



疫苗研發的臨床參考要點

王亞蕾¹

前言

近年來，國內對疫苗類產品的研發與研究愈趨重視。國內關於疫苗類產品的法規，主要依據民國 91 年公告之「藥品查驗登記審查準則 - 疫苗類藥品之查驗登記」，該公告中所定義之「疫苗類藥品」，係指由免疫抗原組成的藥品，經由人體投與後可刺激免疫系統，對疾病或感染源產生預防、改善或治療的效果。公告中對於疫苗的化學、製造和管制部分所應檢附的資料，有詳細的說明；然而，該公告未著重疫苗研發以及審查過程中臨床的考量。

目前，國際上對於疫苗類產品的臨床考量，主要參考 WHO 指引(WHO guidelines on clinical evaluation of vaccines)，該指引主要針對疫苗研發過程以及審查中臨床部分的考量；也提供不同研發階段須要蒐集的臨床資訊建議。指引自 2001 年公告至今，已經歷多次改版，目前最新的版本為 2017 年公告。本文將介紹該指引中關於疫苗研發的臨床部分，並且輔以國內外疫苗審查的經驗，提供疫苗研發過程中臨床部分的參考。

一、疫苗臨床試驗概論

在新疫苗研發階段的早期，應了解該疾病在接種對象族群的流行病學，包括其發生率、盛行率、傳染率。且在人體臨床試驗開始之前，應有足夠的非臨床資料，以支持非臨床前安全性和療效；這些非臨床資料的目的在於提供疫苗的免疫反應模式、疫苗效果的理論基礎，(如動物抗病原模式, animal challenging model)、人體使用劑量的建議、以及可能的安全性訊號。

疫苗的臨床試驗中，重要的是要能夠闡明疫苗與施打疫苗的受試者間的免疫反應，確認適當的施打劑量，證明疫苗的療效或是免疫反應的程度，提供疫苗的安全性資料，以及評估與其他疫苗共同施打的影响。疫苗的臨床試驗，基本上仍應依第一期、第二期及第三期之順序循序進行。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



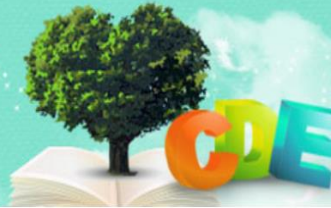
台灣藥物法規
資訊網法規公告



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

1. 第一期臨床試驗

第一期臨床試驗的主要目的，在於評估疫苗於人體的安全性及耐受性，另外，亦可收集初步的免疫原性(immunogenicity)資料。

通常第一期臨床試驗會納入較少人數的受試者。與其他藥物研發類似，疫苗的第一期臨床試驗，尤其是首次的人體臨床試驗，建議納入健康且免疫功能健全的成人受試者，待疫苗施打於成人的初步安全性資料確立之後，才進入較大年齡兒童的臨床試驗。

在試驗設計上，多數的第一期臨床試驗設計較常為開放性設計，可採用單一劑量組別或多劑量組別設計；若採用多劑量組別設計，不同劑量組別的初步免疫原性資料將有助於評估後續臨床試驗的劑量選取。第一期臨床試驗可不設置對照組，但若設有對照組，則將有助於更客觀的評估安全性。在試驗的安全性部分，由於在第一期臨床試驗進行前，疫苗的安全性資料十分有限，建議應該更頻繁地追蹤受試者可能的不良反應。

2. 第二期臨床試驗

第二期臨床試驗的目的，為進一步探討疫苗產品的免疫原性與安全性，以找出目標族群(target population)的最適劑量、投予方式及投予時程。

相較於第一期臨床試驗，第二期臨床試驗將納入較多受試者。一般來說，第二期臨床試驗建議納入日後該疫苗施打的目標族群。針對施打族群年齡廣泛的疫苗，通常在第二期臨床試驗中會採用年齡降階(age de-escalation)的方式；但在某些情況下，若預期該疫苗對某個中間年齡族群的保護力十分小，則可跳過該年齡族群。

在第二期臨床試驗中，建議應採多個劑量組別、隨機分配、對照、平行設計，通常會採取劑量上升(dose ascending)的方式來進行，以利同時評估不同劑量的免疫原性與安全性。第二期臨床試驗主要的評估指標為免疫原性，這可作為後續樞紐試驗中劑量選擇以及劑形選擇的參考；此外，也可於試驗中收集疫苗療效初步資料。

3. 第三期臨床試驗

第三期臨床試驗，尤其是樞紐試驗，主要的目的在於確認疫苗的療效與安全性，以支持疫苗產品的上市。進入第三期臨床試驗之前，應確立疫苗的製程、規格、劑型；試



驗疫苗的批次放行標準應與日後上市後的標準相同。

疫苗樞紐試驗應採前瞻性、隨機分配、雙盲、良好對照設計。若新疫苗執行臨床試驗時，沒有適當的同類疫苗可比較，可採用安慰劑對照，以闡明新疫苗的臨床療效優於安慰劑；若執行臨床試驗時，已有確認療效及安全性的相似抗原疫苗，則可採用該疫苗為活性對照組，此時須注意是否同時設置安慰劑組以作為內部的確效。

若第三期臨床試驗的目的在於證明疫苗的療效，建議宜選擇疾病發生率高之區域執行，並且收納較大規模的受試者，以評估施打後預防疾病的療效與安全性，以及確認疫苗的免疫原性。療效評估的指標應以預防感染，或預防感染引發的疾病為主要療效指標。第三期臨床試驗中應評估免疫原性資料，以瞭解免疫反應與臨床保護力之相關性，同時亦建議應評估施打後長期的療效與安全性。由於疫苗為生物製劑，製程複雜，在本階段的臨床試驗中，建議應確立疫苗批次之一致性(lot-to-lot consistency)。

在進行第三期臨床試驗的樞紐試驗時，可針對未來疫苗可能使用的特殊族群，如懷孕婦女、早產兒等，進行免疫原性試驗；此外，評估試驗疫苗與其他疫苗同時施打，是否會互相干擾的免疫原性試驗，亦可在此階段進行。

4. 上市後的臨床研究/試驗

疫苗上市後，應持續追蹤廣泛施打之下的安全性。針對上市前臨床試驗中發現的特殊安全性議題，則應考慮執行上市後臨床研究/試驗以釐清疑慮。另外，上市後的臨床研究/試驗，也可以用來進一步評估疫苗的效果(effectiveness)。

二、臨床試驗收納族群 (Study Population)

針對不同疾病，目標收納族群的選擇可能會不同，原則上應以易發生病症的年齡族群為主。試驗中首次納入兒童族群時，可考慮採取年齡降階的設計(age de-escalation approach)，亦即先收納年齡較大的兒童，待初步安全性資料確認後，方收納年齡較小的兒童。

臨床試驗中，以下狀況之受試者應予以排除：慢性疾病如心衰竭或腎衰竭患者、懷疑有漸進性神經疾患者、無法控制之癲癇或嬰兒痙攣症(infantile spasm)、接受其他試



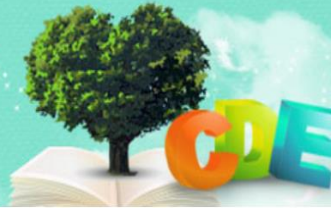
台灣藥物法規
資訊網法規公告



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

驗疫苗者或長期接受全身性類固醇者。在考慮受試者是否可納入試驗時，免疫狀態亦是考慮因子之一，如免疫缺乏者(immunodeficiency)、免疫抑制者(immunosuppression)與早產等，由於免疫狀況不佳，可能無法產生預期的免疫反應。

臨床試驗中的樣本數估算，必須依據流行病學資料，以及前期臨床試驗中得到的初步資料，並且於試驗計畫書中載明統計方法。

三、免疫原性(Immunogenicity)臨床試驗的考量

1. 免疫原性的評估(assessment)

探討疫苗的免疫原性，首先應針對新抗原在人體內引發的免疫反應有完整的了解，自然感染史中的免疫反應也可提供部分的資訊。依據這些資料，來評估臨床試驗中應偵測的最適切抗體種類，以及施打疫苗後檢測抗體的適當時間點。

免疫原性試驗中，應針對不同的施打抗原量，評估免疫反應的程度、抗體出現以及維持的時間；若可行，也建議應檢測功能性抗體，例如針對病毒的中和抗體、或是細菌的 opsonophagocytic antibody 或 serum bactericidal antibody。抗體分析的方法需標準化並經確效，並於臨床試驗計畫書中載明之。在整個研發過程中，建議使用同樣的分析方法，並且於固定的中央檢測實驗室執行。在抗體分析方法中，須注意使用的標準抗原可能會影響偵測的結果。此外，除了針對疫苗使用的抗原檢測其所產生的抗體外，將測量交叉反應抗體的產生，或是檢測疫苗施打後對於野生型(wild-type)菌株或病毒株的抗體等，列作為探索性的指標，將有助於評估疫苗施打後對於流行菌株或病毒株的反應。

2. 免疫反應與臨床保護力的關聯(Immune Correlates of Protection, ICP)

免疫反應與臨床保護力的關聯，以下簡稱 ICP，係指施打疫苗後，產生的體液性抗體(humoral antibody)與臨床保護力之間的關聯。例如，非活性小兒麻痺病毒注射疫苗(IPV)，引發的中和抗體效價 ≥ 8 已知與臨床保護力相關。

目前，ICP 大多是藉由大規模的疫苗療效臨床試驗中的療效與免疫反應資料來推知，並常須配合上市後的長期追蹤來確定。例如肺炎鏈球菌接合疫苗的 ICP，即是綜合數個



大規模臨床療效試驗的統合分析(meta-analysis)而得知。須注意的是，若僅由單一個臨床試驗中特定族群(特定年齡、區域、健康狀態)的療效及免疫原性資料，來推估疫苗的 ICP，這個 ICP 不一定能廣泛應用於不同的區域及族群，或是推估預防相同疾病的其他疫苗之保護力，因此，對於 ICP 的解讀須十分謹慎。

3. 免疫原性試驗設計

在免疫原性試驗中，應詳細收集免疫反應的資料。在整個試驗過程中應規則地採集所有受試者的血清，檢測的時間點至少應包括在施打前及施打後之期間。施打前的抗體資料，有助於判斷受試者是否已經自然感染。施打後檢測抗體的時間選取，應依據非臨床或臨床前期試驗中所得有關該疫苗引發的免疫反應的資訊。

當一個疫苗存在確立的 ICP 時，免疫原性試驗中的主要評估指標，可為血清保護率(seroprotection rate)，亦即血清抗體值超過 ICP 的受試者比例。當一個疫苗不存在確立的 ICP 時，由於缺乏適當的血清抗體閾值(threshold)，因此，應檢測血清陽轉率(seroconversion rate)。若預期施打試驗疫苗後的血清保護力，或者是血清陽轉率非常高(例如在免疫原性非常強的疫苗，或是在疫苗追加接種的試驗中)，在這樣的情況下，應該要使用施打疫苗後血清抗體值幾何平均效價(Geometric mean titers, GMT)，或是幾何平均濃度(Geometric mean concentration, GMC)，方能提供較佳的敏感度。

免疫原性試驗設計應有適當的對照組。若研發新疫苗的同時，已有已上市且確認療效的同類疫苗，而該類疫苗也已有適當的 ICP 可作為替代療效的指標，則建議以已上市疫苗作為對照組，並且應闡明新疫苗的免疫原性不劣於已上市疫苗；若無適當的已上市同類疫苗，則建議設置安慰劑對照組，並且闡明新疫苗的免疫原性優於對照組。

4. 批次一致性(lot-to-lot consistency)臨床試驗

批次一致性臨床試驗之目的為評估疫苗製程的一致性。對於疫苗製造過程中可能存在內生變異性的疫苗產品，或是難以單純使用生物化學方式來確認疫苗製程一致性的疫苗產品，執行批次一致性臨床試驗是十分有幫助的。在批次一致性臨床試驗中，常用的方式為接種不同批次之疫苗，檢測其引發的抗體濃度，比較批次間抗體濃度之比值(geometric mean titer ratio)，該比值之 95%信賴區間應落在事先界定的範圍內。無論



批次一致性臨床試驗之執行與否，皆應注意臨床試驗中所使用的疫苗批次，應能代表上市後的產品。

四、疫苗療效(Efficacy)

疫苗研發過程的主要目標，是要能利用臨床試驗闡明施打疫苗對於預防疾病的保護力。而這個目標通常可藉由執行疫苗療效試驗來達成。

一個疫苗是否必須要執行臨床療效試驗，須要考量多個因素。舉例來說，若疫苗研發時，已有廣泛施打的預防相同疾病的同類疫苗，且這類疫苗過去已經執行過設計良好的臨床試驗來闡明療效，並且已有被公認的證據來支持免疫反應與疫苗療效間的關聯(ICP)時，在這樣的前提下，可考慮使用疫苗引起的免疫原性，作為替代療效指標(surrogate endpoint)，執行具可比性的免疫原性試驗，來銜接已核准且已確認療效的同類疫苗。不過，在這類的免疫原性試驗中，須注意不同的年齡族群、地理區域、流行病學差異等因素是否有可能對於 ICP 帶來影響，若評估可能有影響，則必須小心闡述免疫原性試驗的結果。此外，針對多價疫苗，若免疫原性比對試驗中，試驗疫苗的病毒株種類多於對照疫苗，則針對多出來的病毒株種類及其免疫反應的閾值，可能有須參考其他共同的病毒株資料的情形，這樣的間接推估結果也是需要小心闡述的；7 價肺炎鏈球菌接合疫苗，與 13 價肺炎鏈球菌接合疫苗的免疫原性比對試驗就是一個例子。

若新疫苗研發時，缺乏可比對的同類疫苗，且科學上尚不存在公認的 ICP；或是雖存在與療效有關聯的免疫反應指標，但尚未確立這個關聯性的證據力強度。在這些狀況下，闡明疫苗的療效(efficacy)和效果(effectiveness)仍是十分重要的，因此建議仍要執行疫苗療效試驗，來支持新疫苗的保護力。

然而，在某些特殊狀況下，如疾病發生率甚低，導致疫苗療效試驗窒礙難行，且又不存在確認的 ICP，這時應盡量從非臨床動物試驗、類似疫苗的經驗、人類挑戰性研究(human challenge trials)等，來尋找可支持疫苗療效的資料，或是推估可能的 ICP。舉例來說，針對 *N. meningitides* group B 引起的流行性腦膜炎，由於發生率甚低且多為散發病例，難以執行大規模的疫苗臨床療效試驗，但針對流行性腦脊髓膜炎疫苗的 ICP，又僅在其他血清群(A、C、W135、Y)的疫苗中獲得證實，因此，*N. meningitides* group B 引起的流行性腦脊髓膜炎新型疫苗(如 Bexsero® 及 Trumenba®)，是參考其他血清



群的流行性腦脊髓膜炎疫苗之建議血清殺菌活性(serum bactericidal activity)·執行免疫原性試驗而在美國獲得核准。因此·針對這類的特殊狀況·建議應在疫苗研發早期與法規單位溝通·以達成後續臨床試驗的共識。

1. 疫苗療效試驗設計

在探討疫苗療效試驗設計之前·有一些名詞的定義須要區別：

- 疫苗療效(vaccine efficacy)：係指因施打疫苗而引發的疾病保護力·通常需要執行具對照組的疫苗療效試驗·以評估該疫苗的保護力。
- 疫苗效果(Vaccine effectiveness)：係指特定族群廣泛施打疫苗後·獲得的保護效果·包括直接保護力(如施打疫苗後產生足夠的抗體)·以及間接保護力(未施打疫苗的人由於群體免疫而得到間接保護)。疫苗效果受很多因素影響·包括目標族群的免疫狀態·所對抗疾病的流行病學因子等。

疫苗療效確認試驗的設計通常應為隨機分配·對照設計·以評估施打疫苗的受試者·相較於未施打疫苗的受試者之疾病發生率。若試驗執行時·沒有已上市的同類疫苗·或是同類疫苗並非常規接種疫苗·則選擇安慰劑為對照組是一種可行的作法。執行試驗的區域若有較高的疾病盛行率·則較有利於療效試驗中病例的偵測。

臨床試驗中·所有受試者療效的主要分析(primary analysis)·應在施打完最後一劑疫苗後固定的時間內執行·亦可採用病例驅動方式(case-driven approach)來決定主要分析的時間。但療效分析之後·仍建議持續進行個案的疾病探查(ascertainment)·以利了解疫苗的保護力·是否隨時間消退(waning protection)。

2. 療效試驗的評估指標(Endpoints)

療效確認試驗·建議應以預防臨床疾病的發生為主要療效指標·由於感染且發病是評估疫苗療效的重要指標·因此·在臨床試驗階段需事先定義診斷的方法(臨床標準及/或實驗室標準)。確診方式應為專一性高的方法·且分析工具需經過確效。此外·有些感染可能導致不同程度的臨床疾病表現·(例如·流行性感胃病毒可能引發流行性感胃或是流行性感胃併發重症)·因此·主要療效指標須依據欲宣稱的適應症來明確定義。



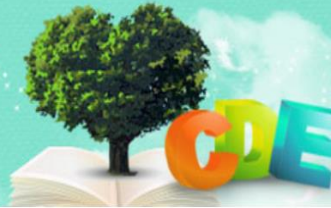
台灣藥物法規
資訊網法規公告



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

疫苗的療效，或是疫苗的保護力，定義為「接種疫苗之後減少的感染風險」。依照接種疫苗與未接種疫苗族群發生「感染引起之病症」機率，可計算疫苗療效(vaccine efficacy)，計算方式如下：

$$\text{Vaccine efficacy} = \left(\frac{I_u - I_v}{I_u} \right) \times 100\%$$

I_u : incidence in unvaccinated population,

I_v : incidence in vaccinated population

疫苗臨床試驗中也建議針對重要的療效評估項目，訂定次要療效指標，例如不同型別的致病原引發的感染，野生菌株/病毒株或是非疫苗株的感染，感染引發的嚴重疾病，感染的期間(如症狀持續期間或是病毒排出期間)。

五、疫苗的安全性資料

1. 疫苗上市前的安全性資料

疫苗臨床試驗中，對於非臨床資料所觀察到可能的安全議題，需特別注意，且應在第一、二、三期臨床試驗中加以評估。

關於臨床試驗提供的安全性人數部分，一般來說，3000 人的安全性資料可提供 95% 的機率偵測到發生率 1/1000 之不良事件。不過，一個研發中的疫苗是否有與其相似的已核准疫苗，或是否有可能在特定族群，引發特訂的安全性風險等因素，都有可能影響疫苗臨床試驗中需要的安全性人數。因此，建議應事先與法規單位，討論疫苗臨床試驗中所需的安全性人數。

疫苗臨床試驗中不良事件(adverse event)的評估應包括設定記錄不良事件(solicited adverse events)以及非設定記錄不良事件(unsolicited adverse events)；設定記錄的不良事件主要應分為局部性(例如，局部疼痛、局部紅腫)與全身性(例如，發燒、嘔吐、倦怠、頭痛、過敏性反應)，這些不良事件的定義、評估方式以及追蹤的時間，應於臨床試驗計畫書中事先定義，以確保能記錄到這些不良事件的資訊。一般來說，臨床試驗執行中，應於注射疫苗後 20 到 60 分鐘之間密切觀察，以偵測立即發生的不



良反應；由於大多數的設定記錄不良事件，多發生在接種疫苗後數天內，因此，應在注射每一劑疫苗後，至少收集七天內的設定記錄不良事件(solicted adverse events)。非設定記錄不良事件，則應在整個臨床試驗期間記錄。安全性試驗追蹤期，建議至少為施打最後一劑疫苗後的六個月內。

實驗室檢查部分，針對含有活性病原體的疫苗(包括活性減毒疫苗或是使用活性病毒作載體的疫苗)，應在試驗中安排與活性病原體相關的安全性分析，例如檢測受試者病毒血症的持續時間，或是評估排出病毒的持續時間，以及評估是否可能在體內產生疫苗株與野生型的基因重組。至於其他藥品臨床試驗中常規的實驗室檢查(例如血液生化檢查、血球計數等)，在疫苗的臨床試驗中通常為非必須項目，但可考慮針對特殊的項目進行檢測。

此外，安全性試驗設計上須注意，若疫苗的接種需投予第 2 或第 3 劑，在接受下一劑疫苗前，應詢問對前一劑疫苗的反應，並界定後續接種疫苗的禁忌症，例如在給予第 1 或第 2 劑後出現嚴重反應(如神經學反應)、或在 48 小時內出現體溫上升至 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ，或在 48 小時內出現全身性過敏反應等。對嚴重不良事件(serious adverse event)須主動加以監測。

2. 疫苗上市後的安全性監控

疫苗上市後的安全性監控目的，在於偵測臨床試驗中無法發現的罕見不良反應。一般來說，與藥品相同，疫苗上市後會有常規的藥物監視(pharmacovigilance)，例如被動式監視，但是否需要額外執行其他的藥物上市後安全性監控，如主動式監視、上市後觀察性研究等，則應視疫苗在臨床試驗中，是否有額外的安全性風險訊號而定。此外，除了疫苗抗原本身的安全性之外，疫苗中的佐劑所引起的安全性訊號，以及與其他疫苗共同施打的安全性，也是上市後安全性監控的內容之一。

結語

疫苗的研發過程十分冗長且複雜，隨著生物科技的進展，更多種類的疫苗製程也在發展中，本參考要點僅羅列出目前在科學性概念上的疫苗臨床研發重點，然而，針對特殊疫苗或是特殊施打狀況的考量，仍鼓勵應儘早與傳染病防治單位以及法規單位溝通。



參考資料

1. WHO Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectation; TRS 1004, Annex 9
2. EMA Guideline on clinical evaluation of new vaccines (Draft), 2018
3. FDA General principles for the development of vaccines to protect against global infectious disease, 2011
4. 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記
5. WHO Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications (WHO/IVB/13.01), 2013
6. EMA Guideline on influenza vaccines, Non-clinical and clinical module. 2016
7. WHO Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated), Annex 3
8. WHO Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, Annex3
9. BEXSERO (Meningococcal Group B Vaccine) USFDA public review report
10. TRUMENBA (Meningococcal Group B Vaccine) USFDA public review report
11. 流行性腦脊髓膜炎之流行趨勢及疫苗在防疫上的角色。陳素幸等。疫情報導 2016年2月23日第32卷第4期