



國產 COVID-19 疫苗臨床研發及試驗設計之法規科學考量

財團法人醫藥品查驗中心*

自 2019 年底爆發嚴重特殊性傳染肺炎(COVID-19，新冠肺炎)，疫情擴散全球，累計確診病例與死亡人數不斷攀升，各國紛紛祭出防疫措施，同時全力推進縮短疫苗和藥物開發，以遏止疫情蔓延。為因應疫情，防治藥品與疫苗需求急迫，研發者與各國主管機關莫不期望於符合法規科學的合理要求下，能大幅縮短研發時程，加速審查時效，促使產品及早上市。

於國際法規科學執牛耳之 US FDA 率先於 2020 年 6 月發布了 COVID-19 疫苗研發指引[1]，其內容明確指出 COVID-19 疫苗的療效確認試驗必須以安慰劑對照、顯示出疫苗降低罹病率 50% 以上的臨床保護力，當時美國和歐洲 COVID-19 疫情嚴重，在沒有任何疫苗的狀況下，國際幾個新冠疫苗研發的先驅者，在 2020 年下半年到隔年年初美國和歐洲疫情高峰期，於短時間內完成了三期確認性試驗收案並累積到可以進行期間分析的發病人數，證實了疫苗的初步療效與安全性，自 2020 年底，US FDA、EMA 及台灣也陸續核發疫苗的緊急授權及專案核准使用。

於此同時 (2020 年下半年至 2021 年 4 月)，台灣疫情控制良好，雖然國產疫苗陸續完成臨床一期試驗，並開展臨床二期試驗，醫藥品查驗中心(CDE)審查團隊也在考量，若台灣無法執行如同國外觀察罹病率的傳統疫苗三期試驗時，如何在兼具科學與實務可行性下，進一步來確認國產疫苗的保護力呢？

要回答這問題，首先要介紹【保護力關聯指標】，英文是 Correlates of Protection (CoP) 或 Immunological Correlates of Protection (ICP)。「保護力關聯指標」是疫苗研發的專有名詞，多數情況下都是須藉由已完成試驗的臨床三期數據，透過有系統的科學驗證及資



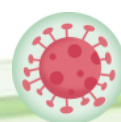


料分析方法，建立一個指標閾值的標準[2]，讓後續研發的疫苗，於證明產品安全性、並所產生的免疫原性可達到這個門檻的標準，來通過認證。上述的方法學與理論基礎，在疫苗的研發上並非新鮮事，事實上國人熟悉且常規接種的許多疫苗，例如：B 型肝炎疫苗、四合一疫苗、五合一疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、多價流感疫苗等，都是循此研發途徑取得藥品上市許可。

為了建立 COVID-19 疫苗的【保護力關聯指標】，美國聯邦政府的疫苗神速行動 (Operation Warp Speed) 早在經費挹注之前，就已設計共通的平台，讓生物統計學家可以取得各家大藥廠的數據，來共同計算此參數。除此之外，WHO 也偕同 CEPI、COVAX、GAVI、比爾蓋茲基金會、全球頂尖的疫苗學及免疫學專家、各國法規單位、及疫苗研發者定期開會討論關於此【保護力關聯指標】最新的科學證據，該會議與會人數可達上千人、至少有 40 間疫苗研發藥廠、20 多國法規單位會上線，截至目前為止，已經舉行至少 7 次會議，我國食藥署及醫藥品查驗中心(CDE)的專家也都積極參與其中。

為何這些國際專家及組織願意投入如此多的心力在建立【保護力關聯指標】呢？因為，面臨一波波的疫情肆虐及變種病毒株快速變異的挑戰，我們急需採取更有效率且符合科學原則的方式來研發 COVID-19 疫苗。另一方面，國內外已陸續緊急授權疫苗使用，這時要在流行區域執行大規模的三期療效確認性試驗，於科學性、可行性及倫理考量等各方面，充滿挑戰與變數。

因此，如何從目前累積的資料裡，建立【保護力關聯指標 CoP】，進而找出關鍵的免疫指標，佐以全球標準化的檢驗方式，將可大大加速 COVID-19 疫苗的研發。現階段，全球相關領域專家皆認同找出【保護力關聯指標 CoP】是 COVID-19 疫苗的重要發展趨勢，而目前的科學研究數據資料顯示，極有潛力脫穎而出的指標，即是接種疫苗後產生的「中和抗體 neutralizing antibody」。





由於國際局勢困難、疫苗採購及供應鏈的不確定性，以國安角度而言，我們若能有自產自製的國產疫苗上市，將能避免全球先進國家陸續解封之後，仍需靠鎖國來防疫的窘境。因此，若上述【保護力關聯指標】在我國審核專案核准製造之時，尚未有全球公認的一致化標準，有什麼替代方案可以支持國產疫苗的有效性呢？在疫苗研發及審查實務上，的確還有一個方式可採用，以證明疫苗的有效性，就是採取【免疫橋接】(immune-bridging)的方式，這也是各國審理疫苗之法規單位所認可且行之有年的做法。

【免疫橋接】(immune-bridging)的方式，通常是在同一種疫苗產品，因製程有重大變更、配方有重大調整、接種方式改變、或是擬擴增應用到不同適應症目標族群(例如：不同年齡層)...等原因時，執行免疫橋接的比較性臨床試驗以支持疫苗產品的變更及使用宣稱。

其臨床試驗設計基本原則為，在已經確立某個群體臨床保護力的條件下，基於疫苗作用機轉相同，利用免疫橋接的方式進行比較。若比較不同群體間，疫苗所誘發的抗體反應程度相當，則原本已確立的保護力，可藉此橋接到新使用群體。這個方法學相對單純，在所選擇的比較指標具備科學合理性的基礎下，應採用同一個經確效的檢驗方法，來確保檢驗值是準確且可比較。

目前國際上，已在討論採取免疫橋接方式來比較已核准的 COVID-19 疫苗和試驗疫苗，各國專家雖然意見仍分歧，但相對於針對同平台的疫苗執行免疫橋接試驗，多數對於針對不同平台的疫苗是否適合執行免疫橋接試驗，更持保留看法，但由公開資訊查詢及國際會議上的分享得知，英國法規單位已經認可且核准執行不同平台 COVID-19 新疫苗以免疫橋接為目的之驗證性試驗，試驗目的是驗證試驗疫苗相對已上市疫苗在中和抗體效價上有較好的反應。簡單來說，就是受試者分成兩組，一組接種已核准疫苗，一組接種試驗疫苗，接種後於相同時間點抽血檢驗疫苗誘發的中和抗體效價，並進行統計上的比較性測試與假說檢定。因此，第二波研發的 COVID-19 疫苗產品(包括:變異株疫苗



產品)，在尚未訂定國際的 CoP 一致標準前，有可能會採取此一策略來取代傳統的安慰劑對照療效驗證試驗設計。

現階段，國產疫苗的臨床研發計畫，執行了大規模的臨床二期試驗，在超過 3000 人的臨床試驗中，充分蒐集其免疫原性及安全性資料。3000 人使用試驗疫苗的規模，在疫苗安全性的要求已符合國際上新疫苗產品獲取藥證或緊急授權核准的法規標準；而在【保護力關聯指標】標準化之前，以【免疫橋接】方式來間接支持有效性以取得緊急授權核准，應為科學上、法規上合理的權宜作法。面對著 COVID-19 疫情的嚴峻挑戰，積極的防疫措施外，有效且安全的疫苗核准及普遍接種方是對抗 COVID-19 威脅的最佳解方。身為中央主管機關所委託的醫藥品技術性資料審查單位，以法規科學專業審查為後盾，守護民眾健康，醫藥品查驗中心(CDE)責無旁貸。

Reference :

1. FDA Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, 2020
2. WHO Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications (WHO/IVB/13.01), 2013

*作者：吳彥慧、詹明曉、徐麗娟、劉明勳

