

新型流感 H5N1 疫苗的發展與挑戰

胡勇誌

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

高致死率的新興流感 H5N1 病毒持續威脅人類，疫情涵蓋範圍擴及歐、亞、非三大洲，截至目前為止還沒有人傳人的疫情發生，但全世界正積極準備對抗此類傳染疾病發生 [1,2]。雖然現在已有一些預防流行的 H5N1 疫苗上市，但因真正流行的病毒株可能會變異，使得這些疫苗對大流行的病毒株未必能提供有效的保護力，本文主要針對新興流感 H5N1 疫苗之開發與所面臨之問題加以探討。

流感病毒簡介

流感是一種因流感病毒所引起的呼吸系統疾病，可以使人衰弱和引起其他併發症，嚴重時需要住院治療，甚至導致死亡，尤其是老人與小孩，特別容易受到威脅。流感病毒在低溫潮濕的環境中可存活數小時，可能因為接觸病人之口沫或鼻涕等黏液而傳

染，在密閉空間中，經由感染者咳嗽或打噴嚏之飛沫而傳染他人之機會增高；推估每年全球於流感流行中總有 3~5 百萬個嚴重個案以及 30~50 萬個死亡案例。嚴重個案中以年紀超過 65 歲的老人、小於兩歲的幼童或是因流感導致併發症的病患居多。

流感病毒 (influenza virus) 屬於正黏液 (orthomyxoviridae) 病毒科，可分為 A、B 與 C 型。A 型及 B 型流感病毒容易感染人類；C 型流感病毒是屬於較不易導致大流行且發病症狀也較輕的一種流感病毒。就病毒的宿主而言，人類為 B 型流感病毒唯一的宿主，然而易造成大規模流行且症狀也較為嚴重之 A 型流感病毒不但可寄宿於人體，其他諸如馬、豬等哺乳類動物及禽類都可成為它們的宿主。流感病毒最盛行之 A 型流感病毒具有多種不同的亞型 (subtype)。這些亞型病毒是依據病毒表面的二種醣蛋白質 (glycoprotein)：血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 及神經胺酶

(neuraminidase, NA) 的組合來區別。由於 A 型流感病毒的 HA 蛋白有 H1~H16 等 16 種，而 NA 蛋白有 N1~N9 等 9 種，故兩者可組合成 144 種不同亞型的 A 型流感病毒，例如 H1N1、H3N2、H5N1 等[2-3]。

流感疫苗製造技術現況

目前市面上銷售的季節性流感疫苗 (seasonal influenza vaccine) 可分為不活化的三價流感疫苗 (inactivated trivalent influenza vaccines, TIV) 及活性減毒流感疫苗 (live-attenuated influenza vaccine, LAIV) 兩種。由於流感病毒的變異性極大，幾乎每年均會發生變異，因此原施打之疫苗對於不同抗原型病毒不一定能具有免疫力，以致保護效果降低。即使病毒未發生變異且疫苗成份相同，其保護效果亦約只能維持一年，因此建議每年均需接種一次。早期疫苗生產方式都是利用雞胚胎蛋方式培養病毒後再加以去活化或減毒製成。目前在流感疫苗生產技術方面，世界各國主要採用兩種方式：胚胎蛋製程與細胞培養製程，以下針對這兩種製程技術，加以說明：

一、以雞胚胎蛋生產疫苗之技術

雞胚培養生產流感疫苗自 1945 年開始在美國上市使用，經過幾十年的生產經驗，儼然成為世界公認的最成熟、最安全的生產方法。傳統的季節性流感疫苗製造，大致上有七個步

驟。第一個步驟是要透過全球的監視系統，找出最近流行的病毒有哪幾種。第二個步驟是經由專家們根據監視到的情況進行統計分析，推測可能逐漸造成流行的病毒株有哪些，並挑選其中最可能的三種 (H1N1、H3N2 及 B 型流感病毒)，作為製造疫苗的病毒株。第三個步驟是利用雞胚胎蛋培養大量的病毒液；第四個步驟是純化取得大量的流感病毒，製成疫苗；第五個步驟是包裝並申請上市許可。第六個步驟是運送到全球各地；最後一個步驟就是施打疫苗。而培養流感病毒所用的雞蛋，並非我們餐桌上的蛋，而是一種特殊雞種所生下的蛋。這種雞不能施打任何疫苗，生產前也不能使用抗生素，而且必須是受精過的蛋才能用於疫苗生產。由於要求非常嚴格，雞蛋的成本要比一般市售的雞蛋貴上好幾倍。疫苗製造商要開始生產時，都必須嚴格篩選雞胚胎蛋供應商，進行審慎稽查，以確保生產的雞胚胎蛋具有低抗性甚至無抗性，因此在製程中注入的流感病毒不會被雞胚自身的抵抗力所殺死。且雞年齡在 28 週至 35 週之間所產的蛋才可以做為疫苗生產的雞胚胎蛋。此外，在進入孵化前，要對雞蛋進行燈光照檢，剔除無受精蛋。也因如此，這些特種雞的生活環境要求非常嚴格。為了躲避感染雞流感及大腸桿菌等多種疾病，生活的場所必須乾淨，而且飼養的飼料必須是純天然，喝的水也是經過處理的乾淨水。要一批無污染的雞

蛋是必須經過一系列縝密規劃才能作為流感疫苗生產的原物料。一般而言，一個雞胚胎蛋大概只能生產 1~3 劑個人份的疫苗，端看病毒株種類而定[4]。

二、以細胞培養生產疫苗之技術

鑒於禽流感一旦造成大流行，可能侵襲雞隻，將減少雞胚胎蛋來源，國外疫苗廠紛紛尋找替代基質生產流感疫苗，細胞培養生產流感疫苗之技術已成為最佳替代方案(表一)。再者，近年來大多數病毒檢體都利用細胞培養法直接培養病毒，一旦成功分離出大流行的病毒株，即可開始生產疫苗，毋需先讓病毒株適應在雞胚胎蛋的生長環境中，這是跟傳統雞胚胎

蛋疫苗生產技術不同的地方。細胞培養的材料成本雖較貴但效率高，這種生產方式能夠將疫苗生產時程大為縮短，這也是國際疫苗廠爭相投入經費在這項技術的原因。細胞培養生產技術是利用大型生物反應器來達到大量產製病毒抗原為目的，一般而言是以哺乳動物細胞 MDCK (Madin-Darby canine kidney)、Vero (African green monkey kidney epithelial cells) 細胞為宿主，讓病毒在感染細胞內繁殖後，病毒自細胞內釋出後收取病毒，經下游製程純化後，再加以不活化處理，最後製成疫苗。除此之外，近年來，細胞培養製造技術也開始有一些轉變，為了加快生產時間及減少生產過程的確效步驟，生產所使用的生物反應器

表一 雞胚胎蛋製程與細胞培養製程比較

雞胚胎蛋製程	細胞培養製程
傳統生產技術	現代化生產技術
一旦受新型流感病毒感染，將可能無雞胚胎蛋來生產流感疫苗	僅需細胞株及培養基
必須有後勤組織確保足夠蛋量的取得時間及地點，並於開始生產之前半年便須決定蛋量、與供應商完成採購簽約手續	培養基的品質較易控制及取得
疫苗病毒株必須經過雞胚胎蛋馴化，需較長時間	疫苗病毒株取得較快速
雞胚胎蛋運輸及取得將延宕生產所需時間	生產時間較快，疫苗可較早上市
由於生產依賴雞胚胎蛋，一旦蛋源成問題就不能保證產量	產量穩定、可靠
開放系統(雞蛋)，品質難以控制；因此整個生產系統可能被一個污染蛋污染	生產全程採密閉式(生物反應器)，污染的可能性低；同時，如果使用無血清培養基生產，病毒容易純化，疫苗製品純度高且安全
對雞蛋過敏者不適合施打	沒有雞蛋過敏症問題

漸漸由拋棄式 (single-use) 塑膠容器或袋體取代傳統不銹鋼槽體。至於培養基部分也漸漸採用無血清培養基取代風險性較高的含血清培養基。生產用的細胞株也以高病毒力價 (titer) 的 MDCK 細胞較受矚目。目前有三家疫苗製造商蘇威 (Solvay)、百特 (Baxter) 及諾華 (Novartis) 都以細胞培養法取得歐洲共同體藥物評審委員會 (European Medicines Evaluation Agency) 的上市許可[5]。以 2009 年 H1N1 的流感大流行為例，諾華公司最快地完成首批新流感疫苗的生產，首批由野生型病毒株 (wild type) 生產的新流感疫苗共產出 10 公升原液，除了將其快速用於臨床前評估測試，並考慮用於臨床試驗。據諾華藥廠指出，三十多個國家的政府當局在當時即要求諾華供應疫苗，以美國而言，衛生部發出總金額二億八千九百萬美元的訂單，這印證了細胞組織培養技術的重要價值。

新型流感 H5N1 疫苗開發 所面臨之問題

1997 年以來具有高致死率禽流感 H5N1 疫情相繼於亞洲爆發，有鑑於此，WHO 曾於 2004 年在瑞士日內瓦召開國際流感防疫會議，與會者包括美國、歐盟各國政府及疫苗製造商。會中提及，各國應盡早檢視流感疫苗製造的問題，萬一新流感大爆發時，新的疫苗製造時間有可能超過 6 個月以上，呼籲各國應趁早做好準備，並

建議各國應有效提出防疫方案及流感疫苗發展策略，以因應未來可能發生的流感爆發。由於新型流感病毒的散佈已無法有效被控制，屆時每個國家都會需要新型流感疫苗。雖然注射劑量尚待臨床試驗驗證，不過大部分專家認為兩劑劑量才具足夠保護力。如果以這樣的方式估算，全球需求量為 120 億劑，這是全球疫苗製造商無法達到的目標。由於全球免疫抗原疫苗產能有限以及為對付變種病毒株 (drifted strains) 的可能需要，疫苗接種策略專家諮詢委員會 (SAGE) 建議使用油-水相佐劑以及活性減毒流感疫苗，來增加疫苗的產能。以 2009 年爆發的新型流感為例，美國本土藥廠實際只能供應所需的 20% (1.2 億劑)，當時美國衛生部公佈一個耗費 10 億美金的疫苗採購計畫，以確保有足夠的疫苗讓美國民眾來施打。其他各國也相繼採用類似的方法收購疫苗。由於 2009~2010 年北半球大部分季節流感疫苗的生產已近完成，當時全球各大藥廠六個月中只能生產兩億五千萬劑疫苗，供應歐美國家為優先考量；而且因為各國積極搶購疫苗，造成全球疫苗市場明顯出現賣方市場之情勢，價格亦明顯揚升，隱然有疫苗戰爭 (Vaccine War) 之態勢。WHO 建議在 2010 年時，高危險群接種率需達 75%，以全世界高危險群人口 12 億人論，總計需求量將達 9 億劑，遠超過目前所能供給的生產量，加上新型流感擴散的趨勢，造成流感疫苗的需求

量擴大，專家預估新型流感還會持續肆掠，如無有效的防疫政策，恐將造成大流行。所以預計整體疫苗的施打率，將會隨著新型流感的威脅而逐年增加。

結論與展望

2009 年低致死率新型流感狂襲全球，防疫政策被廣泛討論，部分議題甚至存有爭議，唯獨疫苗在防疫上可扮演之重要性一致被各方肯定。疫苗對防疫而言，是最根本、經濟且最具長遠性的對策。二十一世紀將是人類面對新型疾病的一個世紀，交通發達助長了病原微生物的傳播、以及傳染性疾病的快速爆發，其中最顯著的就是各種新型的流行性疾病，因此疫苗變成一個國家防疫最重要的武器。疫苗的使用既然那麼重要，每一個進步

的國家都需要有自己製造大量疫苗的能力，這一點台灣可以說是相對的不足。近年來所面臨一波波新型流感疫情，在疫情發生疫苗取得不易的情形下，更凸顯國家具有疫苗自製能力的重要性。

參考文獻

1. 認識 H1N1/H5N1 新型流感 (2009)，第四版，國家衛生研究院流感研究小組。
2. WHO influenza virus website. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/>
3. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al: Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172.
4. 國光生物科技股份有限公司，A (H1N1) 新型流感疫苗專區 <http://www.adimmune.com.tw/news.php?act=view&no=25>
5. Genzel Y, Reichl U: Continuous cell lines as a production system for influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1681-92