



腸病毒疫苗臨床研發策略指導原則

第一版

中華民國 107 年 11 月 20 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

目錄 (Table of Contents)

1. 通論	2
1.1 前言.....	2
1.2 疾病概論.....	2
2. 腸病毒疫苗臨床試驗概論	2
2.1 第一期臨床試驗.....	3
2.2 第二期臨床試驗.....	3
2.3 第三期臨床試驗.....	3
3. 腸病毒疫苗臨床試驗的特殊考量	4
3.1 臨床試驗收納族群 (Study Population)	4
3.2 免疫原性(Immunogenicity).....	4
3.2.1 免疫原性的評估(assessment)	4
3.2.2 免疫原性試驗設計.....	4
3.3 疫苗療效.....	5
3.3.1 療效試驗設計.....	5
3.3.2 療效試驗的評估指標(Endpoints).....	5
3.4 疫苗上市前的安全性資料.....	6
4. 腸病毒 71 型疫苗的上市要求	6
4.1 加速核准機制.....	7
4.2 腸病毒 71 型疫苗的試驗設計建議與上市要求.....	7
4.3 上市後要求.....	7
5. 參考文獻	8

本指導原則係參考 WHO “Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. (Technical Report Series No.1004, 2017)”⁽¹⁾ 及 EMA” Draft Guidelines on clinical evaluation of vaccines – Revision 1” (2018)⁽²⁾ 規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法，並非政府機關所發佈之法規。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信寄至電郵 feedbackbox@cde.org.tw

1. 通論

1.1 前言

本指導原則僅涉及不活化腸病毒疫苗研發策略中臨床試驗部分，將著重於疫苗研發過程中，臨床試驗需注意的事項；以及新疫苗申請時臨床評估的考量。

目前國際上並無不活化腸病毒疫苗相關之法規與準則，本指導原則主要參考我國查驗登記相關準則與公告，包括「藥品查驗登記審查準則」、「藥品查驗登記審查準則-疫苗類」、「新藥查驗登記加速核准機制」；以及國際上的相關準則，包括 WHO 之「Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations」，EMA 之「Guideline on clinical evaluation of vaccines」。

1.2 疾病概論

腸病毒為一群病毒的總稱，皆屬於 *picornaviridae*，為單股 RNA 無外套膜(non-enveloped) 病毒。包括小兒麻痺病毒、克沙奇病毒、伊科病毒及腸病毒等。依據病毒學基因序列分析結果，可將腸病毒分為 A、B、C、D (enterovirus A、B、C、D) 等 4 種 species，而每一種腸病毒又有多種血清型，可分為一百種以上的型別。腸病毒適合在潮濕溫暖的環境下生存，臺灣全年都有感染個案發生，所以腸病毒感染症儼然已是台灣地方性的流行疾病之一。不同型別的腸病毒在感染人體後可能引發不同疾病，個體間感染後的差異性大，可從無症狀感染或輕微症狀，到嚴重神經學症狀及其後遺症。幼童為感染併發重症及死亡之高危險族群。目前，我國以感染腸病毒 71 型最容易導致嚴重的併發症；此外，克沙奇 B 型病毒及伊科病毒在新生兒的感染可能引發致命的心肌炎、肝炎、腦炎等。近幾年國際間陸續發生流行疫情的腸病毒 D68 型，感染後亦可能引起嚴重的呼吸道或神經系統症狀。

2. 腸病毒疫苗臨床試驗概論

腸病毒疫苗的臨床試驗，基本上仍應依第一期、第二期及第三期之順序循序漸進。在研發階段的早期，應了解該型別腸病毒在接種對象族群的流行病學，包括其發生率、盛行率、傳染率。在人體臨床試驗開始之前，應有足夠的非臨床試驗資料，支持臨床前安全性和療效；這些非臨床試驗資料須能提供疫苗的免疫反應模式、人體使用的劑量建議、以及可能的安全性訊號。

以下概論疫苗臨床試驗各期的目的及精神。

2.1 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。與其他藥物及疫苗研發類似，腸病毒疫苗第一期臨床試驗，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，待收集該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為開放性設計，可採用單一劑量組別或多個劑量組別設計；若採用多個劑量組別設計，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。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，建議應該較頻繁的追蹤受試者可能的不良反應。

2.2 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，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，目標族群將以兒童為主。由於我國屬腸病毒流行區域，為避免影響免疫原性的評估，臨床試驗中以收納未感染過的兒童為佳；若無法僅收納未感染過的兒童，則須謹慎判讀第二期臨床試驗中的免疫原性結果。

在第二期臨床試驗，建議應採多個劑量組別、隨機分配、對照、平行設計，以利評估不同劑量的免疫原性與安全性；此階段亦建議應探討佐劑對於免疫原性及安全性的影響。第二期臨床試驗主要的評估項目為免疫原性；然也可初步收集疫苗療效資料。

2.3 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。

第三期臨床試驗將收納更大規模的受試者，以評估施打後預防腸病毒感染的療效及安全性，並且同時確認疫苗的免疫原性。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，此時需注意是否需要同時設置安慰劑組以作為內部確效用。

療效評估的指標應以「腸病毒引起之疾病」為主要療效指標。目的為證明腸病毒疫苗優於安慰劑之療效(superiority)。同時，第三期臨床試驗中亦應收集免疫原性資料，以評估免疫反應與臨床保護力之相關性。並且建議應評估施打後長期的療效與安全性。

疫苗為生物製劑，製程複雜，在本階段的臨床試驗中，建議應評估疫苗批次之一致性(clinical lot-to-lot consistency)。常用的方式為接種不同批次(如三批)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)，該比值之信賴區間應落在事先界定的範圍內。

3. 腸病毒疫苗臨床試驗的特殊考量

3.1 臨床試驗收納族群 (Study Population)

針對不同的腸病毒型別，目標收納族群的選擇亦可能不同，原則上應以易發生重症的年齡族群為主。例如，腸病毒 71 型目標族群可考慮 1.5 個月至 6 歲之幼兒。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、無法控制之癲癇或嬰兒痙攣症(infantile spasm)、有接受其他試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)與早產兒由於免疫狀況不佳，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。

3.2 免疫原性(Immunogenicity)

3.2.1 免疫原性的評估(assessment)

探討腸病毒疫苗的免疫原性時，首先應對新的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參考依據。此外，應針對不同的抗原量、種類(class and subclass)探討功能性抗體的量、抗體出現以及維持的時間、交叉反應抗體的產生。

目前認為腸病毒疫苗引發的中和性抗體(neutralizing antibody)為功能性抗體，因此免疫原性的評估方式以檢測中和性抗體為主。檢測的抗體應針對疫苗病毒株；但亦鼓勵額外檢測目前流行的其他病毒株之中和抗體，以利了解疫苗的交叉保護力，以及推估施打疫苗對目前流行病毒株的免疫反應。此外，由於目前並未確立腸病毒疫苗引發的總免疫球蛋白(total immunoglobulin G)與功能性抗體之間的關係，因此免疫原性試驗中不宜以總免疫球蛋白(total immunoglobulin G)取代中和性抗體(neutralizing antibody)。

中和性抗體的分析方法(neutralization assay)需標準化並經確效，並於臨床試驗計畫書中載明。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。如果該免疫原性結果將作為查驗登記的重要依據，則檢測方法的確效結果需經法規單位認可。上述的確效要求僅針對疫苗病毒株中和抗體，額外檢測的非疫苗病毒株則不要求確效。此外，應盡可能找尋是否有國際通用的標準抗體以及標準抗原，若無可使用的標準抗體/抗原，則建議應建立內部標準品。

3.2.2 免疫原性試驗設計

免疫原性試驗設計中應有適當的對照組。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替代性療效指標，則新疫苗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。

在免疫原性試驗中，以及在樞紐試驗中，應詳細收集免疫反應的資料，並規則地採集所有受試者在整個試驗過程中的血清，檢測的時間點至少應包括在施打前及施打後收集。

施打前的抗體資料有助於判斷受試者是否已經自然感染，這可能影響試驗中後續的血清陽轉率(seroconversion rate)以及抗體的幾何平均效價(Geometric mean titers, GMTs)。施打後檢測抗體的時間選取，應依據非臨床試驗或臨床前期試驗中對於該疫苗引發的免疫反應之瞭解。

3.3 疫苗療效

疫苗療效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。

若新疫苗研發時，已有廣泛施打的同類疫苗，或是該疾病發生率甚低，導致臨床療效試驗的執行在實務面上不可行，則可考慮使用疫苗引起的免疫原性作為替代療效指標(surrogate endpoint)；該替代療效指標與疫苗療效間的關聯(Immune correlate of protection)，必須有已建立且被公認的證據支持，例如整合分析上市前大規模的臨床療效試驗中的免疫原性資料，以及上市後長期的流行病學追蹤研究。若科學上尚不存在公認的替代性療效指標，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是否足以支持該免疫反應指標作為替代療效的評估指標。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。

針對腸病毒疫苗，由於目前雖認為免疫反應指標與臨床保護力間有關聯性，但這個關聯性的證據力強度尚未確立，因此，現階段腸病毒疫苗的臨床試驗中，疫苗的療效證據仍是不可或缺的。

3.3.1 療效試驗設計

療效確認試驗的設計通常應為隨機分配、對照設計，以闡明施打腸病毒疫苗後相較於未施打疫苗的疾病發生率。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可行的。執行試驗的區域若有較高的腸病毒疾病盛行率，則較有利於療效試驗中病例的偵測。

臨床試驗中，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)。

3.3.2 療效試驗的評估指標(Endpoints)

療效確認試驗建議應以「腸病毒引起之疾病」為主要療效指標，由於感染且發病是評估疫苗療效的重要方式，因此在臨床試驗階段須事先定義診斷的方法。首先，感染個案的偵測(case detection)需要足夠的敏感度，應事先依據該腸病毒型別的可能臨床症狀來定義有症狀患者；這些被偵測到有症狀的患者，須經實驗室檢測確定為該腸病毒型別感染者，該確診方式應為專一性高的方法，且分析工具需經過認證。

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「腸病毒引起之病症」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

對於接種腸病毒疫苗之受試者，亦應追蹤並記錄其發生腸病毒重症之機率，以評估對於腸病毒重症之預防效果，此為療效的重要指標，建議列為次要療效指標之一。

3.4 疫苗上市前的安全性資料

腸病毒臨床試驗中，應定期監測不良事件。應考慮設立 DSMB (data safety monitoring board)，以確保試驗中有適當的安全監測。不良事件需依據標準的命名及分類系統(例如 ICH MedRA)。

疫苗臨床試驗的不良事件(adverse event)評估包括設定記錄的不良事件(solicited adverse events)以及非設定記錄的不良事件(unsolicited adverse events)；誘發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)，評估方式須事先確立。對於臨床前資料所觀察到可能的安全議題，需特別注意。對於幼兒族群進行臨床試驗時，幼兒接受疫苗後的所發生的不良事件應由父母記錄及通報，並由試驗主持人(或試驗護士)加以評估。

臨床試驗中，應於注射疫苗後 20 到 60 分鐘之內密切觀察，以偵測立即發生的不良反應。由於大多數的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，至少收集七天內設定記錄的不良事件(solicited adverse events)，而於整個試驗進行期間持續收集非設定記錄的不良事件(unsolicited adverse events)。試驗追蹤期建議至少為施打最後一劑疫苗後的六個月。

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。對嚴重不良事件(serious adverse event)須主動加以監測。另於實驗室監測方面，應檢測血液相(CBC)與生化(如肝、腎功能)之指標。

隨機試驗中建議納入的受試者人數以可偵測到發生率 1/1000 之不良事件，在某些狀況下，例如同類腸病毒疫苗已有上市的使用經驗或是已有大規模的安全性資料，則納入較少的安全性人數是可接受的。在臨床前試驗有偵測到可能的安全性議題均應在第一、二、三期試驗中加以評估。

4. 腸病毒 71 型疫苗的上市要求

有鑑於台灣自 1998 年後約每 2 到 4 年有一次較大規模之腸病毒 71 型流行，且嚴重者及高風險幼童可能併發重症，包括致命的腦幹腦炎及肺水腫，造成公共衛生以及社會經濟的負擔，我國目前正針對腸病毒 71 型研發疫苗，而中國亦已有三家藥廠取得腸病毒 71 型疫苗的核准

上市。由於腸病毒 71 型疫苗屬於所有腸病毒疫苗中較為成熟的案例，因此本段落將說明我國現階段對於腸病毒 71 型疫苗的療效確認性試驗要求。須注意的是，這些要求在日後腸病毒 71 型疫苗相關資訊更加成熟後，可能會有所改變。

4.1 加速核准機制

考量腸病毒 71 型感染公共衛生以及社會經濟的負擔，且目前尚無有效的治療方式，若腸病毒 71 型疫苗的前期臨床試驗顯示可能具有臨床上的顯著優勢，現階段可採我國新藥查驗登記加速核准機制，以「中和抗體效價」作為替代療效指標，執行第三期臨床試驗，以取得加速核准；若以加速核准上市的腸病毒 71 型疫苗，其上市適應症須加註「本品係以加速核准機制審查上市，尚待後續臨床試驗確認療效等相關說明」，以免有誤導之虞。

加速核准之後，仍需執行疫苗療效確認性臨床試驗，以確認該疫苗的臨床保護力。

4.2 腸病毒 71 型疫苗的試驗設計建議與上市要求

關於使用替代療效指標的第三期臨床試驗的設計原則及上市要求如下：

- I. 應使用中和抗體效價做為腸病毒 71 型疫苗第三期臨床試驗之替代療效指標，試驗必須能闡明注射兩劑腸病毒 71 型疫苗 4 週後，90%以上受試者體內的中和抗體效價應 $\geq 1:32$ 。此外，應在臨床試驗中持續偵測疫苗引發的中和性抗體效價，建議在施打後六個月應能有 70%以上受試者體內的中和抗體效價 $\geq 1:32$ 。亦建議蒐集施打一年後的中和抗體數據，以利評估該疫苗是否需追加接種。
 - II. 試驗中除針對疫苗病毒株檢測中和抗體效價之外，亦應針對台灣其他流行之腸病毒 71 型基因型別的病毒株，檢測疫苗引發之中和抗體，以利評估疫苗的交叉保護力 (cross-reaction)。
 - III. 由於中和性抗體的檢測在評估是否得以核准具有關鍵性的影響，因此執行中和性抗體實驗室分析方法必須經過確效。檢測中和抗體之分析實驗室應依 GCLP (Good Clinical Laboratory Practice) 規範之精神執行分析。
 - IV. 疫苗上市前，使用該腸病毒 71 型疫苗建議劑量的安全性人數應至少達 1000 人以上，以利偵測發生率大於千分之三的不良事件。建議安全性資料的收集至少一年。
- 此外，考量目前無法確知腸病毒 71 型疫苗是否不具產品的固有變異性 (inherent variability)，因此，在上市前，需提供臨床試驗資料闡明批次一致性 (clinical lot-to-lot consistency)。

4.3 上市後要求

依目前科學證據顯示，腸病毒 71 型疫苗引發之中和抗體效價與臨床保護力之相關性雖具有合理的可能性，可用來預測臨床上之效益，然而此並非已經確認的替代療效指標。上述血清中和抗體之標準係參考目前國內外類似產品的臨床試驗資料，因此，若是依此替代療效指標上市後，仍需繼續執行療效確認性試驗，以確認該腸病毒 71 型疫苗的臨床保護力；療效確認性試驗應以腸病毒 71 型感染引起的疾病發生率為主要療效指標，且應於次要療效指標中評估腸病毒 71 型感染引起的重症或死亡。該試驗可為多國多中心試驗，以利收集足夠的病例。

5. 參考文獻

1. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. World Health Organization Technical Report Series No.1004, 2017
2. Draft Guidelines on clinical evaluation of vaccines, EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev1, 2018
3. Guidance for industry, General principles for the development of vaccines to protect against global infectious diseases, FDA CBER, 2011
4. 藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記，民國 91 年 01 月 31 日發布
5. 新醫藥品法規科學論文集，財團法人醫藥品查驗中心，民國 99 年第一版