



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

歐洲 EMA 於 2021 年 2 月發表「針對 SARS-CoV-2 變異株提供保護力的新冠疫苗之法規要求」觀點討論

發表單位： 歐盟 EMA 摘要整理： 李雅巽
發表時間： 2021/02/25 內容歸類： 新冠疫苗
類 別： Reflection paper 關 鍵 字： SARS-CoV-2、COVID、
variant strain、variant
vaccines

資料來源： [Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain\(s\) of SARS-CoV-2](#)

- 重點內容：
1. 名詞定義：原取得許可證之 SARS-CoV-2 疫苗稱為「母株疫苗」(parent vaccines)，而其所針對之 SARS-CoV-2 株稱為「母株病毒」(parent strain)。「變異株疫苗」(variant vaccines)欲對一種或多種的變異 SARS-CoV-2 株提供保護力，而其所針對的 SARS-CoV-2 株稱為「變異株病毒」(variant strain)
 2. 本文章對欲申請上市許可的新冠肺炎變異株疫苗包含單價變異株 (monovalent)及多價變異株(multivalent)所須提供的品質、非臨床及臨床資料，提供概略的論述。所提出的法規要求僅適用以下兩個條件皆成立時：
 - 母株疫苗已取得歐盟上市許可證。
 - 除接種後表現在人體免疫系統中 SARS-CoV-2 抗原外，變異株疫苗製造的過程、管控及設備都與母株相同或是非常相近。
 3. 品質(通用技術文件模組 3)：變異株疫苗上市許可要求的內容，視母株疫苗所使用的製造技術而定。
 4. 非臨床(通用技術文件模組 4)：不須執行進一步的體外或體內非臨床試驗。



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

5. 臨床考量(通用技術文件模組 5)

(1) 變異株疫苗的療效探討

A. 變異株疫苗(包含單價變異株及多價變異株)對於變異株病毒的保護效果，可能得以下情境的免疫原性資料(immunogenicity data)推估：

- I. 對從未接種過新冠病毒疫苗者，以變異株疫苗進行初次接種(primary vaccination)。
- II. 對已使用母株疫苗完成初次接種者，再施打一劑變異株疫苗後。

B. 對於以下狀況的額外的要求：須顯示用於初次接種，變異株疫苗對母株病毒的免疫反應，不劣於施打母株疫苗後對母株病毒的免疫反應。

- I. 當母株病毒仍在歐盟地區流行，而變異株疫苗預計取代母株疫苗單獨上市，或
- II. 當母株病毒仍在歐盟地區流行，變異株疫苗預計包含母株病毒，亦即變異株疫苗包含一種或多種的變異株病毒及母株病毒

(2) 對於未接觸過 SARS-CoV-2 的受試者(包含未施打疫苗且無染疫紀錄者)，歐盟目前建議在未接觸過 SARS-CoV-2 的受試者中，至少應執行一個臨床試驗。分為以下兩種情境：

A. 當疫苗免疫反應與臨床保護力的關聯性(ICP)標準仍未確立時：

- I. 應以隨機分派的方式以「母株疫苗」或「變異株疫苗」進行初次接種(變異株疫苗的 posology 和母株疫苗的核准劑量和接種時程相同)，且受試者族群應限縮在非屬疫苗優先施打族群的成人。臨床試驗中抽血檢驗抗體的時間點，應基於母株疫苗已知的資訊訂定。主要分析群體為在基礎期之以血清學檢驗確定未曾感染過 SARS-CoV-2 的受試者族群。

- II. 若欲將母株疫苗的療效銜接(immunobridge)至變異



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

株疫苗，應針對相對應之病毒株測量中和抗體效價 (neutralizing antibody titres)，例如：在施打母株疫苗組別中測量母株病毒的中和抗體效價；在施打變異株疫苗組別中測量變異株病毒的中和抗體效價。試驗結果應達成以下條件：

- i、血清轉陽率 (seroconversion rates) 的差異的 95% 信賴區間下界不應超過 -10%。血清轉陽 (seroconversion) 定義為施打疫苗後血清抗體效價為施打前的四倍以上。由於主要分析群體為中和血清抗體陰性 (seronegative) 之受試者，應對施打疫苗前之檢體使用名目值 (nominal value)，以計算血清轉陽率。
- ii、變異株疫苗與母株疫苗在施打疫苗後的抗體幾何平均效價比值 (GMT ratio) 的 95% 信賴區間下界至少為 0.67。

B. 當疫苗免疫反應與臨床保護力的關聯性 (ICP) 已確立時

- I. 此時已知某個 ICP 臨界值，計算臨床試驗中受試者對於變異株疫苗達到或超過此臨界值的比率。可藉由 95% 信賴區間得知血清保護率點估計的精確度 (precision)。血清保護率信賴區間下界的數值可被接受的範圍，應與 CHMP 達成共識。

(3) 已施打 SARS-CoV-2 疫苗的受試者

A. 當疫苗免疫反應與臨床保護力的關聯性 (ICP) 標準仍未確立時：

- I. 本文建議收納曾參加母株疫苗初次接種臨床試驗的受試者，因為可取得此族群施打母株疫苗初次接種後的中和抗體效價數據，藉以推估變異株疫苗對於變異株病毒的療效。
- II. 若上述方法不可行，則可至少依據年齡、性別和是否具有重要的潛在共病症 (underlying comorbidities) 等因



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

- 素，與參加變異株疫苗前瞻性試驗的受試者進行配對，藉此推估出變異株疫苗受試者於母株疫苗初次接種後的中和抗體效價用於主要分析。
- III. 臨床試驗設計時，應審慎考量母株疫苗初次接種完成與施打變異株疫苗的時間間隔，並且有所依據。
 - IV. 本試驗之主要分析群體，為以血清學檢驗確定未曾感染過 SARS-CoV-2 的族群。應比較在母株疫苗初次接種後再施打母株疫苗，對母株病毒的中和抗體幾何平均效價，與施打變異株疫苗後對變異株病毒的中和抗體幾何平均效價。
 - V. 變異株疫苗與母株疫苗在施打疫苗後的抗體幾何平均效價比值(GMT ratio)的 95%信賴區間下界至少為 0.67。
- B. 當疫苗免疫反應與臨床保護力的關聯性(ICP)已確立時，主要分析應建構於變異株疫苗對變異株病毒的血清保護率(seroprotection rate)。可藉由 95%信賴區間得知血清保護率點估計的精確度(precision)。應就血清保護率信賴區間下界的數值可被接受的範圍，與 CHMP 達成共識。