻噴劑型活性減毒疫苗 M2SR，該疫苗仿野生株病毒，並將病毒中 M2 基因去除，以其他 DNA 取代，其原理與一般疫苗不同，M2SR 疫苗可以誘發一般野生株病毒所誘發的免疫反應，但因缺少 M2 基因，因此病毒在細胞內複

製後無法再散播到下一個細胞。經研究顯示，疫苗對不同源的病毒株能產生良好的交叉保護效果，且其第一期臨床試驗結果顯示，H3N2 M2SR 疫苗不僅能誘發良好的 B 細胞、T 細胞免疫反應，且兼具安全性。

下一位學者來自英國利物浦大學，介紹 MVA-based influenza vaccines。MVA 全名為 Modified Vaccinia Ankara，屬於痘病毒疫苗，由痘病毒作為載體，利用基因工程將流感病毒的其中一段基因嵌入痘病毒中，由痘病毒產生流感相關蛋白質。以 MVA 作為載體的疫苗 MVA-NP+M1，能高度誘發鼻腔相關的淋巴組織的 T 細胞反應，且在成人的反應優於兒童。其交叉保護力研究結果顯示，MVA-HA(H1N1pdm) 疫苗對於 HA group1 病毒，包括 H1N1、H5N1 及 H9N2 能產生良好的交叉保護效果，但對於 HA group2 病毒如 H3N2、H7N2 則無交叉保護力；另在成人誘發的 HA 抗體反應比在兒童良好。

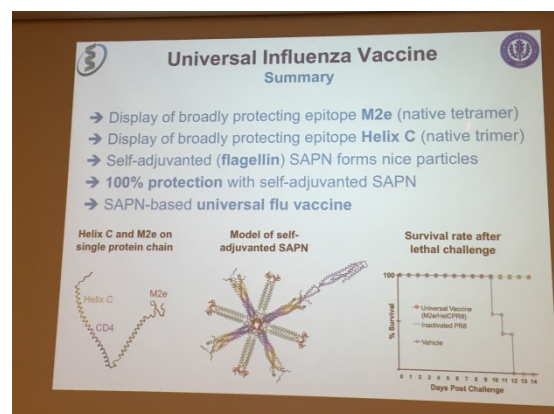
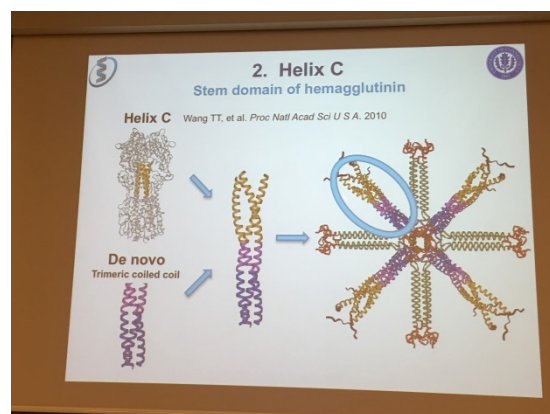
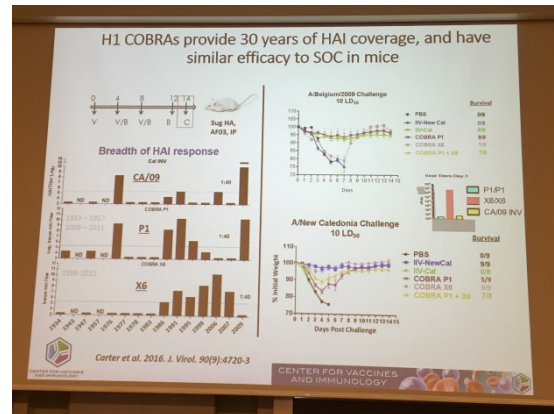
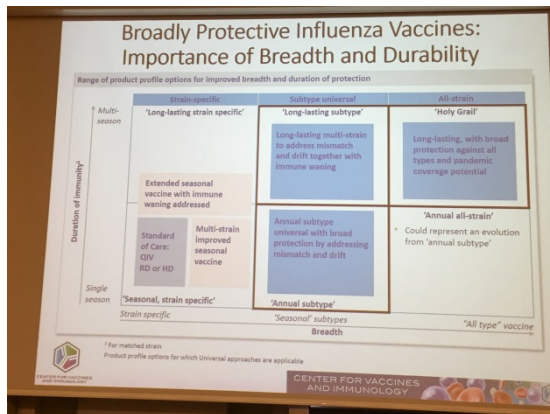
本節最後一位講者來自荷蘭 Groningen 大學的藥理流行病學家 Dr. Eelko Hak，講者提及自 2007 年起，疫苗效益(Vaccine effectiveness, VE)的研究以 Test-negative design (TND) case-control study 為主流，優點包括收錄個案的就醫行為相似，且研究設計可以減少干擾因子。Dr. Eelko Hak 的研究為使用 TND 方法，資料來源包括 TND 研究的 meta-analysis 及全球 IPD (invasive pneumococcal disease)的 TND 研究，以估計 60 歲以上成人流感疫苗的 VE。研究結果顯示，在類流感(ILI)個案疫苗株吻合的流感季，VE 約 52% (41-61%)、疫苗株不吻合的流感季，VE 約 36% (22-48%)。至於以 IPD 的個案來看，疫苗株吻合的流感季，VE 約 44% (23-60%)、疫苗株不吻合的流感季，VE 約 20% (3-34%)；講者指出本研究特色為納入超過 50 個 datasets，且總個案數超過 5,000 人次，整體來說，當疫苗株吻合時，流感疫苗具有中度效益(約 44%)，即使疫苗株不吻合時，仍有 20%交叉保護效益。不同病毒株的 VE，以 H1N1pdm>B>H3N2。

Session10: Formulation, vaccination, and reactogenicity (4/21)

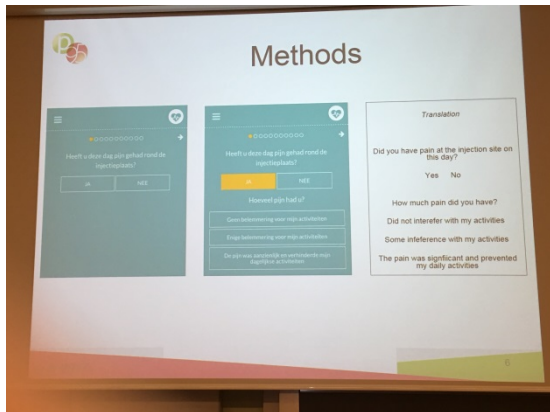
第一位講者分析不同的接種方式及因子對於活性減毒疫苗及不活化疫苗效益影響，結果顯示，免疫生成性的表現，兩種疫苗以肌肉注射(IM)方式都比鼻腔接種(IN)佳，且 A 型流感疫苗也比 B 型流感疫苗佳；在疫苗效益(Vaccine efficacy)表現部分，不活化疫苗 A 型疫苗比 B 型疫苗佳、活性減毒疫苗則是 B 型疫苗較佳。以 IN 接種活性減毒疫苗，免疫生成性雖然不佳，但是能完整地避免病毒的複製，在攻毒試驗中動物存活率高；以 IM 接種活性減毒疫苗，不管在免疫生成性及疫

苗效益表現都很好。

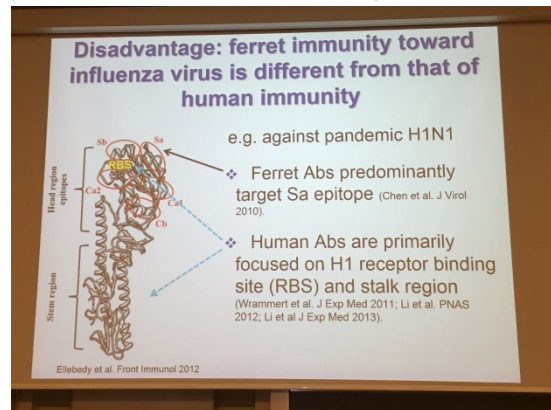
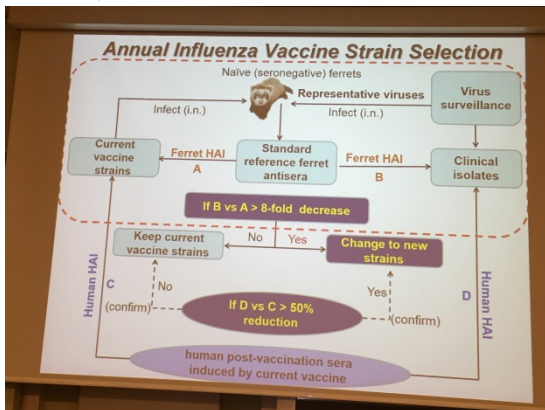
接下來 2 位講者，皆借助電腦模擬，以及基因工程，製造廣效及長效疫苗/佐劑，初步的研究結果都顯示製造出來的疫苗/佐劑，都能提供良好的交叉保護力。



接下的來講者 Anke L. Stuurman 來自比利時 P95. Epidemiology and Pharmacovigilance Consulting and Service. 分享快速分析 2016-2017 季節性流感疫苗的接種安全性監測資料。研究方法是前瞻性研究，將接種者分成 5 個年齡群：6m-5y, 5-13y, 13-18y, 18-65y, 及 65+y，每個年齡群收案 100 名，收案內容包含接種資料、手機及接種同意書。本研究結果分析 18-65 歲者之資料，採問卷方式，資料在接種初期(10/15)即完成收案，並完整追蹤接種後 6 天，結果在局部或全身性的反應部分，與臨床試驗的結果類似，沒有發現安全疑慮。講者結論說明，採用此種以手機與線上問卷的方式取得安全性追蹤資料不僅可行、方便，且能降低成本以及接種者之 recall bias，接下來將會再套用至其他年齡族群，或進行長期追蹤。

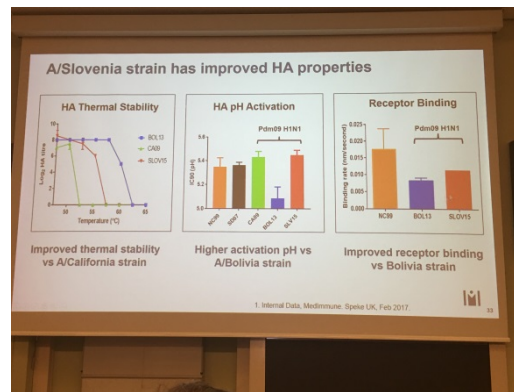
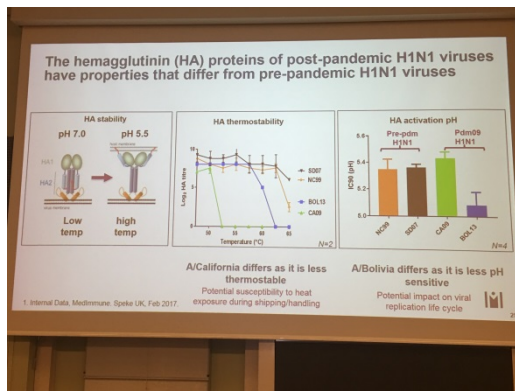


本節最後一位講者 Dr. Hang Xie 來自美國 FDA，其研究發現流感疫苗後的抗體反應會受到之前感染或接種疫苗型別之影響，由於目前用於選擇疫苗株研究的雪貂，都是未經感染或接種過的動物，造成過去發生疫苗株嚴重不吻合的狀況，因此建議未來可以朝收集已知過去接種史個案的血清作為選擇疫苗株的替代方案。



Session11: Evaluation, efficacy and safety (4/21)

第一位講者 Dr. Helen Bright，來自英國利物浦，說明與分析活性減毒疫苗效益 (LAIV VE) 降低的可能原因。他提及美國 FDA 在 2003 年就核准 3 價 LAIV 使用，期間不間斷的監測該種疫苗的效益，在 2003-2008 年對抗 H1N1 之 VE 高達 87%，但自 2009 年起，3 或 4 價 LAIV 效益持續下降。研究結果發現 2009 年 H1N1 大流行過後，H1N1pdm 病毒，變得不僅對溫度較為敏感(A/California strain)，其 activation pH 也降低(A/Bolivia strain)，這些疫苗株特性，造成疫苗運送溫度的控制變得更為艱難，且病毒的複製也較為困難，使疫苗保護力降低。研究另發現 A/Slovenia strain 對熱的穩定性比 A/California strain 好，其 activation pH 比 A/Bolivia strain 高，A/Slovenia strain 病毒複製能力比 A/Bolivia strain 更好，A/Slovenia strain 可能作為 2017/2018 的候選病毒株。

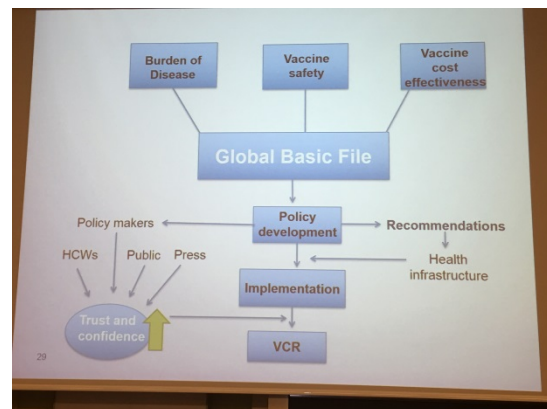
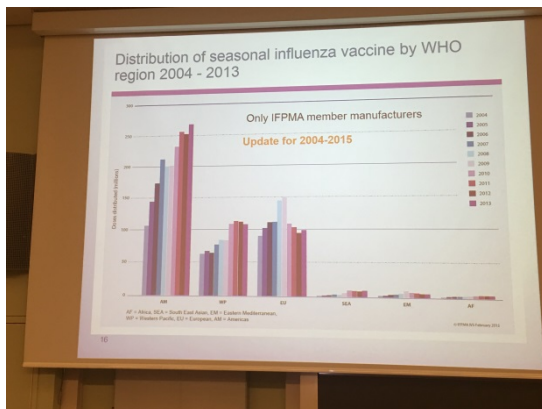
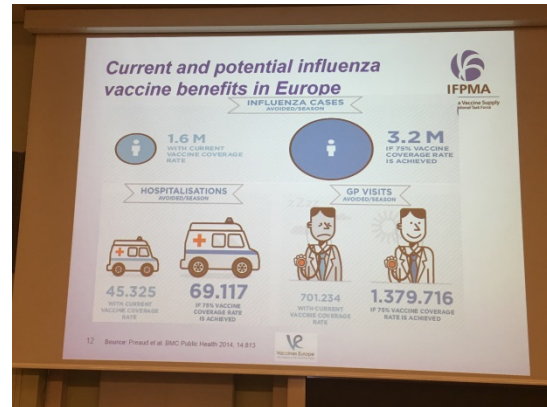
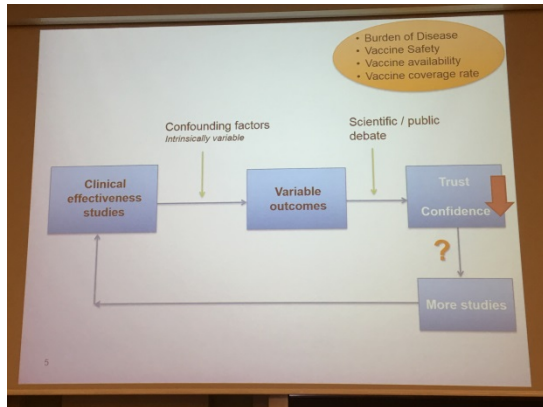


第二位講者來自 Protein Science 公司，介紹該公司流感疫苗 Flublok，該疫苗為重組疫苗，美國 FDA 已經核准上市 18 年，是蛋白質疫苗，其有效蛋白質成分是傳統雞胚胎蛋培養的不活化流感疫苗(IIV)的 3 倍，疫苗株吻合疫苗效益約 75%，不吻合時交叉保護力約 45%，依其臨床試驗結果，Flublok 疫苗效益比 IIV 高出 31%，且安全性與 IIV 相似。

第三位講者來自 KAKETSUKEN 公司，介紹該公司 Delipidated whole virus vaccine (DWH)，並表示該疫苗因為仍保有 envelope-lipids,其疫苗效益與全病毒疫苗相似(高於裂解型疫苗)，但安全性又與裂解型疫苗相當。

Session12: Closing plenary (4/21)

第一位講者 Dr. Bram Palache 來自 IFPMA，談及全球流感防治的反思。表示流感疾病負擔，受到疫苗安全性、可獲得性及接種完成率影響；又臨床疫苗效益研究，受眾多干擾因子影響導致結果不一致，造成學界與民眾討論，進而引起對疫苗的信任與信心的下降，導致影響接種完成綠，因此建議需要透過更多的疫苗效益研究，以及透過綜合性分析(meta-analysis)求得穩定的效益結果，以增加學界及民眾對於疫苗效益的信心。因此，Dr. Bram Palache 建議未來可以做的事情包括：疫苗效益研究應有全球一致的程序與標準方法、且每年都應進行相關研究、每 5 年應該就相關研究進行綜合性的分析，且應將分析結果不停地更新與公布。

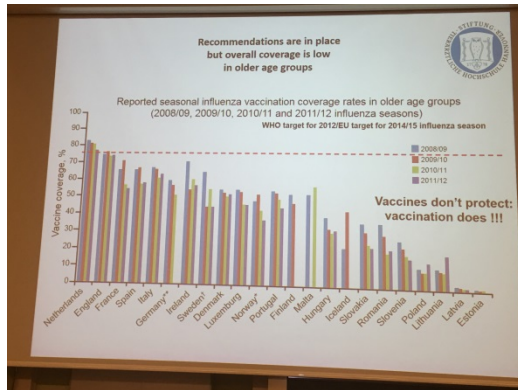


第二位講者為來自 WHO 的 Gary Grohmann，報告 2015 及 2016 年兩次會議討論季節性流感疫苗轉移(switch)至生產流感大流行疫苗的公共衛生與實務考量，重要結論包括：switch 生產疫苗的決策，應由專任國際專家團隊共同研商，且建議可成立 publically-funded small scale GMP pilot lot vaccine production facility 以評估大流行疫苗，另討論 switch 生產疫苗在各方面需要突破的瓶頸(switch 的時間點、風險評估、候選疫苗的生產與製造、臨床試驗、疫苗 potency、法規、上市許可等)，以及加快取得大流行疫苗的方式，未來將由 WHO 主導工作小組討論方式，就 switch 生產疫苗決策遇到各種瓶頸問題進行討論。

第三位講者 David Fedson，再次強調應顛覆防治流感只有疫苗與抗病毒藥物的思維，並提醒用於心臟血管的藥物 statin 在治療流感病患上的重要性，也說明 statin 與流感疫苗意義之間的相關性，在 ILI 病患中，未接種者使用 statin 後，還是可以大幅降低死亡率，尤其在流感大流行初期還沒有疫苗時，這個古老且醫師熟悉的藥物的功能，不應該被輕忽。

最後一位講者 Dr. Albert Osterhaus，總結闡述流感疫苗進展以及持續面臨的挑戰，

為因應病毒變異快速的挑戰，antigenic mapping/landscaping 技術發展有益於疫苗株篩選，Universal vaccine 的需求與時劇增，目前主要以交叉保護的抗體(M2 protein, HA 的柄部, NA 等)，以及交叉保護的 T 細胞反應(NP, M1, NS, PB 等)二類疫苗，另外也提醒大家，疫苗並不能保護健康，接種疫苗才能保護。




Basis for universal influenza vaccines - Conserved proteins or regions thereof -

Viral targets for cross-reactive antibodies

- M2 protein
- Stalk region of HA
- NA
- NP ?

Viral targets for cross-reactive T cell responses

- All structural proteins in particular
 - NP
 - M1
- The non-structural proteins
 - NS1/NS2
 - PB1-F2, PA-X
- Polymerase proteins
 - PB1/PB2/PA



NB: clinical protection versus sterile immunity?

肆、心得與建議

本屆流感疫苗世界大會的內容相當豐富，議程相當緊湊，每日從上午 9 時至下午 18:30 皆安排議程，一共包含 12 個段落，從流感疫苗病毒株的製備、病毒檢測、各種劑型製造技術、廣效型疫苗等議題，尤其各個生技公司均將其研發的最新進度在會議中報告，讓與會者對流感疫苗的研發進展與最新研究均有完整的了解；在議程部分，由於主要以研發為主軸，與公共衛生政策相關的議題較少，且無冷運冷藏、疫苗分配、成本效益等議題，較為可惜。

本研討會除了討論季節流感疫苗、大流行流感疫苗兩大類疫苗外，也有提到其他流感治療方式，如 statin、ARB 等藥物，對於降低流感及伊波拉感染者死亡率也有明顯的幫助；另外，也有學者致力於從兩棲類動物分泌物中找到不危害生物體且可以有效抗 H1N1 病毒的 peptide，可能作為現有抗病毒藥劑的替代藥物，以作為現有抗病毒藥劑產生抗藥性時的備案。

在此次研討會中，除了口頭報告講者，包括來自 WHO 官方代表、大學學者外，多數為疫苗生產製造的生技公司，各種疫苗製造方式，包括以植物製造的類病毒顆粒疫苗可以大幅縮短製造時間、self-assembling protein nanoparticles 作為佐劑有效的誘發免疫反應、DNA 疫苗、重組疫苗等廣效型疫苗等流感疫苗研發領域，皆令人印象深刻。

本次會議，台灣僅有本人代表疾病管制署出席，沒有其他台灣學者、官方、產業參加，甚為可惜，建議未來科技研發部門亦可派員參加，吸收新知並激發研發創意。

此次國際會議我國有一篇海報論文的發表，說明我國流感疫苗校園集中接種提升接種率措施與實施結果，比利時、美國、泰國與若干國家代表對於發表內容均感興趣。發表海報論文，能增加我國在國際間的能見度，也藉由對於海報內容的說明與討論，增加國際交流的機會。

我國目前核准上市皆為不活化流感疫苗，且皆為雞胚胎蛋培養的疫苗，採肌肉注射方式接種，相較於歐洲及美國等先進國家，核准上市疫苗多具有多樣性，包括活性減毒疫苗(鼻噴劑型)、蛋白質疫苗、DNA 疫苗、細胞培養疫苗等，能降低使用單一類型疫苗的風險；各國研發團隊為了突破病毒變異性與疫苗須每年接種的限制，皆執著眼於廣效型疫苗/佐劑的研製，目前依據病毒特性，已提出多種型廣效型疫苗；透過會議能快速獲得大量流感疫苗新知，有助於流感大流行整備工作進行，建議未來類似會議仍應持續參與。

伍、附件

FINAL CONFERENCE PROGRAMME · WEDNESDAY 19TH APRIL 2017

07:30
Arrival & Registration & Posters Set-Up

08:50-09:00
Welcome to Lausanne and Opening Remarks
John Oxford (*Queen Mary College, University of London, London, UK*)

SESSION 1: OPENING PLENARY SESSION

Moderator: John Oxford (*Queen Mary College, University of London, London, UK*)

09:00-09:30
'The Global Action Plan (GAP) for influenza vaccines 10 years on'
Gary Grohmann, Erin Sparrow, Martin Friede and Claudia Nannei (*WHO, Geneva, Switzerland*)

09:30-10:00
'Treating the host response to emerging virus diseases: Lessons learned from influenza and ebola, and implications for global health and security'
David Fedson (*Independent Consultant, Setgy Haut, France*)

10:00-10:30
'The challenge of vaccinating healthcare workers against influenza'
Jonathan Van Tam (*University of Nottingham, Nottingham, UK*)

10:30-11:00
Coffee Break & Posters Set-Up

SESSION 2: PLENARY II

Moderator: Helen Bright (*MedImmune Ltd, Liverpool, Merseyside, UK*)

11:00-11:30
'Infection in quarantined volunteers for basic studies of viruses, vaccines and antibody therapies'
John Oxford (*Queen Mary College, University of London, London, UK*)

11:30-12:00
'The past and future of LAIV'
Timo Vesikari (*University of Tampere, Tampere, Finland*)

12:00-12:30
'Beyond hemagglutinin for flu vaccines: A new analytical platform for tracking HA, NA, M1 and NP'
Kathy Rowlen (*InDevR Inc., Boulder, Colorado, USA*)

12:30-13:00
Lunch Break & Posters

SESSION 3: INFLUENZA VIRUSES

Moderator: Ted Ross (*University of Georgia, Athens, Georgia, USA*)

13:30-14:00
'Improvement of influenza candidate vaccine viruses'
Othmar G. Engelhardt (*NIBSC, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, UK*)

14:00-14:20
'Human virus challenge models, from one century to the next: What have we learned?'
Rob Lambkin-Williams (*hVIVO Ltd, London, UK*)

14:20-14:40
'Ferret models to study vaccine strategies against influenza'
Koert Stittelaar¹, Leon de Waal¹, Geert van Amerongen¹, Marie Pohl¹, Edwin Veldhuis Kroeze¹ and Albert Osterhaus^{1,2,3}
(¹ *Viroclinics Biosciences B.V., Rotterdam, The Netherlands*; ² *Artemis One Health, Utrecht, The Netherlands*; ³ *University of Veterinary Medicine, Hannover, Germany*)

14:40-15:00
'COBRA HA induced hemagglutination-inhibition antibodies against a panel of H3N2 influenza antigenic variants'
James D. Allen¹, Terianne M. Wong¹, Anne-Gaelle Bebin-Blackwell¹, Donald M. Carter¹, Timothy Alefantis², Joshua DiNapoli², Harold Kieantheus² and Ted M. Ross¹
(¹ *University of Georgia, Athens, Georgia, USA*; ² *Sanoil-Pasteur, Inc., Discovery Research, Cambridge, Massachusetts, USA*)

15:00-15:20
'Emergence and spread of antigenic variants for H3N2 influenza A viruses: Uncertainty and rapidity'
Xiu-Feng Wan, Lei Han, Lei Li and Tong Zhang
(*College of Veterinary Medicine, Mississippi State University, Mississippi, USA*)

15:20-15:40
'A novel amphibian innate immune mediator is virucidal for human influenza viruses'
Joshy Jacob (*Emory University, Atlanta, Georgia, USA*)

15:40-16:00
Tea Break & Posters

SESSION 4: INFLUENZA VACCINES

Moderator: Jonathan Van Tam (*University of Nottingham, Nottingham, UK*)

16:00-16:20
'The rationale for quadrivalent influenza vaccines'
Dirk Poelert (*GlaxoSmithKline, Wavre, Belgium*)

16:20-16:40
'A role for DNA immunization in preventing influenza infection'
Grant Weaver, Shixia Wang, and Shan Lu
(*University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, USA*)

16:40-17:00
'Pan-influenza A protection from group 1 and 2 viruses provided by X-31 cold-adapted live attenuated influenza vaccine'
Yo Han Jang¹, Joo Young Kim², Young Ho Byun¹, Ahyun Son¹, Yoon Jae Lee¹, Jun Chang² and Baik Lin Seong^{1,3}
(¹ *Department of Biotechnology, College of Life Science and Biotechnology, Yonsei University, Seoul, South Korea*; ² *Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul, South Korea*; ³ *Vaccine Translational Research Center, Yonsei University, Seoul, South Korea*)

17:00-17:20
'A novel influenza vaccine targeting an epitope of limited variability'
Craig P. Thompson^{1,2}, José Lourenço¹, Mathew Edmans^{1,2}, Kreepa Koobla^{1,3}, Duncan Palmer¹, George Carneil⁴, Daniel O'Connor⁵, Thomas Bowden⁶, Andrew Pollard⁶, Nigel J. Terrington⁴, Teresa Lamb², Sarah Gilbert² and Sunetra Gupta¹
(¹ *Department of Zoology, University of Oxford, UK*; ² *The Jenner Institute Laboratories, University of Oxford, UK*; ³ *Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Oxford, UK*; ⁴ *Viral Pseudotype Unit, Medway School of Pharmacy, The Universities of Greenwich and Kent at Medway, UK*; ⁵ *Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, University of Oxford, UK*; ⁶ *Division of Structural Biology, University of Oxford, UK*)

17:20-17:40
'A "magic" sequence to increase immunogenicity of recombinant prokaryotic and eukaryotic antigens'
I. Legastelois¹, I. Peubez¹, S. Margot¹, S. Buffin¹, H. Boukheba¹, A. Pilloud¹, C. Pion¹, V. Courtois¹, L. Potdevin¹, S. Commandeur¹, V. Marin¹, M.C. Bernard¹, P. Dinadayala¹, D. Poncet¹, R. Sodoyer^{1,2} and J. Haensler¹
(¹ *Research and Development, Sanofi Pasteur, Marcy L'toile, France*; ² *OTECI, Lyon, France*)

17:40-18:00
'Regulatory T cell epitope deletion enhances H7N9 influenza vaccine immunogenicity'
Oreda Boussadia¹, Annie De Groot^{1,2}, Lenny Moise^{1,2}, Rui Liu², Bradford C. Lefoley³, Rayleigh Chan⁴, Manabu Ato⁵, Yoshimasa Takahashi⁶, Arnone Nithichanon^{6,8}, Ted M. Ross³ and William Martin³
(¹ *EpiVax, Inc., Providence, Rhode Island, USA*; ² *Institute for Immunology and Informatics, University of Rhode Island, Providence, Rhode Island, USA*; ³ *Center for Vaccines and Immunology, University of Georgia, Athens, Georgia, USA*; ⁴ *University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada*; ⁵ *National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan*; ⁶ *Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*)

18:00-19:00
IWV 2017 Welcome Drinks Reception & Posters

VIEW FUTURE EVENTS AT WWW.MEETINGSMANAGEMENT.COM

SESSION 5: SPECIAL SESSION

'Innate and acquired immunity to plant-made influenza VLP vaccines in adults and elderly'

Moderator: Nathalie Charland (Medicago Inc., Quebec, Quebec, Canada)

09.00-09.30

'Mechanism of plant-made VLP Vaccines I: Focus on the innate response'

Brian J. Ward (McGill University, Montreal, Quebec, Canada)

09.30-10.00

'Mechanism of plant-made VLP vaccines II: Dendritic cells and adaptive responses'

Connie Michele Krawczyk (McGill University, Montreal, Quebec, Canada)

10.00-10.30

'Clinical update of plant-made quadrivalent VLP vaccine'

Nathalie Landry (Medicago Inc., Quebec, Quebec, Canada)

Sponsored by MEDICAGO



10.30-11.00

Coffee Break & Posters

SESSION 6: DELIVERY ROUTES

Moderator: Manmohan Singh (Takeda Vaccines, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA)

11.00-11.20

'Clinical development of an inactivated nasal influenza vaccine'

Anna-Karin Malmis (Eurocine Vaccines AB, Solna, Sweden)

11.20-11.40

'Live attenuated versus inactivated influenza vaccines: Controlling for administration route and other factors'

Yuri M. Vasiliev

(St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Sera, St Petersburg, Russian Federation)

11.40-12.00

'Jet delivery of DNA: targeting of hemagglutinin to MHC class II molecules protects rhesus macaques against H1N1 influenza'

Petra Mooij¹, Gunnevig Gradeland², Gerrit Koopman¹, Daniela Mortier¹, Iwonne G. Nieuwenhuis¹, Ernst Verschoor¹, Zahra Fagrouch¹, Willy M. Bogers¹ and Bjarne Bogen^{2,3}
(¹ Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk, The Netherlands; ² K.G. Jebsen Centre for Influenza Vaccine Research, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ³ Centre for Immune Regulation (CIR), Institute of Immunology, University of Oslo and Oslo University Hospital, Norway)

12.00-12.20

'The cross-protective potential and the protection-relevant immune mechanisms of whole inactivated virus vaccines are determined by adjuvants and route of immunization'

Yoshita Bhada¹, Wei Dong¹, Inta Grubonika³, Daniëlle Voshart¹, Tjarko Meijerhof¹, Jacqueline de Vries-Idema¹, Dennis Christensen², Nils Lycke³, Stephen Norley⁴, Diane Major⁵, Sarah Skeldon⁶, Othmar Engelhardt⁶ and Anke Huckriede¹

(¹ University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ² Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; ³ Gothenburg University, Gothenburg, Sweden; ⁴ Robert Koch Institute, Berlin, Germany; ⁵ National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), MHRA, Potters Bar, UK)

12.20-12.40

'Challenges in influenza virus-like particles production: New analytical tools and downstream process optimization'

S.B. Carvalho^{1,2}, J.M. Freire³, R. Silva³, M.G. Moleirinho³, B. Cunha^{1,2}, A.S. Moreira¹, F. Monteiro^{1,2}, D. Gaspar³, M.A.R.B. Castanho⁴, G.J.L. Bernardes^{3,4}, D. Wheatley⁵, J. Welsh⁶, R. Gantier⁴, A. Xenopoulos⁷, P. M. Alves^{1,2}, C. Peixoto^{1,2} and M.J.T. Carrondo^{1,2,8}
(¹ IBET, Oeiras, Portugal; ² ITQB-NOVA, Oeiras, Portugal; ³ Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal; ⁴ University of Cambridge, Cambridge, UK; ⁵ Pall Life Sciences, UK; ⁶ Pall Life Sciences, USA; ⁷ EMD Millipore, USA; ⁸ FCT/INL, Caparica, Portugal)

12.40-13.40

Lunch Break & Posters

SESSION 7: UNIVERSAL INFLUENZA VACCINES – I

Moderator: Sean Tucker (VAXART Inc., South San Francisco, California, USA)

13.40-14.10

'Progress in clinical development of novel influenza vaccines'

Sarah Gilbert (University of Oxford, Oxford, UK)

14.10-14.40

'Adjuvanted mini-HA UFV4900 provides protection in a ferret pre-exposure H5N1 challenge model'

Joan E.M. van der Lubbe¹, Geert van Amerongen², Leon de Waap¹, Liesbeth Dekking¹, Wim Meijberg¹, Boerries Brandenburg¹, Ted Kwaks¹, Hanneke Schuitemaker¹, Roland Zahn¹, Koert Stittelaar², Ramon Roozendaal³ and Harmjan Kuiper¹
(¹ Janssen Vaccines and Prevention BV, Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Leiden, The Netherlands; ² Viroclinics Biosciences BV, Rotterdam, The Netherlands)

14.40-15.10

'Safety and immunogenicity of a BiondVax-developed universal influenza vaccine (Multimeric-001) followed by an administration of a H5N1 influenza vaccine'

Joshua E. Phillipson¹, Tamar Ben-Yedidia¹, Eva van Doorn², Atiqul Islam², Shimon Hassin², Ildiko Visonta³, Stephan Norley⁴, Anke Huckriede⁵, Henderik W. Frilink⁶ and Eelko Hak²
(¹ BiondVax Pharmaceuticals Ltd, Ness Ziona, Israel; ² University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ³ National Center for Epidemiology, Budapest, Hungary; ⁴ Robert Koch Institute, Berlin, Germany; ⁵ University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁶ Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, The Netherlands)

15.10-15.30

Tea Break & Posters

SESSION 8: IWV 2017 WORKSHOP

'Alternative potency assay development for influenza vaccines'

Moderators:

Jonathan L. Bundy and Carrie L. Pierce (National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention (NCEH/CDC), Atlanta, Georgia, USA)

Othmar G. Engelhardt (National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, UK)

15.30-15.40

Opening Remarks

Othmar Engelhardt (National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, UK)

15.40-15.55

'Historical and current background on potency assays for influenza vaccines'

Jerry Weir (Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration (CBER/FDA) Bethesda, Maryland USA)

15.55-16.10

'The basis for measurement in influenza potency assays and the analytical challenges involved in implementing alternative assays'

Ethan Settembre (Seqirus, Cambridge, MA USA)

16.10-16.25

'Relevance of current and future potency assays to clinical/in vivo studies'

Kathy Powlen (InDevR, Boulder, Colorado USA)

16.25-16.40

'Use of mass spectrometry in the influenza vaccine development pipeline'

Carrie Pierce (National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention (NCEH/CDC), Atlanta, Georgia, USA)

16.40-16.55

'Forced degradation studies to support potency assay development'

Othmar Engelhardt (National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, UK)

16.55-17.10

'Status of current approaches for novel alternative potency assays'

Jonathan Bundy (National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention (NCEH/CDC), Atlanta, Georgia, USA)

17.10-17.25

'FPMA/BARDA Phase I & II potency assay evaluation studies'

Shawn Gilchrist (FPMA representative)

17.25-17.40

'Assays for influenza vaccine immunogenicity evaluation and correlates of protection'

Emanuele Montomoli (VivMederi Srl, Siena, Italy/University of Siena, Siena, Italy)

17.40-18.00

General Discussion

All, led by Moderators

FINAL CONFERENCE PROGRAMME · FRIDAY 21ST APRIL 2017

SESSION 9: UNIVERSAL INFLUENZA VACCINES – II

Moderator: Sarah Gilbert (University of Oxford, Oxford, UK)

09.00-09.30

'What is needed for the ultimate influenza vaccine?'

Rob Lambkin-Williams (hMVO Ltd, London, UK)

09.30-09.50

'Recombinant adenovirus expressing influenza HA can effectively prime for heterologous neutralizing antibody responses'

Sean Tucker (VAXART Inc., South San Francisco, California, USA)

09.50-10.10

'Results of a Phase 1a study of M2SR influenza vaccine in healthy adults'

Pamuk Bilsel (FluGen Inc., Madison, Wisconsin, USA)

10.10-10.30

'Novel MVA-based vaccines expressing conserved influenza antigens activate cross-reactive T and B cell responses in human NALT against influenza virus'

Qibo Zhang¹, Suttida Puksurilwong¹, Muhammad S. Ahmed¹, Ravi Sharma², Madhan Krishnan², Anna Markey², Max McCormick³, Teresa Lamb⁴, Paul McNamara⁴ and Sarah C. Gilbert⁵ (¹ Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool, Liverpool, UK; ² ENT Department, Alder Hey Children's Hospital, Liverpool, UK; ³ ENT Department, Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals, Liverpool, UK; ⁴ Institute of Child Health, Alder Hey Children's Hospital, Liverpool, UK; ⁵ The Jenner Institute, University of Oxford, Oxford, UK)

10.30-10.50

'Large variation in effects of influenza vaccines pre- and post-2009 influenza H1N1 pandemic among community-dwelling older persons'

E. Hak (University Groningen, Groningen, The Netherlands)

10.50-11.10

Coffee Break & Posters

SESSION 10: FORMULATION, VACCINATION & REACTOGENICITY

Moderator: Rob Lambkin-Williams (hMVO Ltd, London, UK)

11.10-11.30

'Rational vaccine formulation development using QbD Principles'

Mannohan Singh (Takeda Vaccines, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA)

11.30-11.50

'Vaccinating in the presence of pre-existing immune responses'

Donald M. Carter¹, Christopher A. Darby¹, Timothy Aletantis², Joshua DiNapoli², Harold Kleanthous² and Ted M. Ross¹ (¹ University of Georgia, Athens, Georgia, USA; ² Sanofi-Pasteur, Inc., Discovery Research, Cambridge, Massachusetts, USA)

11.50-12.10

'Vaccination with self-adjuvanted protein nanoparticles provides protection against lethal influenza challenge'

Christopher Karch¹, Jianping Li², Caroline Kulangara³, Sara M. Paullillo³, Senthil K. Ramani³, Sharareh Emad⁴, Anmin Tan⁴, Zeinab H. Hela⁵, Qing Fan⁶, Mazhar I. Khan² and Peter Burkhard³ (¹ University of Connecticut, Storrs, Connecticut, USA; ² Department of Pathobiology and Veterinary Science, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, USA; ³ Alpha-O Peptides AG, Riehen, Switzerland; ⁴ Institute of Materials Science, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, USA; ⁵ Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy, Alazhar-University, Cairo, Egypt; ⁶ Department of Biotechnology, Guangxi Veterinary Research Institute, Nanning, Guangxi, China)

12.10-12.30

'Rapid assessment of the reactogenicity of a 2016-2017 seasonal influenza vaccine: Results from a feasibility study'

Anke L. Stuurman¹, Thomas Verstraeten¹ and Antoon De Schryver² (¹ P95 Epidemiology and Pharmacovigilance Consulting and Services, Leuven, Belgium; ² IDEWE, Leuven, Belgium)

12.30-12.50

'Infection-permissive immunity against influenza virus provided by vaccination

prevents loss of alveolar macrophages and modulates virus-induced cross-reactive cellular immune responses during subsequent influenza infections'

Angela Choi¹, Joselin Andrea Morales Mina¹, Jan Spijts^{2,3}, Adolfo Garcia-Sastre^{1,3} and Michael Schotsaert¹

(¹ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA; ² Ghent University Department of Biomedical Molecular Biology, Ghent, Belgium; ³ Global Health and Emerging Pathogens Institute, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, New York, USA)

12.50-13.10

'Impact of prior influenza exposures on H3N2 cross-reactivity of human post-vaccination sera'

Hang Xie¹, Lei Li¹, Zhiping Ye¹, Xing Li¹, Ewan P. Plant¹, Olga Zueva¹, Yangqing Zhao¹, Xianghong Jing¹, Zhengshi Lin¹, Toshiaki Kawano¹, Meng-Jung Chiang¹, Courtney Finch¹, Martina Kosikova¹, Anding Zhang¹, Yanhong Zhu¹ and Xiu-Feng Wan² (¹ Center for Biologics Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration (CBER/FDA), Silver Spring, Maryland, USA; ² Mississippi State University, Mississippi, USA)

13.10-14.00

Lunch Break & Posters

SESSION 11: EVALUATION, EFFICACY & SAFETY

Moderator: Dirk Poelert (GlaxoSmithKline, Wavre, Belgium)

14.00-14.20

'Non-clinical investigations into the reduced effectiveness of the H1N1pdm09 component of the live attenuated influenza vaccine'

Helen Bright (MedImmune Ltd, Liverpool, Merseyside, UK)

14.20-14.40

'Observational study comparing safety of Flublok with a traditional egg-derived inactivated influenza vaccine'

Manon Cox (Protein Sciences Corporation, Meriden, Connecticut, USA)

14.40-14.55

'Improving the safety of a whole influenza virus vaccine through delipidation'

Motuharu Abe, Kazuyuki Ikeda, Ryo Yamaue, Issei Asano, Hiroto Onuma, Yusuke Ohyama, Kenta Matsuura, Hiroaki Mori, Kazuhiko Kimachi and Yoichiro Kino (Kaketsuken, Kumamoto, Japan)

14.55-15.10

'Influenza vaccine effectiveness and safety in Italy season 2015/16'

Valeria Alfonsi¹, Antonino Bella¹, Patrizia Felicietti¹, Stefania Spila Alegiani¹ and Caterina Rizzo¹ (¹ Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; ² Italia Medicines Agency AIFA, Rome, Italy)

15.10-15.25

Tea Break & Poster Breakdown

SESSION 12: CLOSING PLENARY

Moderator: John Oxford (Queen Mary College, University of London, London, UK)

CLOSING PLENARY PRESENTATIONS & DEBATE

15.25-16.05

'Influenza prevention: Vaccination uptake stagnation – a global public health failure?'

Bram Palache (Independent Consultant, IFPMA, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, Geneva, Switzerland)

16.05-16.25

'Statins, influenza vaccination and influenza'

David Fedson (Independent Consultant, Sergey Haut, France)

16.25-16.45

'Influenza Vaccines – The Continuing Challenge'

Ab Osterhaus (University of Veterinary Medicine Hannover, Hannover, Germany)

16.45

Conference Close & Departure

* This final programme is correct at the time of publication. However the organizers reserve the right to make any alterations that may be required in the interests and integrity of the conference programme.

VIEW FUTURE EVENTS AT WWW.MEETINGSMANAGEMENT.COM

Poster 101

'Core-shell implants suitable to obtain a delayed IgG1 antibody response in mice'

Philip A. Born¹, Katie Amssoms², Ben De Clerck², Ellen Van Gulck³, Henderik W. Frijlink¹, Niels Grasmeyer¹, Guenter Kraus³, Roger Suttmüller³, Kenny Simmen⁴, Lieven Baert⁵ and Wouter L.J. Hinrichs¹

(¹ Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, University of Groningen; ² Discovery Sciences, Janssen Research & Development, a division of Janssen Pharmaceutica NV; ³ Infectious Diseases & Vaccines Therapeutic Area, Janssen Research & Development, a division of Janssen Pharmaceutica NV; ⁴ Johnson & Johnson Innovation Center; ⁵ Jalima Pharma bvba)

Poster 102

'Induction of hetero-subtypic immunogenicity by influenza DNA vaccine based on hemagglutinin using a conventional adjuvant alum phosphate'

Hwajung Yi, Ki-Woan Seo, Eun Young Jang, Mi-Seon Lee, Junhyung Cho, Joo-Yeon Lee and Kisoan Kim
(Division of Influenza Virus, Korea National Institute of Health, Korea Centers for Diseases Control and Prevention, OHTAC, 167, Cheongju-si, Chungbuk-do, 28159, Republic of Korea)

Poster 103

'Roles of non-neutralizing antibodies against hemagglutinin of the highly pathogenic avian H5N1 influenza virus in human'

Mi-Seon Lee, Eun Young Jang, Junhyung Cho, Joo-Yeon Lee, Kisoan Kim and Hwajung Yi
(Division of Influenza Virus, Korea National Institute of Health, Korea Centers for Diseases Control and Prevention, OHTAC, 167, Cheongju-si, Chungbuk-do, 28159, Republic of Korea)

Poster 104

'Plant-made virus-like particles bearing influenza hemagglutinin mimic the interactions of influenza virus with human antigen-presenting cells *in vitro*'

Alexander I. Makarkov¹, Sabrina Chierzi¹, Stéphane Pillet^{1,2}, Nathalie Charland³, Nathalie Landry³ and Brian J. Ward¹
(¹ Research Institute of McGill University Health Centre and Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ² Medicago Inc., Ste-Foy, Quebec, Canada)

Poster 105

'Commitment to vaccination against flu at pregnant women and health workers'

N.I. Briko and T.S. Saltykova
(Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Poster 106

'Plant-made virus-like particle vaccines bearing the hemagglutinin of either seasonal (H1) or avian (H5) influenza have distinct patterns of interaction with human immune cells *in vitro*'

Hilary E. Hendin^{1,2}, Stéphane Pillet^{2,3}, Amanda N. Lara^{2,4}, Nathalie Charland³, Nathalie Landry³ and Brian J. Ward⁵
(¹ Department of Microbiology and Immunology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ² Research Institute of McGill University Health Centre, Glen Site, Montreal, Quebec, Canada; ³ Medicago Inc., Quebec, Quebec, Canada; ⁴ University of Sao Paulo School of Medicine, Cerqueira César, São Paulo, Brazil)

Poster 107

'Layer-by-layer coating of whole inactivated influenza virus (WIV): A single-shot vaccine approach?'

C. Lemoine^{1,2}, M. Marti Favre¹, V. Jakob¹, W. Jiskoot³, N. Collin¹, G. Borchard² and C. Barnier-Quer¹
(¹ Vaccine Formulation Laboratory, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ² School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ³ Division of Drug Delivery Technology, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden, The Netherlands)

Poster 108

'Clinico-radiological profile, polymerase chain reaction (pcr) – positivity and outcome – analysis in hospitalized suspected h1n1 pneumonia: Efficiency assessment of health care delivery system. A pilot study'

Muhammad Yousaf Khan, Zafar Iqbal, Jawad Khan and Muhammad Amin
(Affiliation to be confirmed)

Poster 109

'The experience of school-based Influenza vaccination in Taiwan'

Shu-Er Yang (CDC, Taiwan)

Poster 110

'Single shot vaccines with novel CMS adjuvant'

Peter Paul Platenburg¹, Luuk Hilgers¹, Jeffrey Bajramović², Jennifer Veth², Anneloes Dirks³, Tineke Coenen³, Robert Sauerwein⁴, Will Roeffen⁴, Marie Pohl⁵, Geert van Amerongen⁵, Koert J. Stittelaar⁶ and Han van den Bosch¹
(¹ LiteVax BV, Oss, The Netherlands; ² Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk, The Netherlands; ³ BioXpert BV, Schaijk, The Netherlands; ⁴ Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; ⁵ Viroclinics Biosciences BV, Rotterdam, The Netherlands)

Poster 111

'Development and validation of a non-egg-adapted wild-type Influenza A H3N2 strain (A/Belgium/4217/2015 (H3N2)) as challenge agent for human volunteer challenge studies'

M. Schutten¹, B. Speder², R. Jeeninga³, V. van Cleave⁴, A. Lovatt⁵, J. Sheridan² and A. Wildfire²
(¹ Clinical Virology and Diagnostics, Alkmaar, The Netherlands; ² SGS LifeSciences, Mechelen, Belgium; ³ Viroclinics, Rotterdam, The Netherlands; ⁴ Meridian LifeSciences, Memphis, United States of America; ⁵ SGS Virology, Glasgow, United Kingdom)

Poster 112

'Adjuvanted mini-HA UFV4900 induces broadly influenza neutralizing antibodies in pre-exposed non-human primates which protect mice from lethal influenza challenge'

Joan E.M. van der Lubbe, Jeroen Huizingh, Johan Verspuij, Lisanne Tettero, Sonja Schmit-Tillemans, Liesbeth Dekking, Boerries Brandenburg, Ted Kwaks, Jeroen Tolboom, Tobias Kamphuis, Wim Meijberg, Hanneke Schultemaker, Roland Zahn, Ramon Roozendaal and Harmjan Kuipers
(Janssen Vaccines and Prevention BV, Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Leiden, The Netherlands)

Poster 113

To be confirmed

Poster 114

To be confirmed

The experience of school-based influenza vaccination in Taiwan

Shu-Er Yang*, Jen-Hsin Wang, Yi-Chien Chih, Shu-Mei Chou, Chang-Hsun Chen

Centers for Disease Control, Taipei, Taiwan, Republic of China
*Corresponding Author



Background

Based on the evidence that vaccinating schoolchildren could reduce influenza epidemics in the community and facilitate preparedness for pandemic mass vaccination, Taiwan began its school-based influenza vaccination program for 1st and 2nd grade students in 2007, and expanded to all elementary school students in 2012. The flu vaccination coverage among eligible elementary school students in 2007/2008 season was 66.7%, and increased gradually. During 2009 H1N1 pandemic, the experience of seasonal flu school-based vaccination was copied and expanded to high school students, and the coverage rates for elementary, junior high and senior high school students were 64%, 76% and 81%, respectively. Thereafter, the seasonal flu vaccination coverage rates for elementary school children were maintained around 70%. In 2016, Taiwan ACIP recommended school-based flu vaccination should expand to junior high and senior high school students.

Results

In 2016/2017 season, the flu vaccination coverage of elementary, junior high and senior high school students were 74.3%, 77.2% and 74.5%, respectively. Before 2016, about 850-900 thousands school children were given free flu shot, and the vaccine attributed side effect reporting rates were 3.11-3.85 per 10⁵ doses. In 2016, about 2 million students were given free flu shot, and the reporting rates of side effects were 1.32-3.34 per 10⁵ doses. No new safety concern was observed.

Table. Safety information and adverse event reporting of school-based flu vaccination

| Season | 2014-2015 | | 2015-2016 | | 2016-2017* | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Elementary school | Elementary school | Elementary school | Junior high school | Senior high school | Senior high school |
| Outcome Attributed to Adverse Event | N(%) | N(%) | N(%) | N(%) | N(%) | N(%) |
| Death | - | - | - | - | 1(14.3) | - |
| Life-threatening | - | - | 1(3.3) | - | - | - |
| Disability or Permanent Damage | - | - | - | - | - | - |
| Congenital Anomaly/Birth Defects | - | - | - | - | - | - |
| Hospitalization – initial or prolonged | 4(14.3) | 4(12.1) | 3(10.0) | - | - | 1(8.3) |
| Other Serious (Important Medical Events) | 3(10.7) | 12(36.4) | 5(16.7) | 1(14.3) | - | - |
| Nonserious (None of the above) | 21(75.0) | 17(51.5) | 21(70.0) | 5(71.4) | 11(91.7) | - |
| Total | 28(100) | 33(100) | 30(100) | 7(100) | 12(100) | - |
| Doses | 901,277 | 857,232 | 873,450 | 530,493 | 580,692 | - |
| AEFI reporting rate (per 10 ⁵ doses) | 3.11 | 3.85 | 3.43 | 1.32 | 2.07 | - |

*Subjects of free influenza vaccination program expanded to junior high school and senior high school in 2016-2017 season.

Strategies to improve coverage rates

The high flu vaccination coverage of students was attributed to the following factors:

- (1) the experience of school-based vaccination set up by EPI;
- (2) interdepartmental and multisectoral cooperation;
- (3) communication with educational authorities, school nurses associations and parents associations about the details of school-based vaccination procedures, vaccine efficacy, and potential risks of side effects, particularly emphasis on how to deal with postvaccination side effects and fainting triggered by pain or anxiety, especially for young girls
- (4) online disclosure of all vaccine information, including immunization adverse effect messages for schools and parents.

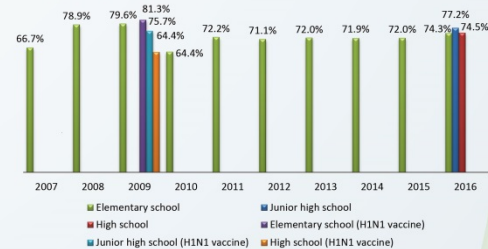


Fig. School-based flu vaccination coverage between 2007 and 2016

Discussions

Flu not only leads to hospitalization and death to elderlies and those fragile people, but also has significant adverse effects on school-aged students and their families¹. Vaccination is the most effectiveness strategy to fight flu. In Japan, studies proved that school-based herd immunity protected elderly people and younger siblings of schoolchildren², and more than 1,000 senior deaths averted annually³. School-based vaccination is an effective tool to reduce school absenteeism, and could have substantial financial benefits to society⁴⁻⁶. During 2009 H1N1 pandemic, the flu cases drop 77% after 6 weeks of school-based vaccination begin in Taiwan. And in 2016/2017, the expanded school-based vaccination to junior high and senior high school students may also lead to a sharply drop of severe flu case to 25% than before.

Conclusions

Flu vaccination has been proven the most effectiveness strategy to fight flu. More and more studies had proved the school-based vaccination program can offer indirect effectiveness on other risk groups. The biggest challenges we faced on school-based vaccination is the deployment of medical manpower capacity in a short time, and to set up electronic vaccination records of students.

References

1. Neuzil, K. M., C. Hohlbein, and Y. Zhu. 2002. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156(10):986-91.
2. Sugaya, N. 2014. A review of the indirect protection of younger children and the elderly through a mass influenza vaccination program in Japan. *Expert Rev Vaccines* 13(12):1563-70.
3. Charu, V., et al. 2011. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PLoS One* 6(11):e26282.
4. King, J. C., Jr., et al. 2006. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 355(24):2523-32.
5. Gicquelais, R. E., et al. 2016. Association of School-Based Influenza Vaccination Clinics and School Absenteeism—Arkansas, 2012-2013. *J Sch Health* 86(4):235-41.
6. White, T., S. Lavioie, and M. D. Nettleman. 1999. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 103(6):e73.