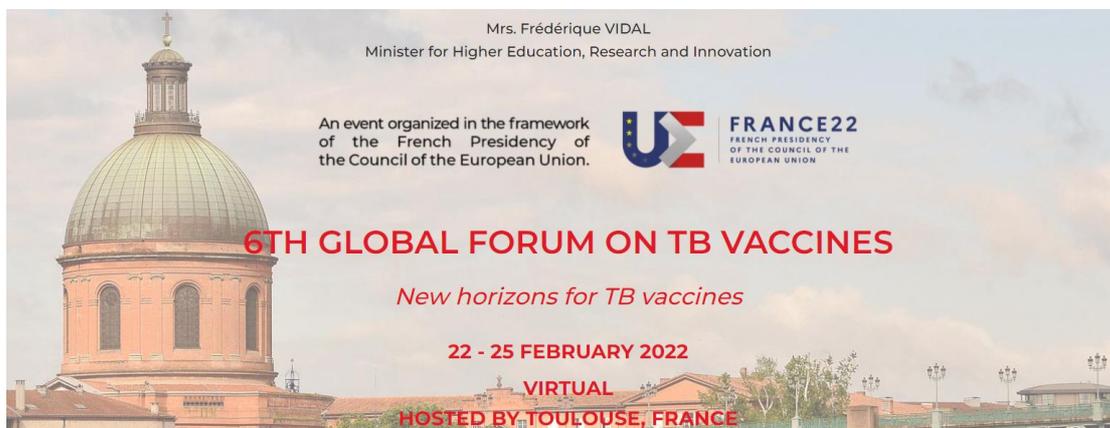


## 出國報告 ( 出國類別：其他 - 視訊 )



### 第 6 屆全球結核疫苗論壇報告

### 「6th Global Forum on TB Vaccines」

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：

詹珮君 副組長

李品慧 防疫醫師

派赴國家：臺灣，中華民國

出國期間：2022.2.22 ~0.25

報告日期：2022.5.3

## 目錄

壹、摘要

貳、目的

參、過程

肆、心得與建議

## 摘要

因 COVID-19 疫情影響，本屆(第 6 屆)全球結核疫苗論壇以視訊會議形式辦理。結核疫苗進入臨床二期和三期目前已有十四個候選產品，由於 COVID-19 疫苗發展的經驗，若資源的大量投入可以在短時間發展出各式不同的疫苗產品，讓結核疫苗的未來發展也許有機會依循這樣的模式而又略具希望。該會議講題內容多元，包含基礎研究、免疫學、探討動物研究模型、臨床試驗和數理模型分析另也有民間團體 TB survivor 參與。值得政策單位關注。

## 目的

了解結核疫苗研究和發展的最新進展和施打策略，本會議交流經驗可運用於我國結核防治政策擬定參考。

## 過程

### New Horizons for TB vaccines

在 New Horizons for TB vaccines 的介紹中，Mark Hatherill 跟大家更新了目前進入臨床三期試驗的疫苗，可見下圖摘自 WHO global TB report 2021 中對於 TB research and innovations 的介紹。

進入 phase 3 包括俄羅斯的 GamTBvac(資訊不多，由俄羅斯衛生部主導的臨床試驗，正在收案 18-45 歲打過 BCG，健康且 IGRA 陰性個案之接種組和安慰組，追蹤 24 個月來看是否發病)。MTBVAC 和 VPM1002 均有在新生兒進行多中心試驗，前者是減毒活性疫苗以預防活動性疾病(prevention of disease, POD), 開始進行 phase 3 研究，主要於南非收案包括 HIV 感染和未感染的母親生下的新生兒追蹤 72 個月; 後者 VPM1002 的研究設計要同時看預防疾病和感染(prevention of infection/disease, POI/ POD)，控制組都是卡介苗。而 VPM1002 也同時有收案 8-14 歲兒童青少年接種，和 BCG revaccination 和 placebo 比較是否預防感染(REVAX study), 並且分成 IGRA+/-以及 HIV+/-來進行比較。

M72/AS01E 則是在 phase 2b 以已經有潛伏結核感染的青少年和成人(<35 歲)為對象，以預防疾病發病(POD)為目的的疫苗，在 Gates foundation 主導下預計 2023 年起進行 phase 3 多國多中心收案，預計收案 20000 位，也會含括 IGRA 陰性和 PLHIV(為控制良好的 HIV 感染者，已使用 ART 且病毒量測不到，預計 400 位) 受試者。

至於是否要追加 BCG 疫苗，因為從 H4:IC31 的疫苗研究結果來看其實對照組的 BCG revaccination 仍有 45%預防感染的保護力，可能需要看 BCG REVAX 研究的結果，而且也需要進一步證實預防感染的效果也同樣可以看到預防疾病的假設(例如: IGRA 陰性的青少年也看到疫苗可以預防疾病的效果)，但是這就牽涉研究選擇的地區結核病發生率多高，需要多少受試者以及足夠的觀察時間，當然這就牽涉要花費多少經費來進行這樣的研究。另外就是資料不太多的 GamTBvac 研究，可能也可回答這樣的問題。

**Candidate TB Vaccine Pipeline (WHO Global TB Report 2021): 9 candidates in Phase 2b/3 (POI/POD/POR)**

Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III
<b>AdHu5Ag85A<sup>b</sup></b> McMaster, CanSino	<b>ChAdOx185A-MVA85A<sup>b</sup></b> (ID/IM/Aerosol) University of Oxford	<b>BCG ReVax<sup>c</sup></b> Gates MRI	<b>GamTBvac<sup>d</sup></b> Ministry of Health, Russian Federation
<b>AEC/BC02<sup>e</sup></b> Anhui Zhifei Longcom	<b>ID93 + GLA-SE<sup>d</sup></b> IDRI, Wellcome Trust, IAVI	<b>DAR-901 booster<sup>e</sup></b> Dartmouth, GHIT	<b>MIP/Immuvac<sup>e</sup></b> ICMR, Cadila Pharmaceuticals
	<b>TB/FLU-04L<sup>b</sup></b> RIBSP	<b>H56: IC31<sup>d</sup></b> SSI, Valneva, IAVI	<b>MTBVAC<sup>c</sup></b> Biofabri, TBVI, University of Zaragoza
		<b>M72/AS01E<sup>d</sup></b> GSK, Gates MRI	<b>VPM1002<sup>c</sup></b> SIPL, VPM
		<b>RUTI<sup>®e</sup></b> Archivel Farma, S.L.	

<sup>a</sup> Information was self-reported by vaccine sponsors to WHO or to the Stop TB Partnership Working Group on New TB Vaccines.

## Clinical Research and Epidemiology

在<Clinical Research and Epidemiology>介紹了兩支 adenovirus 為載體，透過呼吸道吸入的疫苗臨床二期試驗。第一支是加拿大捐助的 AdHu5Ag85A 是一支用 adenovirus 為 vector 來表現 Ag85A 的疫苗，在動物實驗時已經證實，如果用吸入的方式來提供疫苗，可以讓呼吸道黏膜中的記憶細胞大量的反應，產生比肌肉注射更好的免疫反應。第一期臨床試驗 (phase 1b)，利用吸入器 AeroNeb Nebulizer 來傳送氣膠式疫苗，約 2 分鐘可以吸完。受試者均為接受過卡介苗接種，分成 3 組: (1)吸入(低劑量), (2) 吸入(高劑量), (3)和肌肉注射，吸入的劑量只有肌肉注射的 1/100。就安全性而言，並沒有觀察到受試者有第三級或第四級的副作用，也沒有嚴重不良反應。透過支氣管鏡的洗出液分析，發現只要是吸入方式的就可以在呼吸道發現抗原特異性的 T 細胞增加，持續的組織內多功能記憶 T 細胞 (polyfunctional tissue resident memory T cell) 以及持續製造 transcriptome 的肺泡內巨噬細胞，但是肌肉注射組就沒有。若是這三組都來測血液中 PBMC 的 TNF alpha 等反應，在吸入低劑量和肌肉注射者，比呼吸道高劑量來的高，而針對 AdHu5Ag85A 特異性的中和抗體，只要是在吸入性的實驗組別，在血清和支氣管鏡洗出液檢體就幾乎都不會產生。第二支是 ChAdOx1-85A 這支疫苗，則是使用與 AZ 的 COVID-19 疫苗一樣的腺病毒平台，進行吸入性及肌肉注射兩種的第一期臨床試驗，也有很類似 AdHu5Ag85A 的結果，唯一的差別是 ChAdOx1-85A 有收有打過卡介苗及從未打過卡介苗的受試者，結果仍然很類似可以引起 Th1 免疫

反應和肺部組織 memory T cell 反應，不管有沒有打過卡介苗沒有太大的差別。另外，SATVI group 來報告 MTBVAC, 是一個活性減毒疫苗但同時擁有 Ag85, ESAT6, CFP10 抗原, 這次報告的是在嬰兒的臨床試驗 2 期 (phase 2a) · 測試三種不同劑量的 MTBVAC · 對照組是卡介苗。研究的過程中，有 8 位受試者結核病確診，其中一位是 TB meningitis 但復原情形良好(其檢體無法進一步區分是否有可能是 vaccine related) · 56 天後，60%的受試者兒童 Quantiferone 陽性，但隨著接種疫苗後越久，QFT 陽性率會隨之下降，但也意味著這些兒童受試者在未來，若有結核病接觸史，則無法使用目前使用最多的診斷工具來分辨是否得到潛伏結核感染。這個倫理議題，未來是需要討論的。

另外是治療用疫苗或 prevention of relapse(POR)疫苗的研究，則有 H56:IC31 疫苗的研究，H56 是 fusion protein 具有 Ag85B, ESAT-6 抗原，IC31 則為佐劑，這是在挪威進行的一期臨床研究，選取已發生結核病正在進行治療的個案分成四組: (1)給予 Etoricoxib (selective COX-2 inhibitor, 具有止痛抗發炎效果), (2)給予兩劑 H56:IC31 疫苗, (3)併用 Etoricoxib+兩劑 H56:IC31, (4)對照組，發現(2)疫苗組有較高特異性 Ag85B cytokine response, 但是併用 Etoricoxib 反而減少疫苗接種的 T 細胞免疫反應。

### Correlates of Protection and Disease

在 < Correlates of Protection and Disease > 介紹了 RUTI 這個治療性疫苗，RUTI 為去活化石多抗原性的 liposomal 疫苗，抗原成分為片段的結核菌，主要做為發展結核病和膀胱癌的免疫治療。在肉芽腫中的結核菌之所以能存活可能是因為在外層泡沫化的巨噬細胞降低了免疫反應，也就是在移除多數死亡細菌的片段時有可能會有少數潛伏活菌逃脫。如果給予 RUTI 可能會產生類似柯霍反應在已感染的老鼠身上，發生潰瘍很快但癒合也非常快速的免疫反應，可能可以對抗 foamy macrophage 擴散出去的少數活菌。老鼠身上如果以(1)給予 RUTI，(2)RUTI 加上抗結核藥物治療，和(3)對照組來比較，發現(2)給予 RUTI 合併抗結核藥物治療，老鼠身上結核菌量會進一步下降 1.5 log，並使細胞免疫中 HSP16.3 和 PTS1 protein 上升，可能可以抑制肉芽腫病灶的增加。這隻治療疫苗目前於印度進行 phase 2 臨床試驗，給予 MDRTB 病人藥物治療後兩週打 RUTI 目的是看是否能減少病人身上的細菌量，當然未來可能發展是否在合併早期給予 RUTI 和藥物治療有無機會進一步縮短 MDR-TB 的治療時間。另外在概念上也可能發展在 BCG 後做為 booster 疫苗，來預防由潛伏感

染進展為活動性結核病的 POD 疫苗。

另外，發展 Human challenge model 可以加速 TB 免疫病理機轉相關研究，以選擇最適當的疫苗給予方式來評估免疫生成性，以找到最好的新疫苗，但要注意安全性以及倫理相關問題，通常選擇 BCG 或減毒的結核菌，但用甚麼測量可量化的免疫生成性也是問題，另外如果用支氣管鏡給予 BCG 或 PPD，目前發現和對照組不含抗原的支氣管鏡給予方式，其不良反應的發生率沒有差異。研究發現需要給予 BCG  $10^4$  CFU 或 0.5TU 的 PPD 才能產生持續性的免疫反應。

雪貂已經是流感研究的合適動物模型，會咳嗽且對於分枝桿菌的感染具感受性，有作為 TB 研究的動物模型潛在性可能，此外感染結核菌的雪貂也會呈現 PPD 陽性反應、體重減輕以及丙型干擾素上升，發病的肺部組織病理變化也會產生壞死性肉芽腫變化。此外，感染流感的雪貂會增加對 TB 菌感染的感受性，也會增加肺部的結核菌細菌量，值得進一步研究。

Dr. VEROLLET 報告了關於關於 HIV 合併感染的病人，TB 如何影響 HIV 病毒量的機轉。巨噬細胞是 TB 感染主要的 target, 是否可能因 TB 感染後造成 HIV 合併感染者病毒量增加的重要機轉值得進一步探討。TB 感染的巨噬細胞於體外營造出 micro-environment, 然後放入受 HIV 感染的巨噬細胞再觀察是否影響 HIV 病毒量變化。研究者發現 HIV 病毒細胞內複製並不受影響，但是可能透過細胞和細胞間傳遞 HIV 病毒: 以 tunneling nanotubes(TNT)使得在 HIV 感染的細胞傳遞病毒到未受感染的細胞中。如果 micro-environment 為非 TB 菌感染的巨噬細胞環境，就沒有 TNT 增加也無 HIV 病毒量增加的情況，同時也發現這還與 IL-10 有關。

## Issues in Clinical Development of New TB Vaccines

在 <Issues in Clinical Development of New TB Vaccines>，Gavin Churchyard 講一個蠻有意思的題目 “Roadmap for development of new TB vaccines in PLHIV”，愛滋感染者非常需要 TB 疫苗，除了孕婦不可以參加卡介苗或活性減毒疫苗之外，但有在治療的孕婦可以參加其他疫苗的臨床試驗；參加臨床試驗的感染者，應該都要接受高效能抗病毒藥物，且不得剝奪參加臨床試驗者潛伏感染治療(TPT)，但 TPT 會干擾活性減毒疫苗的臨床試驗效果，所以在接受臨床試驗的時候，不適合 TPT。愛滋感染者都應該有機會參加臨床試驗，但 <100 的 CD4 count，就不適合參加活性減毒疫苗的臨床試驗。另外，在疫苗的臨床試驗終點，建議盡量不要使用“有症狀”的 TB 來當作終點

(end point)。臨床試驗設計上，如果一直不將 HIV 收案，會拉大愛滋感染者與非感染者之間的差異。

Bernard Fritzell 在 “How secondary or non-specific effects (NSE) of new TB vaccines could be measured in phase 3 and post-licensure studies” 提到過去看得到嬰兒若在 6 到 10 週前打到卡介苗，可以減少全死因的發生到 30% 甚至到 48%，而且之所以減少多半是因為減少其它的感染，不是因為減少 TB 的感染；WHO 希望可以透過隨機臨床試驗來看卡介苗到底是否真的可以有這個 NSE。2021 在 Lancet 的一篇文章，真的將新生兒分成出生時或者六週後打卡介苗，跟沒有打疫苗的組比較，想看 NSE of BCG 在新生兒的效果，會不會因為延打而對 NSE 有何不同？發現出生接種的那組，六週內接種卡介苗與沒有接種的新生兒會有 NSE of BCG，達到統計顯著，但超過六週之後再接種，就沒有這個 NSE 的差別。未來如果有證實安全及有效的嬰兒新的結核病疫苗，希望能依照 WHO 的這個假說，上市後設計臨床試驗來看新生兒就打新疫苗和延遲接種，是否對 NSE 跟 BCG 一樣有影響。

延續 TPT 在某些疫苗的爭議，Molebogeng Rangaka 針對 “impact of TB preventive treatment (TPT) on clinical trial design” 做了討論。在發生率高的國家，發生率高，所以就會有比較多 TB 疫苗臨床試驗，但同時，TPT 的使用並不是非常有計畫，而且因為會影響到部分疫苗的結果 (尤其是控制組)。臨床試驗理應建築在標準照護上，也就是說，如果一般的標準就要給 TPT (WHO 已經從 2018 年就開始對不論發生率多高的國家，都推動接觸者和 PLHIV 的 TPT)，來減低發病的風險，如果加入 TB 疫苗試驗的人群，不使用 TPT 有違倫理，但在科學上，越多的 TPT 可能會失去臨床試驗的效果，這與我們在臨床試驗的控制組是否應該合理使用 placebo，是一樣的考慮。可以考慮 All Comers design (大家都參加但是碰到需要 TPT 的時候，就由本來應該提供 TPT 的主管機關，諮商並且提供 TPT，遇到就可能要增加樣本數) 或 Decliners design (一開始就就要找到那些不接受 TPT 的受試者) 或 TPTVacc design (同時做 TPT 和接受疫苗，但會擔心同時的毒性，所以也可以只接受之前完成 TPT)，TPT replacement design (上市後，TPT 直接與疫苗比較)。

Following the epi: Finding TB-prevalent populations to guide  
TB vaccine protocol design  
FHI Clinical

尋找高發生率的熱區以評估三期研究來看疫苗效益 end point，以及合適的實驗室和行政流程，以及不同國家的 TPT 政策均是進行 TB 疫苗臨床試驗的挑戰。FHI clinical 在大會中分享它們如何快速進行臨床試驗地點的評估，目的是希望能夠找出全球 50 個合適的地點來做疫苗的三期試驗。過去常用的傳統方法可能是以研究者比較熟悉的地點和流病資料來選擇，缺乏很客觀的試驗地點評估。若以流病條件來看，有五個重要的條件依權重如下：發生率(超過 300/100000)(30%)，當地的研究可以有效進行臨床試驗實驗室檢驗的檢驗/運送條件可以支持臨床試驗(25%)，該地的臨床試驗的法規完整(15%)，有能力招募受試者(15%)以及可近性(地理位置，供應鏈，政治上的穩定性等) (15%)。FHI 在很短的十週內對 25 國 191 個地點進行評估，發現依據 2017-2020 年的流病資料和上述的權重條件，有 92 個點可以進一步評估作為三期試驗進行的地點。很有趣的是例如 DRC，WHO 對 2018 年的該國發生率估計是 321/100000，但在 FHI clinical 以通報資料來看該國的 22 個地點，其平均的發生率大約是 1023/100000。

另外在試驗 protocol 面臨的問題包含：當地的實驗室診斷能力能否支持發現和診斷臨床試驗的 endpoints，以及要考慮真實世界會面臨的問題：運送的排成會受疫情影響，以及冷鏈、電力等問題，以及例如 protocol 過於複雜，又因 COVID-19 導致實驗的能量不足、延遲收案、因為很多 protocol 需要修改，收案和排除條件相對非常嚴格，以及法規單位對於這個現實面缺乏認知。

## 心得與建議

以目前一共有 14 個 TB 疫苗候選產品在臨床 2.3 期的實驗中，的確是令人鼓舞的消息，但相對來說 COVID-19 疫苗的發展經驗和不同的疫苗平台可帶給 TB 疫苗發展不少啟示，但因全球的疫情也導致 TB 疫苗臨床試驗進行的困擾。TB 疫苗的資金投入仍十分不足，需要強烈的政治承諾以及公衛和私人的夥伴關係可能是疫苗發展持續往前的重要關鍵。由於目前不少疫苗候選產品著重於兒童和青少年使用於預防感染，但對於台灣來說是以 reactivation 為主的老年族群為主的結核病疫情，未來可再多加關注 M72/AS01E，BCG revaccination 以及預防復發等疫苗是否有更新的臨床試驗結果發表，以作為未來若能引入相關疫苗前，可進一步推估疫苗對結核病整體疫情的影響。