



## 法規科學諮詢輔導促進國產新冠疫苗開發

財團法人醫藥品查驗中心\*

自去(2020)年起，嚴重特殊傳染性肺炎(以下簡稱 COVID-19)疫情於全球肆虐，全世界與我國均積極投入 COVID-19 疫苗的研發。眾所周知，傳統疫苗的研發，都需要至少經過配方開發與製造管制(包含如抗原選擇、佐劑種類篩選，製程管制開發、檢驗規格與分析方法開發等)、非臨床安全性與有效性動物試驗，與包括 I 期/II 期/III 期的臨床試驗等試驗研究，確認藥品的品質、安全與療效後，才能申請中央衛生主管機關的上市許可與量產使用，需耗時 10 到 15 年之久，且開發風險極高。由於 COVID-19 疫情爆發擴散全球，使得人類健康與社會經濟蒙受巨大損失，如何加快疫苗開發時程，成為開發廠商與法規單位重要的考量。

財團法人醫藥品查驗中心(Center for Drug Evaluation, 以下簡稱 CDE) ，在衛福部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)的支持下，主動提供國內外各學研機構、生技醫藥業者與醫材廠商，在研發各階段所需法規科學諮詢輔導。以下簡述在本次國產 COVID-19 疫苗的研發，法規科學諮詢輔導的價值與成果：

### 1. CMC 之彈性審查與流程

國產 COVID-19 疫苗的開發，選擇已有生產製造經驗之蛋白質次單位疫苗進行，即以 DNA 重組技術平台，生產經部分修飾之 SARS-CoV-2 病毒棘蛋白或次單位，來作為疫苗抗原主要成分。對於國產疫苗開發，其原料藥及成品之製程管控及放行檢驗，CDE 建議在緊急需求採取以下的彈性審查策略：即疫苗產品可先以事關疫苗安全之關鍵測試結果作為放行標準，加速進入下階段之製程與開發，但疫苗特性鑑定檢測可較慢提供，或同步於臨床開發階段進行。基於此原則，化





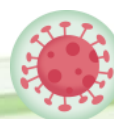
學製造管制之技術性文件於臨床試驗研發階段，可分為：(1)試驗計畫核准前提供、(2)試驗計畫執行前(施打受試者前)提供，以及(3)可與臨床試驗同步執行與提供。例如：無菌測試、內毒素及鑑別(identification)等項目須完成審查後，試驗計畫才能核准；針對試驗項目執行耗時之安全性項目(例如 in vitro adventitious test, in vivo adventitious test, TEM for Retrovirus like particle, species-specific virus test and virus clearance study 等)，最晚須於臨床試驗執行前提供；若該疫苗製造廠有相同或類似平台之生產經驗，執行上述耗時之安全性項目則可與臨床試驗同步執行。為配合上述三階段的執行，審查時採取滾動式審查及彈性流程，共同達到加速疫苗開發的目標。

## 2. 疾病增強風險評估

有別於一般疫苗，COVID-19 疫苗具有一獨特的安全性疑慮--“疾病增強”(disease enhancement)。所謂疾病增強，係指接種疫苗後非但無法產生保護作用，反而造成一旦罹病，疾病程度更加嚴重之現象。在 COVID-19 疫情早期，各國法規單位對於“疾病增強”評估，並未有相關指引可供參考，CDE 的相關審查經驗亦十分有限。依循國際法規單位的共識(例如 International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)於去年 3 月討論 COVID-19 疫苗在首次人體試驗的臨床前資料要求)，CDE 確立了對於 COVID-19 疫苗疾病增強風險，以及運用相同技術平台疫苗安全性資訊的評估策略，於國產 COVID-19 疫苗最初萌芽階段，即輔導廠商進行精準有效率的非臨床試驗規劃。CDE 也隨後於官網發布 COVID-19 候選疫苗之 Q&A，將相關結論供國內疫苗開發廠商參考及依循。

## 3. II 期臨床試驗架構

一般疫苗的 I 期/II 期/III 期臨床試驗，試驗規模與目標大致為：I 期臨床試驗約數十人，主要觀察多個組別接種後反應原性(reactogenicity)和耐受性，並收





集免疫原性(immunogenicity)，初步找出合適劑量進入下一階段臨床試驗；II 期臨床試驗約數百人，測試一到兩個劑量，主要測量免疫原性，探索其可能療效與安全性。III 期臨床試驗通常規模達數千人至萬人，必須在有疫情的環境進行，確認新疫苗減少罹病率的療效與其安全性。整個研發過程中逐漸累積疫苗的安全性資料，I 期/II 期/III 期臨床試驗總合起來的接種人數和觀察時間，是評估疫苗安全性的重要基本條件，WHO 和 USFDA 指引對疫苗上市前安全性資料，要求至少有 3,000 人的累積資料(可跨試驗累積，但須和上市產品同劑量同施打期程)。

自去年 5 月起，國產 COVID-19 疫苗研發在製程開發與臨床前測試階段，考量國內疫情狀況並兼顧法規科學要求等條件下，CDE 與食藥署著手規劃國內現況可行的臨床試驗策略，以利衛福部擬定防疫政策。因台灣在去年一整年並沒有 COVID-19 流行，在國內執行 III 期臨床試驗只能顯示出免疫原性，根本無法確認療效，但是總體人數仍要符合安全性的門檻，因此國產疫苗的 II 期臨床試驗規模超乎一般 II 期規模。以「大規模的 II 期臨床試驗」為主軸，CDE 協助食藥署預估研發時程與規劃國產 COVID-19 疫苗的研發推動措施。而後，CDE 開始對於國內 II 期臨床試驗所應檢附的技術性資料進行細部統整後，食藥署於去年 10 月召開專家會議討論，在會議中 CDE 陳述台灣現況和疫苗安全性等考量因素，專家會議討論後決議，不論國內疫情有無急切疫苗需求，疫苗安全性在緊急使用授權時，應符合國際標準具有 3,000 人以上的該疫苗接種經驗。據此決議，CDE 與食藥署訂定「COVID-19 Vaccine 臨床試驗應檢附之技術性文件 (Phase II)」，提供國產廠商在執行 I 期臨床試驗同時，即可開始規劃 II 期臨床試驗的架構。

\*作者：葉嘉新、吳彥慧、盧青佑、周家瑋、陳玲貴、賴怡君、徐麗娟、劉明勳

