



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

人體攻毒試驗應用於疫苗研發：過去、今日與未來

徐千惠、吳馥羽、吳彥慧¹

前言

無論有無先接種疫苗，在試驗中讓受試者故意暴露於感染性病原的臨床試驗方式，稱為人體攻毒試驗(Human challenge trials, HCT)。這種試驗方式不是近幾年發展出的新方式，更不是因應新型冠狀病毒大流行才提出的，但因為執行上有可能縮短新疫苗研發至上市的時間，所以在 2020 年新型冠狀病毒全球大流行時被頻繁提出，並引發大眾與學術界諸多討論。由於國內並無執行人體攻毒試驗的經驗，故專文介紹這種臨床試驗，及可能在疫苗研發進程中所扮演的角色。

簡介人體攻毒試驗

在疫苗產品研發時期中執行的人體攻毒試驗，一般認為屬於療效預示研究(efficacy-indicating study)。通常會考慮用來執行人體攻毒試驗的疫苗產品，多半已經具有使用於人體的初步安全性，所以這種設計會比較接近療效(保護力)的探索，以取得有用的保護力資訊為試驗目的，且大部分不會被認為是樞紐性試驗^[1]。雖然名稱相近，但與疫苗進入首次應用於人體試驗(First in human trial)前需要執行的動物攻毒試驗，研發階段性意義並不全然相同，也並不會用來互相取代。

人體攻毒試驗這種試驗設計方法，並不是近代才發展出的新概念，最早歷史可回溯到西元十八世紀時，英國醫生愛德華·詹納(Edward Jenner)執行的天花疫苗臨床試驗，就是將牛痘膿液接種在小男孩身上，再於數週後，將天花膿汁接種到同一位小男孩身上。結果小男孩並未出現任何天花症狀，並證明接種牛痘可以對天花產生保護力。天花是歷史上第一個被疫苗消滅的人類傳染病，而這個試驗設計原理就是人體攻毒試驗。後續十九世紀晚期，巴斯德在研發狂犬病疫苗時也採用類似的試驗方法，對被瘋狗咬但尚未發病的病人接種疫苗，期能抑制病人得到狂犬病。無疑地，這樣的試驗設計方法在人類疫苗研發史上，曾貢獻了非常重要的科學知識。但隨著時代推移，臨床試驗的倫理考量也漸趨完備，以現代的眼光來看，人體攻毒試驗這樣的試驗型態其實很容易違背「不

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

傷害」原則。因此，現代疫苗研發很少使用人體攻毒試驗結果作為疫苗保護力的主要證據，同時人體攻毒試驗也不再被認為是研發疫苗必須執行的要素。此外，適合用疫苗來預防的疾病裏，不是每一種病都適合進行人體攻毒試驗，例如病原引發的疾病會導致高致死率，並且無有效的療法時，人體攻毒試驗就可能屬於不適當的設計。當然，人體攻毒試驗如果於適當疾病，有合理的設計和謹慎地執行，仍有可能安全並合乎倫理地進行此種試驗。在現今的倫理要求下，若要進行人體攻毒試驗，建議選擇少有嚴重、長期後遺症且具有有效療法的疾病，並必須給予受試者完整知情同意，及須明確釐清此試驗所獲得的訊息價值高於受試者承受的風險，才有執行的正當性。關於人體攻毒試驗的倫理議題，後續段落將會有更深入的討論。

就法規單位的管理架構而言，人體攻毒試驗也有其特殊性^[1]。如一開始的定義所述，人體攻毒試驗可能在有、或未接種疫苗的狀況下，故意使受試者暴露於致病病原。未接種疫苗的人體攻毒試驗主要目的為探索疾病的自然史、傳染力、相對安全的病原致病劑量、特殊疾病表徵等，藉以建立安全的、具有合理的攻毒劑量及具鑑別力性療效指標，所設計的人體疾病模型。在這個疾病模型下再續以有接種疫苗的人體攻毒試驗，主要目的為探索疫苗保護力。在某些歐洲國家的法規管理上，將未接種疫苗之人體攻毒試驗的「攻毒病原」也視為一項「疫苗產品」管理，所以法規單位要求「攻毒病原」的製造也必須達到一定的品質(例如需要 GMP 規格的病毒株)。當然也有如美國等國家在法規上並未將「攻毒病原」視為醫療產品，因而在產品品質、特性和建立疾病模式這種型態試驗的管理上，相對比較寬鬆。但因致病性攻毒病原的安全性並不預期會等同候選疫苗病毒株，故理想情況下，建立疾病模型的人類攻毒試驗。(即未使用疫苗的攻毒試驗)，仍應符合優良臨床試驗準則 (GCP)，並根據適用於此類研究的相關規範，由法規單位和倫理委員會根據臨床試驗的內容授權執行。

執行人體攻毒試驗的理由與試驗目的

一般可以考慮執行人體攻毒試驗的情境，主要有下列三種^[2]：

- 沒有適當的動物模型時 (例如，當候選疫苗所預防的疾病為一種僅限於人類、沒有動物宿主的傳染病時)；或
- 沒有良好的免疫相關保護指標(immune correlate of protection, ICP)可探索



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

疫苗保護力時；或

- 當疫苗療效(vaccine efficacy)試驗在實務上不可行時。例如旅行者疫苗(Traveler vaccine)：當旅行者疫苗的候選產品，預期要預防的病原體並不存在於產品要申請上市的地區或國家，且該項致病原的生物擴散風險低，可以考慮採用人體攻毒試驗來探索療效。

在執行人體攻毒試驗時，想達成的試驗目的可能包括以下這些要項。但須注意，單獨一個試驗中，因試驗設計的限制，並無法同時達成以下所有的目的^[1]：

- 探索攻毒病原和疾病模型的特徵：劑量(病原量)提升、症狀、感染動力學、病原持續排出的狀況(shedding)、及可傳染性(transmissibility)；
- 對病原的發病機轉和致免疫性有更清晰的了解，以決定候選疫苗可能需要引發哪些類型和/或數量的免疫反應才能預防疾病的發生；
- 探索潛在的免疫相關保護指標(ICP)，並於後續傳統的疫苗療效試驗做進一步確認；
- 確認傳統療效確認試驗的最佳試驗設計（例如病例定義、終點、設計等）；
- 在標準化控制條件下，以較少的受試者和較短的試驗期間，收集重要參數資料，供設定傳統的疫苗療效試驗中進行正式檢驗的假設所用；
- 為特定候選疫苗是否可以提供保護，提出臨床概念證明(clinical proof-of-concept)；
- 在眾多具潛力的早期候選疫苗中進行篩選，目標為篩選出最佳候選品以執行大型先導療效試驗或療效確認試驗；
- 降低疫苗開發計畫失敗的風險；
- 比較不同療效試驗族群或特定流行地區中的疫苗表現，包括評估不同地區盛行狀況及基礎免疫狀態對疫苗保護力的影響；
- 支持緊急使用研究用疫苗(例如新型流感之大流行)；



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
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

- 查驗登記許可的依據 (但此目的是罕見的例外而不是常規);
- 上市後探索疫苗的免疫保護力是否消逝，以及是否或何時可能需要追加劑量 (booster)，以提供更持久的保護。

執行人體攻毒試驗的步驟簡介及注意事項

假設執行人體攻毒試驗的研發需求，是在多個候選疫苗中選擇其中少數進入大型療效確認試驗，其主要的步驟可概略分為三個階段：

第一階段：建立人體攻毒模型(疾病模型)

這個階段的執行內容首先為選擇適合的攻毒病原，此攻毒病原需要有致病力。例如可選擇未減毒的標準病原野生株，或從流行區分離出、已知造成輕微症狀的野生株，或是以基因工程方式處理的減毒株；也可以選擇不同的病原量執行於不同組，以探索可致病、但可控制的耐受病原劑量。

受試者在暴露於病原後，觀察感染症狀，並記錄不同劑量病原所呈現的、具該疾病特色的表徵及出現頻率。例如傷寒沙門氏菌為腹瀉、流行性感冒為呼吸道症狀等。

第二階段：收集具有療效代表性的療效變項

由第一階段執行結果，收集不同劑量病原所呈現的、具該疾病特色及高發生率的表徵，並從中選擇適當者做為下一階段的療效變項。例如以弱毒性登革熱病毒攻毒後，受試者諸多表徵中，以出現病毒血症(viremia) 發生率最高，且因攻毒株毒性較弱，導致受試者皆未發燒。若選擇發燒作為登革熱疫苗攻毒的療效變項，則會因不具有療效代表性而無法評估疫苗療效，但可定病毒血症做為此攻毒模型的評估疫苗療效變項，探索受試者接種疫苗後暴露於同一株弱毒性病毒，是否可降低病毒血症的發生率，間接顯示疫苗的保護作用。

第三階段：執行疫苗接種後攻毒

受試者分組個別接種不同候選疫苗後，執行攻毒試驗。攻毒病原劑量來自第一階段的疾病模型，評估變項來自第二階段的分析結果。這樣的設計可觀察接種不同候選疫苗後，接觸控制劑量之病原的保護力。例如接種不同組成的傷寒沙門氏菌桿菌疫苗後一個

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

月，給予低量野生株傷寒沙門氏菌桿菌，觀察各組發病率是否有差異，並藉此挑選具有療效保護潛力的候選產品。

以上所敘述的兩個人體攻毒試驗，一個並未接種疫苗僅以弱毒性登革熱病毒攻毒，另一個則有接種開發中的候選傷寒疫苗。無論是否接種疫苗，在設計及執行上仍須遵守臨床試驗一貫以「受試者安全」為前提的基本要求。因此上述的舉例，乃採用已知弱毒性的病原(但具可觀察的臨床症狀或表徵)，或具備有效抗生素可治癒的病原。

此外，除了遵循一般臨床試驗原則之外，執行人體攻毒試驗尚具有一些獨特的重要注意事項^[1]。首先也是最基本的，這些臨床試驗執行機構要能在攻毒試驗中，提供受試者持續的安全性監測和醫療照護。其次，人體攻毒試驗須在具防止攻毒病原外洩的特殊機構中執行，以確保攻毒病原不會擴散至一般環境或感染機構中的工作人員，特別是當攻毒病原是基因修飾過之病原，或非當地地方性流行之病原時。試驗管理機構也可能須要收集所有醫療廢棄物(包括排泄物)、在釋放至環境中前進行除汙，並在執行時要求包括清潔人員和行政人員在內的所有工作人員，應配備適當的個人防護裝備。當然，並非所有的人體攻毒試驗都須要這麼高規格的防護。例如若攻毒病原是減毒株，而且在當地是流行的野生病原，那麼將可在門診執行，或僅需要適當的措施防止病原體擴散就足夠了。

重要的倫理考量

臨床試驗的倫理規範，其基礎理念是「受試者風險最小化，利益最大化」^[1]。如同一開始的介紹所述，就試驗本質而言，人體攻毒試驗以致病的病原故意感染人類似乎與前述基本原則相互矛盾，因此設立一個獨立的倫理委員會來審查人體攻毒試驗是有必要的。此外，雖然一般臨床試驗的設計和執行原則，多僅考慮潛在的個人風險和利益、盡量減少對受試者的危害，同時最大程度地提高受益潛力，但在人體攻毒試驗的倫理考量中，可能需要同步考慮潛在的社會風險和利益。例如試驗是否會將原本可能不存在的病原體釋放到環境中，造成群體的風險。另一方面，若從社會風險利益的倫理角度來看，人體攻毒試驗中受試者的風險可能大於最小風險(自然感染)，但沒有(或很少)潛在的個人利益，只是可能因為研究人員從試驗中獲取知識，使試驗參與者未來從更大的社會群體中受益。所以臨床試驗中關於攻毒的倫理考量，應在試驗執行前、中及執行後，持續以不同視角去評估。

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

其次，我們必須先認知到有些人比較傾向接受未知風險，同時有些人比較傾向規避風險。因此要求個人參與一個己身獲益性不大的攻毒試驗，其關鍵是「知情同意」。在「知情同意」下，預期會有健康成人在知道人體攻毒試驗中，受試者會發生一次急性的、可控制的，必然會發病但也會消退的過程，也理解參與這種對受試者風險可能大於最小風險，而仍願意參與攻毒試驗。同時，由於完整的知情同意是必備的要素，在無法表達完整知情同意能力的受試者如兒童或某些弱勢群體等執行人體攻毒，會被認為是不可接受的。但確實有個可能的例外，就是當攻毒病原本身就是已上市之活性減毒疫苗的主成分，在上述族群中就有執行攻毒試驗的合理性。另外，因為要將受試者風險降至最低，研究人員必須仔細考慮攻毒病原之強致病性之必要性，或者疾病模型的疾病嚴重度應設在甚麼範圍。研究設計者在做上述選擇時，除了純就科學層面(試驗的目的)，應當同時考量倫理層面要求，使人體攻毒試驗在符合現代健全科學架構下能夠執行。另外要強調的是，設計過程中，法規層面—最終產出數據的可靠性，及其結果是否能對候選產品的判別有所助益—亦須納入考量。

使用人體攻毒試驗申請查驗登記或認證的範例

截至 2020 年，國內並未執行過查驗登記用的人體攻毒試驗。但國際上曾有採用人體攻毒試驗結果作為療效確認證據申請查驗登記，並獲得核准上市的案例。WHO 也曾採用人體攻毒試驗結果作為資格預審(Pre-qualification)的依據。

首先介紹的是採用人體攻毒試驗作為療效確認證據申請查驗登記的案例。Vaxchora 為一支霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)疫苗，這個病原所引起的疾病稱為霍亂(Cholera)。Vaxchora 疫苗在 2016 年經美國食品藥物管理局(FDA)核准上市^[3]，2020 年 4 月經歐盟藥品管理局(EMA)核准上市^[4]。兩大法規單位所核准的適應症皆為預防霍亂弧菌 O1 血清型引起的疾病，惟美國 FDA 核准的族群為 18 至 64 歲並可能前往流行地區的旅行者，而歐盟核准的族群則為 6 歲以上至成人，未限制於旅行者。建議使用方式皆為預期暴露前 10 天口服一劑。根據兩家法規單位的公開報告，主要支持療效的證據來自試驗 PXVX-VC200-003。這個試驗是一個隨機分配、雙盲、安慰劑對照的多中心臨床試驗，試驗疫苗採用 CVD103-HgR 株，18 至 45 歲健康受試者隨機分配至試驗疫苗組或安慰劑(生理食鹽水)組，在接種疫苗後每個試驗組又各自分為三小組，分別在第 10 天或 3 個月時攻毒，或不攻毒。攻毒細菌株為霍亂弧菌 O1 El Tor Inaba N16961 株，劑量為

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

1×10^5 CFU。試驗的共同主要療效指標(co-primary endpoint)·為接種疫苗與安慰劑相比·接種後 10 天或 3 個月時·對中度以上腹瀉(定義為累積糞便量超過 3 公升)的保護效力(efficacy)的 95%信賴區間下限皆在 30%以上。

試驗中的安全性維護措施·包括所有接受攻毒的受試者皆需要住院·並於出現腹瀉(定義為 Grade 3 diarrhea)症狀時給予靜脈注射或口服輸液。若受試者症狀符合嚴重腹瀉定義(累積糞便量超過 5 公升)則會給予抗生素治療。在攻毒後的第 96 小時·所有尚未接受抗生素治療的受試者·皆會開始給予抗生素。

這個試驗納入不同時間點攻毒的兩個疫苗組大約各 33 人·若加上攻毒安慰劑組則為 66 人。結果顯示無論是接種後 10 天或 3 個月·疫苗相對於安慰劑·對中度以上腹瀉的保護力均可達到預設的統計顯著水準·其中第 10 天 90.3% (95%信賴區間為 68.8%, 99.2%)·第 3 個月為 79.5% (95%信賴區間為 51.1%, 96.3%)。這個試驗還呈現了其他療效結果·例如不同嚴重度腹瀉的保護效果、腹瀉排泄總量、糞便中野生株霍亂弧菌的排放期等。整體而言·疫苗組的症狀皆較安慰劑組輕微·顯示疫苗具有保護效果。另外·需要強調的一點是·Vaxchora 申請生物製劑查驗登記·並非僅依據試驗 PXVX-VC200-003 這個攻毒試驗。整個技術性資料尚包括一個第一期試驗·一個呈現批次一致性(lots consistency)及大規模安全性的第三期試驗(參與試驗人數約 3000 人)·一個針對 46 至 64 歲年長族群的安全性及免疫原性第三期試驗(參與試驗人數約 300 人)·並且向 EMA 申請查登時多提供了一個 6-18 歲兒童安全性及免疫原性的第四期試驗。由此可知·攻毒試驗雖呈現了療效·但無法取代大型第三期樞紐性試驗·尤其是安全性資訊·仍需要經由足夠的試驗人數和涵蓋特殊族群方能呈現·才足以支持產品申請查驗登記。

第二個例子則是通過 WHO Prequalification 的案例。傷寒沙門氏菌疫苗(Salmonella Typhi)在獲得 Prequalification 前至少執行過兩個人體攻毒試驗·這個病原所引起的疾病為傷寒(Typhoid Fever)·產品名為 Typbar TCV[®]。根據 Jin 等人在 Lancet 2017 年發表的文獻^[5]·疫苗攻毒試驗於 2015 年至 2016 年在英國執行·設計為單中心、隨機分配、受試者及研究者盲性(給藥護理人員未維持盲性)、具對照組的 2b 期試驗。

疫苗攻毒試驗採用的是由 Waddington 等人發表於 2014 年^[6]·已建立好的門診攻

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊FDA
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

毒模式，以下我們稱為先導攻毒試驗。這個先導的攻毒試驗設計為具對照組的劑量遞增試驗，攻毒病原採用傷寒沙門氏菌 Quailles 株。這個攻毒病原是 1958 年從美國巴爾的摩一位慢性帶原者膽道所分離出的野生株，這株細菌可表現 Vi 抗原，而且對抗生素具完全感受性。攻毒病原的製程符合 GMP 規範，並已使用全基因組測序來確定 Quailles 菌株與其他傷寒沙門氏菌的親緣關係，同時也確認攻毒菌株帶有毒力相關的基因。攻毒流程如下：第一個攻毒組人數為 5 人，起始劑量為 10^3 CFU，若有 $\geq 2/5$ 人得病，則將再納入第二組 5 人；若兩組共有 $\geq 6/10$ 人得病，則將再納入第三組 10 人；若三組共有 $\geq 12/20$ 人得病，則以 $16/20$ 人為基準；若三組得病人數比 $\leq 16/20$ 人，則確認劑量，若 $> 16/20$ 人，則降低 $\leq 1 \log_{10}$ 的劑量，並且從第一個攻毒組重新開始。另外，若第一個攻毒組就沒有 $\geq 2/5$ 人得病，或前兩個攻毒組相加沒有 $\geq 6/10$ 人得病，或三個攻毒組相加沒有 $\geq 12/20$ 人得病，都可以增加 $\leq 1 \log_{10}$ 的劑量，並且從第一個攻毒組重新開始。這個試驗有啟動獨立的安全委員會來監視試驗執行的受試者安全。受試者的接觸者並未簽署任何知情同意文件，但這些接觸者可要求試驗單位協助檢驗是否受到感染。攻毒菌株泡製在 30 mL 的碳酸氫鈉溶液中，受試者在禁食 90 分鐘後，給予 120 mL 的碳酸氫鈉溶液，喝完碳酸氫鈉溶液 2 分鐘後給予攻毒菌株，並留置觀察 15 分鐘。接著會經歷為期 14 天的觀察期，每日須將體溫紀錄於日誌卡兩次。若確診為傷寒或發生難以控制的相關症狀，將開始使用抗生素。其餘所有參與者均在第 14 天接受抗生素治療。這個試驗總計納入 40 位受試者，皆未發生須要住院、靜脈輸液或靜脈注射抗生素的狀況，也沒有持續釋出病菌或慢性帶原的狀況，其中四位符合嚴重感染的條件。最終停止劑量為 $10-50 \times 10^3$ CFU，並觀察到劑量為 19.4×10^3 CFU [18.8–22.8] 以下的受試者，後續都沒有人被診斷為傷寒。由上可知，這個先導的攻毒試驗，為之後的疫苗攻毒試驗建立了一個很好的劑量平台。

接續執行的疫苗攻毒試驗中，受試者以 1:1:1 隨機分配到三個試驗組，所使用的疫苗分別為 Bharat Biotech 印度廠製造的 Typbar TCV[®] (Vi-TT 組)，Sanofi Pasteur 法國廠製造的 TYPHIM Vi (Vi-PS 組)，及義大利 GlaxoSmithKline 廠製造的腦膜炎疫苗 MENVEO (無效對照組)。接種疫苗後一個月，給予 $1-5 \times 10^4$ CFU 的傷寒沙門氏菌 Quailles 株。受試者在攻毒後並未住院，而是如同先導試驗一般，在門診進行兩周的生理監測及血液檢驗。受試者尚須以每日兩次的頻率，自行上傳體溫資訊直到攻毒後的第 21 天為止。若血液培養出現傷寒沙門氏菌的受試者視為感染，受試者確認診斷後即開

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊FDA
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

始給予為期兩周的抗生素治療（一日兩次的 ciprofloxacin 500 mg 或每日一次 azithromycin 500 mg），並增加五日的追蹤期以確認疾病緩解。其餘未符合傷寒診斷的受試者，將在第 14 天之後開始給予抗生素，並持續追蹤抗生素耐受性及症狀至第 21 天。

主要療效指標設定為比較兩種試驗疫苗與對照組之間，在攻毒後的傷寒的發生率。結果顯示，在 104 位接受隨機分配、接種疫苗且接受攻毒的受試者中，發病率分別為 Vi-TT 組 35%，Vi-PS 組 37%，無效對照組 77%。兩個試驗疫苗組的發病率相對於對照組皆有統計顯著的下降，疫苗療效分別為 Vi-TT 組 54.6% (26.8–71.8) 及 Vi-PS 組 52.0% (23.2–70.0)。攻毒試驗同時提供了疫苗免疫原性數據，包括血清轉換率 (seroconversion rate) 及抗 Vi 抗原 IgG 的幾何平均效價 (GMT)，且 Vi-TT 組的表現皆高於 Vi-PS 組。根據以上的療效證據，及綜合考量產品安全性後，WHO 在 2018 年發布公告表示 Typbar TCV[®] 通過資格預審認證^[7]。

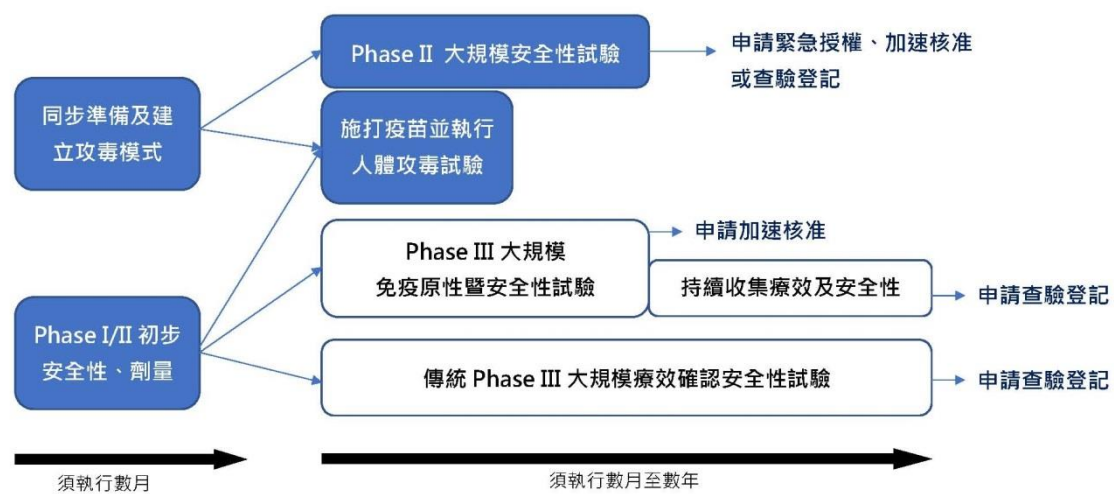
除了上述兩個細菌性病原相關的人體攻毒試驗，以病毒性病原執行攻毒試驗的文獻，則以流感病毒最多。例如 Memoli 等人在 2015 年的研究，試圖建立一個流感病毒 A(H1N1)pdm09 株的攻毒模型^[8]。Liebowitz 等人也在 2020 年發表一篇研究，以口服流感疫苗及同樣以 A(H1N1)pdm09 病毒株，在受試者隔離的狀態下執行人體攻毒試驗^[9]。受試者在試驗中若超過 9 天仍有類流感症狀，將給予抗流感藥物治療。而這個試驗的攻毒模型，則是引用 Watson 等人在 2015 年發表的另一篇文獻^[10]。即使流感病毒已有不少攻毒試驗文獻發表，但因疾病本身的發生率高，目前仍未有法規單位採用攻毒試驗的證據作為主要療效證據。

人體攻毒試驗應用於新型冠狀病毒疫苗研發的可行性

2020 年初，新型冠狀病毒 (SARS CoV-2) 以高傳染力及高重症率的姿態席捲全球，並被認為是繼百年前的西班牙流感大流行之後，緊急疫苗需求最迫切的一次全球性疫病。然而，即使像美國政府宣示新型冠狀病毒疫苗的研發上市要以「曲速」進行 (Operation Warp Seed, OWS)^[11]，估計時程仍需要將近一年半左右，疫苗才有機會大規模量產上市。因此從 2020 年五月開始，陸續有專家提出人體攻毒試驗可能可以縮短研發時程的想法^[12-15]。這個加速概念主要基於藉由加入人體攻毒試驗 (圖一、實心藍框)，避開傳統療效確認試驗中，因須要被動累積自然感染病例發生所導致的冗長追蹤時間；且與傳統



以血清抗體免疫原性作為替代療效指標的加速核准(Accelerated approval)途徑^{註 1} 相比，則增加了療效確認的優勢。同時，此概念在一般群眾的社群媒體中引發強烈討論，網路上發起連署自願參加人體攻毒試驗的運動「1 Day Sooner」^[16]，美國國會中有 35 位國會代表連署備忘錄，強烈要求 FDA 考慮以人體攻毒試驗來評估候選疫苗效果。



圖一、人體攻毒試驗應用於疫苗研發時可能採用的上市流程

到底人體攻毒試驗能否加速疫苗的研發？因為新冠病毒是全新的病毒，攻毒模式需要從頭建立，大約需時 9 到 12 個月，考量容量若是 100 人左右的攻毒試驗需要多處機構同時進行，還要六個月時間讓機構建置攻毒試驗所須的軟硬體條件。到目前為止，攻毒病原株仍在開發中。那傳統研發要多久呢？我們來看一下這半年真實世界的概況：到 2020 年 9 月，全世界已經有七個疫苗產品開始第三期臨床試驗，換言之，這些疫苗大約在六個月內完成疫苗開發、執行第一期和第二期臨床試驗。以目前疫情仍在全球大流行的狀況下，第三期臨床試驗(田野試驗)預估在明年春天會有初步療效安全性結果(完整安全性資料仍待追蹤時間夠長)，疫苗研發所需時間約一年多，和過去相比，縮短非常多。能縮短這麼多，可能有以下幾個因素：

一、疫苗種類多元和製造方法的大幅提升：目前疫苗種類非常多元，生產方式也和

註¹ 新藥查驗登記加速核准機制(108 年 11 月 18 日修正)：可選擇替代療效指標，在臨床試驗中做為一間接或取代的評估方法，來代表具有臨床上的改善成果，以縮短研發上市時間。經由本機制核准上市之藥品，原則上必須進行確認性試驗 (confirmatory trials) 以證明確實達到臨床上的效益，此確認性試驗得在藥品上市後執行。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
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

過去須生產病原株做為原料不同，因此產品開發在靈活度和效率上，大為提升。

二、法規單位的迅速反應：各國法規單位在 the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) 架構下，對新冠病毒疫苗研發迅速整合意見形成共識，對許多重要議題提出原則性宣示。同時各國法規單位對新冠病毒疫苗研發皆採取密集性 rolling review，結果一出來立刻審視，同時規畫或調整下一個研發步驟。

三、政府積極協助整合：臨床試驗執行層面和相關研究層面，政府出錢出力，讓所有的相關環節更緊密結合，大大加速試驗執行。以美國政府為例，成立了 Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV) Program，是一個 public-private partnership (PPP) 合作平台，由 NIH 主導，參加者包括 FDA、CDC、EMA 等官方單位、大學研究單位以及另包括十幾家國際藥廠，透過產官學之合作，希望由臨床前研究至臨床試驗各個面向，加速 COVID-19 治療及疫苗之研發。

四、全民參與意願高：幾乎所有的臨床試驗都收案都很快，以 Moderna 為例，第二期 600 人(含老年人)為 36 天，其速度令人驚嘆。

所以人體攻毒試驗在新型冠狀病毒疫苗研發上就沒有角色了嗎？當然不是，只是其角色不在加速研發上，前述的 ACTIV working group 於 7 月在 NEJM 發表了對人體攻毒試驗的看法^[17]，總結來說和本文觀點類似，現階段並無執行人體攻毒試驗的需求，也尚未具備完善的攻毒模型，以目前全球流行和疫苗進度態勢看來，人體攻毒試驗在未來可能的角色有：1) 建立或確立疫苗的 correlates of protection (CoPs)；2) 了解新冠病毒的致病機轉和人體感染後的免疫反應；及 3) 當疫情稍微趨緩，導致傳統第三期臨床試驗實務上需時甚久時，在已有基本的接種人數支持安全性資料的前提下，可考慮以攻毒試驗呈現的療效資料，作為核准緊急使用的依據。

人體攻毒試驗應用於新型冠狀病毒疫苗研發所衍伸的倫理議題

相較前述舉例已執行過人體攻毒試驗之致病菌，由於目前對於新型冠狀病毒之致病機轉尚未完全清楚，也尚未研發出理想的 COVID-19 治療藥物，甚至在青壯年



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

COVID-19 病人曾觀察到重症或死亡的情形，因此若將人體攻毒試驗應用於新型冠狀病毒，相較之下可能的風險及不確定性更大，在倫理層面的考量須更為謹慎。

WHO 於 2020 年 5 月發表了 Key Criteria for the Ethical Acceptability of COVID-19 Human Challenge Studies^[18]，可提供相關研發者、倫理委員會、政策制定者及法規單位參考，新型冠狀病毒之人體攻毒試驗至少須能滿足文中所列之八大要件，在倫理層面上方可被接受，分別說明如下：

- SARS-CoV-2 challenge studies must have strong scientific justification :

欲執行新型冠狀病毒人體攻毒試驗，於科學上應有強烈之合理性，例如難以用其他風險較低之試驗設計型態，更有效率或更便捷地得到類似的試驗結果。人體攻毒試驗有助於從眾多具潛力之候選疫苗或治療藥物中，篩選出最安全有效之候選品以進行後續試驗，也有助於探索免疫相關保護指標(ICP)；當由人體攻毒試驗所得之資訊能讓越多人越快取得可用之疫苗或藥物，該試驗將越具有科學上之合理性。

- It must be reasonable to expect that the potential benefits of SARS-CoV-2 challenge studies outweigh risks :

研究者應系統性地評估新型冠狀病毒人體攻毒試驗潛在的利益及風險，評估對象除了受試者，亦應包括與受試者可能直接接觸者，如執行試驗之醫護人員，及其他社會大眾。利益及風險應儘可能被量化，例如：執行人體攻毒試驗將可能使疫苗提前多久上市、可能因此挽救多少生命；另一方面，有多少受試者可能因此暴露於試驗之風險，受試者參與此試驗會增加多少額外的風險(marginal risk)。當預期利益最大化，且透過減低風險措施使風險最小化時，執行該人體攻毒試驗方具有合理性。

舉例來說，參與人體攻毒試驗之受試者可能因攻毒病原甚至試驗疫苗本身誘發免疫反應，日後若接觸到社區野生株可能產生一定之保護力；而可能的風險則包括攻毒病原可能導致嚴重的感染，試驗疫苗可能有疾病增強的風險，試驗期間的隔離可能對受試者心理健康有負面影響。上述風險應有相應之措施以減低風險，例如：選擇合適之攻毒病原病毒株、謹慎調升各組攻毒病原之劑量、收納感染後發生嚴重疾病風險較低之受試者、採依序間隔收案、試驗期間嚴密監控安全性、若病情有需要能給予及時的醫療處置等。

- SARS-CoV-2 challenge research programmes should be informed by



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

consultation and engagement with the public as well as relevant experts and policy-makers :

人體攻毒試驗性質特殊，試驗規劃上除了採納專家建議，應同時考量社會大眾之意見。公眾參與的目標為儘可能使試驗內容公開透明，對於社會大眾之疑慮應儘可能回應釐清，試驗過程中亦應有能持續溝通互動之管道。

- SARS-CoV-2 challenge study research programmes should involve close coordination between researchers, funders, policy-makers and regulators :

若同時不只一個新型冠狀病毒人體攻毒試驗進行中，理想上試驗數據結果應能公開共享，而若研究方式能標準化，更有助於跨試驗比較各候選疫苗之安全性及保護效果，可儘早篩選出較安全、有效具發展潛力之疫苗。此外，研究者應儘早與法規單位溝通討論將如何運用由人體攻毒試驗取得之資訊，即試驗結果預期在疫苗研發進程中所扮演之角色。

- SARS-CoV-2 challenge studies should be situated where the research can be conducted to the highest scientific and ethical standards :

考量新型冠狀病毒人體攻毒試驗之急迫性、風險及不確定性，試驗應在富有執行人體攻毒試驗經驗之機構進行，該醫療機構須有適當之場域及設備能隔離受試者，且能提供高品質之醫療甚至重症照顧。除了考量試驗機構本身之特性，也應考量其所屬區域感染風險之背景值。若受試者在社區中被傳染的機率很高，受試者因加入本試驗所產生之額外風險相對較低，在倫理層面是較可被接受的；但另一方面，若當地正處於疫情高峰期，可能並不適合執行人體攻毒試驗，因試驗的進行可能會耗損額外的醫護人力及醫療資源，該時期仍應以防疫工作為優先。

- SARS-CoV-2 challenge study researchers should ensure that participant selection criteria limit and minimize risk :

新型冠狀病毒人體攻毒試驗之進行，應以受試者安全性為首要考量，因此應優先選擇得到感染後發生嚴重疾病風險較低者。依據先前研究結果^[19]，建議收納 18 至 30 歲健康受試者，因該年齡層的 COVID-19 患者住院率及死亡率皆較其他年齡層為低。此外，應優先收納就算未加入該試驗，原本就有很高機率會被傳染者，因他們加入本試驗所產



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

生之額外風險相對較低。過往曾有醫護人員或研究者本身加入人體攻毒試驗的例子，這樣的受試者原本可能就有較高機率會被感染，且通常能充分了解試驗風險，因此較適合加入試驗；但另一方面，這樣的受試者也可能是迫於外界輿論壓力同意加入試驗，且須注意所謂較高的感染風險，是否因執行醫護臨床工作時未能被提供充足而適當之防護措施。此外要提醒，由於受試者在給予攻毒病原後須被隔離一段時間，因此若醫護人員參加試驗將可能減少臨床照護人力。

- SARS-CoV-2 challenge studies should be reviewed by a specialized independent committee :

新型冠狀病毒人體攻毒試驗除了一般的人體試驗倫理委員會，尚須通過專門且獨立之倫理委員會審查。該委員會之成員除了相關科學領域學者，另應包括對於人體攻毒試驗倫理議題熟悉之專家。而鑑於人體攻毒試驗之爭議性較高，因此即便預計執行試驗機構之倫委會具備相關能力或經驗，仍應由國家層級甚至國際層級(例如 WHO)之委員會審查，以避免任何可能之利益衝突。

- SARS-CoV-2 challenge studies must involve rigorous informed consent :

一般的人體攻毒試驗常會以測驗的方式來確認受試者對於同意書之理解程度，由於新型冠狀病毒人體攻毒試驗有相對更高的潛在風險及不確定性，因此這部分之執行尤為重要。若試驗過程中有新的數據資料，尤其跟試驗風險相關者，應隨時更新受試者同意書之內容，且最好能在給予攻毒病原前提供給受試者。由於知情同意之重要性，因此在篩選受試者時應注意受試者須有能力完全理解該試驗之潛在風險，且同意書之簽署須完全出於自願。

結語

人體攻毒試驗在疫苗開發過程中，具有其存在的必須性，但在其過程需有審慎的規劃與執行，尤其當對象為新興感染性疾病時，在資訊尚未充分的情況下，更需謹慎。因全球疫情持續升溫，新型冠狀病毒和疾病病程科學資料迅速累積，WHO 已召開諮議會，討論新型冠狀病毒的人體攻毒試驗在執行層面的明確規範，於今年六月公布報告草稿^[20]，已完成意見收集。美國 NIH 下的 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)主任 Dr. Anthony Fauci，於八月中接受 CNN 與 Reuters 採訪時



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

表示，NIAID 正在研製供人體攻毒試驗之用的弱化新型冠狀病毒株，作為備案，例如當全球疫情獲得控制感染病例減少，新的第三期臨床試驗不易達成收案數目時。預期未來仍有可能會需要執行新型冠狀病毒的人體攻毒試驗，但其用途應不是取代療效驗證試驗而是作為佐證。

參考文獻

1. WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-seventh report (WHO technical report series ; no. 1004). Annex 10. Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations. 2017.
2. WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-seventh report (WHO technical report series ; no. 1004). Annex 9. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. 2017.
3. FDA, Clinical Review, June 10, 2016 - VAXCHORA. 2016.
<http://wayback.archive-it.org/7993/20170722071339/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm505866.htm>
assessed 2020/9/11
4. EMA, Assessment Report, EMA/82271/2020
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxchora-epar-public-assessment-report_en.pdf. assessed 2020/8/30
5. Jin, C., et al., Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of Salmonella Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial. Lancet, 2017. 390(10111): p. 2472-2480.
6. Waddington, C.S., et al., An outpatient, ambulant-design, controlled human infection model using escalating doses of Salmonella Typhi challenge delivered in sodium bicarbonate solution. Clin Infect Dis, 2014. 58(9): p. 1230-40.
7. WHO News. Typbar TCV® from Bharat Biotech, World's First Typhoid Conjugate Vaccine Prequalified by WHO 2018.
<https://www.who.int/medicines/news/2018/WHOprequalifies-breakthrough-typhoid-va>



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

[ccine/en/](#) assessed 2020/8/30

8. Memoli, M.J., et al., Validation of the wild-type influenza A human challenge model H1N1pdMIST: an A(H1N1)pdm09 dose-finding investigational new drug study. *Clin Infect Dis*, 2015. **60**(5): p. 693-702.
9. Liebowitz, D., et al., Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study. *Lancet Infect Dis*, 2020. **20**(4): p. 435-444.
10. Watson, J.M., et al., Characterisation of a wild-type influenza (A/H1N1) virus strain as an experimental challenge agent in humans. *Virology*, 2015. **12**: p. 13.
11. The White House. Remarks by President Trump on Vaccine Development 2020 May 15.
https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/remarks-president-trump-vaccine-development/?utm_source=link. assessed 2020/8/30
12. Eyal, N., M. Lipsitch, and P.G. Smith, Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. *J Infect Dis*, 2020. **221**(11): p. 1752-1756.
13. Corey, L., et al., A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*, 2020. **368**(6494): p. 948-950.
14. Deming, M.E., et al., Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines - The Role for Controlled Human Infection Models. *N Engl J Med*, 2020.
15. Nguyen, L.C., et al., Evaluating use cases for human challenge trials in accelerating SARS-CoV-2 vaccine development. *Clin Infect Dis*, 2020.
16. 1 Day Sooner. <https://1daysooner.org/> assessed 2020/9/3
17. Deming, M., Michael, N., Robb, M., Cohen, M., Neuzil, K. Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines —The Role for Controlled Human Infection Models(link is external). *N Engl J Med*. DOI:10.1056/NEJMp2020076 (2020).
18. WHO. WHO reference number: WHO-2019-nCoV Ethics_criteria 2020.1 .Key Criteria for the Ethical Acceptability of COVID-19 Human Challenge Studies.
<https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/> assessed 2020/9/2



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

19. Verity R. et al. Estimates of the Severity of Coronavirus Disease 2019: A Model-based Analysis. *Lancet Infect Dis*, 2020. 20(6): p. 669-677.
20. WHO. Report from the WHO Advisory Group on Human Challenge Studies – draft for public comments.
<https://www.who.int/news-room/articles-detail/report-from-the-who-advisory-group-on-human-challenge-studies-draft-for-public-comments>
assessed 2020/9/8