

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

**參加 2013 年生物製劑標準化聯盟
(IABS) 主辦「 Predictive Markers of
Safety and Immunogenicity of
Adjuvanted Vaccines 」國際會議**

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：王德原簡任技正

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 102 年 04 月 17 日至 04 月 21 日

報告日期：中華民國 102 年 07 月 15 日

目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
壹、疫苗佐劑最新發展-----	5
貳、疫苗佐劑評估：動物試驗與體外試驗-----	9
參、含佐劑疫苗上市查驗登記之審核考量：美國 FDA 觀點--	16
四、心得與建議-----	20

一、目的

生物製劑標準化國際聯盟（International Alliance for Biological Standardization, IABS），為世界衛生組織（World Health Organization, WHO）所屬生物製劑標準化專家委員會（Expert Committee for Biological Standardization, ECBS）之技術性質非營利國際組織，由各國負責管理疫苗、血液製劑等生物藥品（Biologics）之國家管制實驗室（National Control Laboratory, NCL），以及產、學界技術專家為 IABS 主要成員，IABS 主要任務係以科學方法建立生物藥品研發、製造、品管之全球標準化規範。

IABS 每年皆舉辦疫苗等生物藥品檢驗技術相關之國際性會議，並於會議中研提各項技術基準與規範，以協助 WHO 建立相關生技產品之國際標準。IABS 於 102 年 4 月 18、19 日在美國馬里蘭州羅克維爾市（Rockville, Maryland）舉行之「Predictive Markers of Safety and Immunogenicity of Adjuvanted Vaccines」國際會議，係為使各國疫苗研發與管理單位，能對目前新型佐劑之研發與添加至人用疫苗的發展有所了解，並就其效價與安全性試驗檢驗評估模式之最新發展趨勢，以及先進國家在疫苗管理與管制方面的經驗與策略，進行相關說明與分析。

本次赴美國馬里蘭州羅克維爾市參與 IABS 舉辦之該國際會議，期望達成下列三項目的：

- 一、對於疫苗使用佐劑與新型佐劑之發展、佐劑作用機轉以及佐劑和人體先天性免疫反應與後天性免疫反應的調控關係等，能更進一步了解，以作為未來辦理疫苗查驗登記業務時之技術參考。
- 二、對於疫苗使用佐劑與新型佐劑，其效用與安全評估試驗方法之最新發展，以及系統生物學分析方法運用於疫苗佐劑安全與效用評估之技術發展，能有所了解，以應用於日後疫苗查驗登記檢驗分析。
- 三、在疫苗管理法規面，分析傳統佐劑及新型佐劑之管理應用差異，並比較先進國家與我國現行制度之差異，以衡評我國目前疫苗管制措施的水準與可能強化方向。

二、行程與工作紀要

日期	工作記要
四月十七日	啟程（台北→東京→美國華盛頓 DC→Rockvelli）
四月十八日	報到、出席第一日會議
四月十九日	出席第二日會議
四月二十日	返程（Rockvelli→美國華盛頓 DC→東京）
四月二十一日	返程（東京→台北）

三、會議內容重點

壹、疫苗佐劑最新發展

人用疫苗製劑因以病原微生物等生物性材料為生產原料，為最高風險之生物藥品。研發疫苗時，科學家最重視疫苗產品是否能增強接種者體內免疫反應生成（immunogenicity）的速度與強度（rapidity and/or intensity of immune response）（特別在抗原原料有限時）、體內免疫反應的交叉反應性（cross-protective）及廣泛度（breadth of immune response）以及能引發持續免疫反應的期程（duration of response and/or the ability to prime for later response），並同時避免非預期反應的發生（reactogenicity），即不良反應等副作用的發生頻率、類別與程度。

目前發展中的疫苗，為降低來自病原體本身的風險，多以病原體之高純度重組蛋白分子（recombinant molecules）或次單體（subunits）作為疫苗主成分，然而，這種設計導致疫苗缺少原始病原體固有的免疫刺激性（the inherent immunestimulatory properties of the original pathogens），即疫苗在提升安全性的同時卻降低其效價（potency）。然而，這些新興疫苗的抗原專一性免疫力，可被包含型態辨識接受器（pattern recognition receptor, PRR）在內之先天免疫系統（innate immune system）控制元素：佐劑（adjuvants）給放大，而這些新興疫苗為了提升現行疫苗的反應率、保護效果或注射劑量，新興佐劑搭配新疫苗之開發目前已有相當成果。

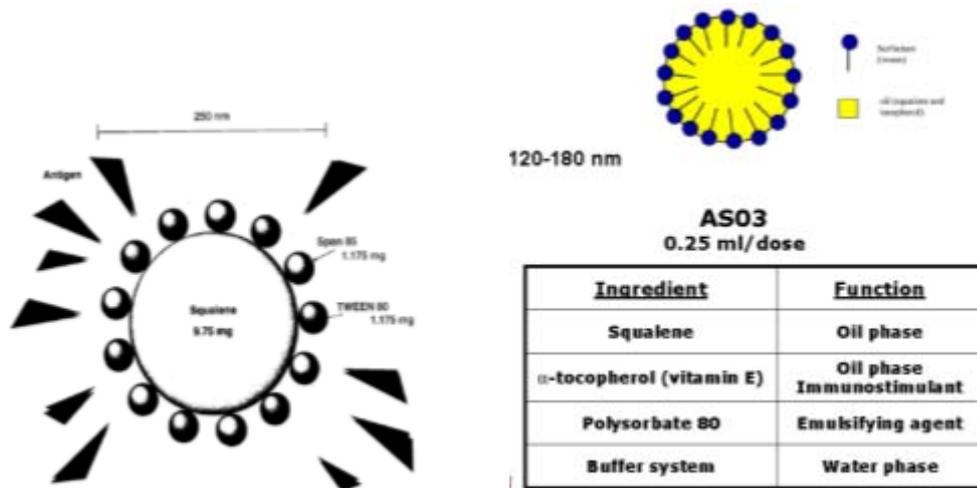
其中，佐劑係被用來增強疫苗生成免疫保護力的主要輔助成分，其可作為疫苗成分之一部份，用以加速、延長或增強對抗抗原之專一性免疫反應的物質，當佐劑隨著接種疫苗而進入人體時，可提早先天性免疫反應的發生。因此，在疫苗配方中添加佐劑，具有下列四項好處：

- 改善基因重組蛋白類抗原的免疫活性。
- 增加疫苗對類似抗原的交叉保護能力。
- 可恢復特定族群已降低的免疫保護力。
- 可減少每一劑疫苗所含抗原使用劑量。

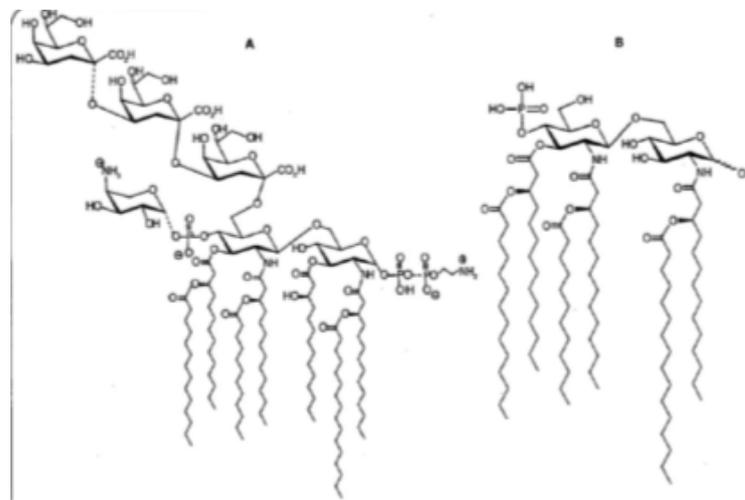
雖然疫苗添加佐劑有許多好處，但觀察預防醫學一百年來的演進，卻可發現相較於疫苗的發展，疫苗佐劑發展與運用的速度慢了許多，從最早被研發並於1920年被核准添加入上市疫苗的氫氧化鋁-鋁鹽類佐劑，直至80年後的2000年，才有另一類的佐劑 MF59 被核准用於流感疫苗。包含已被核准添加於疫苗成分中以及尚在研發中的疫苗佐劑，約略可分為下列數種成分：

- 礦物質鹽類或膠質（Mineral Salts/Gels），例如最常用的鋁鹽類佐劑（Aluminum Containing Adjuvants），已被廣泛用於多種傳統型疫苗配方成分中，例如吸附行破傷風類毒素、吸附型白喉類毒素等。
- 油水乳化劑（Oil-in-Water Emulsion），例如諾華藥廠研發之 MF59 及 GSK 藥廠研發之 AS03 等，係為微米至奈米等級之乳糜顆粒，已被核准用於

A/H5N1 禽流感疫苗之成分，MF59 與 AS03 皆係將乳糜微粒包裹角鯊烯 (Squalene)，其結構圖如下圖左，下圖右為 AS03 之結構。另，皂苷類物質 (Saponin-Based Materials) 因其在水溶液中用力振搖後即可產生持久性蜂窩狀泡沫，亦有類似 MF59 之效果，例如純化自皂樹皮，刻正進行疫苗臨床試驗中之 QS21。



- 微生物衍生物 (Microbial Derivatives)，例如衍生自格蘭氏陰性沙門氏菌 (Salmonella minnesota RC595) 細胞膜之單磷酯脂質 A (monophosphoryl lipid A, MPL)，MPL 之結構如下圖，MPL 與細菌內毒素皆可活化樹突細胞與單核球細胞膜上的 TLR4 免疫接受器。



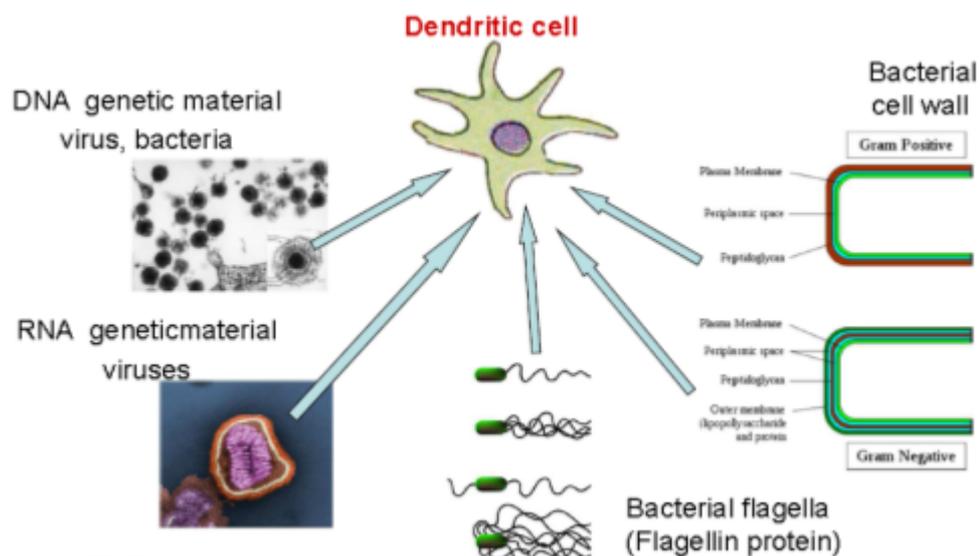
- 人類內源性免疫調節物 (Endogenous Human Immunomodulators)，例如細胞激素 (Cytokines) 及免疫細胞接受器類似物 (Toll-Like-Receptor Agonists, TLR agonists) 等，CpG 即為 TLR9 之類似物。
- 類病毒顆粒等研究，例如病毒小體等 (Virosomal/particle approaches)。

- 疫苗佐劑之可能作用模式與機轉

佐劑作用模式 (Mode of Action, MOA)，通常依據其多變之組成與設計來決定，佐劑活性更與抗原呈現細胞 (antigen presenting cells, APC) 的成熟息息相關，APC 會分泌提升免疫系統功能之細胞激素 (cytokines and chemokines)，然而，APC 亦會大量活化先天性免疫細胞 (innate immune cells)，進而導致組織中出現高程度之發炎反應因子與血管收縮物質，在某種少見的特定條件下，這些物質更引發會導致區域性與系統性毒性 (local and systematic toxicities) 之自體免疫細胞 (activate autoreactive immune cells, AAI)，此即為在疫苗中添加佐劑的最大風險：在人體內引發類似過敏反應之非專一性免疫反應，也就是疫苗的副作用。

對於某些新興佐劑而言，基於其自身特性與細胞接受器的本質，傳統動物模式不一定可適用於完整臨床前評估作業，先天性免疫細胞接受器通常具物種專一性 (species specificity)，與人類免疫系統相比較，不同種類實驗動物之先天性免疫細胞接受器常表現於單核球 (monocytes)、巨噬細胞 (macrophage)、樹突細胞 (dendritic cells)、等不同標的細胞族系 (subsets) 中。

某些佐劑可藉由模擬微生物分子成分方式來活化樹突細胞，例如可使樹突細胞被活化的佐劑，通常可模擬細菌、病毒的核酸、細菌之鞭毛、纖毛與細胞壁等與樹突細胞結合成為 APC，達到強化後天免疫的效果。



疫苗佐劑的作用機轉，視與疫苗搭配佐劑之不同而有所不同，但其在人體內之詳細控制機轉，仍待免疫學家深入探討。目前已被各國核准使用於疫苗之佐劑，以及尚在研發階段之疫苗佐劑，其可能作用機轉概述如下：

- 刺激或延長抗原呈現細胞 (Antigen Presenting Cells, APC) 吸收抗原後的

表現，例如氫氧化鋁鹽類佐劑。

- 吸引單核細胞(Mononuclear Cells, MNC)、樹突細胞(Dendritic Cells, DC)及週邊單核球(Peripheral Monocytes, PMN)的浸潤(infiltrate)，加強細胞處理與表現抗原，例如 MF59 佐劑。
- 作用在細胞膜通透性，例如 QS21 佐劑。
- Toll-Like Receptor 類似物，用以刺激細胞釋放發炎反應細胞激素、增強抗體生成及 T 細胞反應，例如 GSK 藥廠研發之 AS03 與 AS04 佐劑。

貳、疫苗佐劑評估模式：動物試驗與體外試驗

然而，對於疫苗廠及國家主管機關而言，了解疫苗佐劑的作用模式與機轉，係有助於預測該疫苗用於人體後之免疫效果與不希望出現之安全警訊。因此，最常用於評估佐劑作用模式的方法，包含動物試驗、細胞培養以及運用基因組科技與系統生物學分析之新興分析模式，其中系統生物學分析模式為當前最新之評估方法，與傳統動物試驗或體外試驗相比，系統生物學不再單純比較疫苗接種前後或評估添加佐劑與否所導致授是個體對抗病原的抗體生成，而是改以從參與相關免疫反應之特定免疫細胞基因表現，來評估疫苗與佐劑的系統性變化與整體效益，因此，使用系統生物學分析模式，將能較有效呈現疫苗自接種後數小時內的先天性免疫反應的運作機轉，以至於到數週、數月後的後天性免疫反應之發生，可全程反應整體免疫力生成的概況。

● 疫苗佐劑之臨床前評估一：動物試驗模式的優點

- 能運用多重之試驗動物（如：小鼠、天竺鼠、非人類靈長類等）與組別（如：性別、年齡等）同時進行評估。
- 實驗動物區分多重組別可用於反覆進行疫苗/佐劑組合之試驗。
- 基因轉殖小鼠（gene knock-in mouse）、基因剔除小鼠（gene knock-out mouse）及特定條件基因表現（conditional gene-expression）小鼠係可協助鑑別包含佐劑作用模式在內之先天免疫反應元素。
- 特定之試驗動物可用於攻擊試驗模式（challenge model）。
- 實驗兔已被廣泛用於建立疫苗臨床前毒理試驗模式（preclinical toxicity studies）。

● 疫苗佐劑之臨床前評估二：使用實驗動物的限制

- 佐劑之物種專一性效應（species specific adjuvant effects）。

實驗兔模式會受到測試疫苗與佐劑成分中是否含有細胞激素（cytokines）、免疫調節劑（immune-modulators）或致熱原等物質（pyrogenic materials），會影響實驗兔的反應。

不同物種間，其特定免疫細胞接受器（innate immune receptors）會分布在不同器官（different organs）及不同型態細胞（different cell-types），例如小鼠僅有 TLR 11/12 而人類僅有 TLR 8 T 淋巴球接受器，且二物種間免疫細胞表現 TLR 9 的量亦不同。

而人類與小鼠免疫細胞上的 TLR 4，其二者之型態辨識接受器的初

始序列及專一性 (primary sequence and specificity) 皆不同。

此外，人類與小鼠在皮膚與黏膜組織 (如肺臟、消化道等) 的免疫細胞組成及分布亦不同。

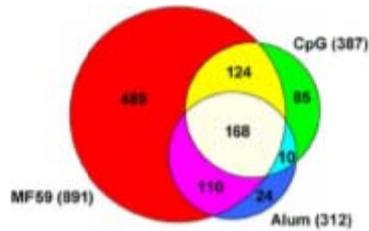
- 小鼠模式基因組反應難以模擬人類發炎疾病 (genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory disease)

人類與小鼠巨噬細胞 TLRs 接受器被活化後，引發之基因表現不同。

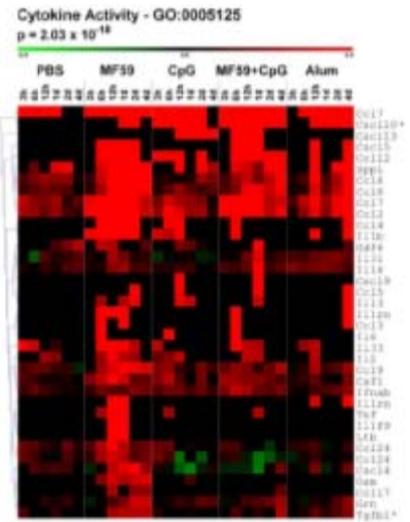
- ◆ 與發炎有關的小鼠特異性基因為 iNOS。
- ◆ 與發炎有關的人類特異性基因為 IDO、CCL20、CXCL13、IL-7R、P2RX7、STAT4、TLR 6、TLR 8 及多重轉錄因子 (multiple transcription factor) IRF4 等。
- ◆ 基因啟動子多型性已經證明人類免疫細胞 TLR 4 接受器標的基因的表現在動力學與等級上皆增加。

這些差異或許亦解釋了在實驗中已被科學家發現，人類比起小鼠，為何對於不同之 TLR 類似物能有較敏感的表现。

- 疫苗佐劑之臨床前評估三：以人類細胞株體外試驗評估人體佐劑毒性反應
 - 鑑別用以模擬佐劑在人體內細胞標的之人類細胞株，並使用這些細胞作為新興佐劑先天免疫反應體外評估模式，已成為現今疫苗研發臨床前試驗的重點方式。
 - 建立此類新型體外試驗分析方法，可用以早期偵測疫苗佐劑是否具備潛在人體內毒性反應。
- 疫苗佐劑之臨床前評估四：新興分析方法評估案例簡介
 - Novartis 藥廠之小鼠基因表現模式分析佐劑作用機轉：注射部位之早期基因表現
 - ◆ 主要在分析新型佐劑在身體注射區域之作用機轉，分析是否能增強抗原在組織內之吸收 (antigen uptake) 及免疫細胞徵招 (immune cell recruitment)。
 - ◆ 以基因晶片分析 Novartis 研發的新型佐劑 MF59 在注射部位的基因表現 (如下圖)，可以看出在該部位最顯著活化的小鼠轉錄基因。此外，該結果亦顯示 MF59 活化轉錄的細胞激素 (cytokines) 與趨化激素 (chemokines) 基因，具有徵招與活化抗原呈現細胞的潛力。

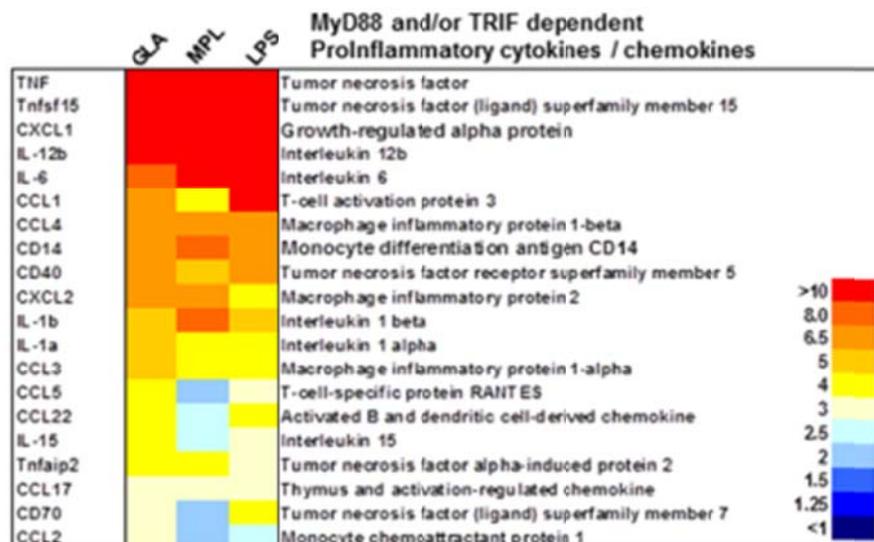


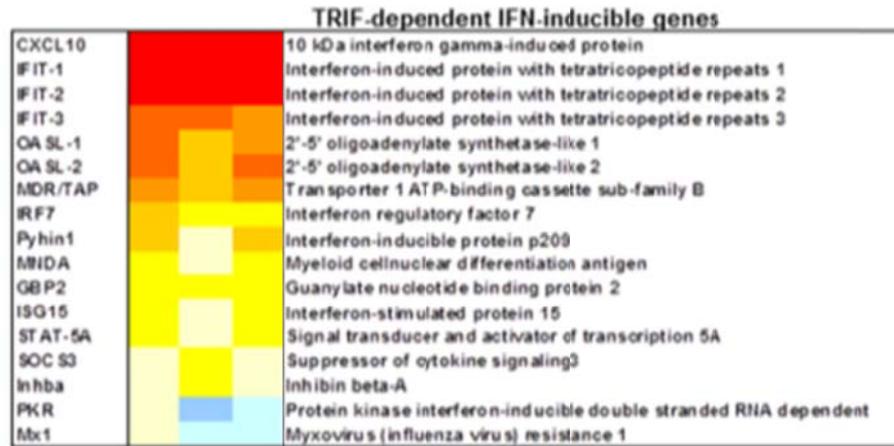
- MF59 was the most potent activator of mouse transcriptome at injection site
- MF59 induced transcription of chemokines and cytokines with the potential to recruit and activate APCs



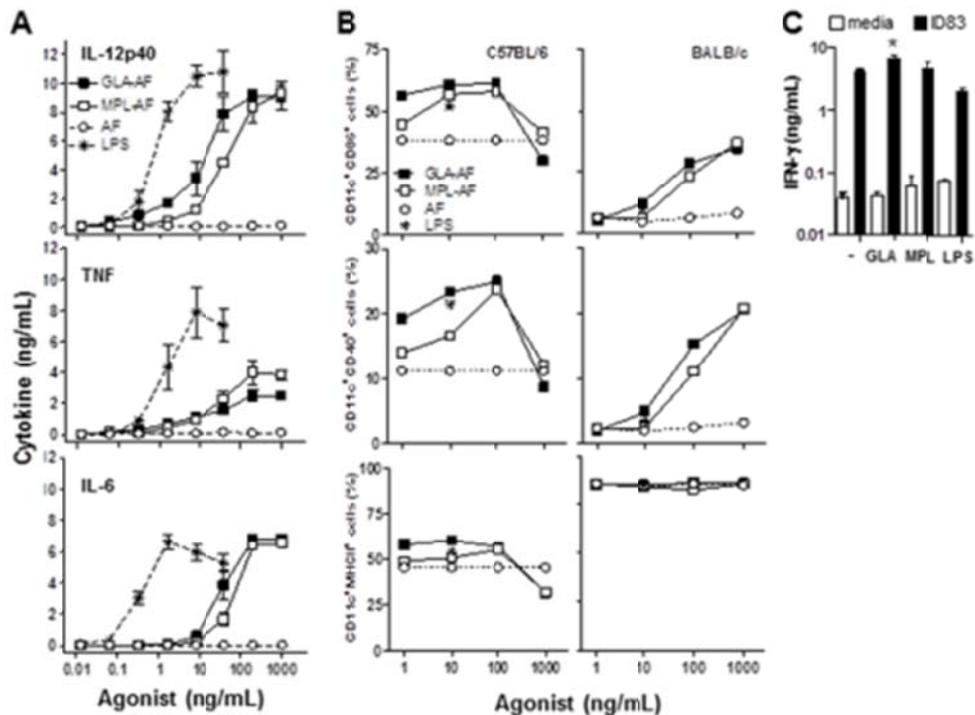
■ 新型佐劑－合成類吡喃葡萄糖基脂質 A (Synthetic Glucopyranosyl Lipid A) 在小鼠骨髓衍生樹突細胞基因表現之研究

- 此試驗運用吡喃葡萄糖基脂質類佐劑 (glucopyranosyl lipid adjuvant, GLA)、MPL 及細菌內毒素磷脂多聚醣 (lipopolysaccharide, LPS) 之組合作為 TLR 4 類似物新型佐劑，並以實驗小鼠之骨髓衍生樹突細胞之基因表現為模式，利用基因晶片分析與免疫相關 TLR 4 及相關適應蛋白 MyD88 與 TRIF 基因表現之變化。結果如下圖所示，GLA 能增強小鼠對抗原之免疫力生成，包含強烈之細胞免疫反應 (cell-mediated immunity) 與第一型幫助 T 細胞 (T_H1 cells) 之反應。
- 細胞分析試驗結果更顯示，GLA 佐劑能藉由刺激樹突細胞成熟分化，釋放趨向發炎反應細胞激素 (pro-inflammatory cytokines) 與趨化激素，直接刺激先天與適應性免疫 (adaptive immune response) 反應。

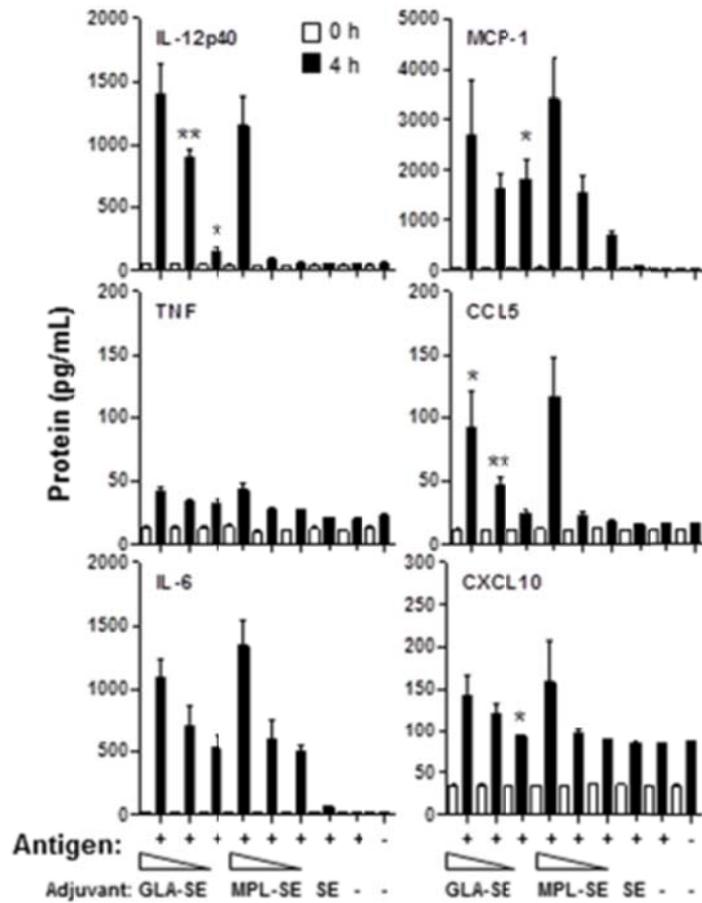




- ◆ 後續細胞激素分析結果更顯示，GLA 佐劑引發小鼠樹突細胞的反應程度與 MPL 佐劑的效果相當，但皆遠低 LPS 佐劑引發之免疫反應強度。(如下圖)

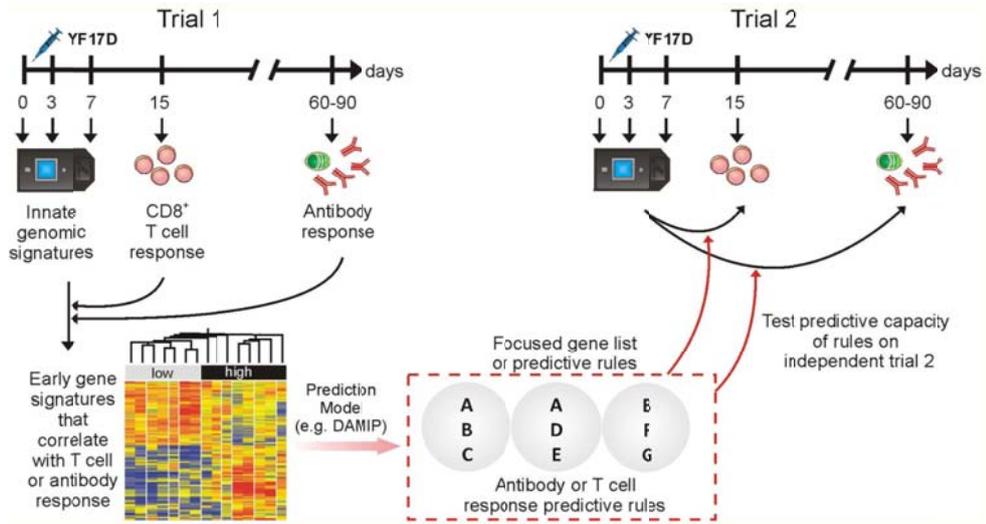


- ◆ 然而，在同樣條件下，GLA 佐劑引發人類樹突細胞的反應卻強於 MPL 佐劑刺激之結果 (如下圖)。

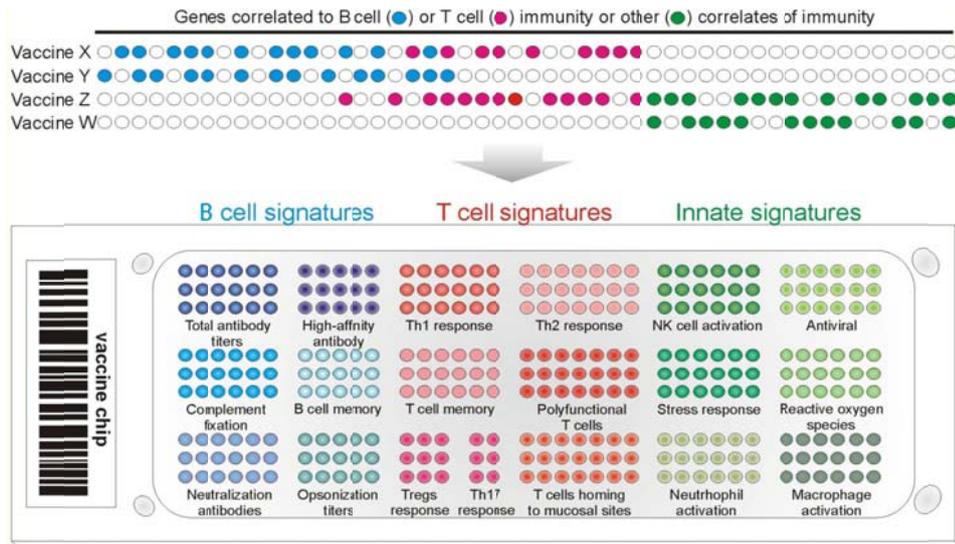


- ◆ 這些結果皆顯示，新型佐劑 GLA 在未來將有成為多種疫苗佐劑之潛力。
- 疫苗誘發之血液基因表現變化可用於預測免疫力生成及其他臨床試驗終點 (vaccine-induced blood gene signatures could be used to predict immunogenicity and other clinical endpoints)

美國亞特蘭大 Emory 疫苗研究中心於 2010 年發表的文獻中指出，系統生物學 (system biology) 係當前用以分析人體接受疫苗注射後呈現完整免疫反應的最佳方法，運用系統生物學概念進行相關免疫細胞基因表現研究，更可強化鑑別早期先天性免疫反應，以預測疫苗接種後之人體免疫力生成，以及鑑定後續免疫調節作用的可能新機轉，例如，下圖所示即為試驗個體接受新型基因重組 YF-17D 黃熱病病毒疫苗注射後，使用一般型疫苗晶片分析其 B 細胞與 T 細胞基因表現特徵模式來評估該個體之免疫力生成，此為典型之系統生物學分析疫苗免疫力生成之方式及其晶片分析結果。



此系統生物學評估模式之分析結果亦可以下列圖示方式呈現，如此，將可輕易呈現動物個體在接受疫苗注射後，體內各個免疫細胞之基因表現的變化，能較明確展現疫苗引發各體免疫力生成過程中之機轉變化。



將系統生物學應用於含佐劑疫苗與無佐劑疫苗之臨床前評估，甚至具備運用在人體臨床試驗階段之潛力，作為試驗終點（**endpoint**）或試驗替代終點（**surrogate endpoint**）評估疫苗免疫力生成及效用與安全性評估之有效分析方法。因此，雖然系統生物學相關研究方法之分析方法確效評估技術目前仍在發展中，惟此類能將個體先天性與後天性免疫反應做一整體性評估之試驗方法，已成為日後免疫學研究與疫苗研發之重要手段。

美國 FDA 生物製劑評估研究中心（Center for Biologic Evaluation and Research, CBER）疫苗審查研究辦公室的 Hana Golding 博士指出，包含系統生物學、Mass-spectrometry、B Cell 或 T Cell 基因晶片等新檢驗技術，目前最明確的優點，在於可顯著減少受試者的抽血量，但除此之外，這些新興技

術是否真可於未來疫苗研發時，應用在臨床前與臨床試驗之疫苗安全與效用評估，仍待商榷。來自英國的歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）官員 Pieter Neels 博士亦明確表示，若要將這些興新技術運用在疫苗效益評估，必須先完成分析方法標準化（analytical method standardization）與分析方法確效（analytical method validation）等工作，其試驗結果才具有代表性，顯見在各國疫苗主管機關的角度，對於這些新興分析技術仍持較保守的看法，惟皆認同這些新興檢驗技術與方法的發展潛力。

參、含佐劑疫苗上市查驗登記之審核考量：美國 FDA 觀點

● 疫苗等生物藥品核發上市許可的基本考量

- 生物藥品必須是安全、高純度與有效果之製劑。
- 製造生物藥品之工廠其製程、包裝、檢驗必須符合能確保製劑能持續維持安全、高純度與有效果之標準。
- 只有當疫苗能被證明安全有效，且各製造批次能維持一致性時，美國食品藥物管理署才會核發該疫苗上市許可。

● 含佐劑疫苗之上市許可途徑

在美國，含佐劑疫苗與非含佐劑疫苗之上市途徑皆相同，僅依申請之狀況，區分為「傳統核准途徑 (traditional approval) 與「快速核准途徑 (accelerated approval)」二種。

■ 傳統核准途徑

申請者/製造廠須提出所有證據、數據來證明疫苗之安全、純度與效價 (safety, purity and potency) 能符合相關法規、標準、基準及規範 (Acts, standards, requirements and guidance) 之要求。

■ 快速核准途徑

基於適當且管制良好 (well-controlled) 之臨床試驗所建置之評估模式，且試驗替代終點 (surrogate endpoint) 能合理預測疫苗之臨床效益，證明該疫苗效果與安全。

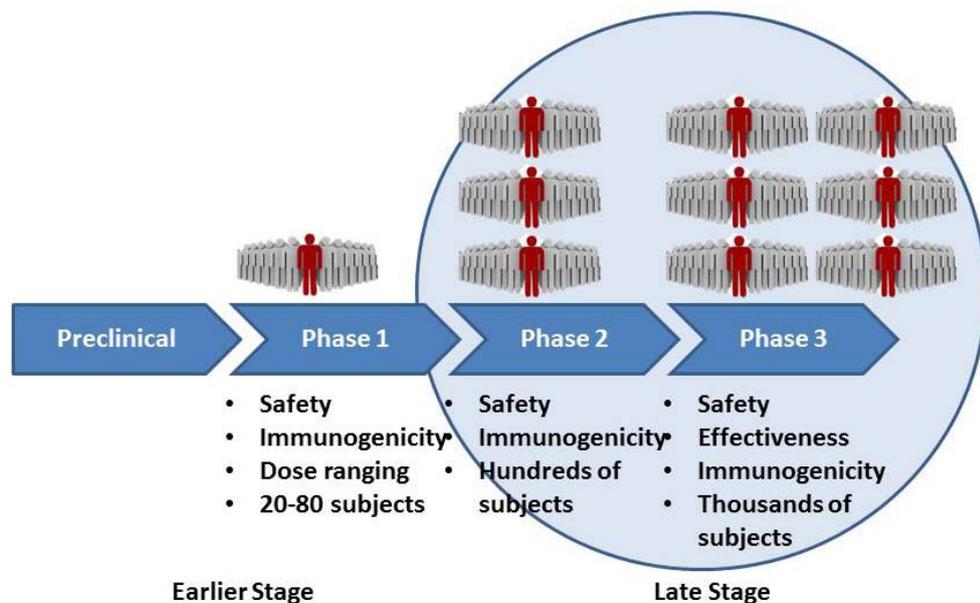
● 美國對於疫苗佐劑的管理考量

佐劑不屬於疫苗之活性成分 (adjuvants are not considered active ingredients)，所謂活性成分 (active ingredient)，係指任何一種用以供作藥物活性 (pharmaceutical activity) 的藥品成分，或在診斷 (diagnosis)、治療 (cure)、處理 (treatment) 與預防 (prevention) 疾病方面可直接產生效果之成分，或可影響人體構造與功能之成分，因此：

- 依據美國聯邦法規 21 CFR 610.15 規定，活性成分、保藏劑 (preservatives)、稀釋液 (diluent) 與佐劑皆屬於生物藥品之構成物質 (constituent materials)。
- 依據美國聯邦法規 21 CFR 610.15(a) 規定，佐劑必須有充分證據顯示其不會影響到疫苗安全與效價，才可加入疫苗。

- 疫苗所有的構成成分皆須符合純度與品質的一般性標準。
 - 疫苗的佐劑配方必須在臨床試驗與查驗登記階段被完整地測試與驗證。
 - 疫苗使用佐劑之最初目的，在於當有佐劑存在時可強化疫苗抗原引發之免疫反應，因此佐劑須進行安全評估及附加利益（“added benefit”）評估研究。
- 含佐劑與不含佐劑疫苗的研究發展

不論是含佐劑疫苗與不含佐劑疫苗，皆須經由下圖所示之臨床前評估，到三階段臨床試驗，來評估疫苗效用與安全，其中第一階段臨床試驗主要在以 20-80 名健康成年受試者評估安全性、免疫力生成與劑量範圍(dose ranging) 等，第二階段臨床試驗主要在以數百名標的族群受試者評估安全性與免疫力生成，第三階段臨床試驗則是在以 3 批量產疫苗針對數千名標的族群受試者，在多個醫學中心進行評估安全性、效用與免疫力生成。



- 何時與該如何證明佐劑之「附加利益」

製造廠應提供在其疫苗配方中使用佐劑的基本理由，相關支持性數據可衍生自下述研究，以及與佐劑作用機轉有關的資訊。

- 臨床前研究，例如體外分析（*in vitro* assays）或以動物模式進行之概念證明研究（proof-of-concept studies in animal models）。
- 早期免疫力生成臨床試驗，包括含佐劑疫苗與不含佐劑疫苗之比對，以顯示佐劑能增強免疫反應、節省抗原使用與其他優點。

- 使用與疫苗抗原相關佐劑的數據。

因為佐劑不被視為疫苗活性成分，製造廠無須在比較佐劑效益之第三階段臨床試驗期間，驗證其「附加利益」。通常實驗設計分為含佐劑疫苗與無佐劑疫苗二組，進行效益比較評估，因此雖然在比較佐劑效益之第三階段臨床試驗未被主管機關強制要求執行，惟仍須以個案方式辦理。包含：疫苗含有佐劑之安全考量以及使用疫苗佐劑之優點等部分。

- 含佐劑疫苗之安全性評估

疫苗必須在早期臨床前試驗階段就被證明其安全性，美國食品藥物管理署亦針對疫苗安全性，提出疫苗查驗登記之安全性基準聯邦法規 21 CFR 600.3(p)，並定義所謂的安全，亦包含了風險/效益評估 (a risk/benefit evaluation) 的結果。該基準建議製造廠在早期臨床評估階段，即應進行下列比較性試驗。

- 含佐劑疫苗 vs. 生理食鹽水安慰劑 (adjuvanted vaccine vs. saline placebo)。
- 含佐劑疫苗 vs. 無佐劑疫苗 (adjuvanted vaccine vs. unadjuvanted vaccine)。

而有關自體免疫與神經發炎性疾病症狀 (autoimmune and neuroinflammatory diseases, AESI) 的特別調查，必須包含：神經發炎失調 (neuroinflammatory disorders)、骨骼肌肉與結締組織疾病 (musculoskeletal and connective tissue diseases, e.g., Wegener's) 及胃腸失調 (GI disorders, 例如孔羅氏症 (Crohn's disease 消化道瘻肉)) 等。

此外，疫苗接種後長期追蹤是典型無佐劑疫苗的臨床監視模式，通常製造廠需追蹤接種者長達 12 個月的時間，因此含佐劑疫苗疫苗需比照無佐劑疫苗模式，進行接種後長期追蹤評估。

目前美國聯邦法規並未要求製造廠在第三階段臨床試驗時期，比較含佐劑疫苗與無佐劑疫苗之安全性差異，而製造廠在向美國 FDA 提出疫苗上市查驗登記時，其疫苗安全性評估資料可來自美國境內或國境外之臨床試驗。至於查驗登記時須提出之安全性資訊，亦可來自國內或國外之評估資訊。

- 對抗新興傳染病含佐劑疫苗之查驗登記規定，以流感大流行 (pandemic influenza) 疫苗為例
 - 含佐劑 A 型流感大流行疫苗，例如 H5、H7、H9 等禽流感病毒疫苗，若製造廠在這些新流感疫苗研發階段，就使用與季節型疫苗相同之研發與製造程序，基本上該新興疫苗在向美國 FDA 申請查驗登記之程序，與季

節型流感疫苗申請查驗登記之流程相差無幾，包含提出疫苗免疫力生成與安全性評估數據，以及能和已被美國 FDA 核准之季節型流感疫苗一樣精準呈現疫苗效益（efficacy）之數據。

- 含佐劑 A 型流感大流行疫苗，若其研發與製造程序未曾被美國 FDA 核准過時，當此類疫苗申請上市查驗登記時，除了製造廠須提出疫苗免疫力生成與安全性評估數據外，有關疫苗效益之呈現與推斷，則可能可比照已被美國 FDA 核准之季節型流感疫苗的方式，亦可能已另外方式呈現疫苗效益，基本上採個案方式逐案認定。

四、心得與建議

人用疫苗的上市前管理審查，基於其屬高風險生物藥品，包含我國在內，在世界各國皆以最嚴格審查、查核與檢驗程序進行產品把關工作，此程序包含上市前之臨床前動物試驗與三階段臨床試驗，進行疫苗安全與效用的評估，之後經查驗登記技術文件審查與疫苗檢驗等程序，製造廠亦須通過 PIC/S GMP 查核取得製造許可後，始可取得疫苗上市許可，之後尚須相關規定，進行市售疫苗逐批檢驗放行（vaccine lot release）。

對疫苗製造廠而言，如何在提升疫苗效用的同時，能降低每劑疫苗抗原含量，以達到擴大生產劑量效果，大概是每家疫苗製造廠所追求的終極目標，因此，可供作提升疫苗免疫效用的佐劑，便成為疫苗製造場所努力研究的成分。然而，誠如美國 FDA 生物製劑評估研究中心疫苗審查研究辦公室（OVR/CBER）主任 Marion Gruber 博士所言，佐劑之於疫苗猶如兩面利刃，在增強疫苗抗原的免疫力生成的同時，往往也引發了更強、更多的副作用，疫苗廠必須謹慎為之，這也是美國 FDA 自成立迄今，從未認定佐劑屬於疫苗活性成分，更未曾核准個別佐劑上市，且至今日除了傳統鋁鹽類佐劑外，亦僅在 2000 年後核准二種佐劑成分可搭配使用在人類乳突病毒疫苗與 A/H5N1 禽流感疫苗配方之中。

反觀我國，因國內僅疾病管制局疫苗中心、國家衛生研究院傳染病與疫苗研究所及國光生物科技公司具備疫苗製造、量產能力，且僅疾病管制局疫苗中心及國光生物科技公司有自製疫苗通過查驗登記取得上市許可，而這些國產疫苗中，包含流感疫苗、日本腦炎疫苗、卡介苗等無佐劑疫苗以及破傷風類毒素、白喉類毒素、全細胞型百日咳疫苗等含鋁鹽類佐劑疫苗，因此對於佐劑之管理較無相關經驗與程序，然而我國迄今已核准超過 50 種國外各大疫苗製造廠研發、製造之疫苗在國內上市，其中部分疫苗已使用新型佐劑，如 AS03、AS04、MF59 等，因此本局有必要在未來針對佐劑訂定相關管理基準及臨床試驗要求，並建立新型佐劑相關之檢驗方法，以因應日後管理所需。

本出國報告提出以下二點建議供參：

1. 面對新興疫苗與佐劑之研究發展，本局宜及早針對各類新型佐劑，著手進行相關之生物性與化學性檢驗方法研究與開發，以因應日後疫苗查驗登記與上市後逐批檢驗封緘放行作業之所需。
2. 應持續派員參與生物製劑標準化國際聯盟主辦之各項技術性國際會議，並爭取專題報告機會，除可增加本局國際交流之機會，亦可呈現我國疫苗檢驗技術研究之能力與成果，更可藉此嘗試參與 WHO 生物製劑標準化專家委員會技術會議，以爭取成為其會議觀察員之機會。