

### 流感大流行疫苗之儲備初探

施雲瑞\*、王任鑫、池宜倩、周淑玫、陳昶勳

#### 摘要

依世界衛生組織統計，自 2003 年起，全球陸續發生人類 H5N1 流感疫情。為因應流感大流行之風險，我國於 2006 年起進行大流行前疫苗(pre-pandemic vaccines)儲備。國際間儲備策略包括儲備實體疫苗、抗原原液、佐劑及簽訂疫苗預購協議(advanced purchase agreement, APA)等。近年國際間儲備策略趨勢漸以簽訂 APA 為主，致國外廠產製實體大流行前疫苗量減少。本文重新檢視我國儲備策略，探討實體儲備及預購協議之優缺點，並蒐集國際間多元儲備模式進行比較。

經比較各項疫苗儲備策略，簽訂 APA 為大流行疫苗儲備中較為妥適之策略，可確保我國於大流行發生時有優先取得吻合流行病毒株之疫苗的權利。此外，因造成流感大流行之病毒型別不確定性高，簽訂 APA 可降低每年儲備單一病毒株型別大流行前疫苗耗費之經費，並避免儲備實體大流行前疫苗產品所可能遭遇大流行病毒株變異之風險。

**關鍵字：**流感大流行、H5N1、大流行前疫苗、大流行疫苗、預購協議(APA)

#### 前言

接種疫苗是預防流感病毒感染以及嚴重併發症最有效的手段，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)所公布的流感大流行準備計畫中，亦將疫苗策略訂為主要的防治手段[1,2]。然而造成流感大流行之病毒型別難以預測，病毒之流行病學特徵、傳染模式及疾病嚴重度亦將高度影響流行之風險程度，如何於大流行發生前進行整備規劃為各國政府重要防疫課題。

衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組

通訊作者：施雲瑞\*

E-mail : rae@cdc.gov.tw

投稿日期：2018 年 10 月 26 日

接受日期：2019 年 08 月 28 日

DOI : 10.6524/EB.201909\_35(18).0001

依 WHO 統計資料顯示，自 2003 年起，全球陸續發生人類 H5N1 流感疫情，並被認為是最可能引發流感大流行之型別。截至 2018 年，累計共有 860 名人類 H5N1 流感確定個案，其中 454 例死亡（致死率約 52.8%）[3]。為因應流感大流行之風險，衛生福利部疾病管制署（以下簡稱疾管署）依衛生福利部傳染病防治諮詢會建議，自 2006 年起開始儲備大流行前疫苗，以及將其列為我國因應流感大流行準備各期計畫之重點工作項目，並奉行政院核定，之後依疫情風險逐年調整儲備量。

除進行實體疫苗儲備外，國際間大流行疫苗儲備策略亦包括儲備實體抗原原液與佐劑，以及簽訂大流行疫苗預購協議(advanced purchase agreement, APA)等。近年國際間儲備策略趨勢漸以簽訂 APA 為主，且 H5N1 型別大流行風險有降低趨勢，故國外廠產製實體大流行前疫苗量減少，致我國 2017 年發生儲備量不足之情形，故有重新檢視我國儲備策略之必要。本文探討實體儲備及簽訂 APA 之優缺點，並蒐集國際間多種儲備模式進行分析探討，以做為我國未來大流行疫苗儲備策略研訂之參考。

## 材料與方法

本文係利用 Google 搜尋引擎、PubMed 及 Google Scholar 等資料庫，以「pandemic vaccine」、「stockpile」及「advanced purchase agreement」、「H5N1」等關鍵字串搜尋，取得國際間各國官方網站、新聞、研討會、政府單位簡報以及學術文章等資料。另篩選排除季節性流感疫苗、2009 年 H1N1 大流行疫苗、其他非流感類疫苗以及抗病毒藥劑等非疫苗品項之儲備內容為主之文獻。惟學術文獻資料庫查詢所得資料較為片段且過時，又 APA 內容因屬簽訂國政府與廠商間之機密文件，無法搜尋到細部資料，故輔以疫苗廠商曾提供之簡報資料等內容做為資訊來源，最後分析比較各儲備策略之優缺點。

## 結果

### 國際間大流行疫苗研發及儲備情形

#### 一、流感大流行疫苗研發

目前已有多種 H5N1 疫苗於歐盟及美國等地區取得上市許可(表一)[4,5]，其疫苗株成分均符合 WHO 最新建議儲備之 H5N1 疫苗株。H5 疫苗為目前國際間唯一完成研製之人用禽流感疫苗，H7N9 疫苗則仍在臨床試驗階段。另國內疫苗廠之 H5N1 疫苗研發，兩家疫苗廠商已完成第一期臨床試驗，尚未取得國內外上市許可證。而 H7N9 疫苗研發部分，兩家廠商均已完成第二期臨床試驗，亦尚未取得國內外許可證。

表一、已取得上市許可之人用流感A/H5N1疫苗（截至2018年10月）

疫苗種類	廠牌	疫苗名稱	病毒株	佐劑	許可國家	核准日期
不活化裂解病毒疫苗	Sanofi Pasteur Inc	—	A/VietNam/1203/2004 (H5N1)	無	美國	2007/4
	GSK	Prepandrix	A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-like strain (PR8-IBCDC-RG2)	ASO <sub>3</sub>	歐盟	2008/5
	GSK	Pumarix (Q-Pan)	A/Indonesia/5/2005 (H5N1)	ASO <sub>3</sub>	美國	2013/11
	Seqirus	Panvax	A/Vietnam/1194/2004	Al(OH) <sub>3</sub>	澳洲	2008/6
不活化全病毒疫苗	第一三共株式会社	沈降インフルエンザワクチン H5N1	A/Anhui/1/2005 (H5N1)(IBCDC-RG5)	Al(OH) <sub>3</sub>	日本	2007/10
	化学及血清療法研究所	沈降インフルエンザワクチン H5N1	(A/VietNam/1194/2004(H5N1)(NIBRG-14)	Al(OH) <sub>3</sub>	日本	—
	Sinovac	Panflu	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)(NIBRG-14)	Al(OH) <sub>3</sub>	中國	2008/4
	RIBSP	Kazfluvac	A/Astana RG/6:2/2009	Al(OH) <sub>3</sub>	哈薩克	—
不活化全病毒疫苗（細胞培養）	Baxter	Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter AG	A/Vietnam/1203/2004	無	歐盟	2009/10
	武田藥品	細胞培養インフルエンザワクチン	—	無	日本	2014
不活化表面抗原疫苗	Seqirus	Aflunov	A/turkey/Turkey/1/05	MF59	歐盟	2010/11
活性減毒疫苗（噴鼻式）	AstraZeneca	Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	無	歐盟	2016/5

註：—表未查詢到相關資料

## 二、大流行儲備策略

由於過去評估認為以H5N1型別禽流感病毒造成人類大流行之可能性最高，故2007年第60屆世界衛生大會(World Health Assembly, WHA)決議，建議進行H5N1疫苗儲備以因應緊急情況[6]。WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)並於同年11月建議儲備1.5億劑H5N1疫苗做為流感大流行及緊急情況因應[7]。WHO指引建議各國應就H5N1可能引發大流行之潛勢進行整備，目前世界各國儲備情形如下（詳如表二）：

### （一）進行實體儲備

#### 1. 儲備最終產品劑型：大流行前疫苗(pre-pandemic vaccines)

截至2013年，國際間具儲備實體H5N1流感疫苗國家包含美國、日本、新加坡及我國等10餘國，其中部分國家具自製量能。截至2017年，仍有進行實體疫苗儲備國家包含美國、澳洲、紐西蘭、日本、新加坡及我國等[8,9]。

## 2. 儲備疫苗抗原原液(bulk)

採購自WHO公布之大流行候選疫苗株名單選擇，並由疫苗廠生產製備之Working Seed或抗原原液(bulk)。美國於2009年起建立原液儲備機制，並儲備有多種H5分枝之病毒抗原，估計與佐劑組合製備約可提供2,000萬人之接種需求[10]。日本則於2006年起開始儲備抗原原液，每年並依流行風險選取不同之H5病毒分支儲備（包含4種分支病毒株），每年原液儲備量約可提供1,000萬人之接種需求，並於3年屆效後銷毀。部分原液轉製成疫苗儲備（約54萬人份/株）[11]。

## 3. 儲備疫苗佐劑

佐劑可促進免疫系統對於抗原之交互作用，包括活化免疫反應之強度與持續時間，搭配使用可以較低之抗原劑量、較少追加劑次，引發相同強度之免疫反應。大流行發生時，將儲備之佐劑與大流行疫苗株抗原搭配，可減少抗原需求量，放大疫苗產能，提供更多人口使用。目前美國及韓國儲備有不同廠牌之疫苗佐劑。

### (二) 簽訂APA

APA係指當WHO公布發生流感大規模流行後，廠商自WHO取得合適之病毒株後即開始生產大流行疫苗，並提供疫苗予預先簽訂協議之國家[12, 13]。目前美國、加拿大、英國等9國均已完成APA之簽訂，惟囿於APA具機密性，廠商無法提供細部資料，故無法瞭解該等國家之預購疫苗數量、簽訂年限及經費等資料。

表二、各國大流行前疫苗儲備情形

國家/儲備項目	大流行前疫苗		抗原原液	佐劑	APA
	2007-2016年	2017後			
美國	✓	✓	✓	✓	✓
墨西哥	✓	—	—	—	—
加拿大	—	—	—	—	✓
英國	✓	✓	—	—	✓
愛爾蘭	✓	—	—	—	—
瑞士	✓	—	—	—	✓
法國	✓	—	—	—	✓
芬蘭	✓	—	—	—	—
挪威	—	—	—	—	✓
義大利	✓	—	—	—	—
捷克	✓	—	—	—	—
奧地利	✓	—	—	—	—
西班牙	✓	—	—	—	—
澳洲	✓	✓	✓	—	✓
紐西蘭	✓	✓	—	—	✓
日本	✓	✓	✓	—	—
新加坡	✓	✓	—	✓	✓
韓國	—	—	—	✓	—
臺灣	✓	X	X	X	X

註：✓表採用；X表未採用；—表未查詢到相關資料

## 大流行疫苗儲備策略分析

有關因應流感大流行疫苗儲備機制，現行可行策略及優缺點分析如下（表三）：

### 一、實體儲備

#### （一）大流行前疫苗（實體疫苗／最終產品劑型）

WHO監測及評估人畜共通動物流感病毒後，針對有發展成大流行風險之病毒，建議做為大流行疫苗候選疫苗株，研製之疫苗即為流感大流行前疫苗(pre-pandemic vaccine)[14]。

1. 優點：儲備實體大流行前疫苗，可於需要時迅速提供特定對象接種，或於大流行前期先行提供高風險族群接種，做為免疫誘發之用。如發生大流行，亦可於疫苗待研製期間優先提供對象接種，即時因應大流行，降低流行時國內無疫苗可用之風險。
2. 缺點：儲備單一病毒株型別大流行前疫苗可能與實際大流行病毒株有差異，另因疫苗效期短（約2年），儲備量多而未發生大流行，將耗費大量採購經費；如儲備量少，大流行發生時可能無法供應全人口使用，屆時仍需再行採購疫苗。此外，由於目前大流行前疫苗國際產量少，如未來無廠商生產，則有採購不到疫苗之虞。

#### （二）疫苗原液(bulk)

1. 優點：原液體積較小，價格較為便宜，且效期較疫苗為長（約5年），可降低儲備成本，搭配佐劑使用可放大儲備產能。如大流行病毒株與儲備疫苗原液吻合時，可即時由國內廠進行製備充填，提供高風險族群施打。
2. 缺點：需尋求國內廠商進行臨床試驗及疫苗充填事宜，並支付充填費用。另如儲備原液與流行株不吻合，則不僅浪費採購經費，亦將面臨無疫苗可用之窘境。

#### （三）疫苗佐劑(adjuvant)

1. 優點：佐劑可提高疫苗之免疫效果，減少抗原使用量，擴大疫苗產能，且效期亦較長。分開儲備佐劑及抗原，於大流行疫情發生時，再由國內疫苗廠生產抗原搭配佐劑使用，進行疫苗產製，可提升境內製造大流行疫苗之量能及節省經費。如未發生大流行，亦可於佐劑效期內考量與季節性流感疫苗抗原搭配進行疫苗製造。
2. 缺點：需考量不同廠牌之抗原與佐劑混用之可行性，並尋找國內廠商配合生產抗原及執行合併抗原與佐劑之疫苗安全性及有效性試驗，分裝充填時亦須經檢驗與審查等程序。如未使用，屆期後仍須銷毀。

### 二、簽訂流感疫苗預購協議(APA)

APA 係指國家於大流行發生前，先與疫苗廠商簽訂大流行疫苗採購合約



或協議，每年支付廠商每劑疫苗定額之「權利金／訂金」，以獲得優先取得疫苗之權利。一旦發生大流行時，廠商依約交付約定疫苗數量，國家則依事先議定之疫苗價格支付費用。

(一) 優點：大流行發生時國際間將出現疫苗搶貨情形，簽訂 APA 除可獲優先取得完製之大流行疫苗之權利，取得之疫苗亦將是吻合大流行病毒株之疫苗，可避免耗費經費儲備單一型別或不吻合流行病毒株之疫苗或抗原原液。

(二) 缺點：簽訂 APA 雖可確保取得疫苗之優先供應權，惟即使未發生大流行，仍需逐年支付高額疫苗訂金。

表三、大流行疫苗儲備策略比較表

項目／儲備策略	實體儲備			預購儲備
	儲備大流行前疫苗	儲備抗原原液(bulk)	儲備佐劑(Adjuvant)	簽訂大流行疫苗預購協議(APA)
吻合流行病毒株	不確定	不確定	—	吻合
提供接種即時性	高	低	低	中
倉儲儲備規劃	需要	需要	需要	不需
效期	短	較長	較長	—
所需經費(以產製／取得每劑疫苗產品估算)	中	較低	較低	高

註：—表不適用

## 我國大流行疫苗儲備情形

### 一、大流行前(H5N1)疫苗之儲備及使用

WHA 於 2007 年建議進行 H5N1 疫苗儲備以因應緊急情況，我國亦依傳染病防治諮詢會建議，自 2006 年開始採購儲備 H5N1 大流行前疫苗。另 WHO SAGE 亦建議參與 high pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 病毒之操作或 H5N1 流感疫苗生產之實驗室人員、處理禽流感疫情時第一線工作人員及醫事人員等，應接種過疫苗再執行勤務[9]。為因應流感大流行之風險，並有效利用大流行儲備物資，疾管署自 2007 年起辦理人用流感 A/H5N1 疫苗自願接種計畫，並逐年擴大計畫對象，提供高風險對象包含 H5N1 病毒實驗室操作人員、醫事人員、防疫人員、禽畜養殖工作人員、CIQS(Customs, Immigration, Quarantine and Security)及前往 H5N1 病例發生國家之旅客等對象接種使用。每年接種量約 40–24,000 劑(表四)。

惟因採購之疫苗效期僅約 2 年，雖逐年調整縮減儲備量，但使用量與儲備量仍有差距，故大部分儲備之疫苗於屆期後銷毀。2013 年 WHO SAGE 亦重新針對是否應儲備 H5N1 實體疫苗之策略進行檢視，並決議「考量 H5N1 疫情並無顯著上升，且未來大流行病毒株可能與儲備疫苗 H5N1 之病毒株不同，WHO 不應進行實體疫苗儲備，而應確保大流行發生時，可即時取得(real-time access)足夠之大流行疫苗」[10]。

表四、2007–2017 年我國 H5N1 疫苗儲備及接種量一覽表

年度	2007	2008	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
疫苗株	Indonesia Vietnam	Indonesia Vietnam	Indonesia	Vietnam	Vietnam	Vietnam	Turkey	Turkey	Turkey	Turkey	累計
儲備量 (萬劑)	19	19	—	66.7	64.3	61.8	6	3	3	2.77	—
H5N1實驗室人員	—	201	323	—	—	234	130	25	73	1	987
醫事人員	—	184	3,334	18,612	3,406	3,984	1,646	997	2,047	1,115	38,952
防疫人員	37	—	1,572	—	609	455	207	259	132	356	—
CIQS	—	—	540	2,013	1,780	1,248	1,065	1,132	1,273	1,003	10,054
禽畜業者	—	34	26	2,733	3,815	3,159	2,210	2,619	2,127	2,679	19,402
出國旅客	—	—	20	685	151	1,530	757	883	412	287	4,725
累計接種量(劑)	37	419	5,815	24,043	9,761	10,610	6,015	5,915	6,064	5,441	74,120

註：—表該年度無採購／非接種對象

## 二、簽訂流感疫苗預購協議(APA)

由於大流行疫苗病毒株具有高度不確定性，為確保大流行時可取得吻合流行病毒株之疫苗，我國參考歐美先進國家作法及國內專家意見，2010 年起持續評估簽訂 APA 之可行性，並於「我國因應流感大流行準備第三期計畫」納入「儲備抗原原液或佐劑，或以 APA 取得儲備大流行疫苗之優先供應權」等儲備策略。

我國過去並無簽訂 APA 之經驗，故須考量政府採購法等法規之適法性及國內自製量能等因素，複雜度較高，且預算金額龐大，經多次邀集行政院公共工程委員會、衛生福利部食品藥物管理署、財團法人醫藥品查驗中心及疫苗廠商等，就 APA 之政府採購法適法性、採購規劃作業等事宜進行研商，於 2014 年初步完成採購規格內容訂定，並辦理 300 萬劑大流行疫苗之 APA 採購案，惟 2016 年囿於財源不足暫緩辦理。經評估各項疫苗儲備策略，於 2018 年初重新辦理公開招標作業，惟 2 次公開招標均無廠商投標流標，雖再次蒐集廠商意見並依意見之合理性及可行性修訂採購規格後再次招標，仍無廠商投標。

## 討論與建議

因禽流感病毒可持續透過基因重組及演化突變，持續改變而適應人類環境，其流行型別、傳播方式及致死率等均難以預測，流行具高度不確定性，加以過去被認為最可能造成大流行之 H5N1 型別禽流感病毒感染人類病例數近年已大幅下降，WHO 現已不再規劃執行實體大流行前(H5N1)疫苗儲備。然不同型別之禽流感病毒近年除在動物觀察到流行外，人類病例亦持續發生，流行地域更持續擴大，隨著病例之增加及範圍擴大，禽流感病毒演化為大流行病毒株之風險亦逐漸提升[15–18]。

由於疫苗為生物製劑，產製往往受病毒培養等生物性因素影響，致國際產能有限，而我國過去執行大流行前疫苗採購，部分廠商因法律免責聲明及補償條款為採購先決條件而未投標，近年僅一家國外廠商投標。現國際間以簽訂 APA 為趨勢，故國外廠產製實體大流行前疫苗量漸減，除未來可能無法再進行實體儲備，如大流行發生我國亦將有無法取得疫苗之風險。

目前我國國內疫苗廠之 H5N1 及 H7N9 等人用禽流感疫苗研發尚未進入第三期臨床試驗，現階段無自製大流行（前）疫苗或原液之能力。至於自國外採購進口原液或佐劑儲備，於大流行發生時進行組裝充填，仍需國內廠商執行合併抗原與佐劑之疫苗安全性、有效性試驗，以及後續檢驗審查等程序，執行複雜度及難度高且費時。

流感大流行之不可預測性高，為提升疫苗儲備效益並確保我國於大流行發生時有優先取得吻合流感大流行疫苗之權利，以及降低每年儲備單一病毒株型別大流行前疫苗耗費之經費與所可能遭遇大流行病毒株變異之風險。經評估各項疫苗儲備策略優缺點以及考量我國可行執行模式，並提衛生福利部傳染病防治諮詢會流感防治組第 37 次會議討論同意，我國自 2018 年起已不再儲備實體 H5N1 疫苗，而改以簽訂 APA 及提升國內 H7N9 等疫苗之自製研發量能為原則，並據以修訂我國因應流感大流行準備第三期計畫。

疾管署持續就 APA 簽訂之內容及規格進行研擬調整，並收集廠商及相關部會意見，惟目前因受限於我國採購法規範中尚無此類預購型採購之辦理經驗。公共工程委員會建議，倘未發生大流行，廠商應將部分權利金轉換為實體疫苗交付，較難仿效國際間 APA 將權利金視為疫苗廠研發準備之方式進行，致影響廠商投標意願。如何建立符合我國法規又具儲備效益之 APA 採購作法仍待突破。

疾管署也應思考在尚未完成 APA 簽訂前，如發生流感大流行的因應之道，例如辦理疫苗緊急採購作業等。另除疫苗以外，也應持續維持流感抗病毒藥劑之儲備，在大流行疫苗尚未量產完成及尚無法廣泛使用前，使用抗病毒藥劑延緩疫情擴散，爭取疫苗供應前之防治時間。

## 參考文獻

1. WHO. Global influenza preparedness plan. Available at: [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_5.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf).
2. WHO. Global stockpile of H5N1 vaccine 'feasible'. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr21/en/index.html>.
3. WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2018. Available at: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/2018\\_03\\_02\\_tableH5N1.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2018_03_02_tableH5N1.pdf).
4. WHO. Use of licensed H5N1 influenza vaccines in the interpandemic period. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/SAGE\\_H5N1\\_26Mayb.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_H5N1_26Mayb.pdf).



5. SAGE Working Group on Influenza Vaccines and Immunizations. Influenza A (H5N1) Vaccine Stockpile and Inter-Pandemic Vaccine Use Background Document. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/SAGE\\_WG\\_H5vaccine\\_background\\_paper\\_16Oct2013\\_v4.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/SAGE_WG_H5vaccine_background_paper_16Oct2013_v4.pdf?ua=1).
6. WHA. Pandemic influenza preparedness: sharing of influenza viruses and access to vaccines and other benefits. Resolutions and decisions; Sixtieth World Health Assembly; Geneva. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/22607/A60\\_R28-en.pdf;jsessionid=8AD72553A009BBBE3F8F7AB092C8F5E0?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/22607/A60_R28-en.pdf;jsessionid=8AD72553A009BBBE3F8F7AB092C8F5E0?sequence=1).
7. WHO. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2007—conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83: 1–15.
8. 日本厚生労働省：第23次日本厚生科学審議會感染症部會-關於大流行前疫苗的未來儲備政策(2017)。 Available at: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/shiryos8.pdf>。
9. Wyman O. Options for the Design and Financing of an H5N1 Vaccine Stockpile: Key Findings and Study Methodology. Available at: [http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/H5N1\\_Stockpile\\_Design\\_Feb2009.pdf](http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/H5N1_Stockpile_Design_Feb2009.pdf).
10. HHS. Pandemic Influenza Vaccine Stockpile 2015. Available at: [https://www.medicalcountermeasures.gov/media/36830/07\\_cioce\\_-pandemic-influenza-vaccine-stockpile.pdf](https://www.medicalcountermeasures.gov/media/36830/07_cioce_-pandemic-influenza-vaccine-stockpile.pdf).
11. 日本厚生労働省：第31次日本厚生科学審議會感染症部會-關於未來流感大流行疫苗的儲存政策(2019)。 Available at: [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_03384.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_03384.html)。
12. Berndt ER, Hurvitz JA. Vaccine advance-purchase agreements for low-income countries: practical issues. *Health Aff* 2005; 24(3): 653–65.
13. Turner M. Vaccine procurement during an influenza pandemic and the role of Advance Purchase Agreements: Lessons from 2009-H1N1. *Glob Public Health* 2016; 11: 322–35.
14. Yen C, Hyde TB, Costa AJ, et al. The development of global vaccine stockpiles. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(3): 340–7.
15. OIE. Update on highly pathogenic avian influenza in animals (TYPE H5 and H7). Available at: <http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2016/>.
16. FAO. H7N9 situation update. Available at: [http://www.fao.org/ag/AGAInfo/programmes/en/empres/H7N9/situation\\_update.html](http://www.fao.org/ag/AGAInfo/programmes/en/empres/H7N9/situation_update.html).

17. FluTrackers. H5N6 Cumulative Case List- Nov. 21, 2016. Available at: <http://www.flutrackers.org/forum/showthread.php?s=0a959709fbac83dd0f45ba86b712adf6&t=1170>.
18. WHO. Influenza at the human-animal interface. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766899/pdf/15-0593.pdf>.