新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

114年6月 第195期

淺談疫苗佐劑

黃國軒 吳奕璋

一、前言

疫苗是預防疾病的利器，其核心不外乎是將身體暴露在不具備致病能力的抗原中，進而誘導細胞產生一連串的免疫反應，最終達到降低感染或發生重症的風險，但疫苗並非只有抗原，要讓疫苗可供接種，都一定要添加賦形劑。有的疫苗甚至會因為抗原免疫反應不佳而加入其他成分加強其作用，或抗原本身容易引起不良反應，透過添加物以減少疫苗內抗原的量，而具有這些功能的就是所謂的佐劑。

二、含佐劑疫苗簡介

目前國內領有許可證的疫苗許多都含有佐劑(表一)。目前國內疫苗添加的佐劑可簡單區分為：

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

淺談疫苗佐劑
.....黃國軒 藥師 P1
新藥介紹-多靶點TKI Ponatinib
.....江文心 藥師 P7
新光吳火獅紀念醫院113年4月、114年5月
藥品異動總覽.....編輯室 P12
藥物不良反應相關公告...編輯室 P15

鋁鹽、類鐸受體促效劑佐劑(Toll-like receptors agonist; TLR agonist adjuvants)、微粒佐劑(Particulate adjuvant)、乳劑佐劑(Emulsion adjuvants)。值得注意的是，有添加佐劑的疫苗中沒有活性減毒疫苗(Live attenuated vaccine)，主要是因為活性減毒疫苗含有完整抗原，其組成較為複雜，且當中就可能包含了細胞膜、脂質、蛋白質、寡核苷酸等，本身就具有刺激免疫反應的效果，因此就不須再額外添加佐劑。

三、佐劑簡介[3]

1. 鋁鹽：

鋁鹽是使用經驗最久的佐劑[4]，1926年Alexander T. Glenny的團隊就發現在白喉類毒素(diphtheria toxoid)中加入鋁鹽可以顯著的增強免疫反應，後續在1930年代鋁鹽就開始被添加在白喉

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

表一、國內領有許可證之含佐劑疫苗與其佐劑[1]	
疫苗商品名	佐劑(根據仿單資料)[2]
安在時B型肝炎疫苗	氫氧化鋁水合物
新赫寶克	水合氫氧化鋁
"唯德"不活化A型肝炎疫苗	羥基磷酸鋁硫酸鹽(amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate)
嬰護寧五合一疫苗	氫氧化鋁水合物
嬰護寧安痺威疫苗	氫氧化鋁水合物
補施追疫苗	氫氧化鋁水合物、磷酸鋁
嬰護寧六合一疫苗	氫氧化鋁水合物
嘉喜[四價人類乳突病毒(第6,11,16,18型)基因重組疫苗]	非晶形羥基磷酸鋁硫酸鹽(Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate; AAHS)
補施追安痺威疫苗	氫氧化鋁水合物、磷酸鋁
安打星三合一補追疫苗	磷酸鋁
保蓓TM人類乳突病毒第16/18型疫苗	AS04
雙伏威肺炎鏈球菌十價接合型疫苗	磷酸鋁
沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗	磷酸鋁
安拓伏腸病毒71型疫苗	氫氧化鋁
恩穩健腸病毒71型疫苗	磷酸鋁
潘多星五合一疫苗	二水合氫氧化鋁(aluminium hydroxide, dihydrate)
安唯心A型肝炎疫苗(兒童用)	水合氫氧化鋁
泰多星四合一疫苗	水合氫氧化鋁
嘉喜[九價人類乳突病毒(第6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型)基因重組疫苗]	非晶形羥基磷酸鋁硫酸鹽(Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate; AAHS)
哈多星六合一疫苗	水合氫氧化鋁
必思諾B型腦膜炎雙球菌疫苗	氫氧化鋁
欣剋疹帶狀疱疹疫苗	$AS01_B$
肺恩賜肺炎鏈球菌十五價結合型疫苗	磷酸鋁
輔流安四價流感疫苗	MF59C.1
欣剋融呼吸道融合病毒疫苗	$AS01_E$
吸著破傷風類毒素疫苗	磷酸鋁

破傷風百日咳 (diphtheria, pertussis and tetanus) 疫苗中，時至今日鋁鹽已經被廣泛的使用在A型肝炎疫苗、B型肝炎疫苗、侵襲性b 型嗜血桿菌(Haemophilus influenzae type b)疫苗、肺炎鏈球菌(pneumococcus)疫苗與人類乳突病毒(human papilloma virus; HPV)疫苗中。

目前最常使用的鋁鹽為氫氧化鋁與磷酸鋁，其可以吸附抗原並且持續穩定地釋放抗原，提高抗原的生體可用率並增強抗原呈現。此外鋁鹽會誘導注射部位的細胞損傷，促進局部的發炎反應，釋放宿主DNA或尿酸，這些分子會作為損傷相關分子模式(damage-associated molecular patterns; DAMPs)活化免疫反應路徑，如：嗜中性球(neutrophil)聚集、發炎性細胞激素(inflammatory cytokine)釋放[5]等，進而增強抗原的免疫反應效果。

2. AS04[6]

AS04全名為Adjuvant System 04，分類上屬於類鐸受體促效劑佐劑(TLR agonist adjuvants)，國內目前使用在保蓓TM人類乳突病毒第16/18型疫苗上。AS04由氫氧化鋁吸附3-O-desacyl-4'- monophosphoryl lipid A (MPL)組成，鋁鹽在此佐劑中同樣扮演免疫刺激與抗原遞送的角色。MPL則是作為類鐸受體4(Toll-like receptor 4; TLR4)的促效劑(agonist)，當TLR4受到刺激後會提高核因子活化B細胞κ輕鏈增強子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NF-κB)的轉錄活性，進而增加下游前發炎性細胞激素(proinflammatory cytokine)生成，最終使得抗原特異性T細胞(Antigen specific T cells)的活性增加。此外在體外試驗中也發現MPL具有刺激抗原呈現細胞的作用，以上這些都有助於增加局部的免疫反應，加強抗原作用。

3. MF59[7]

MF59分類上屬於乳劑佐劑，為水包油的乳劑(oil-in-water emulsion)，國內目前使用在輔流安四價流感疫苗上。MF59是以角鯊烯(Squalene)作為分散質(dispersed phase)，並以Tween 80與Span 85包覆穩定。MF59透過C-C motif chemokine receptor 2(CCR2)、Intercellular Adhesion Molecule 1(ICAM-1)路徑活化免疫，其會促使細胞生成C-C motif chemokine ligands (CCL)2, CCL3, CCL4與介白素-8(interleukin 8; IL-8)等細胞激素，使得免疫細胞聚集，增強局部的免疫反應。此外，MF59也可以刺激單核球衍生樹突細胞(monocyte derived dendritic cells; Mo-DCs)，Mo-DCs作為抗原呈現細胞也可以增強輔助性T細胞的反應，這些路徑都對於免疫反應具有正面的促進效果，增強抗原造成的免疫反應。

四、效果差異-流感疫苗

1. 簡介

目前國內可供接種的疫苗在相同抗原類型的情況下都會統一添加或是不添加佐劑，只有流感疫苗有區分有佐劑與無佐劑，故本段落僅討論流感疫苗添加佐劑後之差異。113年度的流感疫苗僅輔流安四價流感疫苗有佐劑，其他疫苗皆為無佐劑疫苗，相比於其他流感疫苗，輔流安四價流感疫苗添加了

MF59C.1。由於添加佐劑後增強其抗原刺激免疫反應的能力，故衛福部食藥署核准本疫苗接種對象也與其他疫苗不同(表二)。

表二、113年度國內可供接種之流感疫苗[1,2]

疫苗商品名	疫苗種類	抗原來源	佐劑	核准接種對象
伏適流	去活化疫苗	雞蛋胚胎繁殖	無	6個月以上
"安定伏"裂解型四價流感疫苗	去活化疫苗	雞蛋胚胎繁殖	無	3歲以上
高端四價流感疫苗	去活化疫苗	雞蛋胚胎繁殖	無	3歲以上
菲流達四價流感疫苗	去活化疫苗	雞蛋胚胎繁殖	無	6個月以上
輔流威適流感疫苗	去活化疫苗	MDCK細胞培養	無	6個月以上
輔流安四價流感疫苗	去活化疫苗	雞蛋胚胎繁殖	MF59C.1	65歲以上

2. 文獻回顧

目前已有許多針對MF59佐劑添加在流感疫苗中的臨床試驗與研究，也有系統性回顧與統合分析(systematic review and meta-analysis; SR-MA)的發表， 一篇2020發表的SR-MA8，旨在解答對6個月以上的健康人類接種添加MF59佐劑的流感疫苗，其血清轉換率(seroconversion rate)與血清保護率(seroprotection rate)跟無佐劑流感疫苗相比是否有差異。文章共收納了17篇的隨機分派對照試驗(randomized controlled trials; RCT)，多數為接種單價流感疫苗之研究，統合後發現添加MF59佐劑之疫苗，其血清轉換率與血清保護率整體較無佐劑疫苗高，顯示添加MF59佐劑的流感疫苗可以引起較好的免疫反應，且對於成人及老人免疫反應也明顯高於無佐劑疫苗(表三、表四)。

表三、MF59佐劑流感疫苗與無佐劑流感疫苗之免疫反應

	風險比(risk ratio; RR)	95%信賴區間
A型H1N1血清轉換(seroconversion)	1.14	1.04-1.24
A型H1N1血清保護(seroprotection)	1.12	1.01-1.25
A型H3N2血清轉換	1.10	0.97-1.25
A型H3N2血清保護	1.15	0.87-1.52
B型血清轉換	1.22	1.02-1.45
B型血清保護	1.06	0.99-1.13

表四、MF59佐劑疫苗與無佐劑疫苗在不同年齡族群之血清轉換率		
	風險比(risk ratio; RR)	95%信賴區間
健康兒童(6個月至6歲)	1.03	0.91-1.15
健康成人(7至64歲)	2.10	1.28-3.44
健康老年人(64歲以上)	1.26	1.10-1.44

另外也有針對65歲以上族群所進行的隨機分派試驗9，研究主要比較添加MF59佐劑的3價流感疫苗在此族群中的安全及有效性是否不劣於或優於未添加佐劑的3價流感疫苗，研究共收納7109位受試者，以1:1的比例進行隨機分派，分別接種1劑adjuvanted trivalent influenza vaccines (aTIV)或Non-adjuvanted trivalent influenza vaccines(TIV)。21天後檢測受試者的免疫反應，在主要目標(Primary objectives)中與疫苗保護力相關的指標：平均抗體效價(geometric mean titres, GMT)、血清轉換率(seroconversion rates)，在aTIV組均優於TIV組(表五)，在安全性方面兩組不良反應發生率都相當低，雖然統計下來aTIV組發生人數略高於TIV組，但大多為輕度至中度不良反應，整體而言，本試驗也證實了在年長族群使用含佐劑之流感疫苗可以誘發更強的免疫反應，且不會大幅地提高不良反應發生。

表五、接種後第21天aTIV組與TIV組之GMT與血清轉換率比較		
病毒株	GMT比值 (95%信賴區間)	血清轉換率差值 (95%信賴區間)
A/H1N1	1.40 (1.32-1.49)	9.2 (7.1-11.3)
A/H3N2	1.61 (1.52-1.70)	12.7 (10.5-14.9)
B	1.15 (1.08-1.21)	5.2 (3.0-7.4)

五、結論

佐劑的添加可以增加抗原免疫反應的強度，如果在相似抗原的情況下，可以使免疫功能較弱的族群獲得較佳的反應，且免疫功能較弱的族群往往也是較容易受到傳染性疾病影響的族群，能夠提高疫苗在此族群的免疫反應就可能提高疫苗效果或保護力，對疾病的預防產生更大的作用。在將來可能還會有其他新興傳染病的產生，除了疫苗本身外，佐劑的添加也可能促使更有效或更安全的疫苗產生，讓我們在面對這些疾病時有更多更有效的選擇。

六、參考資料

1. 衛生福利部食品藥物管理署西藥許可證查詢Retrieved November 6, 2024, form https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch
2. 藥品仿單查詢平台。西藥品仿單資料查詢 Retrieved November 6, 2024, form https://mcp.fda.gov.tw/
3. Tingmei Zhao, Yulong Cai, Yujie Jiang, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. Signal Transduction and Targeted Therapy (2023) 8:283.
4. Dennis Christensen. Vaccine adjuvants: Why and how. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 12(10), 2709–2711.
5. J. Stephen, H. E. Scales, R. A. Benson, D. Erben, et al. Neutrophil swarming and extracellular trap formation play a significant role in Alum adjuvant activity. Vaccines 2, 1 (2017).
6. Arnaud M. Didierlaurent, Sandra Morel, Laurence Lockman, et al. AS04, an Aluminum Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity. J Immunol 15 November 2009; 183 (10): 6186–6197.
7. Eun-Ju Ko, Sang-Moo Kanga. Immunology and efficacy of MF59-adjuvanted vaccines. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 14(12), 3041–3045.
8. Jing Yang, Jiayou Zhang, Tian Han, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020 Feb;99(7):e19095.
9. Sharon E. Frey, Mari Rose Aplasca-De Los Reyes, Humberto Reynales, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. Vaccine. 2014 Sep 3;32(39):5027-34.