

疫苗臨床試驗審查之考量重點

詹明曉¹

前言

本文主要內容為審查疫苗臨床試驗計畫書時，「臨床部份」之考量重點，參考資料援引包括：國內法規，WHO、美國 FDA 及歐洲 EMA 的臨床試驗審查指引或基準 (guidelines 或 guidance)，醫學文獻，財團法人醫藥品查驗中心 (CDE) 的案例審查經驗。並特別提醒，疫苗產品屬異質性高的生物製劑 (heterogeneous class of agents)，各疫苗產品的種類組成與特性不盡相同，因此每種疫苗產品在評估時，皆須將其產品特性列入考量；另外，本文審查考量之內容並不包括治療性疫苗產品 (therapeutic vaccines)。

如同藥物的研發，疫苗產品在臨床試驗的發展大致也可分為三個時期，第一期臨床試驗著重的是探討疫苗安全性，第二期試驗要蒐集的是疫苗效果及整體安全性的初步資料，第三期是要對疫苗的有效性及安全性進行全面性評估。接著將從以下幾個面向說明疫苗臨床試驗的審查重點。

一、背景及理論基礎

試驗計畫書於背景部份應載明疫苗產品的特性及作用機轉，目標疾病 (target disease) 的流行病學、臨床表徵、臨床上治療與預後為何，是否已有上市的同類型疫苗，醫療上的需求及重要性亦應說明。

理論基礎的依據則視疫苗產品的發展階段而定，若仍在早期研發階段甚或尚無人體使用經驗，主要依非臨床的研究結果來判定，特別是疫苗的效力 (potency) 及免疫生成性 (immunogenicity) 資料；若進入研發後期階段，已有較充足的人體使用資料，前期臨床試驗的資訊就非常重要。

二、受試者之權益維護

¹財團法人醫藥品查驗中心臨床組

疫苗臨床試驗中是否需要對照組，取決於試驗的階段。對照組的選取有兩種，一種是以安慰劑 (placebo) 為對照組，另一種為活性對照組 (active control)。

以安慰劑為對照組時要考量未施打疫苗的狀況下對於安慰劑組受試者傷害有多大？因未打疫苗而產生的病症可以治療或回復未試驗前狀況嗎？安慰劑對照組通常會給予惰性的安慰劑 (inert placebo) 或是對目標疾病沒有保護性的疫苗。然而，如果試驗疫苗產品，已經有上市的 (already-licensed vaccine) 相同成分疫苗或已有常規在施打的同成分疫苗，考量受試者的權益，可能就不適合以安慰劑作為對照組。

三、試驗族群與納入及排除條件

進行第一期試驗研究時，試驗族群通常會選擇健康有足夠免疫能力的成人，進入較後期的臨床試驗研究時，試驗族群應該要能代表目標族群。試驗族群的納入與排除條件必須優先考慮受試者安全性的維護。

四、劑量之選用、投與方式及接種時程

應提出疫苗用法用量有關之合理科學理論依據，包括動物試驗數據及前期的臨床試驗結果，疫苗接種時程的安排，則要考量抗原的特質、目標族群的特性、以及疫苗誘導的抗體反應狀況。

五、安全性評估

執行臨床試驗時，所有至少接種過一次疫苗劑量的受試者都要進行安全性評估。安全性評估要包括明確的監測計畫時程表與監測方法，評估時間點的間距與追蹤期程都必須有具體的規劃。

六、療效指標之選擇及試驗設計考量

疫苗臨床試驗保護效果的療效指標「Vaccine efficacy」，指的是疫苗注射後降低的疾病發生機率對應未注射疫苗組的疾病發生率之比值，以隨機取樣有對照組的試驗方式最具效力。疫苗的臨床療效指標 (clinical endpoint) 應該預先定義；若是選用替代性療效指標 (surrogate endpoint)，則要確認選擇替代性指標的可行性 (feasibility) 與確效性 (validity)，並說明使用該替代性療效指標的合理性。

七、其他考量

包括併用藥品之限制與批次一致性研究 (Lot-to lot consistency study)。疫苗與藥物併用時較無藥物交互作用的狀況，因此針對疫苗與藥物併用的限制規範較少，通常會對免疫調節藥物 (immune modifying drug) 的使用進行限制，且施打疫苗時應先排除近期內使用血液製劑或是免疫球蛋白製劑 (immunoglobulins) 的受試者，以避免干擾受試者的免疫反應。

批次一致性研究須依個案狀況作不同考量，主要目的是以臨床試驗來驗證最終疫苗產品在製造品質及臨床表現方面之一致性。

結語

臨床試驗的審查，不論產品屬性或所處之分期，審查原則皆為優先考量受試者的安全及權益，一份撰寫嚴謹、邏輯清晰且考量周全的試驗計畫書，方能在科學性探索與受試者保護上取得最佳的平衡點。

參考資料

1. 藥品優良臨床試驗準則(94年1月6日)
2. 藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記 (91年01月31日)
3. Guidelines on clinical evaluation of vaccine: regulatory expectations, WHO Technical Report, Series No. 924, 2004
4. FDA Guidance: General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases, Sep. 2008
5. EMEA Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines. 1999. CPMP/EWP/436/97