



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

疫苗好幫手－佐劑

何玉屏¹

前言

疫苗好幫手－佐劑，英文為 adjuvant，源自於拉丁文 Adjuvare，意旨幫助。佐劑是疫苗藥品的可能組成之一，其主要功能為協助誘發、延長或增強對目標抗原產生特異性免疫反應。

外來病原第一次進入人體內，首先遇到屬先天免疫系統 (Innate Immune System) 的抗原呈現細胞 (Antigen-Presenting Cell, APC)，例如巨噬細胞與樹突細胞，它們會吞噬病原體、被感染的細胞或外來抗原，然後在抗原呈現細胞內進行分解，而將抗原片段呈現在細胞表面，並轉移至淋巴結進而活化適應性免疫系統 (Adaptive Immune System) 的 T 淋巴細胞或 B 淋巴細胞，藉此產生具抗原特異性的細胞性免疫反應 (Cellular Immunity) 或體液免疫反應 (Humoral Immunity)，並產生記憶作用，使第二次反應會較第一次快且強。理想的疫苗接種便是遵循這些步驟，利用完整病原體或片段，誘發有力且適合消滅病原體的特異性免疫反應，並產生免疫記憶。一般來說，傳統減毒疫苗 (Attenuated Vaccine) 中已存在具有佐劑作用的成分，例如脂質、細胞膜成分等，可直接誘發出具長期保護性的免疫反應，不需額外添加佐劑；然而，不活化疫苗 (Inactivated Vaccine) 和次單位疫苗 (Subunit Vaccine)，因不含有佐劑作用的成分，則可能需要添加佐劑，方能獲得較理想的免疫效果。

疫苗佐劑的分類

在疫苗誘發免疫反應的過程中，依佐劑的主要作用機制，可粗略分為兩類，疫苗傳輸系統 (Vaccine Delivery System) 和免疫促進劑 (Immunostimulator)，但現已知部分疫苗傳輸系統佐劑也具有促進免疫的能力，因此兩分類的界線並不明確。

一、疫苗傳輸系統之佐劑

類屬疫苗傳輸系統之佐劑的作用機制，主要為增強遞送抗原至局部淋巴結的能力，或保護抗原不受破壞及排出。傳輸系統如顆粒 (Particle)，載體 (Carrier)，乳劑 (Emulsion)，和脂質體 (Liposome) 等，此類佐劑可吸附抗原，增加抗原的表面積而使抗原易被 apc 攝入，或改變抗原的活性基團構型，而增強抗原免疫原性 (Immunogenicity)；也可利用佐劑與抗原混合而改變抗原的物理性狀，使抗原緩慢釋放，不僅保護抗原不受破壞及排

¹財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

出，更能延長抗原的作用時間而得到較高的免疫反應。

二、免疫促進作用之佐劑

此類佐劑可藉由數種機制達到免疫促進作用，一可藉由活化先天免疫系統而啟動下游的反應，例如刺激 APC 之成熟和活化，而增強 APC 對抗原的處理，及促進其遷移至局部淋巴結；二可增加被稱為免疫調節劑(Immune Modulator)的細胞激素(Cytokine)的分泌釋放，而能直接調控免疫細胞，導向需要的免疫反應類型；三能直接或間接活化免疫細胞並使之增生而增強免疫反應，例如刺激初次遭遇抗原而形成 Sensitized T 淋巴細胞的分裂或是促進漿細胞(Plasma Cell)產生抗體，而使無免疫原性的物質亦能產生有效的免疫反應。

佐劑除了上述功效，還伴隨其他的優點，例如：可降低所需抗原劑量或疫苗接種次數、改善低成效接種人如嬰幼兒及老年族群的免疫效能、作為疫苗成分的溶劑及增加疫苗體積，或是用來降低某些抗原引發的副作用。

已核准和開發中之佐劑

理想佐劑的特徵為製造成本不高且製程簡單、具人體使用安全性及良好耐受性、具生物可降解性、具抗原高相容性及能誘發滿意的免疫反應和終生免疫力。目前核准或尚在發展中的疫苗佐劑約有下列幾種：

- 礦物質鹽類或凝膠類(Mineral Salts or Gels)－例如鋁鹽 (Alum)，磷酸鋁凝膠 (Aluminium Phosphate Gel) 或磷酸鈣凝膠 (Calcium Phosphate Gel)。
- 乳劑、兩性分子和界面活性劑為基礎的配方成分－例如諾華藥廠的 MF59 (包含 Squalene、Tween 80 和 Span 85 之水包油乳劑)、GSK 藥廠的 AS03 (Squalene 及 Tween 80 之水包油乳劑加上維他命 E (α -Tocopherol))、純化自皂樹皮的皂苷類 QS-21、法國公司 SPPIC 的 Montanide ISA 51 及 Montanide ISA 720。
- 微粒佐劑 (Particulate Adjuvant)－例如微脂體 (Liposomes)、含病毒蛋白的單層脂質載體 (Virosomes)、DC Chol、ISCOMS、PLGA 和 CSL 藥廠的 Iscomatrix。
- 病原體相關分子 (Pathogen-Associated Molecular)－此類有機物佐劑來自微生物之衍生物，可以是天然或合成。例如細菌之內毒素 LPS (天然的 MPL 和合成的 RC-529)、Detox Adjuvant (an Oil Drop Emulsion of MPL Plus *Mycobacterium phlei* CELL-WALL SKELETON)、OM-174(Lipid a Derivative)、處理成無毒性的不耐熱腸毒素 (Heat-Labile Enterotoxin) 和霍亂毒素 (Choleratoxin)、合成的 Cpg Oligodeoxy-Nucleotide (帶 CpG Motifs 的 Oligo- Deoxynucleotides) 及合成的雙股 RNA (Hiltonol



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

和 Ampligen)。

- 人類內源性免疫調節佐劑 (Endogenous Immunostimulatory Adjuvants) — 例如常被利用在 DNA Vaccine 序列設計上的人類粒細胞巨噬細胞群落刺激因子 (hGM-CSF) 和人類介白素-12 (hIL-12)。
- 惰性載體 (Inert Vehicles) — 例如金粒子。
- 菊苣纖維衍生物 (Adjuvants Derived from Inulin) — 例如 Advax。
- 結合疫苗傳輸系統與免疫促進劑兩者的組合性或系統性佐劑 (Combination Adjuvants or Adjuvant Systems) — 是佐劑發展的一種趨勢，目的為達到更有效地傳遞免疫促進劑，例如 AS01 (微脂體、MPL 和 QS-21)、AS02 (水包油乳劑、MPL 和 QS-21)、AS03、AS04 (MPL-a 和 鋁鹽)、AS15 (結合微脂體、MPL、QS-21 和 CpG Oligodeoxynucleotide)、GLA-SE (合成的 Acylated Monosaccharide 結合水包油乳劑) 及 CAF01 (脂質體、四級銨脂質和合成的分枝桿菌脂質相似物)。

雖然早在 1962 年 Glenney 就開始使用鋁鹽當作佐劑，1936 年 Freund 發展出油包水 (Water-in-Oil) 乳劑型佐劑 Freund adjuvant，許多佐劑也陸續開發，然而直到今日，只有少數佐劑被美國 FDA 和歐盟 EMA 核准使用於人體疫苗接種 (表一)，主要原因即是安全性的考量，例如急毒性和延遲性副作用發生的可能性。

表一：美國 FDA 和歐盟 EMA 核准使用於人體的疫苗佐劑^{[7] [8] [9] [10]}

美國 FDA	歐盟 EMA
鋁鹽 (可普遍使用於疫苗)	鋁鹽 (可普遍使用於疫苗)
AS03 (H5N1 新型流感疫苗)	AS03 (H5N1 新型流感疫苗 Prepandrix ^{® a)})
AS04 (人類乳突病毒疫苗 Cervarix ^{® a, b)})	AS04 (B 型肝炎病毒疫苗 Fendrix [®] 、人類乳突病毒疫苗 Cervarix ^{® a, b)})
	Virosomes (A 型肝炎病毒疫苗 Epaxal [®] 、流感疫苗 Inflexal ^{® V)})
	MF59 (季節流感疫苗 Fludax [®] 、H1N1 新型流感疫苗 Focetria [®] 、H5N1 新型流感疫苗 Aflunov [®])

a. 台灣核准上市疫苗。

b. 抗原以 virus-like particles (VLPs) 形態表現。

佐劑之效益及安全性評估

佐劑是疫苗藥品的組成成分，不屬於疫苗藥品的活性成分，因此無法單獨對佐劑核

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

發許可證。疫苗中添加佐劑需謹慎評估其效益與風險 (Benefits/Risks)，也就是在接種安全性和有效性之間取得最佳平衡。一般而言，預防性疫苗是針對健康人群，且多是嬰幼兒，對安全性的考量相對較高；治療性疫苗則多是使用在高危險群，例如癌症和 AIDS 患者，若疫苗的效用大於毒性且毒性可監測，原則上傾向可接受。因此，非臨床階段的安全性評估仍應考量效益/風險比，但是即使沒有在非臨床之毒理學和藥理安全性研究中觀察到嚴重的不良反應，也不能保證新佐劑/疫苗的組成毫無接種風險。佐劑對人體的影響有多項不可預期的變因，包括給藥途徑，抗原劑量和抗原本質的複雜交互作用等。基於此原因，新開發的佐劑/疫苗安全性的確認仍需以人體臨床試驗的評估為依據。

佐劑疫苗安全性的初步評估包括非臨床評估及首次人體臨床試驗評估兩階段。關於佐劑疫苗產品，在非臨床藥毒理試驗及首次人體臨床試驗等早期發展階段，其製程與品質資料考量的重點，可參考表二。非臨床試驗評估包含概念證明之研究、執行體外/體內藥毒理試驗評估。必須依不同的實驗物種、不同的佐劑特性及施打方式來設計藥毒理實驗及可能產生的自體免疫反應、過敏風險，用以預估人體臨床試驗中可能發生的副作用，盡可能使其風險降到最低。雖然非臨床毒性及免疫原性試驗有時並不能完全反應人體臨床試驗的結果，但動物試驗對於決定佐劑/抗原比例及人體使用的安全劑量仍有其價值。

首次人體臨床試驗的目的為確認受試者對抗原/佐劑的使用劑量和給藥方式的耐受性，並收集預期的不良反應資料及對非預期的反應有所警覺。再者，廠商亦可由非臨床試驗獲得佐劑添加效益的資訊，而能在臨床試驗開始前，提出疫苗配方添加佐劑的基本理論和科學證據。此外，建議於早期臨床試驗進行含佐劑疫苗和不含佐劑疫苗的效益評估比較。當使用新型佐劑時，建議在最後一次接種後，增加 12 個月的安全監控期。然而，在首次人體臨床試驗時，通常很難準確地定義佐劑的免疫作用機制和影響，因此建議對受試者的特定不良反應，例如局部反應、全身反應、免疫調節毒性和特殊不良反應 (例如 Neuroinflammatory Disorders、Musculoskeletal And Connective Tissue Diseases、Gastrointestinal Disorders) 等等，多加注意記錄，並針對相關指標項目，例如 C 反應蛋白和類風濕性因子等進行監測，將有助於不良反應事件的評估。相關法規規範可參考 WHO 於 2013 年公布的指引「Guidelines on The Nonclinical Evaluation of Vaccine Adjuvants and Adjuvanted Vaccines」。

歐盟 EMA、美國 FDA 及 WHO 對佐劑/疫苗皆有公告相關的指引或基準，惟國際法規協和會 (International Council for Harmonisation, ICH) 迄今尚無制定相關的規範。而各國法規單位根據廠商提供的資料，對於疫苗效益分析及副作用風險評估可能有不同的觀點，進而影響了新佐劑疫苗核准的立場，此由諾華藥廠開發的季節性流感佐劑疫苗 Flud[®] 可窺知一二。Flud[®] 為使用於 65 歲以上年長者之含佐劑 MF59 的季節性流感疫苗，最早於 1997 年在義大利被核准上市，截至目前為止共有 38 國上市，包含 15 個歐洲國家和加拿大。但美國至今卻尚未核准，主要原因即是對佐劑 MF59 的安全性仍存有



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

疑慮，例如是否引發自體免疫疾病之類的新發生慢性疾病等，且 2014 年於義大利發生的四起 Fludax[®] 接種後死亡案例（雖然調查結果與 Fludax[®] 無關）亦是重要考量。然而，2015 年 9 月美國 FDA 的 Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) 對 Fludax[®] 使用於 65 歲以上長者之安全性、及是否已有適當且足夠的免疫原性資料支持其 Accelerated Approval 分別進行投票，兩項投票結果皆為多數贊同，使得 Fludax[®] 有望成為第一個獲得美國 FDA 核准的含佐劑 MF59 流感疫苗。當然亦有反對的聲浪，認為不應急於讓可能造成傷害的佐劑疫苗核准上市。原則上，預防性疫苗之有效性固然重要，但由於施打的對象多為健康人群，其安全性議題更不容忽視。

表二：佐劑疫苗發展階段之藥理、毒理試驗及首次人體臨床試驗，其製程與品質資料的考量重點^[1]

考量重點	發展階段對於其製程與品質資料提供之建議		
	藥理試驗	毒理試驗 ^a	首次人體臨床試驗
原料品質資料 ^b	原料來源及純度資料	原料來源及純度資料	原料來源及純度資料
中間物質和佐劑疫苗的製造	可小規模批次製造	可小規模批次製造；理想狀態為毒理試驗之使用批次應為首次人體臨床試驗之使用批次，或其批次的製程及管制與人體臨床試驗使用之批次具可比性	可小規模批次製造，惟製程控管為重點；中間產物和佐劑疫苗的製造須遵照藥品優良製造規範
組成介紹 (presentation)	此階段佐劑疫苗各成分（或抗原和佐劑中間物質），通常是分開包裝並在使用前混合	佐劑疫苗可為預混配方，或分開包裝並在使用前混合	佐劑疫苗可為預混配方，或分開包裝並在使用前混合
特性 (characterization)	此階段不須大規模的特性分析，通常提供組成、純度，效價 ^{c, d} 等一般基本品質資訊	此階段須提供相當程度的特性分析，例如純度，物理化學特性和效價 ^{c, d} ；且應對其安定性進行評估	此階段須提供相當程度的特性分析，例如純度，物理化學特性和效價 ^{c, d} ；且應對其安定性進行評估

a. 應遵照非臨床試驗優良操作規範

b. 理想狀態是各發展階段之原料維持不變

c. 若已對佐劑疫苗發展效價測試，則應提供其資料。不然，則建議對抗原進行效價測試，佐劑進行鑑別和含量測定。

d. 若佐劑疫苗是已預混於一個容器之配方，則應進行效價測試。因個案考量，有時效價評估應進行多種測試，例如有鋁鹽吸收步驟的疫苗。在這些情況下，建議在抗原吸收前與後增加一個體內測試方法，以利評估佐劑疫苗的效價。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

結論

現今疫苗的開發已走向分子重組或次單位疫苗，添加佐劑以達到理想的免疫反應似乎已是既定道路，新型佐劑的開發更是未來發展的重點。近年來新興傳染疾病的威脅如 SARS、MARS 和流感，及去年西非爆發大規模的伊波拉病毒感染疫情，顯示開發新疫苗對於全球健康促進與公共衛生的迫切性與必要性。期待 ICH 能盡速研擬出國際通用的相關規範，不僅使廠商研發和法規單位審查評估有所依循，對於新佐劑/疫苗的發展，不論是預防性疫苗或是治療性疫苗，更有推波助瀾的效果。

參考文獻

1. WHO, Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. 2013
http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf
2. EMEA, Guideline on adjuvants in vaccines for human use. 2005. EMEA/CHMP/VEG/134716/2004.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf
3. Briefing Document: FDA-FLUAD, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. September 15, 2015.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM461916.pdf>
4. Alicia Ault. FDA advisers urge approval of new flu vaccine for seniors. September 15, 2015.
<http://www.medscape.com/viewarticle/851049>
5. Barbara Loe Fisher. National Vaccine Information Center questions FDA fast tracking of squalene adjuvanted flu vaccine. September 16, 2015.
<http://www.businesswire.com/news/home/20150916006343/en/>
6. Pellegrino P et al. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: current evidence and future perspectives. Autoimmun Rev 2015; 14: 880-888.



7. Maughan CN et al. Particulate inorganic adjuvants: recent developments and future outlook. *J Pharm Pharmacol* 2015; 67: 426-449.
8. Banday AH et al. Cancer vaccine adjuvants—recent clinical progress and future perspectives. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2015; 37: 1-11.
9. Han SH. Clinical vaccine development. *Clin Exp Vaccine Res* 2015; 4: 46-53.
10. Chang HI et al. Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 49–60.
11. 出國報告：赴美國波士頓參加免疫療法及疫苗學會年會 (The Immunotherapies and Vaccine Summit)，2014。陳蓓諭。